

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

На правах рукописи

Валиева Гульназ Рафитовна

**Совершенствование комплексного подхода к хирургическому лечению
гнойных поражений нижних конечностей при сахарном диабете**

14.01.17 – хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

профессор Ханов В.О.

Уфа - 2016

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Современное состояние проблемы лечения гнойно-воспалительных заболеваний нижних конечностей при сахарном диабете.	12
1.1 Современные представления о гнойно - некротических поражениях нижних конечностей при сахарном диабете.	12
1.2 Современные подходы к консервативной терапии гнойных ран	24
1.2.1. Местные способы лечения осложненных форм синдрома диабетической стопы.	24
1.2.2. Биологические свойства имплантата КОЛЛОСТ и его использование для репарации поврежденных тканей	26
1.3. Роль свободнорадикального окисления в биологических процессах ..	36
1.4. Состояние свободнорадикального окисления при гнойно – некротических осложнениях СДС.....	40
1.5 Методы исследования свободнорадикального окисления	42
Глава 2. Материалы и методы исследования	48
2.1. Материалы исследования гнойных поражений нижних конечностей при сахарном диабете.	48
2.2. Клинико-лабораторные методы исследования больных с гнойными поражениями нижних конечностей при сахарном диабете	58
2.2.1. Бактериологическое исследование из гнойно –некротических очагов поражений нижних конечностей при синдроме диабетической стопы.	58
2.2.2 Материалы и методы исследования свободнорадикального.....	61
окисления	61
2.2.3 Методы исследования свободнорадикального окисления у больных с гнойными поражениями нижних конечностей при сахарном диабете.	61
2.2.4 Клинические исследования	62
2.2.5 Лабораторные методы исследования.....	63
2.2.6 Цитологическое исследование.....	65
2.2.7 Гистоморфологические данные.....	66
2.2.8 Микробиологические методы исследования	67
2.2.8.1 Качественное определение микроорганизмов	67
2.2.8.2 Количественное определение микроорганизмов.....	67
2.2.9 Определение скорости эпителизации	67
2.2.10 Материалы и методы исследования , включающие ангиографию, УЗДС, прациальное давление в капиллярах.....	68
Глава 3.Результаты собственных исследований.....	71
3.1 Клинические данные исследований люминол – зависимой хемилюминесценции крови у здоровых (вылеченных) и у больных с	

гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при СД до лечения.	71
3.2 Наблюдение за показателями хемилюминесценции гомогенатов тканей больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при СДС до лечения	83
3.3 Определение антиокислительной активности гомогенатов тканей гнойо- некротических поражений нижних конечностей до лечения.	84
3.4 Особенности ведения больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при сахарном диабете.	86
.....	86
3.5. Методика лечения больных основной группы с применением коллагенового биоматериала 1 типа «коллост».....	88
3.6 Сравнительная характеристика клинического течения гнойно- некротических поражений нижних конечностей при СДС	91
3.7 Динамика лабораторных показателей анализа крови	97
3.8 Бактериологическая и морфологическая оценка результатов лечения	102
3.9 Сравнительная характеристика динамики заживления ран в исследуемых группах.....	106
3.10 Исследование показателей ЛЗХЛ цельной крови у доноров и у больных с гнойными поражениями нижних конечностей при сахарном диабете после лечения	109
3.11 Исследование показателей хемилюминесценции и определение антиокислительной активности гомогенатов тканей гнойно-некротических поражений нижних конечностей после лечения	112
3.12 Исследование показателей гисто – морфологических изменений в динамике.	113
Глава 4. Оценка результатов использования разработанного комплекса ведения больных СДС.	115
4.1 Оценка ближайших результатов лечения.....	115
4.2. Оценка отдаленных результатов лечения.....	116
Обсуждение полученных результатов.	119
ВЫВОДЫ	124
Практические рекомендации	125
Список сокращений	127
Список литературы	128

Введение

Актуальность проблемы

В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом, который уже оспаривает 3 –е место после сердечно – сосудистых и онкологических заболеваний (Бенсман В.М., 2015). Количество больных приближается к 3%, а в старшей возрастной группе – к 7-9 % по отношению ко всему населению Земли. Согласно содержанию International Consensus on the Diabetic Foot, более 120 миллионов человек в мире страдает сахарным диабетом. Количество больных на 01.01.2015 в мире официально зарегистрировано 366 000 000 сахарным диабетом (по данным ВОЗ). В РФ на 01.01.2015 согласно гос.регистра – 3 549 203 больных: СД 1 тип – 314 159, СД 2 типа- 3 235 044. В 85% случаев при СДС развиваются трофические язвы. Распространенность СДС среди больных сахарным диабетом достигает до 25%, а у 15-20 из них рано или поздно развиваются язвенно–некротические осложнения, требующие хирургического лечения и часто приводящие к ампутациям (Бенсман В.М., 2015; Тимербулатов В.М., 2010; Нартайлаков М.А., 2014; Мельситов В.А., 2014; Дедов И.И., Шестакова М.В., 2015; Дедов И.И. и др., 2011; Аскеров Н.Г., 2015).

Среди всех нетравматических ампутаций нижних конечностей, до 60% приходится на больных сахарным диабетом. Несмотря на очевидные успехи в лечении осложненного СДС, процент высоких ампутаций остается по-прежнему высоким (Брискин Б.С. и др., 2009; Тимербулатов В.М., 2010; Пасхалова Ю.С., 2011; Барташевич Е.В., 2010; Rodrigues V.T. et al., 2016; Remington A.C. et al., 2016; Fauzi A.A. et al., 2016; Parsa H., Samani S., 2015; Melo M. et al., 2015; Chen

Ү.Т. et al., 2015; Габриэлян Л.Р. и др., 2015; Галимзянов Ф.В. и др., 2015; Исмаилов С.И. и др., 2015; Капшитарь А.В., 2015).

С ампутационным лечением связано значительная часть послеоперационной летальности, которая колеблется от 6 – до 22% (Галстян Г.Р. и др., 2015). Так, после ампутаций на уровне бедра умирает 10 – 40%, а на уровне голени – 5 – 20% оперированных больных. В течение 3-х лет после высоких ампутаций умирает от 40 до 57% , а к 5 годам – 50 – 75% пациентов. Гнойно-некротическое поражение нижних конечностей при СДС занимают одно из ведущих мест среди хирургических болезней (Rydén L. et al., 2013; Garcia Herrera A.I., 2015; Inzucchi S.E. et al., 2015). Это связано с длительным течением заболевания, высоким процентом ампутаций, высокой степенью инвалидизации и летальности, большими экономическими затратами на лечение. Таким больным необходимо проведение оперативного вмешательства при сахарном диабете для сохранения функции и заживления ран.

Актуальность проблемы определяется и тем, что в настоящее время происходит увеличение числа больных с сахарным диабетом, склонных к образованию длительно незаживающих ран (Бенсман В.М., 2015; Митиш В.А. и др., 2013; Дедов И.И., 2015; Тимербулатов В.М., 2010). К этой категории относятся больные, у которых низкая общая иммунорезистентность, наличие нейроишемии, макроангиопатии, микроангиопатии, а также сопутствующие заболевания как ожирение, анемия любого происхождения, алиментарная дистрофия, хроническая артериальная и венозная недостаточность и т.п.

Сахарный диабет, извращает углеводный, жировой, белковый обмен, тем самым, запускает метаболические, сосудистые, нейропатические и остеоартропатические механизмы, которые приводят к развитию диабетической стопы (Грачева Т.В., 2010; Дибиров М.Д., 2014; Корейба, К.А., 2015). Изменяя патофизиологию и осмолярность внутренней среды, гипергликемия ведет к структурной патологии сосудистой, нервной, иммунной систем. Как следствие,

при сахарном диабете может нарушиться биомеханика, а затем и анатомия опорно-двигательного аппарата.

Данной проблеме посвящены научные данные многих ученых, обсуждаемые на самых ведущих международных, всесоюзных и республиканских конференциях хирургического профиля, проводимых в последние годы (Аметов А.С., 2013; Иванов В.В. и др., 2013; Аметов А.С., 2014; Лебедева А.Н. и др., 2013; Фархутдинова Л.М., 2013; Митиш В.А. и др., 2013; Вёрткин А.Л., 2015; Gök Ü. et al., 2016; Haji Zaine N. et al., 2016; Elraiyah T. et al., 2016).

Для местного лечения обширных и длительно незаживающих ран разработаны множество методов и раневых покрытий. Тем не менее, большое их разнообразие свидетельствует о том, что совершенного метода лечения обширных и длительно незаживающих ран при сахарном диабете в настоящее время не существует, а это и определяет актуальность поиска новых методов лечения (Рисман Б.В. и др., 2011; Игнатович И.Н. и др., 2011; Павлов Ю.И., 2012; Алексеева Е.А., 2011; Даниленко С.Ю. и др., 2012; Осинцев Е.Ю. и др., 2012; Храмин В.Н., 2011; Штильман М.Ю. и др., 2012; Войнов А.В. и др., 2012; Аникин А.И. и др., 2012; Elraiyah T. et al., 2016; WangZ. Et al., 2016; Baba M. et al., 2015; Faglia E. et al., 2016; Parsa H., Samani S., 2015).

Выше изложенное, во многом определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель работы

Улучшить результаты хирургического лечения больным с синдромом диабетической стопы путем включения в комплекс местного лечения дифференцированного выбора применения биоматериалов.

Задачи исследования:

1. По материалам Клиники Башкирского государственного медицинского университета, поликлиники г. Уфы изучить структуру и частоту встречаемости

обширных и длительно незаживающих гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете в стационарах и в амбулаторной сети.

2. Проанализировать результаты клинического применения коллагенового биоматериала «коллост» для лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете.

3. Разработать способ лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей на основании изучения свободно радикального окисления в ране и дифференцированный выбор использования методов озонотерапии.

4. Оценить динамику раневого процесса по клиническим и морфологическим данным при использовании коллагенового биоматериала «коллост» для лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете.

5. Изучить результаты клинического применения предложенных методов местного лечения синдрома диабетической стопы.

Научная новизна

Разработан способ дифференцированного подхода лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей с применением коллагенового биоматериала «Коллост» с последующим проведением дифференцированного выбора озонотерапии по клиническим результатам данных хемилюминесценции. Полученные результаты спонтанного свечения (СпС) СПХЛ цельной крови наблюдались в пределах от 0,96 до 1,96 отн. ед., Следовательно, при показателях ниже 0,96 отн.ед проводилась озонотерапия, а при показателях свыше 1,96 отн.ед., озонотерапия не проводилась. (заявка № 2015147578 с приоритетом от 05.11.2015 г. Патент РФ на способ лечения хронических ран нижних конечностей при синдроме диабетической стопы).

Установлена эффективность комплексного использования коллагенового биоматериала «коллост» в лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете. Изучено исходное состояние больного,

наличие основной и сопутствующей патологии, микробная обсемененность и кислотность раневого отделяемого, влияние на динамику заживления ран, а также местного иммунного статуса. Влияние процесса регенерации коллагенового материала – «коллост» для улучшения результатов течения гнойно-некротических ран при сахарном диабете.

Изучены, что антиокислительная активность в гнойных ранах ниже, а интенсивность свободнорадикального окисления выше, нежели в здоровых тканях. В процессе лечения с помощью биоматериала «коллост» у одних больных в одни и те же сроки отмечались выраженные положительные результаты, а у других заживление ран было мало выражено. В дальнейшем нами было проведено определение свободных радикалов методом хемилюминесценции, с последующим определением антиокислительной активности. Следовательно, по данным показателей хемилюминесценции определяется необходимость проведения озонотерапии. Полученные результаты спонтанного свечения (СпС) СПХЛ цельной крови наблюдались в пределах от 0,96 до 1,96 отн. ед., Следовательно, при показателях ниже 0,96 отн.ед проводилась озонотерапия, а при показателях свыше 1,96 отн.ед., озонотерапия не проводилась.

Доказана клиническая эффективность применения коллагенового биоматериала «Коллост» в лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей, которая способствует ускорению стимуляции репаративных процессов в ране, сокращению сроков заживления с $7,5 \pm 0,9$ до $5,6 \pm 0,15$ суток, и снижению сроков нетрудоспособности 23.5 ± 0.16 суток.

Показано, что при гнойно-некротических поражениях нижних конечностей при СДС свободнорадикальные процессы, имеют прямую связь с развитием патологического процесса и пропорционально меняются при проведении комплексной патогенетической терапии. Применение методов хемилюминесценции в исследованиях свободнорадикального окисления

совместно с традиционными клинико-лабораторными анализами играет большое диагностическое и прогностическое значение.

Практическая значимость

В работе использованы методы исследования хемилюминесценции крови и раневого отделяемого, позволяющие оценить состояние раневого процесса и контролировать лечение. Доказано практичность применения для лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете коллагенового биоматериала «коллост», обладающего стимулирующим и регенерирующим действием. Целесообразно внедрить полученные материалы в хирургическую практику, которые позволят значительно улучшить результаты лечения больных с гнойной хирургической инфекцией. Использование метода местного лечения гнойных поражений нижних конечностей при сахарном диабете с применения биоматериала «коллост» не вызывает осложнений, что дает возможность его применения в условиях поликлиники.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В гнойной ране ускоряются процессы свободнорадикального окисления и снижается антиокислительная активность, что влияет на процессы регенерации и репарации в тканях.

2. Повышенные показатели хемилюминесценции крови у больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей говорит о повышенной активности свободнорадикальных процессов. Снижение показателей

хемилюминесценции крови и клинические особенности заболевания указывают на наличие длительного хронического воспалительного процесса.

3. Среди изученных биоматериалов коллагенового типа наибольшим стимулирующим и регенерирующим эффектом обладает биоматериал «коллост».

4. Использование биоматериала «коллост» в комплексном лечении гнойных поражений нижних конечностей при сахарном диабете, наряду с контролем состояния свободнорадикального окисления с применением методов исследования хемилюминесценции, озонотерапии улучшает результаты лечения больных.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены на Международной научно-практической конференции «Хирургическая обработка ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых» (Москва, 2014), на 79–ой Всероссийской научно – практической конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2014), на Международной научно-практической конференции «Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых» (Сочи, 2015), на VII-ой Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения, профилактики СДС», (22-23 октября 2015, Казань), на заседании Ассоциации хирургов Республики Башкортостан (Уфа, 2015), обсуждены на совместном заседании кафедр хирургического профиля БГМУ (Уфа, 2016), на Международной научно-практической конференции «Реконструктивные и пластические операции в хирургии ран у детей и взрослых» НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии (16-17 мая 2016, Москва).

Публикации и изобретения. Диссертация отражена в 17 работах, которые напечатаны и опубликованы в местной и центральной печати (Подана заявка № 2015147578 с приоритетом от 05.11.2015 г. на патент РФ Способ лечения хронических ран нижних конечностей при синдроме диабетической стопы).

Положительные результаты, полученные в ходе исследования были применены в отделениях Клиники башкирского государственного медицинского университета, специализированного клинико-диагностического центра Клиники Башкирского государственного медицинского университета.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 241 литературного источника, в том числе 97 зарубежных авторов. Материала исследования изложены на 160 страницах печатного текста, иллюстрирована 13 таблицами, 31 рисунком.

ГЛАВА 1. Современное состояние проблемы лечения гнойно-воспалительных заболеваний нижних конечностей при сахарном диабете

1.1 Современные представления о гнойно-некротических поражениях нижних конечностей при сахарном диабете

Рост числа гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете, характер генерализации инфекции, а также наличие различного генеза токсико-аллергических реакций, неудовлетворительные результаты лечения больных с данной патологией, говорят о наличии нерешенных вопросов гнойной инфекции в хирургии, приобретаемые все большую социально-экономическую значимость в пределах страны [109, 8, 100, 29, 58, 39, 86, 151]. Гнойные осложнения при СДС составляют 35-40 % среди всех госпитализируемых в хирургические отделения больных, а частота развития послеоперационных осложнений достигает в среднем 20-30 % [102, 144, 125, 38, 59, 211, 146, 171, 67, 152].

Что позволяет разработать новые методы лечения, основанных на последних достижениях современной медицинской науки [76, 111, 59, 15, 67, 71, 90, 115, 154, 159].

Значительное число больных с гнойными поражениями нижних конечностей при сахарном диабете, и часто неудовлетворительные результаты их лечения определяют актуальность проблемы. Это связано с длительным течением

заболевания, высоким процентом ампутаций, высокой степенью инвалидизации и летальности, большими экономическими затратами на лечение. Таким больным необходимо проведение оперативного вмешательства при сахарном диабете для сохранения функции и заживления ран [15, 93, 100, 29, 105, 104, 14, 140, 91, 123, 89, 87, 58]. Актуальность проблемы определяется и тем, что в настоящее время происходит увеличение числа больных с сахарным диабетом, склонных к образованию длительно незаживающих ран [165, 148, 149, 227, 121, 158, 159]. К этой категории относятся больные, у которых низкая общая иммунорезистентность, наличие нейроишемии, макроангиопатии, микроангиопатии, а также сопутствующие заболевания как ожирение, анемия любого происхождения, алиментарная дистрофия, хроническая артериальная и венозная недостаточность и т.п. Увеличение количества таких больных обусловлено:

- смещением возрастной структуры населения в сторону пожилого возраста,
- общим снижением резистентности в человеческой популяции в связи с социальными изменениями (смена режима питания, хронический стресс, массовые миграции и т.д.),
- общим снижением резистентности в человеческой популяции в связи с биологическими причинами (снижение эффективности существующих антибиотиков, применение иммуносупрессантов в трансплантологии, успешное лечение ряда онкологических и гематологических заболеваний).

Сахарный диабет, извращает углеводный, жировой, белковый обмен, тем самым, запускает метаболические, сосудистые, нейропатические и остеоартропатические механизмы, которые приводят к развитию диабетической стопы [37, 103, 41, 77, 64, 166]. Изменяя патофизиологию и осмолярность внутренней среды, гипергликемия ведет к структурной патологии сосудистой, нервной, иммунной систем. Как следствие, при сахарном диабете может нарушиться биомеханика, а затем и анатомия опорно-двигательного аппарата.

По структуре организации и оказания хирургической помощи населению при сахарном диабете следует отнести рост количества больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей. По данным многих авторов заболеваемость гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при СДС среди трудоспособного возраста растет и причем составляет $\frac{3}{4}$ из них [139, 18, 167]. В основном гнойно-некротические осложнения развиваются у 15 - 40 % больных сахарным диабетом, требующие хирургического лечения и часто приводящие к ампутациям [218, 156, 182, 225, 18, 213, 234, 228, 232]. Обнадешивающие результаты хирургического лечения осложненных форм СДС представлены в трудах В.М. Бенсмана и соавт. (2010, 2015), Б.С. Брискина и соавт. (2009). В них показано возможность уменьшения числа высоких ампутаций до 27,8- 16,3% при сохранении опороспособной стопы у 58,2 – 77,9% оперированных больных. При этом наблюдается снижение послеоперационной летальности до 4,1 – 8,5% , а среди ампутированных возрастает количество больных с сохраненным коленным суставом [18, 169].

Несмотря на несомненные успехи отдельных современных специализированных клиник и центров, в большинстве лечебных учреждений, ампутацию бедра выполняют у 31,1%, а голени – у 6,25 больных. Полностью сохранить стопу удается только в 18,5% случаев, а после малых ампутаций, стопа сохраняет опороспособность у 43,8% оперированных больных. Причиной тому служат осложнения в виде некрозов у 30% и нагноений у 20- 32% оперированных больных, при летальности от 6 до 22% [18, 190, 168, 170, 229, 179, 176, 231]. При изучении отдаленных результатов лечения, частично, или полностью сохраненную стопу можно увидеть только у 35- 47% выписанных больных [17, 21].

Основными причинами, определяющими начало развития, особенности течения, исхода заболеваний, связанных с инфекцией в хирургии, являются: состояние иммунитета, количество, антигенность, вирулентность, лекарственная устойчивость и другие биологические свойства микробов, проникающих в организм человека, анатомо-физиологические особенности очага внедрения

микрофлоры, степень аллергизации больного, а также длительность течения заболевания и др. [119, 21, 229, 179, 176, 231].

При сахарном диабете, язвенные дефекты, возникающие на нижних конечностях носят хронический характер, но течение их соответствует по фазам течения раневого процесса. До последнего времени применяли наиболее распространенную классификацию ран М.И. Кузина и Б.М. Костюченок (1990) [179, 176, 231].

Предлагаемая классификация, по мнению Б.И. Костюченок и В.А. Карлова, наиболее точно отражает основные этапы течения раневого процесса, самые существенные его особенности, определяет строгую патогенетическую направленность лечения соответственно определенной фазе заживления. Это делает ее применение оправданным с клинической точки зрения [17, 128, 34, 85, 173].

При синдроме диабетической стопы (СДС) хронический процесс течения ран имеет свои особенности, к которому следует отнести патологическое состояние стоп больного сахарным диабетом (СД), которое возникает на фоне поражения периферических нервов, сосудов, кожи и мягких тканей, костей и суставов, и создающее условия для формирования острых и хронических язв, костно-суставных поражений и гнойно-некротических процессов [98, 43, 74, 143, 56, 95, 193, 204, 217, 106].

А также имеет зависимость и взаимосвязь сложных метаболических нарушений в тканях нижних конечностей и стопы, обусловленных патогенетическими особенностями сахарного диабета с особенностями течения хронических ран.

В основу классификации, предложенной Diabetic Foot Study Group и утвержденной Консенсусом по диабетической стопе 2011 г., положены представления о патогенезе раневого дефекта стопы при СД.

Поводом для выделения этой категории ран послужили исследования, которые показали нарушение течения классических фаз раневого процесса у этой категории больных. А также, по сей день, используется известная классификация по глубине язвенного дефекта поражения осложненных форм синдрома диабетической стопы (классификация Вагнер (Wagner, 1999)).

Согласно ей выделяют следующие клинические формы СДС:

А. По форме:

1. Нейропатическая стопа.
2. Ишемическая стопа.
3. Нейроишемическая стопа.

Б. По распространенности поражения:

1. степень - отсутствуют изменения на кожных покровах и костные деформации.
2. степень - поверхностная язва без проникновения в глубокие слои.
3. степень - поверхностная язва с поражением сухожилия, кости, суставных связок.
4. степень - воспаление сухожильного влагалища, остеомиелиты и глубокие абсцессы.
5. степень - гангрена пальцев или всей стопы.
6. степень - гангрена всей ноги.

В. По локализации и характеру поражения:

Правая, левая стопа, поражение обеих стоп. Поверхность — тыльная, подошвенная и одновременно та и другая. Область стопы - пальцы, плюсна, предплюсна, суставы, стопа в целом.

Пальцы. Панариции: кожный, ногтевой (паронихия, подногтевой панариций), подкожный, сухожильный (гнойный тендовагинит, подошвенный и тыльный

гнойный теносиновит), костный, суставной, костно-суставной. Язва: поверхностная, перфорирующая. Акральный некроз пальца. Пандактилит: гангрена - сухая, влажная. Стопа. Абсцессы: кожный; мозольный.

Флегмоны: эпифасциальная подошвенной и тыльной поверхности; межпальцевая; субапоневротическая подошвенной поверхности и тыла стопы; латерального подошвенного пространства; медиального подошвенного пространства; срединного подошвенного пространства; Язва стопы: поверхностная, перфорирующая; Гангрена стопы: сухая, влажная; панфлегмона.

По мере накопления опыта и с учетом разновидности гнойных заболеваний Ahrenholz предложена классификация, которая различает уровни поражения мягкотканых образований и получила поддержку не только в зарубежной литературе, но и в нашей стране [65, 84, 95, 98, 106, 110, 112, 116, 137, 174].

В настоящее время данная классификация адаптирована для гнойно-некротических осложнений при СДС и учитывает основные варианты местных проявлений. При этом нами учтена и классификация, касающаяся флегмоны нижних конечностей [21], так как флегмона является наиболее распространенным клиническим местным проявлением гнойных осложнений СДС, требующих дифференцированных подходов к хирургическому лечению.

Классификация Техасского университета основана на оценке глубины язвенного дефекта (степень), степени его инфицирования, наличия и степени выраженности снижения кровотока (стадия) [17].

		степень		
0		I	II	III
A	Пре-или острия язвенные поражения на стадии полной	Поверхностные раны без вовлечения сухожилий. капсулы суставов	Раны, захватывающие сухожилия суставов капсулы суставов	Раны с вовлечением костей или суставов

	пителлизации	ли костей		
В	До или остъязвенные поражения на стадии полной пителлизации с признаками инфицирования	Поверхностные раны без вовлечения сухожилий, капсулы суставов или костей с признаками инфицирования	Раны, захватывающие сухожилия суставов капсулы суставов с признаками инфицирования	Раны с вовлечением костей или суставов признаками инфицирования
С	Пре- или остъязвенные поражения на стадии полной пителлизации на фоне ишемии конечности	Поверхностные раны без вовлечения сухожилий, капсулы суставов или костей на фоне ишемии конечности	Раны, захватывающие сухожилия суставов капсулы суставов на фоне ишемии конечности, на фоне ишемии конечности	Раны с вовлечением костей или суставов на фоне ишемии конечности
Д	Пре- или остъязвенные поражения на стадии полной пителлизации на фоне ишемии конечности с признаками инфицирования	Поверхностные раны без вовлечения сухожилий, капсулы суставов или костей на фоне ишемии конечности с признаками инфицирования	Раны, захватывающие сухожилия суставов капсулы суставов с признаками инфицирования	Раны с вовлечением костей или суставов на фоне ишемии конечности с признаками инфицирования

Классификация PEDIS (Perfusion, Extent, Depth, Infection. Sensation), предложенная в 2003 г. и пересмотренная в 2011 учитывает не только глубину поражения мягких тканей (как было при использовании ранее разработанных классификаций), но и состояние периферического кровотока, иннервации, тяжесть инфекционного процесса. Данная классификация более удобна в использовании и носит подробную информацию для врачей различных специальностей, занимающихся лечением пациента с СДС на разных этапах (хирургический и эндокринологический стационар, поликлиника).

Классификация WIfI (Wound, Ischemia, foot Infection), (представленная в таблице) учитывает глубину раны, состояние периферического кровоснабжения и выраженность инфекционного процесса [3,17,21,34,67].

Классификация WIfI. Ишемия/перфузия

степень	ЛПИ	САД в артериях, мм.рт.ст.	Пальцевое давление TcPO
0	≥ 0.80	>100	≥ 60
1	0.60-0.79	70-100	40-59
2	0.40-0.59	50-70	30-39
3	≤ 0.39	<50	<30

Классификация WIfI. Инфекция

Степень выраженности	Клинические признаки инфекции
0 (инфекция нет)	Нет симптомов и признаков инфекции
1 (легкая)	Отмечаются минимум 2 из перечисленных признаков: местный отек или инфильтрация; эритема 0.5—2 см вокруг язвы; болезненное напряжение или болезненность; локальная гипертермия; гнойное отделяемое
2(средней тяжести)	Локальная инфекция с гиперемией > 2 см или с вовлечением более глубоких, чем кожа и подкожная клетчатка, структур (абсцесс, остеомиелит, септический артрит, фасциит). Отсутствие системных признаков воспаления
3 (тяжелая)	Местная инфекция с признаками системного воспаления (2 и более из перечисленных признаков); температура тела > 38 или < 36 °C; частота сердечных сокращений > 90 уд/мин; частота дыхательных движений > 20 в минуту или PaCO ₂ < 32 мм рт.ст; лейкоцитоз > 12000 или < 4000 или 10 % юных форм

За последние годы накоплен огромный материал по патофизиологии раневого процесса. Так, было обнаружено фенотипическое изменение клеток краевой зоны хронических ран, выражающееся в их ареактивности к действию цитокинов и факторов роста, а также снижение их митотической активности. Экссудат, вырабатываемый измененными стареющими клетками, подавляет

деление и функциональную активность кератиноцитов и фибробластов и содержит металлопротеазы, разрушающие экстрацеллюлярный матрикс. Фибробласты полученные из хронических ран являются стареющими, которые отличаются низкой пролиферативной активностью и не интактны к действию цитокинов, включая тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста $\beta 1$.

Наличие клеточного детрита, некротических тканей и бактериальных токсинов ведет к пролонгации воспаления и повышенной выработке цитокинов макрофагами и нейтрофилами, результатом чего является активация макрофагов и фибробластов. В конечном итоге, последние вырабатывают избыточное количество матриксных металлопротеаз (ММП). Многочисленные исследования [136, 147, 156, 163, 175, 177, 194, 196, 215, 224] показали, что в отличие от острых ран в экссудате хронических ран концентрация протеаз чрезвычайно высока. Матриксные металлопротеазы представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз. ММП -1, -8, -13 и -18 (коллагеназы) высокоспецифичны и расщепляют тройную спираль волокон коллагена, вызывая его денатурацию, после чего коллаген становится уязвимым для действия других протеаз, в частности желатиназ (ММП-2 и ММП-9).

Таким образом, комплексное действие протеаз приводит к полному разрушению коллагена, экстрацеллюлярного матрикса и эндогенных факторов роста.

Правильная регуляция протеолитической активности ферментов является необходимым компонентом нормального заживления ран, так как любой дисбаланс в системе регуляции может вести к формированию длительно незаживающей раны. Патологически повышенная концентрация протеаз нарушает баланс в сторону преобладания деструктивных процессов, поддерживая рану в фазе воспаления. Высокая протеолитическая активность ферментов в ране приводит к инактивации важных факторов роста, способствующих ее заживлению. Исследования [147, 153, 172, 180, 188, 194, 201, 233, 224] подтвердили, что в хронических ранах катаболические процессы преобладают над анаболическими.

Так, было показано, что пролиферация клеток кожи в культуре ингибируется при добавлении экссудата хронических ран, а экссудат из острых ран, напротив, стимулирует клеточную пролиферацию.

Патогенез развития синдрома диабетической стопы сложен: с учетом возрастных изменений в его основе лежат полинейропатия, ангиопатия, остеоартропатия, ведущие к развитию тяжелых гнойно-некротических процессов.

Ведущая роль в патогенезе СДС отводится нейропатии и сосудистому компоненту. Инфекция, так же является важным фактором. Таким образом, нейропатия в сочетании с деформацией стоп, гиперкератозом, травмой является основной для развития СДС. На долю нейропатической формы СДС приходится 60-70% случаев [30,35,41,44, 102,117, 157, 181,182].

Диабетическая нейропатия — занимает ведущее место, как осложнение СД, связанное с нарушением функций нервной системы, включает в себя периферическую (сенсорную, моторную) и автономную (вегетативную) нейропатию.

1. Автономная нейропатия вызывает уменьшение потоотделения, что приводит к сухости кожи, образованию мозолей и трещин, легкой травматизации тканей стопы. Кроме того, за счет так называемой аутосимпатэктомии, следствием которой является обызвествление меди артерий (склероз Менкенберга) чаще голени и стопы, происходит повышение кровотока в микроциркуляторном русле, что вызывает резорбцию костной ткани и остеопороз, на фоне которого развивается диабетическая остеоартропатия с формированием точек повышенного давления на стопе.

2. Периферическая нейропатия имеет два основных механизма, приводящих к изъязвлению на стопе. Первый — это снижение чувствительности стоп (сенсорная нейропатия), и как следствие безболевые травмы и второй (моторная нейропатия), характеризующийся атрофией мелких мышц стопы с формированием

специфических деформаций с образованием точек повышенного давления. Постоянное давление на эти области приводит к воспалительному аутолизу мягких тканей и формированию язвы. Это и есть одна из причин наиболее частого расположения язв именно в области проекции головок плюсневых костей [32, 39, 86, 107, 109, 145, 155, 183].

Наиболее тяжело протекают некротические процессы стопы на фоне ишемии конечности. Поражение крупных сосудов у больных диабетом встречается в виде атеросклероза (бляшки на интимае), кальцифицирующего склероза Менкенберга, диффузного фиброза интимы [2,7,23,29,72,100,105,109, 122, 185].

Атеросклеротическое поражение артерий при сахарном диабете развиваются в более раннем возрасте, чем при его отсутствии. Эти формы поражения носят мультисегментарный характер и встречаются в коронарных, мозговых, почечных артериях и артериях верхних и нижних конечностей. Особенностью атеросклероза при диабете является относительно частое поражение артерий среднего и мелкого калибра. Поражения артерий дистальнее подколенной артерии на фоне диабета наблюдаются у 66% больных с гангреной пальцев и стопы, а без диабета аналогичные изменения имеются только у 17% [23,29, 100, 105, 216, 122,162,166, 164,195,198,205,209,222, 230, 227,235, 237, 241].

Важным фактором, вызывающим различные нарушения тканевого метаболизма при диабете, является изменение микроциркуляции как следствие диабетической микроангиопатии. Гистологически имеет место изменение сосудов микроциркуляторного русла при диабете более чем у 90% больных. Оно характеризуется изменением диаметра сосудов, внутрисосудистой агрегацией эритроцитов, микроаневризмами.

Патология периферических сосудов является одним из определяющих факторов, влияющих на заживление язвенных дефектов стоп. У пациентов, страдающих СД, КИК встречается, как минимум в пять раз чаще, чем у лиц без СД. В большинстве

случаев, методом первичного выбора является реконструктивная сосудистая хирургия. Преимуществом обладает реконструктивная операция, нежели ампутация конечности [17, 18, 29, 41, 65, 93, 100, 104, 139, 148, 149, 150, 186]. Основная роль в развитии КИК принадлежит макроангиопатии (облитерирующему атеросклерозу артерий нижних конечностей), а не микроангиопатии, в связи, с чем основным методом лечения остается реконструктивная хирургия.

Время заживления язвенного дефекта, по мнению исследовательской группы Zimny S. et al., в большей степени зависит от этиологии язвы, а не от ее изначального размера. Так, авторами было показано, что среднее время заживления нейропатической язвы составляет 77,7 дней (95% CI 62—93), в то время как для нейроишемического язвенного дефекта цифры на порядок выше и в среднем составляют 123,4 дня (95% CI 101—145). Время эпителизации язвы у пациентов с выраженной ишемией конечностей еще больше и в среднем составляет 133 дня (95% CI 116—149), при этом язвенный дефект не заживает у 3 пациентов из 8 [208, 214, 187].

Полноценная эпителизация язвенных дефектов возможна лишь при достаточном уровне артериального кровоснабжения [228, 234, 232]. Результаты исследования Kalani et al. показывают, что TcPO₂ является хорошим прогностическим фактором заживления язв у больных СД. Заживление язвенного дефекта при TcPO₂ ≤ 25 мм.рт.ст. мало вероятно.

1.2 Современные подходы к консервативной терапии гнойных ран

1.2.1. Местные способы лечения осложненных форм синдрома диабетической стопы

Главным способом лечения СДС является коррекция углеводного обмена, которая достигается сахароснижающей терапией. При наличии инфекционных осложнений, ишемических поражений и гипергликемии требуется обязательный перевод больных на инсулинотерапию. Так, гипергликемия, превышающая 10 ммоль/л, не только препятствует заживлению раны, но и усугубляет иммуносупрессию [149].

Залогом положительного исхода лечения, вне зависимости от применяемых методик, технологий и местных средств терапии, является разгрузка зоны поражения. Любая рана, этиологической составляющей которой является давление, нуждается в разгрузке. Данная аксиома касается любых ран в области подошвы и в первую очередь нейропатических язвенных дефектов у больных СД.

Несколько лет назад была сформулирована теория обработки основания раны «Wound Bed Preparation» [17, 21, 189].

«Wound Bed Preparation» - стратегия обработки основания раны с целью перевода хронической раны в острую и удаления как некротического компонента, состоящего из некротической ткани, так и фенотипически измененных клеток края и основания раны и продуцируемого ими экссудата. В основу теории были положены исследования клеточных линий из краев хронических ран. Именно обработка дна раны способствует переводу хронической раны в состояние острой и лежит в основе активации эндогенных процессов регенерации тканей. Необходимость подобной агрессивной обработки имеет следующие причины:

Положительным подходом в местной терапии ран можно считать использование вакуумной терапии. В основе данной методики лежит применение специальных губчатых повязок и вакуумного генератора, что позволяет создать отрицательное давление в ране, следствием чего является удаление избытка экссудата, уменьшение бактериальной обсеменности раны и стимуляция роста грануляционной ткани и эпителия [161, 191].

Приоритет в выборе следует отдавать антисептикам с умеренными или не выраженными цитотоксичными свойствами: хлоргексидин 0,02-0,05%, мирамистин, октенисепт, лавасепт, раствор йодповидона 1%. Также следует учитывать, что местно могут использоваться только те антибиотики, которые не применяются системно и на период не более 2 недель.

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость использования перевязочных материалов для лечения хронических ран. Полноценная и скорая эпителизация хронических ран во многом определяется грамотным применением современных перевязочных материалов.

Современные перевязочные материалы должны отвечать следующим требованиям (по Wanter с изменениями) [43, 74, 116, 192]:

Атравматичность, обеспечение влажного заживления ран, препятствие вторичному инфицированию раны, обеспечение адекватного дренажа, создание идеального микроклимата для заживления раны (газообмен, термообмен, возможность анатомического моделирования, гипоаллергентность, экономическая эффективность.

Важным моментом ведения ран является смена перевязочного материала должна быть безболезненной и атравматичной для растущего эпителия, грануляций и интактной кожи по краю раны. Современный перевязочный материал должен обладать высокой абсорбирующей способностью в сочетании с предотвращением избыточной мацерации краев раны. Кроме того, важно

обеспечение адекватного газо- и термообмена для раны, а также предотвращение вторичного инфицирования раны.

Учитывая этапность развития средств местной терапии ран, в настоящее время принято считать, что на сегодняшний день в основе лежит теория влажного заживления ран, которая и по сей день является фундаментом для разработки всех применяющихся современных перевязочных материалов.

Повязки, используемые в фазу экссудации: альгинаты, полиуретановые губчатые повязки, повязки с серебром, повязки с активированным углем.

В фазе экссудации к повязкам предъявляются следующие требования:

Удаление бактерий, токсинов, некротических тканей, поддерживающих местное воспаление, поддержание оптимальной микросреды в ране, защита раны от механических воздействий.

В фазу пролиферации и эпителизации целесообразно использовать следующие типы повязок: полиуретановые губчатые повязки, гидроколлоиды, гидрогели, альгинаты, коллагенсодержащие материалы. Применяя указанные группы перевязочных материалов, мы преследуем следующие цели: поддержание оптимальной микросреды в ране, защита от механических воздействий (давление, трение), профилактика вторичного инфицирования, атравматичность, максимально редкая смена повязки.

1.2.2. Биологические свойства имплантата КОЛЛОСТ и его использование для репарации поврежденных тканей

Заживление раны - процесс замещения организмом разрушенной ткани живой тканью, включающий два компонента - регенерацию и репарацию. При регенерации, специализированные ткани замещаются пролиферацией

окружающими неповрежденными специализированными клетками. При репарации, поврежденная ткань замещается грануляционной тканью, которая созревая, формирует рубцовую ткань (Walter, Israel 1987). Обычно заживление острой раны протекает при нормальных физиологических состояниях организма, но могут наблюдаться условия, когда основная болезнь или микробная инвазия служит препятствием процессу заживления, что приводит к формированию хронической раны. Примером длительно незаживающих ран могут служить кожные язвы при сахарном диабете и при нарушении оттока крови по венам.

У больных сахарным диабетом целесообразно применять препараты, стимулирующие репаративные процессы в ране, тем самым способствующие росту грануляции и ускорению эпителизации. По данным многих авторов считается обоснованным применение белковых и белково-полисахаридных композиционных биологических имплантатов.

При рассмотрении огромного объема материалов по использованию пластических материалов и биополимеров, были сформированы две основные концепции вида материала. Первая концепция, - имплантат по форме, структуре, физическим свойствам и функциональным требованиям должен напоминать ткань, которую замещает. Должна отмечаться минимальная реакция ткани на имплантацию, приводящая к формированию в конечном итоге тончайшей, васкулярной соединительнотканной капсулы, удерживающей материал на месте.

Вторая концепция - это когда имплантат, адекватно введенный и направленный, имеет достаточный потенциал, чтобы заместиться собственной окружающей тканью. Имплантированный материал, обеспечивает временную структуру (матрицу) для врастания внутрь клеток и капилляров, и способствует восстановлению формы и размера оригинальной ткани.

В последние годы создан целый ряд активных препаратов для локального лечения ран. Хирурги отказались от использования универсального перевязочного

средства, считая, что лечебная тактика должна определяться фазой раневого процесса. Классическая перевязка «от влажного к сухому» уступила место «влажным» покрытиям для ран, потому что именно «влажные» покрытия обеспечивают миграцию клеток, диффузию регуляторных молекул и нормальную работу протеолитических ферментов.

Идея относительно влажного заживления была разработана еще в 1962 году, когда George D. Winter обнаружил, что эпителизация раневого процесса происходит в два раза быстрее во влажной окружающей среде, чем под струпом.

Сегодня принцип влажного заживления ран является доминирующим, и только необходимый уровень влажности может способствовать физиологической жизнедеятельности витальных субстанций и не препятствовать процессу заживления. В подобных случаях используют покрытия на основе биорассасываемых полимеров, содержащих противомикробные компоненты. Среди биологических имплантатов наиболее перспективным считается фибриллярный белок соединительной ткани, а именно, коллаген.

Коллаген - основной структурный белок, составляет приблизительно одну треть общего белка организма. Из-за формы белковой молекулы коллаген относят к фибриллярным белкам. Из него построены прочные коллагеновые волокна соединительной ткани (кость, сухожилие, хрящ, связки, фасции, кожа и т. д.).

Фильтрационные и барьерные свойства коллагеновых мембран играют важную роль в лечении ран. Большинство исследователей склоняются к тому, что коллаген - самый благоприятный материал для реконструкции тканей с медицинской точки зрения из применяемых изделий.

Биосинтез коллагена и последующее образование фибрилл и волокон соединительной ткани - сложный, многоступенчатый и относительно медленный процесс. Синтез нового коллагена — неотъемлемая часть процесса регенерации и

нарушение синтеза коллагена ведет к нарушению заживления ран и повышенной ломкости капилляров.

Коллаген является одним из наиболее эффективных имплантируемых биоматериалов, широко применяемых в мировой медицинской практике. Коллаген придает внеклеточным структурам механическую прочность, организует межклеточное пространство таким образом, что миграция клеток, их фиксация, а также межклеточные взаимодействия посредством растворимых медиаторов происходят упорядоченно.

Имплантаты на основе коллагена сочетают в себе множество положительных свойств различных синтетических и биологических имплантатов. Главные преимущества использования коллагена в качестве биоматериала основаны на его высокой биосовместимости, низкой иммуногенности и легком контроле относительно его рассасывания. Коллаген I типа обеспечивает направляемый контакт для эпителиальных клеток и фибробластов, создавая оптимальную миграцию и ориентацию клеток.

Цель использования коллагена состоит в том, чтобы связать клетки, позволяя им сформировать новую ткань. Когда этот имплантат связывается с раной, фибробласты из окружающей ткани мигрируют к имплантату и внедряются в него. Они вырабатывают новые коллагеновые волокна, заполняющие рану в области имплантации с ростом новой здоровой ткани. Имплантированная коллагеновая матрица медленно рассасывается в течение процесса заживления.

Таким образом, потенциальная эффективность от применения таких материалов сводится к нескольким факторам, включая способность к обеспечению подходящей субстанции для адгезии, пролиферации клеток, вращанию клеток внутрь поддерживающей структуры и производство экстрацеллюлярной матрицы, рассасыванию в ране контролируемым способом. Кроме того, они обладают минимальной токсичностью, низкой иммуногенностью и эластичностью, сходной

с неповрежденной тканью. «Коллост»- новый коллагеновый рассасываемый биологический имплантат для лечения травматических или операционных повреждений соединительной ткани, а также трудно заживающих ран. Позволяет создать физиологические условия для заживления ран за счет предотвращения бурного и беспорядочного роста грануляционной ткани. Гистоморфологическими и электронно-микроскопическими исследованиями доказано, что рост новой ткани идет строго по коллагеновой матрице. «Коллост» принимает активное участие во всех четырех стадиях раневого процесса за счет создания оптимальных условий для гемостаза, активации, миграции и деления клеток, участвующих в регенерации тканей. «Коллост» заполняет пустое пространство, обладает хорошей пластичностью, достигает ложа кровотока раны и останавливает кровотечение за счет адгезии, адсорбции и свертывания крови в капиллярах. В результате усиления фагоцитарной способности гранулоцитов и макрофагов, пролиферации фибробластов и стимуляции ангиогенеза становится возможным образование новой ткани, ускорение заживления ран, барьерное предотвращение вторичной инфекции. Под влиянием «Коллост» уже на 5-й день в ране активизируется пролиферация всех клеточных элементов грануляционной ткани и происходит организация грануляции за счет усиления коллагеногенеза.

К положительным свойствам «Коллост» следует отнести его эластичность, дающая возможность создания быстрого и устойчивого контакта с раной даже при нерегулярной его поверхности и сопротивлению линейному напряжению, биоинтеграция и совместимость ткани, отсутствие локальной и системной токсичности, антигенности, минимальные требования к хранению и длительный срок годности. К клиническим преимуществам относятся: значительное уменьшение боли, раневого воспаления и потери жидкости, предотвращение высыхания в поверхностных ранах, увеличение эпителизации, возможность комплексообразования с фармакологически активными веществами и лекарственными средствами, такими как антибиотики, анестетики и

противовоспалительные средства, а также обладает прочностью на разрыв при шовной фиксации к тканям.

Заживление раны – сложный процесс, состоящий из множества химических и биологических событий, конечной целью которого является - восстановление целостности ткани путем формирования новых структур, поврежденной ткани.

Сразу после повреждения организм мобилизует клеточные механизмы для репарации раны. Вне зависимости от типа раны процесс заживления проходит определенные, специфические стадии заживления. Чередующиеся стадии репарации включают: гемостаз, воспаление, пролиферацию и ремоделирование. Деление на фазы основано на морфологических данных. В ране протекают различные сложные взаимосвязанные процессы: свертывание крови, воспаление, разрушение нежизнеспособной ткани, ангиогенез, структуризация грануляционной ткани, эпителизация. Если произойдет нарушение всего на одном из этих этапов, то это может повлиять на все последующие стадии заживления раны. Различают четыре основные фазы заживления раны:

1. Гемостатическая, включающая остановку кровотечения;
2. Воспалительная (экссудативная) фаза, включающая очистку раны;
3. Пролиферативная фаза, охватывающая развитие грануляционной ткани;
4. Фаза дифференцирования или ремоделирования, включающая созревание, образование рубца и эпителизацию.

Существует альтернативная четырехстадийная классификация раневого процесса BYRP (Black, Yellow, Red, Pink). В данной системе различают цвета, имитирующие различные фазы раневого процесса. Black (черный) - некроз, Yellow (желтый) – фибрин в ране, Red (красная) – грануляционная ткань, Pink (розовая) – эпителизация. Цвет раны меняется в зависимости от

процессов, происходящих в ней. При этом Black, Yellow соответствуют I фазе раневого процесса по М.И. Кузину. Стадии Red, Pink II, III фазам. «Коллост» принимает активное участие во всех четырех стадиях раневого процесса за счет создания оптимальных условий для гемостаза, активации, миграции и деления клеток, участвующих в регенерации тканей. «Коллост» усиливает ответную реакцию организма на рану, стимулируя свойственный организму естественный процесс заживления.

Фаза гемостаза. Начальной реакцией организма на рану является выброс из поврежденных клеток вазоактивных веществ, которые вызывают сужение сосудов для предотвращения большой потери крови до того момента, когда агрегация тромбоцитов обеспечит первоначальное закрытие поврежденных сосудов. Циркулирующие в плазме крови тромбоциты прилипают в месте ранения к коллагеновым волокнам эндотелия поврежденных сосудов, набухают и секретируют биологически активные субстанции, которые стимулируют образование тромба и запускают процесс гемостаза. «Коллост» является эффективным кровоостанавливающим средством, потому что тромбоциты, прилипая к коллагеновым волокнам имплантата, начинают процесс гемостаза.

Воспалительная фаза. Воспалительная реакция направлена на ликвидацию повреждающих факторов, очистку ткани и создание предпосылки для последующих пролиферативных процессов. Процессы воспаления усиливаются при открытой ране, которая всегда подвергается бактериальному загрязнению, и возникает необходимость в элиминации проникших микроорганизмов и детрита, а также прочих инородных тел. В начальной фазе воспаления преобладают нейтрофильные гранулоциты, выделяющие цитокины (TNF- α) и интерлейкин, фагоцитируют бактерии, а также выделяют ферменты (протеазы), разрушающие поврежденные и мертвые компоненты внеклеточного матрикса. В последующем в область раны поступают моноциты, дифференцирующиеся в макрофаги, которые

и осуществляют процесс фагоцитоза. Экспериментальными исследованиями доказано, что ответной реакцией организма на «коллост» имплантацию является выброс большого количества макрофагов, тучных клеток, цитокинов в область вмешательства. Моноциты и макрофаги фагоцитируют рану и способствуют дебризу ткани, что является существенной предпосылкой для пролиферации фибробластов.

Пролиферативная фаза. В данной фазе происходит восстановление сосудистой системы и грануляция раны. Фибробласты из окружающей, неповрежденной ткани могут мигрировать в возникший при свертывании крови фибриновый сгусток и сеть фибрина и использовать их в качестве временной матрицы для строительства коллагена. Коллост, представляя собой нативную коллагеновую матрицу, играет ключевую роль в обеспечении необходимой структурной поддержки. В последующем в ране происходит формирование грануляционной ткани, в построении которой решающую роль играют фибробласты. Одной из самых важных функций фибробластов является производство коллагена. Фибробласты начинают секретировать коллаген ко второму - третьему дню после поражения, с пиком его депозиции к 1-3 недели. Продукция коллагена продолжает быстро расти в течение двух - четырех недель, после которых его деструкция приравнивается к продукции и наступает баланс.

Клетки, включенные в воспаление, ангиогенез и создание соединительной ткани растут и дифференцируются на матрице коллагена, уложенной фибробластами. Таким образом, фибробласты вырабатывают коллаген, который вне клеток формирует волокна и придает ткани прочность, а также синтезируют протеогликаны, образующие желеобразное основное вещество внеклеточного пространства. В то время как фибробласты продуцируют новый коллаген, коллагеназы и другие факторы его деградируют.

В конце стадии грануляции, начинается апоптоз фибробластов, с конвертированием грануляционной ткани из окружающей среды, богатой клетками к той, которая состоит главным образом из коллагена.

«Коллост» способствует направленной миграции клеток по биологической матрице с постепенным замещением её фибробластами. Активность фибробластов способствует восстановлению непрерывности ткани и укреплению репарированной ткани.

Фаза дифференцирования или ремоделирования. Примерно между 6-м и 10-м днями начинается созревание коллагеновых волокон. Фибробласты первоначально продуцируют в основном III тип коллагена, которые перерастают в I тип коллагена по мере созревания процесса репарации, в стадии ремоделирования (Watson T., 2006). Рана полностью заполняется грануляционной тканью и преобразовывается в рубцовую ткань. Таким образом, происходит формирование новых клеток эпидермиса за счет митоза и клеточной миграции преимущественно от краев раны. Эпителиальные клетки пролиферируют с краев раны и мигрируют вдоль раневой поверхности. Процесс реэпителизация, является очень важным, так как он восстанавливает целостность кожи и слизистой оболочки, предотвращает инфекцию.

Известно, что многие жизненно важные процессы, протекающие в организме, тесно связаны со свободнорадикальным окислением (СРО) [12,28,47,48,114,118,138,197]. Гнойно-некротические процессы сопровождаются изменением содержания свободных радикалов (СР), которые генерируются фагоцитирующими клетками. Активные формы кислорода (АФК) обладают микробицидным действием. И их продукция в недостаточном количестве приводит к распространению микробной инвазии и, наоборот, будучи в избытке, радикалы кислорода сами могут поддерживать асептический воспалительный процесс [21,28,48,114]. АФК взаимодействуют с ненасыщенными жирными кислотами, которые поддерживают процессы свободнорадикального перекисного

окисления липидов (ПОЛ). И в результате избыток недоокисленных перекисных продуктов в перифокальных тканях гнойно–некротических участках ран приводит к изменению сосудистого тонуса, тромбозу капилляров, нарушению проницаемости мембран клеток, а так же к активации лизосомальных ферментов [1, 12,28,114,129, 199].

В последующем возникают расстройства микроциркуляции и местный отек, усиливающие явления гипоксии, а так же усугубляющие воспалительный процесс и гибель клеток. Данное состояние зависит от выраженности и обширности воспалительного процесса, и прямо пропорционально связано с высоким содержанием продуктов ПОЛ в крови. Эти изменения происходят на фоне снижения эффективности антиокислительной системы (АОС) организма, что и определяет необходимость компенсировать их недостаток при лечении гнойно - некротических ран при сахарном с диабете[1,11,26, 28,114, 126,200].

В настоящее время не вызывает сомнений о необходимости комплексной терапии гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете. Сочетание оперативного и лекарственного методов лечения создает положительные прогнозы для скорейшего заживления раны. До настоящего времени многие вопросы местного лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете остаются недостаточно разработанными. Достижения в области активного ведения гнойных поражений нижних конечностей при СДС не исключают использование известной методики их лечения под биоматериалом «коллост», которая экономически выгодна, применима в любых условиях и, отличается доступностью, и легко применима в комплексной терапии гнойных поражений нижних конечностей при сахарном диабете в практической хирургии [129, 126, 26, 130, 24, 206].

Несмотря на широкий выбор лечения гнойных поражений нижних конечностей, применяемые биоматериалы и их влияние на течение воспалительного процесса, а так же на состояние СРО изучены недостаточно. Положительным направлением

в этом поиске является разработка и внедрение в практику новых биоматериалов коллагенового типа с антиоксидантным действием, изучение их свойств и влияния на состояние СРО в гнойной ране [2, 24, 37, 6, 103, 77, 64, 52, 207].

1.3. Роль свободнорадикального окисления в биологических процессах

Большая роль в организме связанная с гнойно-некротическими поражениями при сахарном диабете отводится процессам СРО. СРО – один из фундаментальных биологических процессов, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность организма [84, 128, 112, 47, 46, 82, 169].

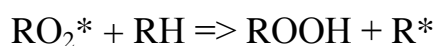
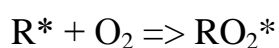
СР участвуют во многих биологических процессах, которые отличаются высокой химической активностью. Они являются возбудителями реакции полимеризации, окисления и восстановления, влияющие на синтез и разрушения различных соединений. СРО подвержены любые органические молекулы [47, 170].

В биологическом материале СР чаще всего образуются в реакциях одноэлектронного восстановления органических молекул, в первую очередь, ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов [82, 141, 1, 219].

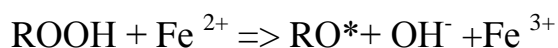
Первый из этих процессов протекает в фагоцитах. Изначально происходит присоединение к кислороду последовательно от одного до четырех электронов в окислительных реакциях, которые активизируются ферментами класса оксигеназ. В результате образуются супероксидный анион-радикал, анион-радикал гидроксила, синглетная форма кислорода, перекись водорода и гипохлорит. Эти соединения получили обобщающее название активных форм кислорода (АФК). Среди фагоцитов наиболее мощным потенциалом кислородзависимой реактивности обладают зрелые нейтрофилы [73, 220].

Исследования последних лет выявили роль СРО с участием АФК во многих основополагающих биологических процессах: аккумуляции и трансформации энергии, регуляции метаболических процессов и иммунорегуляции, в клеточной пролиферации, регуляции свойств биомембран и сосудистого тонуса, соединении и распределении определенных генов. АФК выполняют и защитные функции, такие как окисление эндогенных и экзогенных агентов, обеспечение кислород-зависимой цитотоксичности [73, 113, 221].

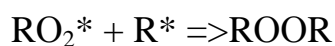
Иным источником СР в организме является – цепные процессы свободно-радикального перекисного окисления липидов. Радикальные процессы ПОЛ протекают во всех живых клетках организма, главным образом, в липидных структурах мембран. В крови основным субстратом окисления является суммарная фракция липопroteидов низкой и очень низкой плотности. Процесс ПОЛ делится на три фазы: зарождение цепей, развитие цепных реакций и обрыв цепей. На стадии зарождения цепей происходит образование органических радикалов (R^*). На следующей стадии происходит быстрое взаимодействие R^* с O_2 , который в силу свободных молекулярных орбиталей выступает в качестве акцептора электронов; в результате образуется пероксирадикал RO_2^* , среднее время жизни которого в биологических средах около 7 секунд. В свою очередь, RO_2^* атакует ненасыщенные липиды; возникновение в результате этой реакции наряду с органической перекисью нового радикала R^* способствует продолжению окислительной цепи.



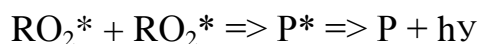
Накапливающиеся в результате окисления органические перекиси ROOH могут включаться в процесс образования радикалов, так как в присутствии металлов переменной валентности (преимущественно Fe^{2+}) наблюдается образование реакционного алкоксильного радикала:



Не все радикалы R^* , RO^* и RO_2^* продолжают участвовать в цепных реакциях, часть их рекомбинирует с образованием неактивных продуктов:



В результате диспропорционирования перекисных радикалов образуются молекулярные продукты в возбужденном состоянии, переход которых в основное состояние может сопровождаться излучением кванта света [211, 223].



СРО поддерживается в организме на постоянном уровне сложной, многоступенчатой системой регуляции, включающей в себя специфические и неспецифические механизмы. В целом СРО в биологических структурах представляет собой саморегулирующуюся систему с обратной связью. В организме скорость СР реакций поддерживается благодаря равновесию прооксидантных и антиоксидантных систем, к которым относятся специализированные ферментативные (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза) и неферментативные антиоксиданты (аскорбат, глутатион, трансферрин, билирубин, мочева кислота и другие) [4, 13, 26, 236]. Образование прооксидантов в живых организмах предопределяет четко сбалансированное функционирование антиоксидантного звена метаболизма. Из внешней среды постоянно осуществляется приток веществ и соединений, обладающих антиоксидантной активностью. В эту группу входят пищевые антиоксиданты: каротин, токоферол, ретинол растительного происхождения [1,129, 238].

Наличие в организме широко разветвленной сети разнообразных способов поддержания скорости СРО на стационарном уровне обеспечивает нормальную

жизнедеятельность организма. При действии неблагоприятных факторов, при облучении, метаболическом превращении вводимых в организм лекарственных препаратов и окислении чужеродных соединений, а также при стрессе и в ходе различных заболеваний скорость СРО и содержание СР в тканях и органах значительно изменяется. При срыве механизмов регуляции нарушение СРО становится неспецифической причиной и молекулярной основой патогенеза различных заболеваний [22,55, 216, 239].

Известно, что любой инфекционно-воспалительный процесс создает благоприятные условия для активации СРО. Высокая реакционная способность АФК делает их чрезвычайно токсичными для биологических систем на всех уровнях — от молекулярно-клеточного до организменного. В очаге воспаления может увеличиваться генерация АФК, падать антиокислительная активность, вследствие этого снижается содержание ферментов, регулирующих образование и утилизацию АФК и разрушающих гидроперекиси липидов; в дальнейшем это приводит к разрушению эритроцитов, выходу лизосомальных ферментов, образованию цитокинов [231].

Продукты восстановления кислорода и образование при их участии соединений обеспечивают эффекторную функцию фагоцитов. Однако, повышение интенсивности образования СР фагоцитами и дальнейшее взаимодействие их с белками и липидами приводит к появлению иммунных комплексов, стимулированию хемотаксиса иммунных эффекторных клеток к очагу воспаления. Непосредственными инициаторами СРО являются многие медиаторы воспаления, катехоламины, брадикинин, серотонин и другие биологически активные вещества. При воспалительной реакции отмечено высвобождение каталитически активного двухвалентного железа, инициирующего СРО [22,55, 230].

С другой стороны, низкая способность фагоцитов давать «респираторный взрыв» в ответ на поглощение штаммов микробов или повышенная продукция АО микробами может лежать в основе предрасположенности к вялому течению

инфекционно-воспалительного процесса. Другая причина может состоять в том, что многие бактерии вырабатывают каталазу, разрушающую H_2O_2 [51,80, 233, 240].

Следовательно, как чрезмерная, так и недостаточная продукция АФК фагоцитами могут явиться причиной развития и неблагоприятного течения заболевания.

В связи с необходимостью коррекции равновесия анти- и прооксидантных систем в последнее время большое внимание уделяется поиску лекарственных средств, способных влиять на процессы СРО [19,20,26,30,33,145, 155].

Многие лекарственные препараты, широко применяемые в медицине, оказывают влияние на скорость СРО. Некоторые из них обладают прямым антиоксидантным или прооксидантным действием, другие приобретают подобные свойства после введения в организм, включаясь в метаболизм и превращаясь в активные соединения, либо создают благоприятные условия для изменения СРО в ту или иную сторону, вызывая появление эндогенных анти- и прооксидантов. В частности установлено, что противовоспалительные средства, антибиотики оказывают выраженное влияние на СРО [26, 30, 33, 53, 54, 57].

1.4. Состояние свободнорадикального окисления при гнойно-некротических осложнениях СДС

В последние годы появились исследования, доказывающие несомненную роль лейкоцитов и генерируемых ими СР – активных форм кислорода в патогенезе различных заболеваний и, в частности, гнойных поражений нижних конечностей. Изучение современных аспектов воспаления в настоящее время невозможно без исследования механизмов дестабилизации биомембран, составляющих основу многих патологических реакций организма [2,7,47,48,68, 70, 71, 107].

При анализе различных форм гнойной хирургической инфекции, были обнаружены изменения, указывающие на значительную активацию процессов ПОЛ. Так, при четкой локализации ограниченного воспалительного процесса отмечается выраженное преимущественное усиление процессов ПОЛ в лейкоцитарной суспензии, что соответствует увеличению фагоцитарной активности лейкоцитов на фоне достаточного уровня естественных антиоксидантов в сыворотке крови. Следовательно, активация ПОЛ, происходящая в лейкоцитах, определяет первичный механизм воздействия на бактериальные агенты, составляя внешний фактор фагоцитоза [58,39,86, 92,99,136].

Воспалительный процесс тесно связан с нарушением процессов СРО, в частности, с генерацией АФК фагоцитирующими клетками и ПОЛ. Нарушение СРО является ранним, универсальным и неспецифическим звеном патогенеза многих воспалительных заболеваний. Происходит активация фагоцитирующих клеток, которые начинают в избыточном количестве вырабатывать радикалы кислорода и другие окислители. Повышение интенсивности образования СР ведет к появлению иммунных комплексов, хемоаттрактантов. Они, в свою очередь, вызывают нарастающую активизацию и миграцию фагоцитов к очагу воспаления. В результате поддерживается воспалительный процесс. Увеличение продуктов СРО в крови и ткани ран обнаружено и при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей. У больных с гнойно-резорбтивной лихорадкой (пограничные состояния между локальными и генерализованными формами гнойной инфекции) наблюдается накопление продуктов ПОЛ не только в лейкоцитарной суспензии, но и в плазме крови, что указывает на инициацию свободнорадикальных реакций пероксидации липидов и повышения содержания конечных продуктов в результате усиления эндогенной интоксикации [135, 25, 26, 30, 33, 176, 196].

В литературе имеются определенные данные, свидетельствующие о значении СРО липидов и антиоксидантной системы в развитии гнойных заболеваний мягких тканей [67, 68, 70, 71, 90]. В большинстве своем не проводилось комплексное

изучение показателей люминол-зависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) цельной крови, ХЛ гомогенатов тканей, взятых непосредственно в очаге поражения, по которым можно судить о степени выраженности воспалительного процесса и не ставился вопрос о создании раневых покрытий с антиоксидантной активностью (АОА). Нежизнеспособные ткани гнойной раны, как известно, являются субстратом размножения патогенной микробной флоры, токсины которой подавляют образование бактерицидных лейкоцитов. АФК, продукты деятельности микроорганизмов и окислительной деградаци, представленные в нежизнеспособных участках раны, нарушают ионный трансмембранный градиент. В результате внутриклеточного ацидоза в митохондриях появляется чрезвычайно агрессивный гидроксирадикал. Последний не подвергается дисмутации и инициирует очередной порочный круг. Использование в лечебных целях антиоксидантов стабилизирует собственную многокомпонентную АОС и тормозит развитие свободно-радикального перекисного окисления липидов клеточных и капиллярных мембран, предотвращая повреждение клеток и тканей, ограничивая распространение воспалительных проявлений и вторичного некроза. При этом усиливается фагоцитоз бактерий и иммунная защита. Применение антиоксидантов при раневом процессе купирует СРО [117, 49, 157].

1.5 Методы исследования свободнорадикального окисления

Получить представление о процессах СРО удастся непосредственно обнаруживая СР или по косвенным признакам, характеризующим скорость окисления. К ним относятся электронный парамагнитный резонанс (ЭПР), основанный на измерении магнитного момента СР и регистрация ХЛ, возникающей при рекомбинации радикалов. Оценить состояние СРО можно также, измеряя концентрацию начальных, промежуточных и конечных продуктов, участвующих в реакциях окисления, например, изучая потребление кислорода, изменение состава липидов, накопление продуктов ПОЛ

(малонового диальдегида, диеновых и триеновых конъюгатов, шиффовых оснований, этана и пентана) [55, 47, 46, 194, 216].

Многие авторы отмечают, что нестабильность СР, быстрый их распад и быстрое включение продуктов ПОЛ в клеточный метаболизм затрудняют обнаружение их в биологическом материале. Так, например, использование даже такого признанного способа регистрации СР, как ЭПР в биологических исследованиях имеет ряд ограничений. Сигналы ЭПР от тканей слабы, а линии размыты, трудно идентифицировать процессы, ответственные за сигнал. Для регистрации СР в тканях с помощью ЭПР необходимо, чтобы период их полураспада был не короче 10 м/сек, то есть этот метод позволяет обнаружить только устойчивые радикалы [193].

Методы, основанные на определении концентрации продуктов ПОЛ, не всегда дают возможность судить о способности к окислению. Это объясняется тем, что количество перекисных продуктов в тканях зависит от соотношения интенсивности образования и распада этих веществ [47, 46, 171].

Разработанные в настоящее время хемилюминесцентные методы исследования позволяют всесторонне оценивать активность радикальных окислительных процессов, начиная от стадии зарождения радикалов до анализа конечных продуктов окисления. К достоинствам ХЛ методов относятся то, что они позволяют в естественных условиях без специальной длительной подготовки пробы, во время которой состояние СРО и содержание радикалов может измениться, выявить даже наиболее реакционно-способные, короткоживущие радикалы. Объектом изучения при этом виде исследования могут служить практически любые биологические жидкости, гомогенаты органов и тканей. Этот метод обладает высокой чувствительностью (определяется 10^{-10} М радикалов), с его помощью удастся выявить наиболее активные, а значит, и наиболее короткоживущие формы радикалов, не поддающиеся регистрации другими методами [171, 187].

Существуют различные методы регистрации ХЛ. Наиболее изученными и широко используемыми в настоящее время являются ХЛ изучения СРО,

основанные на использовании специальных индукторов свечения. В зависимости от механизма повышения интенсивности свечения различают индукторы, не влияющие непосредственно на ход процесса, а лишь увеличивающие интенсивность регистрируемой ХЛ (люминофоры), и индукторы, ускоряющие течение СРО. В качестве люминофоров используется люминол, люцигенин, аналоги люциферина. В качестве индукторов ускорения СРО выступают ионы металлов переменной валентности, например, соли двухвалентного железа, перекись водорода, перманганат калия, щелочи [202].

Для регистрации ХЛ фагоцитирующих клеток наиболее широко используется люминол (5-амино, 2-3-дегидро-4-фталазиндион). При окислении люминола АФК образуется ион аминифталата в возбужденном состоянии, релаксация которого в основное состояние сопровождается излучением в синей области спектра 425 нм с квантовым выходом излучения около 1 % [27].

Добавление к суспензии фагоцитов стимулятора оказывает влияние на поверхностные рецепторы или участки цитоплазматической мембраны. Вследствие этого наблюдается усиление ХЛ и повышенная генерация АФК. Данный процесс получил название «дыхательного взрыва». В качестве индуктора «дыхательного взрыва» фагоцитирующих клеток широко используются опсонизированные бактерии, липополисахаридные частицы, форбол-меристат, конканавалин А, иммуноглобулины, гетерологические эритроциты и другие [142].

Установлено, что величина пика ХЛ зависит от фагоцитарной активности клеток. Опсонизирующая способность крови определяется временем достижения максимума ХЛ и ее амплитудой. Светосумма свечения за время измерения является интегральным показателем генерации АФК, а крутизна нарастания свечения отражает скорость активации кислород-зависимого метаболизма фагоцитов. Интенсивность ХЛ коррелируется с потреблением клетками кислорода и степенью завершенности фагоцитоза [27].

Для оценки антиокислительных свойств изучаемого образца, в качестве интегральных и наиболее информативных показателей ХЛ, используются

светосумма свечения (СС) и максимальная интенсивность свечения (МС). Величина светосуммы определяет суммарный квантовый выход ХЛ-реакций в данной среде. Максимальная интенсивность свечения соответствует максимальной амплитуде медленной вспышки и показывает наибольшее накопление в среде инкубации СР [47].

В клинической практике широкое применение получило изучение ХЛ сыворотки крови, индуцированной добавлением солей двухвалентного железа, которая отражает способность липидов к окислению. Спонтанное свечение сыворотки крови отличается непрерывностью, длительностью, постоянной интенсивностью. Изменение функционального состояния сказывается на уровне спонтанного свечения. Оно возрастает при действии некоторых токсических, химических агентов, при ионизирующем облучении и острых воспалительных заболеваниях. Длительно текущие воспалительные процессы снижают уровень свечения. При изучении спонтанного свечения ввиду ее низкой интенсивности встречаются значительные трудности в измерении и количественной оценке уровня излучения. ХЛ выделенной сыворотки лежит в широком спектральном диапазоне (300 - 600 нм) и резко усиливается при добавлении инициаторов ПОЛ [142].

Установлено, что ионы железа, при добавлении к биологическому материалу, содержащему липопротеиды низкой и очень низкой плотности, участвуют одновременно в реакциях инициирования, разветвления и обрыва цепей СРО. Прежде всего, взаимодействие Fe^{2+} с кислородом в среде инкубации ведет к появлению АФК (реакция Гебера-Вайса). При наличии гидроперекисей липидов ионы железа реагируют с ними с образованием перекисных радикалов. В ходе этих реакций появляются различные СР, способные инициировать и разветвлять цепи неферментативного СРО липидов в биологическом материале [27].

В тоже время, высокие концентрации ионов железа обрывают цепи окисления. Условия активирующего и ингибирующего действия солей железа определяются, с одной стороны и содержанием и скоростью окисления

Fe^{2+} в среде инкубации, а с другой – концентрацией гидроперекисей в биологическом материале [46, 82].

Существенно, что при одинаковых условиях измерения ХЛ сыворотки крови, индуцированной ионами двухвалентного железа, величина быстрой вспышки отражает разложение гидроперекисей липидов. В этих случаях быстрая вспышка сопровождается образованием малонового диальдегида и служит достоверным и объективным показателем наличия гидроперекисей липидов в плазме, сыворотке крови и других липид-содержащих объектах.

Далее следует латентный период свечения, который предшествует реакции продолжения и разветвления цепей окисления. Длительность латентного периода определяется скоростью расходования ионов двухвалентного железа и наличием антиоксидантов. Развитие медленной вспышки свечения соответствует реакции продолжения и разветвления цепей окисления. Этот показатель является интегральным, характеризующим способность липидов подвергаться окислению и зависит от количества, состава липидов и антиокислительной активности крови [127, 157].

Следовательно, измерение ХЛ, индуцированной ионами двухвалентного железа, позволяет получить ряд сведений о процессе СРО липидов. Подробный анализ природы ХЛ сыворотки крови показал, что наиболее интенсивно СР реакции идут в липопротеинах низкой и очень низкой плотности, которые являются основным субстратом ПОЛ в сыворотке крови [58].

Наоборот, фракции полипептидов крови, так называемые молекулы средней массы с молекулярной массой 1-10 тыс. дальтон, угнетают свечение сыворотки крови, индуцированной ионами железа. Они являются компонентом цитоплазматического содержимого клеток различных органов, их содержание в крови увеличивается при деструкции тканей. Угнетение ХЛ крови является ранним и достоверным признаком развития некроза [47, 46].

Метод регистрации ХЛ позволяет проводить быстрый скрининг антиоксидантных и прооксидантных свойств препаратов в различных экспериментальных системах. Добавляя исследуемые вещества к липидам или

сыворотке крови, можно оценить активность и механизмы их антиокислительного действия. АО, взаимодействующие со СР с образованием гидроперекисей, удлиняют латентный период свечения и не оказывают влияния ни на крутизну нарастания медленной вспышки, ни на ее величину. АО, которые образуют с радикалами неактивные комплексы или восстанавливают гидроперекиси, помимо увеличения латентного периода ХЛ, уменьшают и крутизну нарастания медленной вспышки, и ее интенсивность [142].

Установлено, противовоспалительные средства и многие другие медикаментозные препараты оказывают влияние на СРО, вызывая появление биологически активных веществ, меняя содержание ферментов, количественный и качественный состав липидов и других факторов, участвующих в регуляции СРО.

Некоторые препараты, неактивные в модельных системах, при введении в организм вызвали существенные изменения СРО. И, наоборот, ряд веществ, замедлявших окисление в простых химических реакциях, терял эти способности в организме. Более того, характер влияния препаратов на СРО мог отличаться в норме и патологии: когда менялись свойства и функциональная активность биологических мембран, развивалась несостоятельность механизмов, поддерживающих СРО на постоянном уровне [142, 46, 47].

Таким образом, изучение состояния СРО с помощью хемилюминесцентных методов исследования дает возможность уточнить причины и общие закономерности развития патологических процессов, позволяет вести целенаправленный поиск более эффективных способов лечения и коррекции заболеваний.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1. Материалы исследования гнойных поражений нижних конечностей при сахарном диабете

В основу диссертации положен анализ клинических результатов хирургического лечения и динамического наблюдения 264 больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при сахарном диабете, находившихся на лечении хирургического отделения 1 и амбулаторно в специализированном клиничко – диагностическом центре Клиники Башкирского государственного медицинского университета в период с 2009 по 2015 гг.

В основную группу составили 83 пациента с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей по предложенной методике. Контрольную группу составили 181 больных гнойно - некротическими поражениями нижних конечностей. В основной группе при СД 2 типа с нейропатической формой – 32 (38.6%) больных, нейроишемической – 28 (33.7%), с ишемической – 23 (27.7%). В контрольной группе при СД 2 типа нейропатической формой – 84 (46.4%) больных, нейроишемической – 55 (30.4%), с ишемической -42 (23.2%). В их лечении использовались перевязки с помощью коллагенового биоматериала «Коллост». Распределение способов лечения пациентов в обеих группах проводилось путем рандомизации. Группы были сформированы по основному признаку (гнойно-некротические поражения нижних конечностей на различном уровне). В ходе исследования наблюдение было сплошным, по времени наблюдения – текущим, по виду непосредственным. Проводилось ретроспективное, открытое проспективное контролируемое исследование с применением биоматериала коллагенового типа I - «коллост».

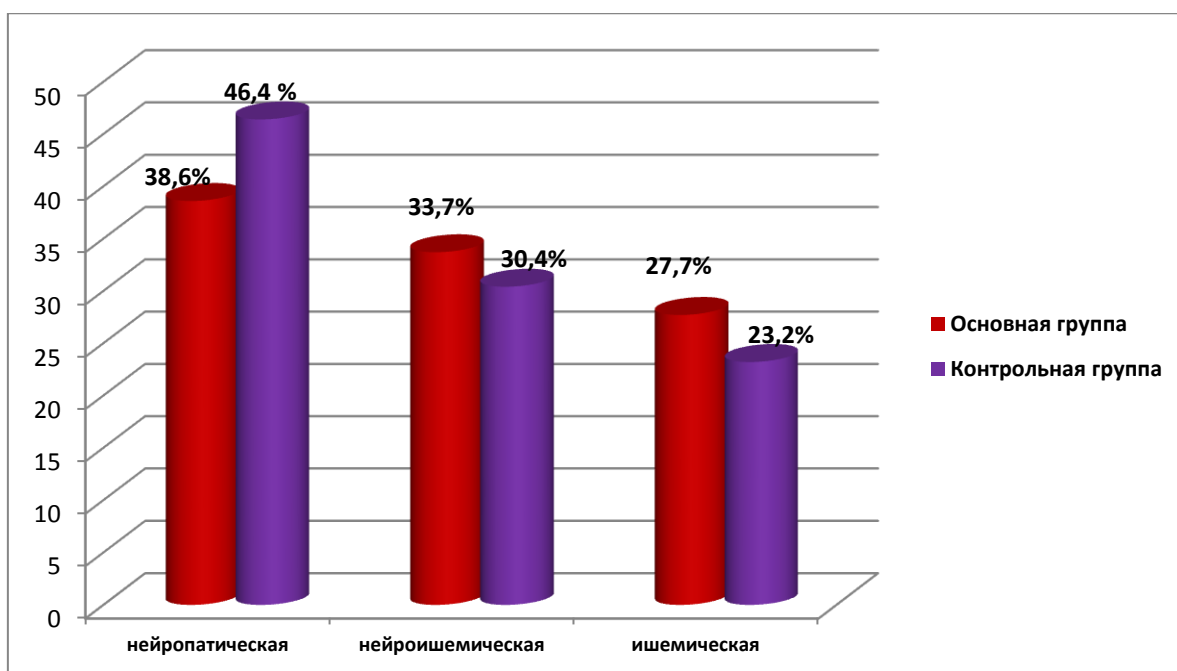


Рисунок 1 - Распределение пациентов исследуемых групп по клинической форме синдрома диабетической стопы.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте 30 – 77 лет, находящиеся на стационарном или амбулаторном лечении.
2. Пациенты с нейропатической, нейроишемической, ишемической или смешанной формой СДС, у которых имелись трофические язвы или раны размером от 2 до 5-6 -10 и до 25.0 см.
3. Диабетический анамнез не менее 5-6 лет.
4. Пациенты, готовые соблюдать указания врача относительно назначенной терапии.
5. Пациенты с наличием язв нижних конечностей при показателях насыщения кислородом тканей не ниже $TcPO_2 \leq 30-40$ мм.рт.ст.
6. Компенсированный диабет.

Критерии исключения:

1. Наличие в анамнезе аллергических реакций на лекарственные средства, включенные в лечение.

2. Общее тяжелое состояние пациента, обусловленное соматической патологией, не позволяющее пациенту соблюдать режим, предписанный дизайном исследования:

- наличие выраженных заболеваний сердечно – соудистой системы (стенокардия ФК III-IV, постинфарктный кардиосклероз с недостаточностью кровообращения III степени, нарушение ритма сердца),

- хронические заболевания легких (в стадии обострения, с дыхательной недостаточностью),

- заболевания нервной системы (нарушения мозгового кровообращения, эпилептические приступы в анамнезе),

- эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, феохромоцитомы, аденома гипофиза),

- заболевания мочевыделительной системы (протекающие с почечной недостаточностью, с нарушением оттока мочи),

- острые инфекционные заболевания,

- заболевания крови и гемостаза,

- онкологические заболевания,

- психические заболевания,

- лица, злоупотребляющие алкоголем, с лекарственной или наркотической зависимостью.

3. Отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациента.

4. Декомпенсация диабета и ишемии конечности (при показателях насыщения кислородом тканей ниже $TcPO_2 \leq 30$ мм.рт.ст.).

5. Сахарный диабет 1 типа (всего больных было - 8, статистически не значимы).

Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 1 из которой видно, что основная масса больных в основной и контрольной группах приходится

на наиболее трудоспособного возраст, то есть 40-59 лет. В основной группе 83 больных, в контрольной группе, соответственно 181 пациент.

Из 264 пациентов было мужчин 93 (35,5%) и женщин 171 (65.0%)

Таблица 1 - Распределение пациентов исследуемых групп по возрасту и полу

Возраст	Основная группа				всего	Контрольная группа				всего
	м		ж			м		ж		
	Абс.	%	Абс.	%	%	Абс.	%	Абс.	%	%
30-39	2	2.0	3	3.6	5.6	5	2.8	4	2.2	5.0
40-49	10	12.0	12	14.4	26.4	21	11.6	22	12.2	23.8
50-59	11	13.2	18	22.0	35.2	30	16.6	33	18.0	34.6
60-69	5	6.0	9	10.8	16.8	17	9.4	19	10.5	19.9
70-77	6	7.2	7	8.4	15.6	12	6.6	18	9.9	16.5
итого	34	40.8	49	59.2	100	85	47.0	96	53.0	100

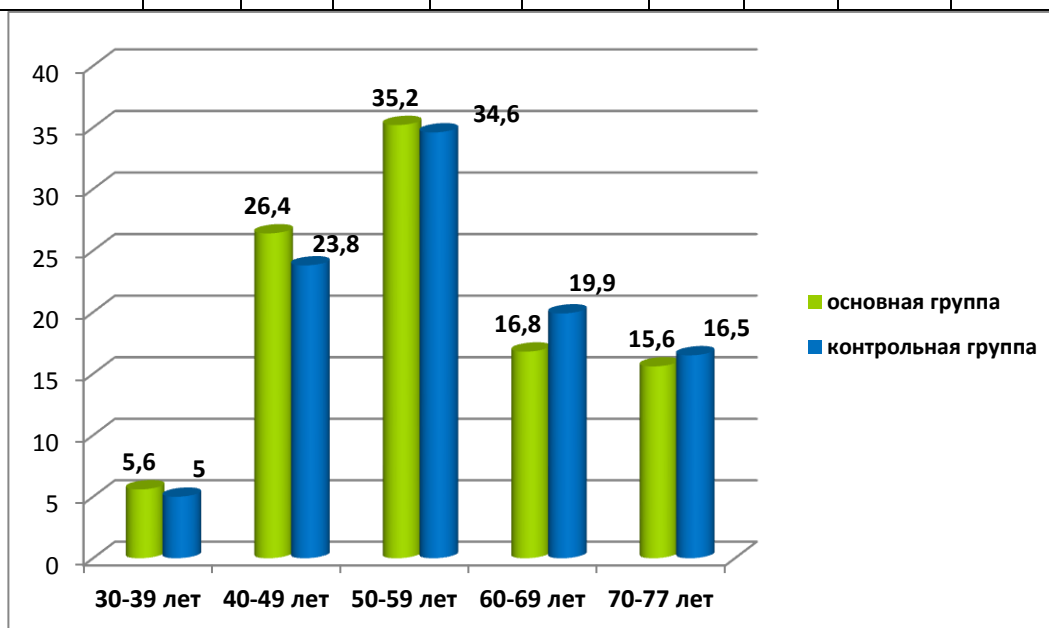


Рисунок 2 - Соотношение мужчин и женщин по возрасту в основной и контрольной группах больных с гнойно - некротическими поражениями нижних конечностей.

Таким образом, основную часть соотношений составляли лица трудоспособного возраста. В основном гнойно-некротические поражения нижних конечностей приходились на возраст 40-49 лет - 22 (26,4 %) в основной группе, контрольной группе 43 (23.8%) и на возраст 50-59 лет 29 (35.2%) в основной группе, контрольной группе 63 (34.6%) случаев соответственно. Исходя из полученных результатов, следует полагать о социально-экономической значимости проблемы лечения СДС.

В распределении больных по полу различий между группами не отмечалось. Основную группу составили 33 (40.0 %) мужчин и 50 (60.0 %) женщин. Контрольная группа состояла из 80 (44.2 %) мужчин и 101 (55.8 %) женщины.



Рисунок 3 - Соотношение мужчин и женщин в основной и контрольной группах больных с гнойно - некротическими поражениями нижних конечностей.

При сравнительном анализе больных с гнойными поражениями нижних конечностей по уровню распространения гнойно-некротического очага выявлено следующее: в основной группе 18 случаев (21.5%) представляют гнойно - некротические поражения нижних конечностей на уровне нижней трети голени,

из них в 5 (6.0%) случаях у мужчин, в 13 (15.5%) случаях у женщин, в 12 (14.5%) случаях гнойно - некротические поражения нижних конечностей на уровне стопы, а именно в области пяточной кости, из них у мужчин -7 (8.25), у женщин 5 (6.0%), в 53 (64.0%) случаях гнойно - некротические поражения нижних конечностей на уровне плюсне – фаланговых суставов и дистальных фаланг пальцев стоп, их них у мужчин – 21 (25.5%), у женщин – 32 (38.5%).

В контрольной группе гнойно-некротические поражения нижних конечностей на уровне нижней трети голени, локализовались у 25 больных(13,8%), из них в 14 (7.7%) случаях у мужчин, у женщин - 11 (6.1%), на уровне стопы, а именно в области пяточной кости – у 43 (34.3 %), из них в 12 (6.6%) случаях у мужчин, у женщин в 30 (16.6%) случаях, на уровне плюсне – фаланговых суставов и дистальных фаланг пальцев стоп – у 114 (63.0 %) из них в 54 (29.8%) случаях у мужчин, в 60 случаях (33.2%) у женщин. Распределение больных основной и контрольной групп по уровню поражения нижних конечностей представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение больных основной и контрольной групп по уровню поражения нижних конечностей

Уровень поражения	Основная группа				Контрольная группа				Всего			
	м		ж		м		ж		м		ж	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
н/з голени	5	6.0	13	15.5	14	7.7	11	6.1	19	7.0	24	9.0
Стопа, область пяточной кости	7	8.5	5	6.0	12	6.6	30	16.6	19	7.0	35	13.0
Стопа, область фаланговых суставов	21	25.5	32	38.5	54	29.8	60	33.2	75	29.0	92	35.0
итого	33	40.0	50	60.0	80	44.1	101	55.9	113	43.0	151	57.0

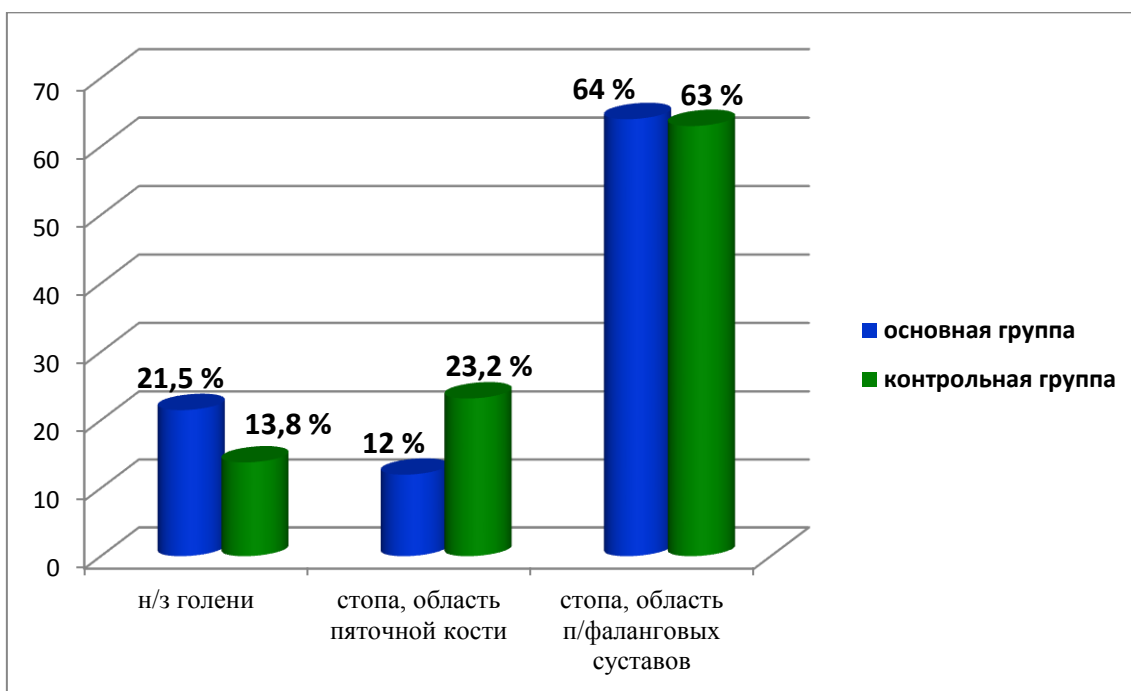


Рисунок 4 - Соотношение мужчин и женщин в основной и контрольной группах больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей по уровню поражения конечностей.

Большинство больных с гнойно - некротическими поражениями нижних конечностей поступили на стационарное лечение от 10-30 суток до 3- 6 месяцев после начала проявления первичных язвенных дефектов на коже нижних конечностей. Распределение больных по срокам госпитализации в стационар от начала заболевания представлено в табл. 3.

Таблица 3 - Динамические показатели госпитализированных больных в стационар от начала первичных проявлений язвенного дефекта на нижних конечностях

Время начала проявления язв	Основная группа		Контрольная группа		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1- 10 суток	9	10.8	23	13.0	32	13.0

11-20 суток	20	24.0	48	27.0	68	26.0
21-30 суток	31	37.2	63	35.0	94	36.0
Более 30 суток	23	28.0	43	25.0	66	25.0
всего	83	100	181	100	264	100

Таким образом, по срокам госпитализации существенных различий между основной и контрольной группами не было. Позднее поступление больных в стационар было связано с длительно текущей хронически не гранулирующей язвой нижних конечностей вследствие ареактивности организма. Подобные явления были характерны для лиц пожилого возраста. Другими причинами поздней госпитализации были несвоевременное обращение больного за медицинской помощью и самолечение.

Сопутствующие заболевания усугубляют течение гнойно-некротического воспалительного процесса. С возрастом их удельный вес возрастает. Лечение больных с сопутствующей патологией представляет собой сложную задачу. Частота сопутствующих заболеваний у больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей представлена в табл. 4.

Таблица 4 - Частота сопутствующих заболеваний у больных с гнойно - некротическими поражениями нижних конечностей при СДС

Заболевания	Основная группа		Контрольная группа		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
Ишемическая болезнь сердца и коронарокардия	30	36.1	55	30.38	85	32.2

Гипертоническая болезнь	21	25.3	48	26.5	69	26.1
Аллергические дерматиты (микробная экзема)	2	2.4	11	6.07	13	4.92
Варикозное расширение вен нижних конечностей (ТФБ)	18	21.6	26	14.3	44	16.6
Патология мочеполовой системы	12	14.4	16	8.8	28	10.6
ретинопатия	21	25.3	48	26.5	69	26.1
Ожирение	14	16.86	23	12.7	37	14.0
Всего больных сопутствующими заболеваниями	118	141,96*	227	102,2*	345	130,52*

* Показатели процентного соотношения по сопутствующей патологии у пациентов основной и контрольной групп превышает 100, так как общее количество сопутствующих заболеваний превышает над количеством пациентов.

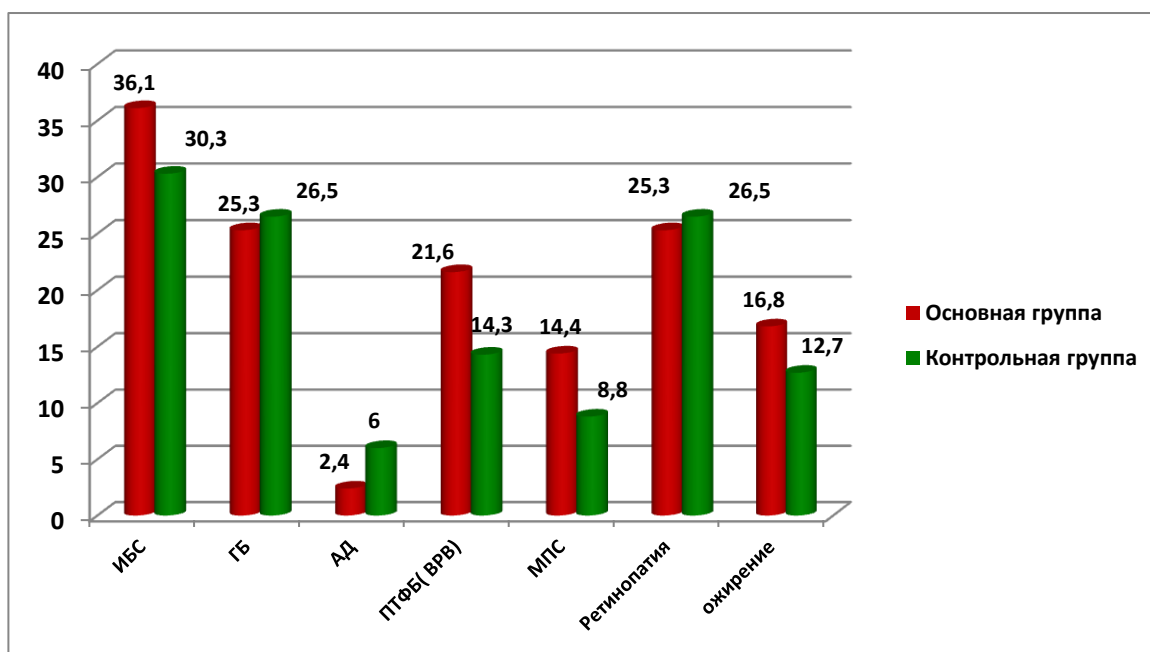


Рисунок 5 - Частота сопутствующих заболеваний у больных с гнойно - некротическими поражениями нижних конечностей при СДС.

Таким образом, первое место в структуре сопутствующих заболеваний представлено ишемической болезнью сердца: в основной группе –30 (36,1%) больных, в контрольной – 55 (30,3%). Второе место составляет гипертоническая болезнь: в основной группе –21(25,3%) больных, в контрольной – 48 (26,5%). Значительно осложняло лечение гнойных ран наличие посттромбофлебитической болезни в основной группе - 18 (21,6%) больных, в контрольной – 26 (14,3%) больных, а также поражение глаз – ретинопатия отмечалась в основной группе в 21(25,3), в контрольной группе в 48 (26,5%).

При анализе больных в обеих группах особых различий в структуре сопутствующих заболеваний не наблюдалось.

Таким образом, при поступлении больного в стационар проводилась оценка очага поражения, особое внимание уделялось местным признаком воспаления: отек, гиперемия и болезненность при пальпации, индурация вокруг язвы, наличие флюктуации, размеры язвенного дефекта, локализации процесса, распространенности гнойно-некротического процесса, нарушение функции. Симптомы воспаления более выражены при локализации язвы на стопе в области плюсне – фаланговых суставов, нижней трети голени и вблизи сосудов.

Таким образом, гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей по уровню распространенности очага воспаления значительное количество больных приходилось на область стопы, а именно на уровень плюсне – фаланговых суставов, в основной группе 53 (64.0%), в контрольной 114 (63.0%); в структуре сопутствующих заболеваний первое место составляло ишемическая болезнь сердца: в основной группе –30 (36,1%) больных, в контрольной – 55 (30,3%). Второе место составляло гипертоническая болезнь: в основной группе –21(25,3%) больных, в контрольной – 48 (26,5%); по срокам госпитализации в стационар

после начала первичных проявлений язвенных дефектов на нижних конечностях приходилось на 21-30 и более суток: на 21-30 сутки в основной группе больных было установлено 31(37,2%), в контрольной группе 63(35%).

2.2. Клинико-лабораторные методы исследования больных с гнойными поражениями нижних конечностей при сахарном диабете

2.2.1. Бактериологическое исследование из гнойно–некротических очагов поражений нижних конечностей при синдроме диабетической стопы

Бактериологическое исследование выполнялось всем пациентам. У 85.53 % из них было выделено монокультура, у 14.47 % больных – микробные ассоциации. Данные о характере микрофлоры гнойных ран представлены в табл. 5.

Таблица 5 - Данные бактериологического исследования гнойных ран нижних конечностей по возбудителям

Вид микроорганизма	Встречаемость в посевах (n=83)	% от общего количества посевов	Встречаемость в посевах (n=181)	% от общего количества посевов
Staph. aureus	31	37.3	53	29.28(3)
Ech. Coli	3	3.61	6	3.30
Ech. Inadivae	1	1.20	2	1.10
Proteus vulgaris	4	4.81	11	6.10
Prot. Mirabilis	3	3.61	5	2.80
Pseudomonas aeruginosa	5	6.02	9	5.0

	Staph.epidermidis	7	8.43	11	6.10
	Staph.Haemolyticus	2	2.40	11	6.10
	Candida: albicans, glabrata, tropica	4	4.81	8	4.41
	Enterococcus faecalis	5	6.02	3	1.70
	Streptococcus ssp.	3	3.61	5	2.80
	Staph.mitis	1	1.20	2	1.10
	Acinetobacter spp.	2	2.40	8	4.40
Итого по группе		71	85.53	134	74.3
	Staph. xylosous+ Ec coli	3	3.61	4	2.20
	Staph.xylosous+Acinetob acter sp.	1	1.20	10	5.52
	Staph. aureus Acinetobacter sp.	3	3.61	6	3.31
	Staph. aureus Pseudomonas aeruginosa	2	2.40	6	3.31
	Staph. aureus Pseudomonas Fluorescens	2	2.40	10	5.52
	Proteus vulgaris Pseudomonas putida	1	1.20	11	6.0
Итого по группе		12	14.47	47	25.8

Отсутствие роста	0	0	0	0
Итого	83	100	181	100

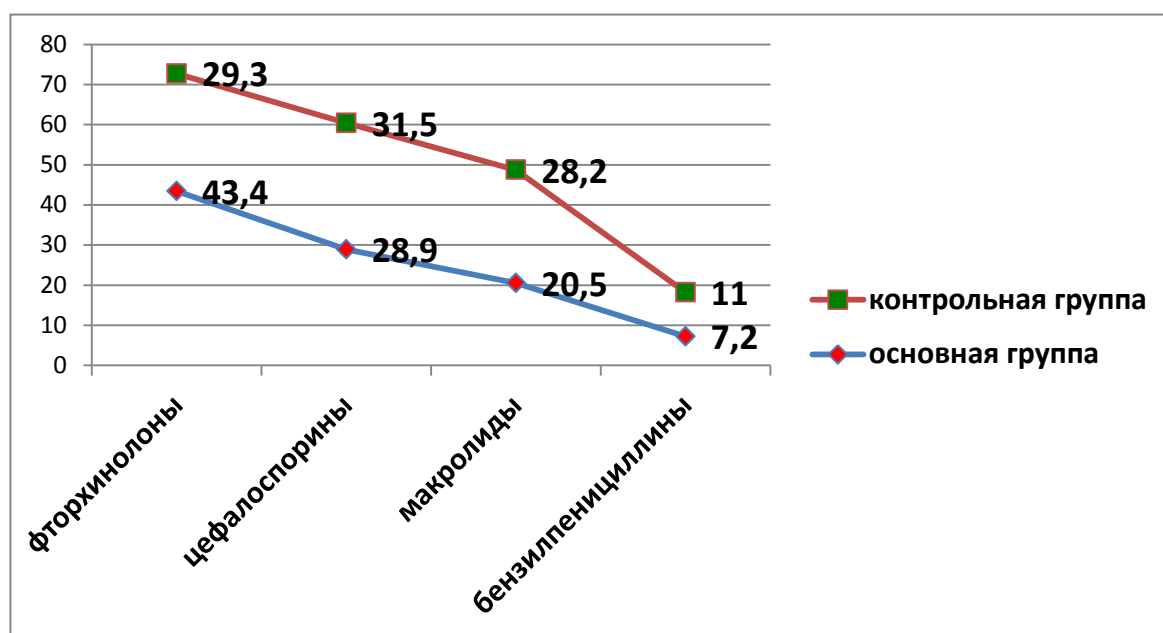


Рисунок 6 - Данные о характере чувствительности гнойных поражений нижних конечностей у пациентов с СДС к антибиотикам основной и контрольной групп.

Основными возбудителями из очага воспаления у больных в обеих группах был золотистый стафилококк, на втором месте по частоте был *Staph.epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*. При анализе полученных данных отмечалась высокая чувствительность стафилококка к антибиотикам цефалоспоринового ряда, фторхинолонам, макролидам и низкая к полусинтетическим пенициллинам. К препаратам группы противостафилококковых антибиотиков, которые ранее назывались антибиотиками резерва (эритромицин, гентамицин, линкомицин) чувствительность была ниже 30%. К антибиотикам пенициллинового ряда выделенные штаммы стафилококков были неустойчивыми. Несмотря на полученные данные данная группа антибиотиков до сих пор применяются в клинике.

Таким образом, современная антибиотикотерапия основана на принципах этиотропности и полученных бактериологических результатов чувствительности микроорганизма к антибиотикам, что позволяет за короткие сроки получить выраженный клинический эффект. По полученным данным результата исследования возбудителей наибольшая чувствительность была выявлена к антибиотикам из группы фторхинолонов, цефалоспоринов, макролидов.

2.2.2 Материалы и методы исследования свободнорадикального окисления

Регистрацию сверхслабого свечения проводили на хемилюминомере ХЛМ-003 (ТУ-4281-3459-0206938-95), разработанном Межвузовской лабораторией технических систем Медико-экологических исследований Башкирского государственного медицинского и Уфимского государственного авиационного технического университетов. Прибор включен в отраслевой регистр «Медицинская промышленность России и стран СНГ». Стабильность работы установки проверяли по излучению вторичного эталона СФХМ - 1 (ГОСТ 9411-81), интенсивность свечения которого составляла $5,1 \times 10^5$ квантов в секунду. Эта величина была принята за 1 условную единицу. Показатели ХЛ регистрировались в течение 5 минут и 10 минут. Влияние на процесс СРО оценивалось по характеру изменения ХЛ изучаемого образца: антиоксидантное – по угнетению, прооксидантное – по усилению свечения.

2.2.3 Методы исследования свободнорадикального окисления у больных с гнойными поражениями нижних конечностей при сахарном диабете

Состояние СРО оценивали *in vivo* использованы были методы: измерение спонтанной и индуцированной зимозаном ЛЗХЛ цельной крови [52]; измерение железоиндуцированной хемилюминесценции (ЖИХЛ) гомогенатов тканей

гнойных ран [1,78,142, 213].

Кровь разбавленную в гепарине использовали для регистрации ЛЗХЛ. Для изучения СПХЛ к 0,1 мл цельной крови прибавляли 1,9 мл 10^{-5} М раствора люминола. Для изучения индуцированной ЛЗХЛ 0,1 мл цельной крови добавляли 0,05 мл 1% раствора не связанного зимозана, инкубировали в течение 5 минут; затем вносили 2 мл 10^{-5} М раствора люминола и исследовали свечение. Во время исследования цельной крови температура образцов поддерживалась на уровне 37° С.

Гомогенаты, взятые с гнойно-некротических ран помещали в отдельные стеклянные стаканчики с заранее приготовленным охлажденным фосфатным буфером (7,82 г КС1 и 2,72 г $\text{KН}_2\text{P}_0_4$ на 1 литр дистиллированной воды) в соотношении 1:5, т.е. 1 часть веса гомогената в граммах к 5 частям фосфатного буфера в миллилитрах. Гомогенаты гомогенизировали в отдельном тефлоновом стаканчике с тефлоновым пестиком в течение 5 минут при 1000 оборотах в минуту. Полученный гомогенат пропускали через капроновый фильтр. К 1 мл приготовленного гомогената добавляли 19,0 мл фосфатного буфера и исследовали на хемилюминометре. Свечение инициировали введением 1,8 мл 48,2 мМ раствора сернокислого железа [1,78,52].

2.2.4 Клинические исследования

При обследовании больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей изучались: жалобы, анамнез заболевания (причины возникновения, течение и продолжительность наличие язвенного дефекта до обращения в медицинское учреждение, результаты амбулаторного лечения, если были таковы, уровень поражения и распространенность воспалительного процесса). Так же учитывали наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на течение и исход гнойно-воспалительного процесса. Учитывали пол, возраст больных, условия их труда, жизни.

Оценка общего состояния проводилась по показателям гемодинамики: числа сердечных сокращений, артериального давления, характера колебания данных термометрии, полученных результатов анализа крови и мочи, на клинические проявления общей интоксикации.

Большое значение придавали очагу поражения: локализации, площади поражения, консистенции воспалительного инфильтрата, язвы, наличию флюктуации, болезненности, степени поражения мягких тканей в очаге воспаления и нарушения функции, вовлечению периферических лимфатических узлов в воспалительный процесс.

Во время оперативного лечения отмечали локализацию и распространенность гнойно-некротического процесса, количество гнойного отделяемого из раны, наличие затеков и некротических изменений.

Динамику раневого процесса оценивали по срокам очищения раны от гноя и некротических тканей, появления грануляций и краевой эпителизации, площади раны по формуле (1) и скорости заживления раны по формуле (2).

2.2.5 Лабораторные методы исследования

Всем пациентам выполнялись: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации в динамике, биохимический анализ крови: общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, общий билирубин, иммунологический анализ крови (на 2-3 и на 10-12 сутки), общий анализ мочи.

Общий анализ крови определяли в первые часы поступления в стационар, каждые 10 суток и перед выпиской. Форменные элементы подчитывались на анализаторе Medonic, лейкоцитарную формулу определяли в мазках, окрашенных

по Романовскому. Скорость оседания эритроцитов анализировали по методу Панченкова.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) подсчитывали по формуле Я.Я. Кальф-Калифа:

$$ЛИИ = \frac{(4Ми + 3Ю + 2П + С) \cdot (Пл + 1)}{(Л + Мо) \cdot (Э + 1)}, \quad (1)$$

где

Ми - миелоциты; Ю - юные нейтрофилы;

П - палочкоядерные нейтрофилы;

С - сегментоядерные нейтрофилы; Л - лимфоциты; Мо - моноциты;

Пл - плазмоциты; Э - эозинофилы.

У здорового человека ЛИИ составляет 0,5-1,0, при неосложненном течении гнойно-воспалительного процесса – 2-4, при осложненном – 4-6 и больше.

Биохимические показатели определяли методом рефрактометрии, содержание глюкозы в крови – цветной реакцией с фтолуидином.

Иммунологическое обследование включало определение следующих показателей: общее количество лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, циркулирующих Т-(Е-РОК) лимфоцитов, В-лимфоцитов, сывороточных иммуноглобулинов (Jg) А, М, G, циркулирующих иммунные комплексы (ЦИК).

Определение Т- и В- лимфоцитов в венозной крови проводили методом розеткообразования, после центрифугирования цельной крови. Т-лимфоциты идентифицировали в реакции ЕА-розеткообразования с эритроцитами барана (метод Стюарта и соавторов в модификации Б.С. Нагоева). Общее количество В-

лимфоцитов рекомендуется измерять в реакции комплементзависимого (ЕАС) розеткообразования с эритроцитами мыши.

Сывороточные иммуноглобулины классов (А, М, G) определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле с использованием моноспецифических сывороток против IgA, IgM, IgG.

Циркулирующие иммуноглобулины исследовали методом преципитации с 3,5 % раствором полиэтиленгликоля.

2.2.6 Цитологическое исследование

Цитологический метод дает возможность наблюдать о динамике и характере патологического процесса в гнойно-некротических процессах.

Мазки-отпечатки с гнойно-некротических очагов проводили по методу М.П.Покровской (1942) в модификации О.С. Сергель и З.Н.Гончаровой (1990) в первые сутки, затем на пятые и десятые и двенадцатые сутки. После их фиксации мазки окрашивали по Романовскому-Гимзе. При оценке цитогаммы различали пять типов:

- 1) некротический – полная клеточная ареактивность, в отпечатке – детрит и разрушенные нейтрофилы, внеклеточно расположенные микроорганизмы;
- 2) дегенеративно-воспалительный – слабые признаки воспаления, большинство нейтрофилов в состоянии деструкции и отсутствия активного фагоцитоза;
- 3) воспалительный – явные признаки воспалительной реакции, нейтрофилы составляют 2/3 клеточного состава, доля разрушенных нейтрофилов уменьшается; определяются лимфоциты, фибробласты, макрофаги;
- 4) воспалительно-регенеративный – стихание воспалительной реакции, снижается доля нейтрофилов, возрастает количество тканевых недифференцированных полибластов, фибробластов, лимфоцитов, активно фагоцитирующих макрофагов;

5) регенеративный – переход во вторую фазу раневого процесса, активная макрофагально-фибробластическая реакция, завершённый фагоцитоз, развитие молодой грануляционной ткани, преобладают фибробласты, макрофаги, полибласты, гистиоциты.

Исследование отделяемого производилось при поступлении больных в стационар и в процессе лечения на 5-6, 10-14, 24-30 сутки лечения.

Количественную частоту нахождения клеток в препаратах отмечали следующим образом:

++++ - клетки покрывают все поля зрения;

+++ - значительное скопление клеток;

++ - встречаются 5-10 клеток в поле зрения;

+ - единичные клетки;

– - клеток нет.

2.2.7 Гистоморфологические данные

Из гнойно-некротических очагов производили забор биопсийного макропрепарата первые сутки, затем – на 5-6, 12-16 и 24-26 сутки. Макропрепарат из ран фиксировали 10% нейтральным формалином, заливали в парафин. Изготавливали срезы толщиной 7 мкм. В последующем, окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, и по Меллори. Использовали также гистохимические методы окраски: для выявления кислых мукополисахаридов. Исследование и оценка полученных гистоморфологических результатов проводилось в патологоанатомическом отделении ГКБ №21. Микроскоп AxioStar plus (фирма zeiss, Германия. Видео – тест «Морфология». Увеличение x100, x200, x400).

2.2.8 Микробиологические методы исследования

2.2.8.1 Качественное определение микроорганизмов

Материалом для бактериологического исследования служило содержимое гнойных ран нижних конечностей.

Забор материала осуществляли из очага гнойно-некротических поражений стерильными тампонами. Бактериоскопия проводилась путем окрашивания мазков по Грамму путем посева на различные питательные среды (сахарный бульон, кровяной агар, желточно-солевой агар, мясопептонный агар, среда Эндо). Материал помещали в термостат при температуре 37 °С на 24 -72 часа.

2.2.8.2 Количественное определение микроорганизмов

Большое значение в объективной оценке течения раневой инфекции и эффективности проводимого лечения имеет количественное определение микроорганизмов. Оценивали количество микроорганизмов в 1 г ткани, взятой из глубины раны по общепринятой методике по числу колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл испытуемого материала. Подсчет числа микроорганизмов на 1 мл производили с учетом разведения и числа колоний.

2.2.9 Определение скорости эпителизации

Для регистрации скорости эпителизации трофической язвы во времени использовали метод, предложенный Л.Н.Поповой в 1942 году, который заключается в следующем: определяют площадь трофической язвы до начала

лечения, а затем в процессе лечения. Скорость эпителизации определяли по формуле:

$$\Delta S = \frac{(S - S_n) \cdot 100}{S \cdot t}, \quad (2)$$

где

S – величина площади язвы при первом измерении,

S_n – величина площади язвы в день последующего измерения,

t – число дней между измерениями.

Площадь язвы измеряли следующим образом: стерилизованную полиэтиленовую пленку прикладывали к язве и отмечали на ней контуры кожного дефекта. Затем, полученное изображение переносили на миллиметровую бумагу и подсчитывали количество квадратных миллиметров внутри границы контура.

2.2.10 Материалы и методы исследования, включающие ангиографию, УЗДС, парциальное давление в капиллярах

Основным фактором в лечении больных с СДС является оказание специализированной медицинской помощи с более полным диагностическим поиском, определяющую этиотропную терапию. Согласно рекомендациям Национального института клинического мастерства (NICE) все стационарные пациенты с СДС в течение 24 часов после их поступления должны выделяться в специальную группу и находится под тщательным наблюдением. Руководствуясь вышеизложенным в условиях Клиники БГМУ РБ, разработан алгоритм лечения данной группы больных с четкой диагностикой и последующей терапией, с учетом всех звеньев патогенеза.

При поступлении пациентам проводилась необходимая диагностическая программа:

- для определения степени тяжести диабетической полинейропатии количественно оценивались имеющиеся расстройства по шкале НДС (нейропатический дисфункциональный счет), разработанной M.I.Young в 1986г. И рекомендованной исследовательской группой Nerodiab при Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD):

1) пальпаторное определение пульсации магистральных артерий нижних конечностей.

2) транскутанное определение насыщения кислородом тканей TspO₂ с помощью аппарата ЛАКК согласно методическим рекомендациям В.А. Ступина.

3) ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей.

На основании перечисленных данных обследований, больные с нейроишемической формой СДС распределялись на две группы по уровню ХАН по классификации Покровского – Фонтейна –Лериша:

1) с III – IV степенью и необходимостью незамедлительной артериальной реконструкции.

2) с I – II степенью, с трофическими поражениями мягких тканей и без показаний к реваскуляризации.

Реконструкция магистрального артериального русла осуществлялась на базе отделения сосудистой хирургии и отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения в Клиники БГМУ РБ. После ангиографического исследования артерий нижних конечностей выбирался тип реконструктивного вмешательства согласно классификации поражений периферических артерий и рекомендуемых вмешательств TASC второго пересмотра (2007). При технической возможности проведения эндоваскулярного вмешательства ангиография является одним из его этапов. После консультации сосудистого хирурга на ранних этапах

поражения сосудистого русла нижних конечностей по показаниям поводится ангиография и ангиопластика.

После определения транскутанного парциального давления на нижних конечностях, при показателях не ниже 25 – 30 mm.Hg. st. следующим этапом в лечении больных с язвенными дефектами нижних конечностей при СДС является очищение дефекта от некроза, гнойно – фибринозного налета, раневой биопленки, с последующим наложением биоматериала коллост. После имплантации материала для создания оптимальной физиологической среды в ране и стимуляции процессов заживления раневую поверхность закрывали современными интерактивными гидроколлоидными перевязочными материалами (для создания оптимальной «влажной среды»), и начиная с 5-7 -го дня после имплантации в целях профилактики присоединения вторичной инфекции применяли атравматические повязки в комбинации с покрытиями, содержащими ионы серебра, повязки асептисорб, полиПран с диоксидином, гелеПран с лидокаином, ДокаПласт с мирамистином, иод – повидон.

2.2.11 Статистическая обработка данных

При обработке статистических данных руководствовались тем, что физиологические переменные, даже в течение одного опыта, не всегда оказывались стабильны, то есть не всегда было имелось возможность выявить значимую динамику. Учитывали, что в медицинских исследованиях ученый имеет дело с реальными процессами высокой сложности, с большим количеством различных параметров организма, постоянно меняющихся во времени. Для проведения расчетов использованы статистические методы оценки различий средних величин при помощи t критерия Стьюданта. Для расчета прогностических факторов риска заболевания использованы метод вычисления коэффициента относительного риска и его 95 % доверительного интервала с использованием

теста χ^2 . Сравнения на этапах исследования проведены и между основных групп и внутригрупповое. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$, $p < 0,0001$.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием компьютерных программ статистической обработки базы данных DBASE, STATGRAF и STAT4, а также SPSS версия 7.5. Вычисления при статистической обработке выполнены в программе электронных таблиц «Microsoft Excel».

ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований

3.1 Клинические данные исследований люминол – зависимой хемилюминесценции крови у здоровых (вылеченных) и у больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при СД до лечения

В исследовательской работе было использовано люминол – зависимая хемилюминесценция (ЛЗХЛ) венозной крови у 114 пациентов с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при сахарном диабете. гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при сахарном диабете.

Запись ЛЗХЛ цельной крови представлена на рис. 10. На кривой записи ХЛ можно выделить спонтанное свечение (А), быструю вспышку (Б), возникающую после добавления солей железа, за которой следовал латентный период (В, Г) с переходом в медленную фазу свечения (Д).

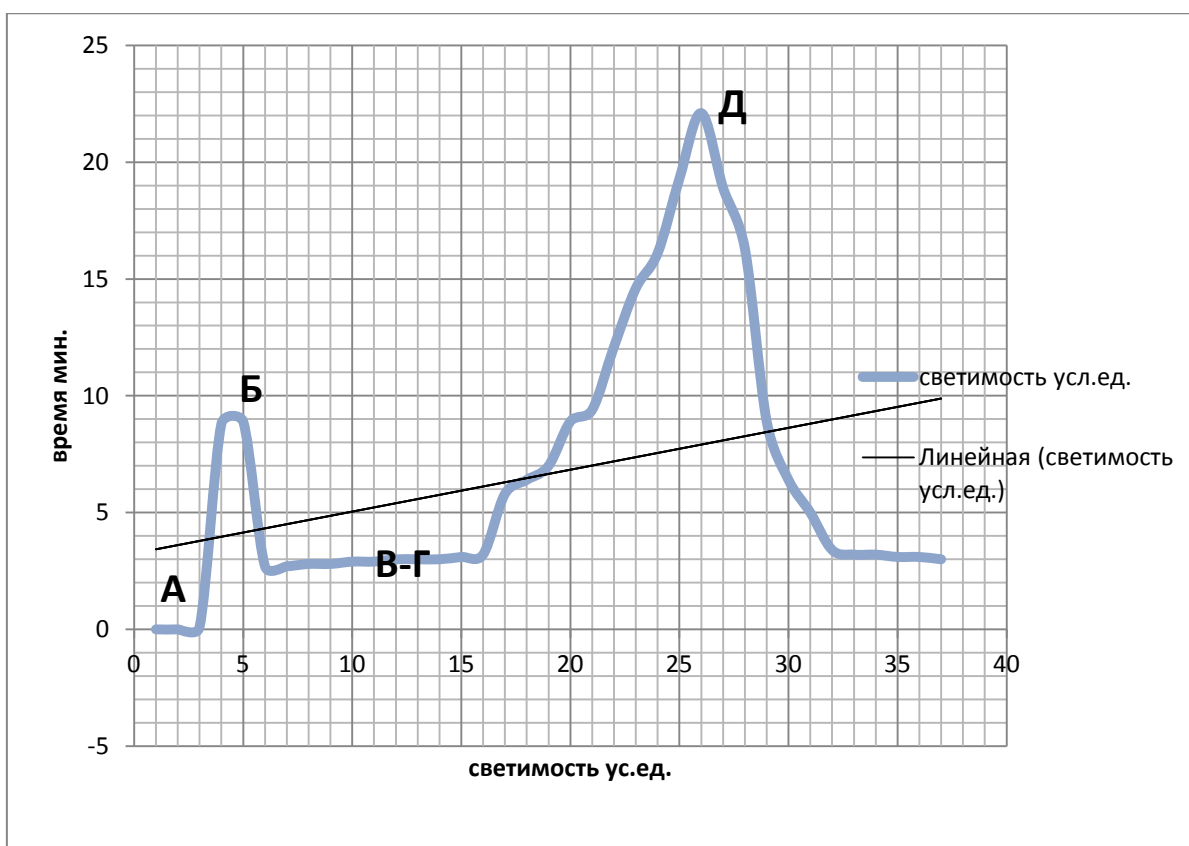


Рисунок 7 - Запись спонтанной ЛЗХЛ цельной крови.

Динамические результаты индуцированного свечения венозной крови в здоровом организме выше, чем результат спонтанного свечения. Индукция – это действие чужеродного агента на клетки крови, сопровождающееся дыхательным взрывом, при этом вырабатываются АФК, которые в присутствии люминола дают свечение. Разница между интенсивностью спонтанного и индуцированного свечениями свидетельствует о резервных возможностях фагоцитов. Запись спонтанной хемилюминесценции (СПХЛ) и индуцированной хемилюминесценции (ИНХЛ) венозной крови носила постоянно нарастающий характер. Практически у всех доноров (вылеченных больных) были получены одинаковые кривые, причем ИНХЛ.

Кривая спонтанной хемилюминесценции (СПХЛ) и индуцированной хемилюминесценции (ИНХЛ) цельной крови доноров носила постоянно нарастающий характер. Практически у всех доноров (вылеченных больных) были получены однотипные кривые, причем показатели ИНХЛ были выше примерно на 2

раза (рис. 8). Такое состояние крови свидетельствует о высоких резервных возможностях фагоцитов, их оптимальной активности к поглощению антигенов и их окислению.

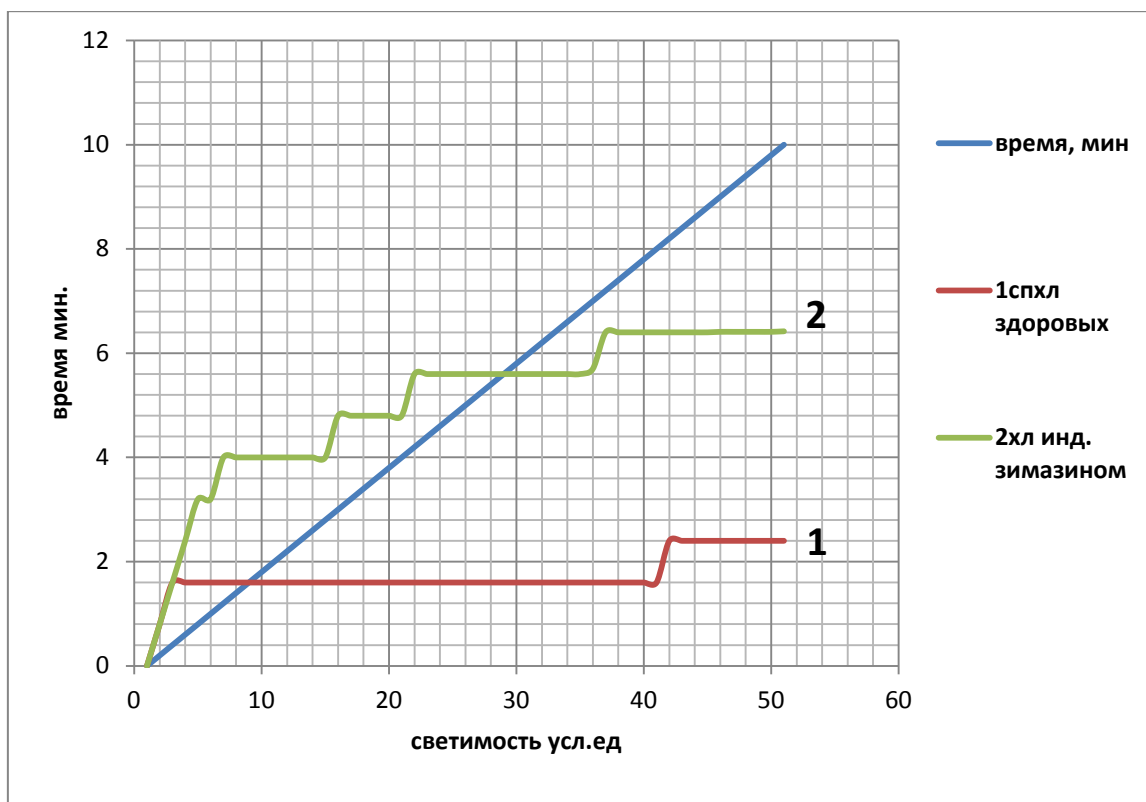


Рисунок 8 - Записи люминол – зависимой хемилюминесценции крови вылеченных (здоровых): 1- спонтанная ХЛ; 2- ХЛ, индуцированная зимазином.

Было изучено распределение показателей ХЛ относительно нормального ожидаемого распределения (expected normal) с целью выявления однородности группы по данным признакам. Группа здоровых (вылеченных) оказалась однородна по составу, что позволило рассчитать их среднее значение.

Значения спонтанного свечения (СПС) СПХЛ цельной крови здоровых (вылеченных) находились в пределах от 0,96 до 1,92 отн. ед., среднее значение Спс СПХЛ цельной крови доноров (вылеченных) составило $1,38 \pm 0,06$ отн. ед. (таб. 6). Показатели МС клеток крови были от 1,63 до 4,05 отн. ед., среднее значение МС клеток крови – $2,57 \pm 0,25$ отн.ед. Диапазон СС цельной крови находится в

пределах от 14,21 до 24,15 отн. ед., среднее значение СС цельной крови составило – 18,97± 1,05 отн. ед.

Показатели СпС ИНХЛ клеток крови здоровых (вылеченных) были от 0,43 до 2,28 отн. ед., среднее значение Спс ИНХЛ клеток крови здоровых (вылеченных) составило – 1,40 ± 0,16 отн.ед. МС клеток крови приходились в пределах от 5,14 ± 8,03 отн.ед., среднее значение МС клеток крови – 6,48 ± 0,91 отн.ед. СС цельной крови были в диапазоне от 35, 6 до 45,7 отн. ед. среднее значение СС цельной крови составило – 42,46 ±1,04 отн.ед.

Показатели СпС ИНХЛ клеток крови вылеченных здоровых (вылеченных) были от 0,43 до 2,28 отн. ед., среднее значение СпС ИНХЛ клеток крови здоровых (вылеченных) составило – 1,40 ± 0,16 отн.ед. МС клеток крови находилась в пределах от 5,14 до 8,03 отн. ед., среднее значение МС клеток крови – 6,48 ± 0,91 отн.ед. СС цельной крови были в диапазоне от 35,6 до 45,7 отн. ед., среднее значение СС цельной крови составило – 42,46 ± 1,04 отн.ед.

Таблица 6 - Показатели спонтанной и индуцированной хемилюминесценции цельной крови здоровых (вылеченных) больных (отн.ед.)

Вид исследования:	Диапазон значений	Среднее значение М ± m
1. СПХЛ		
Спонтанное свечение	0,69 - 1,92	1,38 ± 0,06
Максимальная светимость	1,63 - 4,05	2,57 ± 0,25
Светосумма свечения	14,21 – 24,15	18,97 ± 1,05
2. ИНХЛ	Диапазон значений	Среднее значение М ± m
Спонтанное свечение	0,43 – 2,28	1,40 ±0,16
Максимальная светимость	1,40 – 0,16	6,48 ± 0,91
Светосумма свечения	35,6 – 45, 7	42,46 ± 1,04

В дальнейшем полученные результаты использовали в качестве нормативов для сравнения с результатами данных ЛЗХЛ больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при СД.

Динамические результаты ЛЗХЛ клеток крови с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей в цифрах значительно отличимы от принятых нормальных показателей. Место имело большому разбросу всех изучаемых показателей ХЛ, и значения ни одного из них не приходились в границы нормального ожидаемого распределения.

По результатам данных ЛЗХЛ цельной крови пациентов нами были выделены две группы с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при СДС, в них отмечалось либо увеличение явлений, либо уменьшение. Данные представлены на рис. 9.

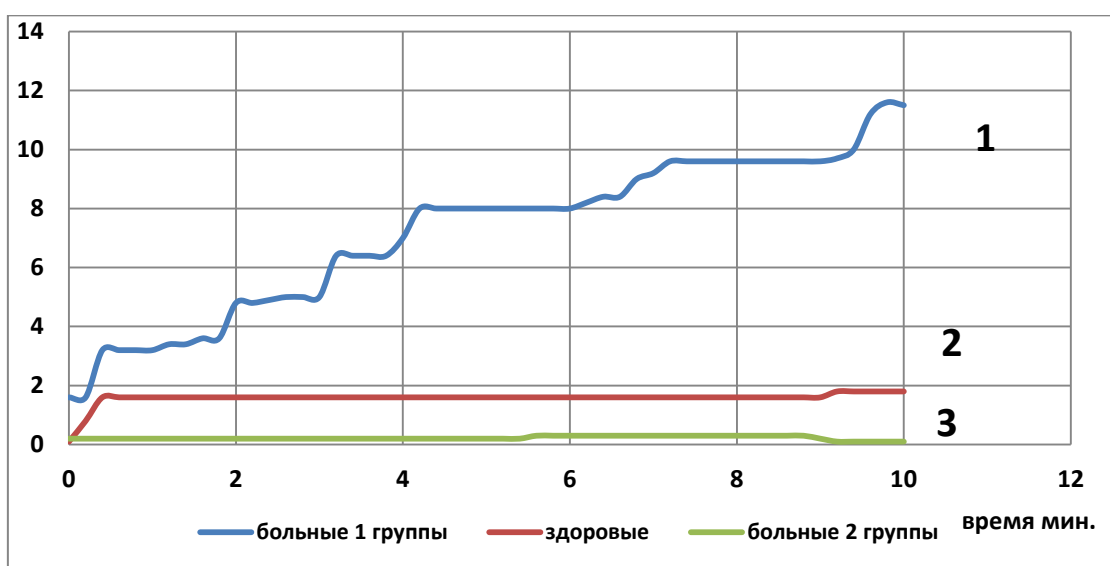


Рисунок 9 - Запись спонтанной люминол – зависимой хемилюминесценции цельной крови больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей до лечения: 1- первая группа больных, 2- здоровые (вылеченные) пациенты, 3- вторая группа больных.

В первой группе больных (из основной группы 54 больных) с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей СС ХЛ цельной крови резко

повышено. Среднее значение СС ХЛ цельной крови больных составляет $73,36 \pm 7,24$ отн.ед., МС клеток крови составляет $11,83 \pm 2,03$ отн. ед., СпС СПХЛ цельной крови составляет $2,30 \pm 0,91$ отн.ед. (табл. 7).

Таким образом, хронический воспалительный процесс приводит к усилению ЛЗХЛ. Данные полученные в ходе исследования говорят об усилении свободнорадикальных процессов в крови пациентов с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей, и исходя из этого можем сделать вывод о прямой патогенетической связи этих факторов в развитии инфекции при СДС.

Изучение индуцированной ХЛ цельной крови первой группы больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей выявило, что при стимуляции она росла, но в меньших цифрах, по сравнению с контрольной группой, это говорит о том, что клетки крови у данной группы больных вырабатывают большое количество свободных радикалов, а резервные возможности у них снижены, то есть на индукцию зимазином они дают меньший ответ, чем клетки крови здоровых людей.

В таблице 7 приведены средние значения данных величин в контроле и при гнойно-некротических поражениях нижних конечностей первой группы.

Таблица 7 - Данные показателей ЛЗХЛ крови здоровых (вылеченных) больных и пациентов с гнойно-некротическими поражениями 1 и 2 групп до лечения, $M \pm m$

Группа пациентов	Показатели ЛМ-ХЛ спонтанной крови	
	СС, отн. ед.	МС, отн. ед.
Здоровые (вылеченные) =30	$17,97 \pm 1,05$	$3,57 \pm 0,25$
Больные первой групп =54	$73,36 \pm 7,24^*$	$13,83 \pm 2,03^*$

Больные второй групп =30	7,98 ±1,1*	2,27± 0,12*
Группа пациентов	Показатели ЛМ-ХЛ индуцированной крови	
	СС, отн. ед.	МС, отн. ед.
Здоровые (вылеченны =30	40,4±1,04	5,48± 0,91
Больные первой групп =54	123,58 ± 8,07*	140,5±3,2*
Больные второй групп =30	13,25±1,4*	2,36±0,52*

* Различия достоверные с контролем при $p < 0,05$.

Во второй группе пациентов (из основной группы 30 больных) выявилось снижение интенсивности ЛЗХ венозной крови. Данные показателей цельной крови были снижены по сравнению со здоровыми (вылеченными) и среднее значение СС составило $0,83 \pm 0,25$ отн. ед., МС $2,27 \pm 0,12$ отн. ед., СС $7,98 \pm 1,1$ отн. ед. Данные приведены в таблице 7.

Таким образом, исследование индуцированной ХЛ цельной крови 2 группы больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей выявило, что индукция возрастала, но в меньших цифрах, по сравнению с контрольной группой, что говорит об истощении фагоцитарной активности макрофагов. Во второй группе больных отмечалось снижение кислород-зависимого метаболизма, снижение функциональной активности клеток крови, которая указывает на хронический длительный воспалительный процесс.

Клинический пример: 1. Больной В.А.Д. 49 лет. Поступил в экстренном порядке 15.11.2014 года Д-з: Сахарный диабет 2 тип, тяжелое течение, декомпенсация. Полинейропатия. Макроангиопатия. Микроангиопатия. Остеартропатия. Осл: Трофическая язва правой голени гигантских размеров (Wagner III). Наличие СД 11 лет, язвенного дефекта отмечает более 2,5 – 3 лет. Периодически проходил

лечение у условиях поликлиники и хирургического стационара г.Уфы по месту жительства. Общий осмотр: Общее состояние тяжелое, стабильное. Видимые слизистые и кожные покровы чистые, розовой окраски. Гемодинамика: артериальное давление 135/85 мм.рт.ст. ЧСС= 96 уд в минуту, тоны сердца приглушены, ритмичные. Дыхание везикулярное, ЧДД= 18 в минуту. Температура тела 38,2 °С.

Status localis: при осмотре по задней поверхности правой голени имеется язва площадью 25 см² неправильной формы, с оmozоленными, деформированными краями, выраженный гиперкератоз, из очага отмечается обильное гнойно-некротическое отделяемое со специфическим запахом, края инфильтрированы, уплотнены, пальпаторно болезненность, симптом флюктуации положительный. Клинико-лабораторные данные: ОАК эритроциты – $3,4 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $16,7 \times 10^9/л$, гемоглобин – 115г/л, СОЭ – 38 мм/ч. Лейкоформула: моноциты – 6%, лимфоциты- 25%, сегментоядерные нейтрофилы- 68%, палочкоядерные нейтрофилы- 7%, эозинофилы -3%. Общий анализ мочи: цвет – с/желтый, прозрачный, реакция щелочная, уд.вес – 1028, белок- 0,033%, эпителий плоский – 2-3-1, лейкоциты - 2-3-1, эритроциты отрицательные, бактерии+, слизь+. Электрокардиограмма: Ритм синусовый с ЧСС = 96 в минуту, ЭОС отклонена влево. При исследовании Хемилюминесценции цельной крови получены показатели: кровь спонтанная СС, усл. ед. = $47,22 \pm 1,56$ и МС, усл. ед. = $6,59 \pm 4,32$, кровь, стимулированная СС, усл. ед. = $12,41 \pm 1,56$ и МС, усл. ед. = $2,10 \pm 4,32$.

Таким образом, учитывая клиническую картину болезни, длительность течения гнойно-некротического процесса нижних конечностей, показатели результатов хемилюминесценции можно говорить о том, что у больного были высокими показатели спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции. При усилении она, как правило, возрастала меньше, чем у здоровых. Это говорит о большой продукции свободных радикалов, клетками крови, однако при этом, резервные возможности фагоцитов подавлено. Исходя, из вышеизложенного можем

свидетельствовать о том, что путем исследования ЛЗХЛ можем оценить активность воспалительного процесса, резервные возможности фагоцитарной системы макрофагов.



Рисунок 10 - Этапы подготовки раневой поверхности к имплантации биоматериала «коллост»: оценка и ревизия раны (пациент В.А.Д. 49 лет. Д-з: Сахарный диабет 2 тип, тяжелое течение, декомпенсация. Полинейропатия. Макроангиопатия. Микроангиопатия. Остеартропатия. Осл: Трофическая язва правой голени гигантских размеров (Wagner III)).



Рисунок 11 - Этапы подготовки раневой поверхности к имплантации биоматериала «коллост»: первичная хирургическая обработка раны.

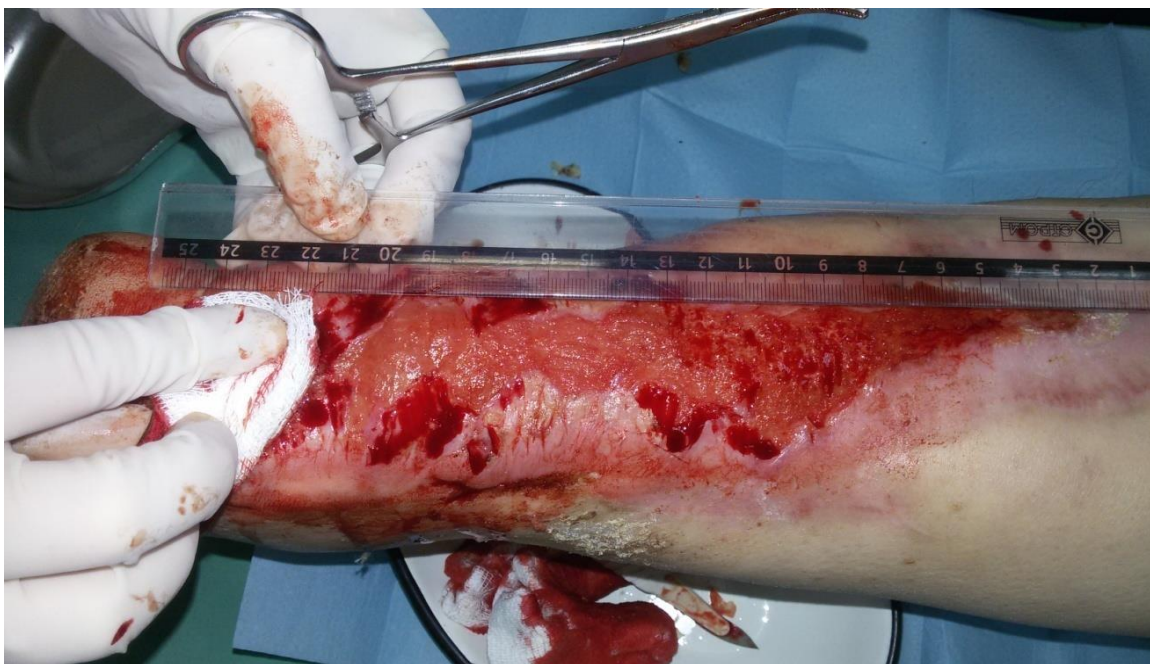


Рисунок 12 - Этапы подготовки биоматериала «коллост» для имплантации.



Рисунок 13 - Этапы наложения биоматериала «коллост». Фиксация мембраны атравматической нерассасывающейся нитью.



Рисунок 14 - Первые сутки на перевязке после имплантации «коллост».





Рисунок 15 - На 3 сутки после наложения биоматериала «коллост», выполнена перфорация биоматериала, для уменьшения экссудации тканей под материалом «коллост».



Рисунок 16 - Сверху на мембрану «коллост» укладывается раневая повязка или стерильная марлевая салфетка 0,9% р – ром NaCl. Мазевая повязка на мембрану мазью офломелид, сверху наложена гидроколлоидная повязка.



Рисунок 17 - Рана после имплантации биоматериала «коллост» на 30 сутки.



Рисунок 18 - Рана после имплантации биоматериала «коллост» на 35 сутки.



Рисунок 19 - Рана на 50-53 сутки после наложения биоматериала «коллост».

3.2 Наблюдение за показателями хемилюминесценции гомогенатов тканей больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при СДС до лечения

После проведенной исследовательской работы ХЛ состава гнойно-некротических тканей из очага воспаления нижних конечностей нами получены определенные результаты, которые отражены в диаграммах.

На рисунке 19 приведена ХЛ ткани, взятая с гнойно-некротического очага поражения нижних конечностей и цельной ткани.

Из рисунка 19 записи ХЛ можно выделить: спонтанное свечение (А), за которой следует латентный период (В, Г) с переходом в медленную фазу свечения (Д).

Как видно из рисунка, интенсивность ХЛ в пораженной ткани была выше, чем в интактной, что свидетельствует об ускорении процессов свободнорадикального

окисления в зоне гнойно-некротического поражения нижних конечностей, а также об ускорении процессов ПОЛ.

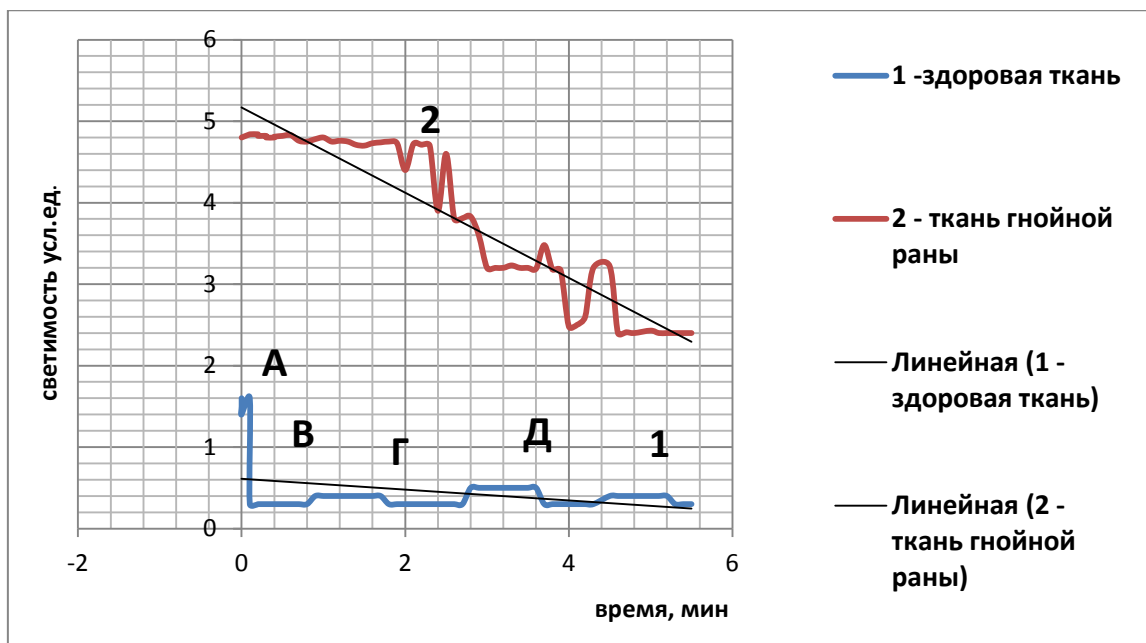


Рисунок 20 - Запись ХЛ содержимого гнойно-некротического очага нижних конечностей: 1- здоровая ткань; 2- ткань из гнойно-некротической раны.

Показатели МС и СС. Среднее значение СС гомогенатов здоровых тканей составляет $1,2 \pm 0,48$ отн.ед. МС в среднем – $0,49 \pm 0,02$ отн.ед. Средние значения СС гомогенатов гнойно-некротических ран составляет $18,53 \pm 2,07$ отн.ед., МС $5,12 \pm 0,97$ отн.ед.

3.3 Определение антиокислительной активности гомогенатов тканей гнойно- некротических поражений нижних конечностей до лечения

Определение способности ткани подавлять продукцию активных форм кислорода изучалось путем добавления в модельную систему солей железа и сопровождалось ХЛ.

Все результаты, полученные при изучении содержимого из гнойно-некротических очагов воспаления представлены на хемилюминограммах.

Запись хемилюминесценции представлен на рисунке 24 следующими параметрами: спонтанное свечение (А), быстрая вспышка (Б), возникающая после добавления солей железа, затем наблюдаем латентный период (В, Г) с переходом в медленную фазу свечения (Д).

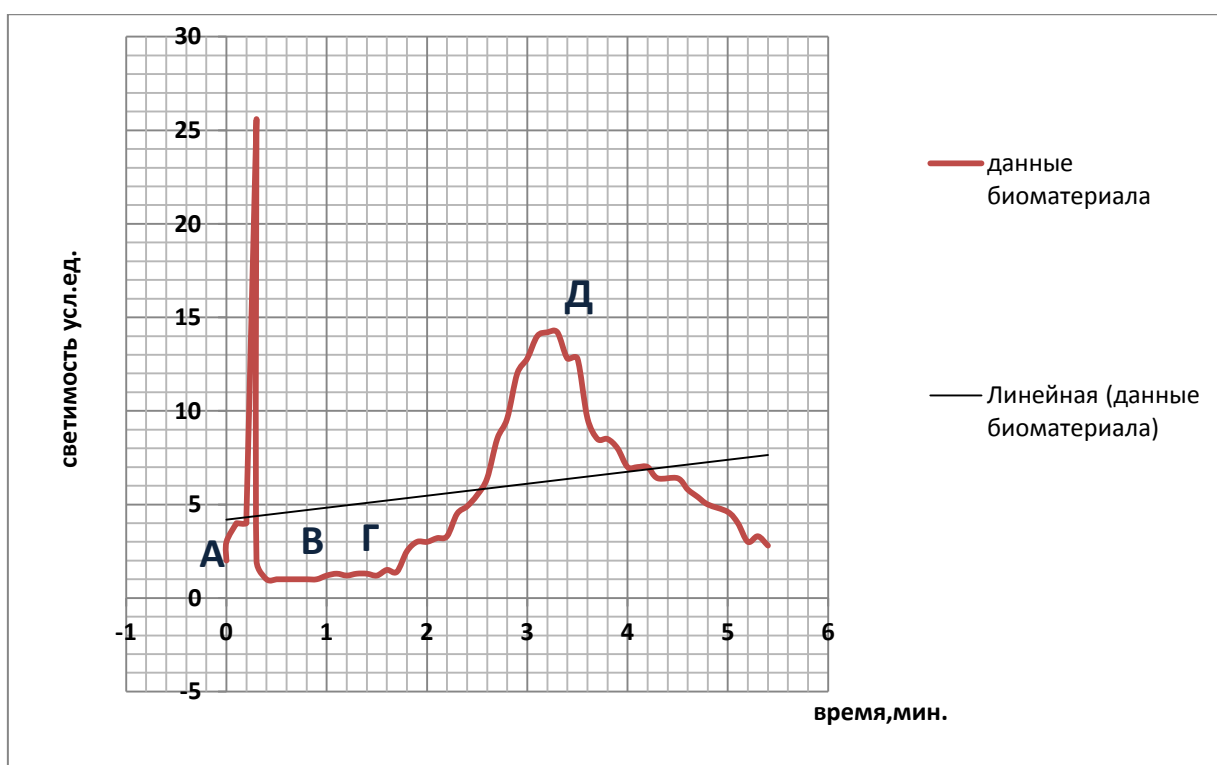


Рисунок 21 - Запись хемилюминесценции в модельной системе.

Добавление в модельную систему гомогената, пролущенного из здоровой ткани вызывало угнетение свечения. Средние значения СС контроля в в модельной системе составляет $26,66 \pm 2,66$ отн.ед., МС составляет $16,55 \pm 1,56$ отн. ед. Средние значения СС гомогенатов здоровой ткани составляет $7,86 \pm 1,57$ отн.ед., МС – $3,56 \pm 0,45$ отн.ед. Среднее значение СС гомогенатов ткани гнойно-некротических ран составляет $108 \pm 16,51$ отн.ед., МС – $41,17 \pm 11,76$ отн.ед.

Содержимое тканей, взятое из гнойно-некротических очагов поражений нижних конечностей оказывает прооксидантное влияние, что говорит о снижении о антиоксидантной активности (АОА) в гнойно-некротическом очаге. Данные представлены на рисунке 22.

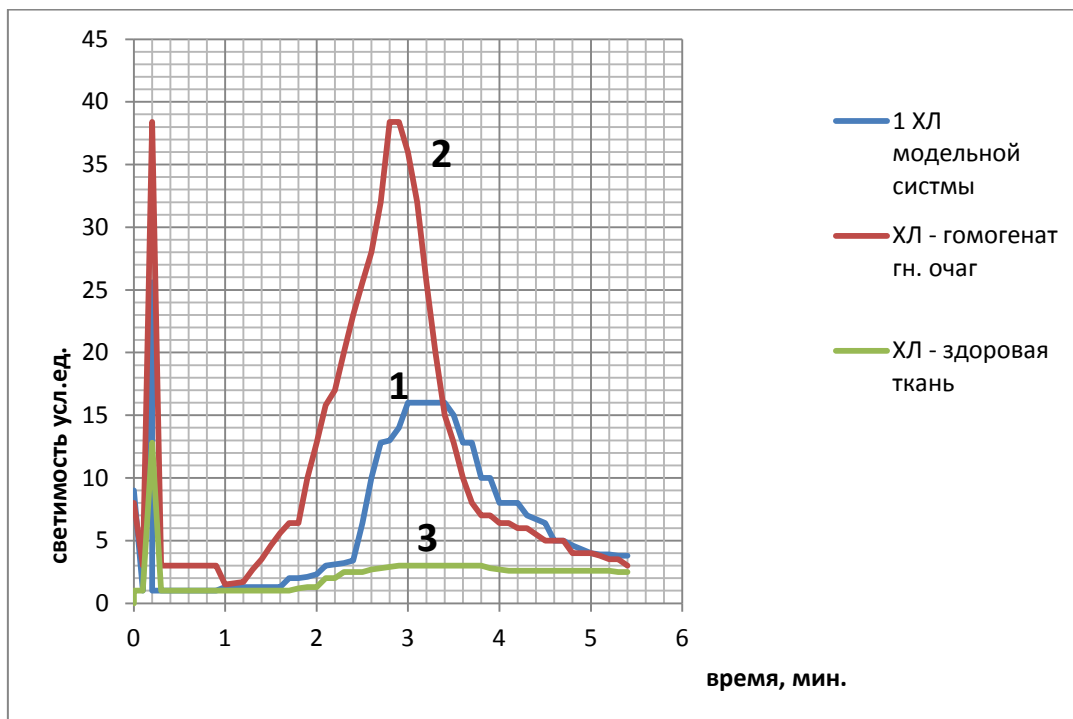


Рисунок 22 - Определение АОА гомогенатов тканей: 1 – ХЛ модельной системы; 2 – ХЛ при добавлении гомогената ткани, взятой из гнойно-некротического очага; 3- ХЛ системы при добавлении гомогената здоровой ткани.

3.4 Особенности ведения больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при сахарном диабете

В комплексной терапии гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете первостепенное значение имеет хирургическая обработка гнойного очага. Всем пациентам в первые сутки

было выполнено оперативное вмешательство. Непосредственно перед операцией всем было выполнено обще-клинические анализы, снимки электрокардиограммы, УЗИ нижних конечностей, определение насыщения тканей кислородом, рентгенологические снимки нижних конечностей. При выраженной интоксикации проводилась предоперационная подготовка; инфузионная терапия, коррекция уровня гликемии, изменений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Хирургическую обработку раны проводили с учетом локализации, распространенности гнойно-некротического процесса, путем иссечения некротически измененных тканей в пределах здоровых, с последующей санацией, дренированием гнойных затеков. Непосредственно после вскрытия гнойного очага стерильными тампонами брали отделяемое из ран для бактериологического исследования и на чувствительность к антибиотикам.

Общая консервативная терапия включала инфузии солевых растворов и 5% раствора глюкозы, введения обезболивающих, поливитаминов, по показаниям сердечно – сосудистых и других препаратов. Антибиотикотерапия проводилась больным контрольной и основной групп. До получения результатов исследований на чувствительность к антибиотикам и на наличие флоры в ране проводилась антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия. Далее антибактериальная терапия проводилась с учетом чувствительности к возбудителям. Лечение 5 человек в основной группе проводилось без учета антибиотикотерапии.

Применяли антибиотики: офлоксацин, клацид, левофлоксацин (таваник), моксифлоксацин, спарфлоксацин (1,0 г 2 раза в сутки), цефтриоксон, цефепим, цефим, ванкорус, сультацин, цефуроксим в виде внутримышечных инъекций, метрогил (100 мл 3 раза в сутки) внутривенно капельно, макролиды (кларитромицин, азитромицин), пенициллин защищенные – амоксиклав 500 мг 2 раза в/в капельно, уназин, тазоцин. Антибиотикотерапия проводилась в течение 7-10 суток до очищения гнойно-некротическо й раны и стабилизации температуры тела до нормальных цифр. При наличии у пациентов патологии со стороны почек

назначались антибиотики не обладающие нефротоксичностью, - макролиды, фторхинолоны.

Антиоксидантная терапия: препараты тиоктовой кислоты – тиоктацид, берлитион 600 мг в/в капельно до № 10-15 дней, октолипен по 1 таблетке 3 раза в день до № 30-40 дней, препараты янтарной кислоты – 1,5% реамберин 100,0 в/в капельно № 5-10 дней, вессел – дуэф 2,0 в/в капельно на 0,9% растворе хлорида натрия 200,0 мл №10 дней, затем по 1 капсуле до № 30 -40 дней, цитофлавин 10,0 в/в капельно №10, 10 дней, озонотерапия № 5, 5-10 дней.

3.5. Методика лечения больных основной группы с применением коллагенового биоматериала 1 типа «коллост»

На основании изучения свободно радикального окисления (СРО) нами разработан способ закрытия дефектов вялотекущих ран нижних конечностей при синдроме диабетической стопы, включает следующее: после предварительной обработки основания раны с целью перевода хронической раны в острую и удаления от некротических компонентов, в рану укладывается вырезанная по размеру дефекта мембрана «коллост», полностью заполняя полость раны. Мембрана фиксируется атравматической нерассасывающейся нитью. Мембрана «коллост» предварительно вымачивается в теплом (37 - 40 градусов) стерильном растворе 0,9% раствора хлорида натрия в течение 15-20 минут. После имплантации материала для создания оптимальной физиологической среды в ране и стимуляции процессов заживления раневую поверхность закрывали современными интерактивными гидроколлоидными перевязочными материалами (для создания оптимальной «влажной среды»), и начиная с 5-7 -го дня после имплантации в целях профилактики присоединения вторичной инфекции применяли атравматические повязки в комбинации с покрытиями, содержащими

ионы серебра, повязки асептисорб. На 6 –е сутки проводим определение свободнорадикального окисления методом хемилюминесценции. По данным показателей хемилюминесценции определяется необходимость проведения озонотерапии. Показатели спонтанного свечения (СПС) СПХЛ цельной крови находились в пределах от 0,96 до 1,96 отн. ед., Следовательно, при показателях ниже 0,96 отн.ед проводилась озонотерапия, а при показателях свыше 1,96 отн.ед., озонотерапия не проводилась.

Следовательно, у одних пациентов свободнорадикальное окисление находится в избытке, которым не проводится озонотерапия, и те пациенты, у которых свободно радикальное окисление находится в недостатке, озонотерапия проводится. Озонотерапия проводилось путем внутривенного введения 0.9% изотонического раствора хлорида натрия в объеме 200-400 мл, с концентрацией озона 8 - 10 мкг/мл продолжительность процедуры составляет 1,5-2,0 часа, курс лечения 5 процедур, с последующей регистрацией спонтанного свечения цельной крови пациентов в основной группе. Если при повторном исследовании показатели СПХЛ цельной крови были 0,96 отн. ед. и ниже, то проводилась озонотерапия курсом до 10 процедур.

В период острого воспаления (первая фаза раневого процесса) в основной группе больных использовали биоматериал «коллост», что способствовало усилению процесса регенерации и стимуляции раны, при необходимости выполнялась префорация биоматериала, для уменьшения экссудации тканей под материалом коллост. При обильном раневом отделяемом перевязки проводили по мере уменьшения экссудации – один раз в два - три дня. В контрольной группе больных при наличии большого количества некротических масс накладывали повязки с протеолитическими ферментами (трипсин, химотрипсин), антисептиками 0,1% р – р мирамистина, 0,02% 0,05% водный раствор хлоргексидина, 0,2% р-р лавасепта, октинесепта), затем переходили к наложению водорастворимых мазей.

Выбор данного биоматериала «коллост» был обусловлен патофизиологическими проявлениями сахарного диабета, связанные с его гипер- и гипогликемическими состояниями, которые воздействуют на механизмы заживления ран следующим образом: замедление эпителизации, задержка контракции раны, более позднее появление грануляций, нарушение хемотаксиса фагоцитов, снижение способности фагоцитов поглощать и лизировать микроорганизмы в ране, торможение синтеза коллагена, снижение способности эритроцитов к деформации, что ухудшает капиллярный кровоток при поражении сосудов.

В связи с этим у больных сахарным диабетом целесообразно применять препараты, активизирующие репаративные процессы в ране, тем самым способствуя росту грануляций и ускорению эпителизации. Необходимо также, чтобы эти препараты надежно защищали молодую грануляционную ткань от вторичной инфекции и подавляли вегетирующую в ране микрофлору, улучшали условия регионарной микроциркуляции и обменных процессов в тканях. В связи с этим патогенетически обосновано применение «коллост».

Очищение раны от некротических тканей, уменьшение количества отделяемого, ликвидация перифокального отека и инфильтрации наряду со снижением температуры тела и улучшением состояния больного свидетельствует о переходе первой фазы раневого процесса во вторую – фазу регенерации. Этому соответствует снижение количества микробов в ране ниже критического уровня (10^5 микробных тел в 1 г ткани), положительная динамика цитогаммы, гомогенатов тканей из раны, мазков – отпечатков, общий анализ мочи, крови, биохимический анализ крови.

После радикальной хирургической обработки гнойного очага нижних конечностей в послеоперационном периоде лечение ран велось под повязками: в основной группе проводилась перевязки гидроколлоидными повязками, после наложения биоматериала «коллост», в контрольной - применяли мази на

водорастворимой основе (применяли мазь офломелид, 1% мирамистиновая мазь, 5% диоксидиновая мазь, банеоциновая мазь и др).

При лечении больных основной группы применялись гидроколлоидные повязки для фиксации повязки (повязки на основе серебра, асептисорб, иод – повидон, полиПран с диоксидином, гелеПран с лидокаином, ДокаПласт с мирамистином). Применение биоматериала коллост, уменьшает сроки заживления раны, за счет иммуномоделирующих, противовоспалительных, регенирирующих, репаративных свойств.

3.6 Сравнительная характеристика клинического течения гнойно-некротических поражений нижних конечностей при СДС

Результаты лечения больных с гнойно – некротическими поражениями оценивали на основании динамики клинической картины (общих и местных симптомов гнойно-воспалительного процесса), оценки лабораторных показателей, данных бактериологического, морфологического и цитологического исследования.

Одним из важных показателей течения гнойного процесса является температурная реакция организма. Измерение температуры у больных основной и контрольной групп производилось ежедневно. Динамика ее снижения в ходе лечения у пациентов обеих групп представлена на рис. 23.

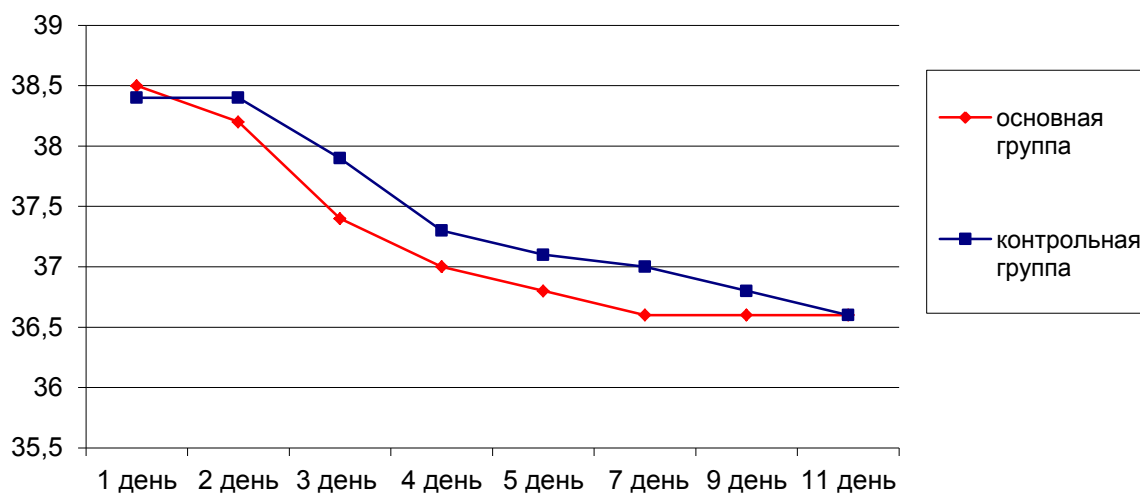


Рисунок 23 - Динамика температуры тела у больных основной и контрольной групп.

Как видно на рис. 26, у всех больных наблюдалось последовательное уменьшение температуры тела до нормальных величин, при этом в основной группе отмечалась более ранняя ее нормализация (на 4-5 сутки).

Тяжесть течения и общее состояние пациентов находились в прямой зависимости от объёма и локализации гнойно-некротического очага.

Общее состояние большинства больных в начале заболевания было средней тяжести, температура тела в пределах 38-39 °С. Сознание ясное, положение пассивное. Каких-либо значимых нарушений со стороны внутренних органов, связанных с местным воспалительным процессом не было. Наблюдалась выраженная анемия, значительный лейкоцитоз. В общем анализе мочи отмечалось появление белка и гиалиновых цилиндров, умеренное увеличение количества лейкоцитов и эпителия в поле зрения. Диурез и акт дефекации не нарушены.

Для первой фазы раневого процесса характерны выраженные воспалительные изменения краев и стенок раны: отечность, гиперемия кожи, инфильтрация тканей вокруг гнойно-некротического очага

воспаления, болезненность при пальпации. Границы гиперемии и инфильтрации составили около 3-5 см. Некротическое поражение тканей достигало 0,5-1,5 см. Из гнойно-некротической раны отмечалось обильное гнойное отделяемое сливкообразного характера со специфическим запахом.

Следует отметить, что в основной группе только в шести случаях возникла необходимость проведения комбинированной антибиотикотерапии, в контрольной – в 10 случаях.

Эффективность проводимого лечения оценивалась по визуальной характеристике ран (характер и количество раневого отделяемого, состояние тканей в ране, наличие и выраженность перифокального воспаления) и выраженность боли в области раны при перевязках и в покое.

У больных основной группы уже на 3-5 сутки стихали перифокальные воспалительные явления, значительно уменьшалось количество раневого экссудата, который приобретал серозно-гнойный характер. У больных контрольной группы соответствующее состояние наблюдалось только на 6-7 сутки.

Коллагеновый биоматериал «Коллост» обеспечивал хороший дренирующий эффект, перевязки проводились в большинстве случаев безболезненно раз в 5-7 дней. В контрольной группе при использовании мази у многих больных наблюдалось прилипание повязки к ране, удаление повязок сопровождалось травматизацией тканей и выраженными болевыми ощущениями, что требовало введения анальгетиков перед перевязкой и усложняло ее проведение.

При локальном гнойном процессе при широко открытой и хорошо дренируемой ране, лечение раневого процесса с использованием биоматериала «коллост» позволяло сократить показания к проведению общей антибактериальной терапии. В ранние сроки обширные гнойно-некротические

раны нижних конечностей покрывались грануляционной тканью, активизировался процесс краевой эпителизации.

Побочные эффекты при использовании коллагенового биоматериала «коллост» отмечены не было. В контрольной группе побочные эффекты достигали у 12 пациентов (6,62%) и проявлялись сыпью и зудом, выраженной экссудацией ран.

Клинический пример 2. Приводим пример местного лечения гнойной раны с помощью биоматериала «Коллост». Больная Т.Н.А., 68 лет, поступила в отделение № 1 хирургии с жалобами на повышенную температуру тела до 37,8°C, озноб, общая слабость, боли в области первого пальца левой стопы и болезненное образование в этой области с покраснением кожи над ним и гнойным отделяемым с запахом. Считает себя больной в течение 5 лет, наличие язвы отмечает более 2 месяцев. За медицинской помощью ранее не обращалась. Клинический осмотр: состояние средней степени тяжести, кожные покровы бледно-розовой окраски, лицо гиперемировано. Температура тела – 38,1 °С. Дыхание везикулярное, частота дыхания 18 в минуту. Пульс 92 ударов в минуту, хорошего наполнения, ритм правильный. Артериальное давление 130/90 мм. рт. ст. Status localis: в области первого пальца левой стопы по подошвенной поверхности определяется болезненное образование размером 20,0x20,0 см², плотной консистенции, местная гиперемия и гипертермия над ним, положительный симптом флюктуации в центре инфильтрата, пальпаторно болезненность, гнойное отделяемое со специфическим запахом. Общий анализ крови: эритроциты – $3,7 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 118 г/л, лейкоциты – $16,7 \times 10^9$ /л, СОЭ – 37 мм/час. Лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы – 5 %, сегментоядерные нейтрофилы – 64 %, эозинофилы – 1 %, лимфоциты – 23 %, моноциты – 4 %. Общий анализ мочи: цвет желтый, мутная, реакция щелочная, удельный вес 1028, белок – 0,066 %, плоский эпителий - 4-4-5, лейкоциты - 5-6-6, эритроциты 1-2-1 в поле зрения, бактерии +, слизь ++. Электрокардиограмма: синусовый ритм,

частота сердечных сокращений 90 в минуту, электрическая ось сердца отклонена влево, признаки гипертрофии левого желудочка.

Установлен диагноз: Сахарный диабет 2 тип, тяжелое течение, декомпенсация. Осл: Трофическая язва 1 пальца левой стопы (акральная некроз I пальца левой стопы, Wagner II).

После обследования и кратковременной предоперационной подготовки больной произведена экстренная операция под внутривенным наркозом: вскрытие дренирование гнойника. Во время операции произведена хирургическая обработка язвенного дефекта первого пальца левой стопы. Площадь ран после вскрытия гнойника первого пальца левой стопы составила 22,7 см², в последующим фиксирован биоматериал «коллост» в область послеоперационной раны асептической нерассасывающейся нитью. Наложена асептическая повязка водорастворимой мазью офломелид. В дальнейшем перевязки проводились один раз в 5-7 дней. Назначены нестероидные противовоспалительные препараты; инфузионная терапия - первые трое суток. Микробиологическое исследование выявило золотистый стафилококк, чувствительный к цефотаксиму. На третий день лечения отмечается улучшение самочувствия, снижение температуры тела до 37,0°C. На перевязке: вокруг наложенного биоматериала «коллост» умеренно выраженная гиперемия, инфильтрация, единичные грануляции. На шестые сутки: рана чистая, активно гранулируют, признаки краевой эпителизации. Больная выписана из стационара на 10 сутки в удовлетворительном состоянии с активно гранулирующими ранами. Лечение продолжено в поликлинике с использованием водорастворимых мазей поверх биоматериала «коллост». Полная эпителизация ран произошла на 14 сутки, с формированием эластичных гладких рубцов.

Этапы подготовки и наложения биоматериала «коллост» данной пациентке



Рисунок 24 - Сахарный диабет 2 тип, тяжелое течение, декомпенсация. Микроангиопатия. Остеоартропатия. Осл: Трофическая язва 1 пальца левой стопы (акральный некроз I пальца левой стопы, Wagner II).



Рисунок 25 - Вид раны на 1-е сутки после пхо раны и наложения биоматериала «коллост» и на 5 сутки после имплантации биоматериала «коллост».



Рисунок 26 - Вид раны на 14 сутки после наложения повязки «коллост».

3.7 Динамика лабораторных показателей анализа крови

При гнойно-некротическом поражении нижних конечностей у больных в обеих группах развивались проявления воспалительного процесса в разной степени выраженности, изменения наблюдались и в анализах крови: лейкоцитоз, анемия, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, возрастание лейкоцитарного индекса интоксикации, повышение СОЭ.

Таблица 8 - Динамика основных показателей общего анализа крови у больных с гнойными ранами

Сроки анализа	1-е сутки		8 -10-е сутки		Перед выпиской	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Эритроциты	3,4±0,03	3,5±0,02	4,4±0,08	4,0±0,05	4,7±0,05	4,3±0,03
Гемоглобин	100±1,27	110±7,2	113±0,93	111±6,7	119±0,79	117±0,53
Лейкоциты	13,1±0,2	1812,0±0,3	9,7±0,28*	9,4±0,19*	6,26±0,09	7,8±0,14*

СОЭ	15,08±3,4	16,3±0,53	9,9±0,33*	11,02±0,36	6,06±0,25	7,4±0,25
ЛИИ	2,7±0,3	2,8±0,1	1,5±0,3*	1,7±0,2	0,5±0,4*	1,0±0,3

* Различия, достоверные с контролем при $p \leq 0,00001$

Как видно из приведенной таблицы, при поступлении наблюдается лейкоцитоз, высокий лейкоцитарный индекс интоксикации. Через неделю лечения происходит снижение количества лейкоцитов и ЛИИ, более выраженное в основной группе, а также некоторое увеличение СОЭ. В процессе лечения отмечалось снижение содержания лейкоцитов в крови, ЛИИ. Повышенная СОЭ приобретала тенденцию к замедленной нормализации.

Анализ результатов биохимического анализа крови у больных с гнойными ранами не обнаружил достоверных различий. Данные представлены в табл. 9.

Таблица 9 - Показатели биохимического анализа крови

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Общий белок, г/л	63,1±1,2	60,4±1,3
Креатинин, мкмоль/л	83,3±4,4	79,3±4,5
Общий билирубин, мкмоль/л	15,5±1,5	16,6±1,6
Глюкоза, моль/л	15,7±0,6	18,8±0,7
Мочевина ммоль/л	8,9±1,5	9,2±1,6
Холестерин ммоль/л	6,2±2,5	7,8±2,6
Триглицериды ммоль/л	0,49±2,4	0,48±2,3
ЛПВП	2,60±3,5	3,07±3,4
ЛПНП	2,8±4,3	3,2±4,4

* Различия, достоверные с контролем при $p < 0,00001$.

Иммунологическое исследование показало, что у больных основной группы в процессе лечения происходит увеличение содержания Т-лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов М и G. Динамика показателей иммунограмм представлено в табл. 10.

Таблица 10 - Сравнительная характеристика наиболее информативных показателей иммунограммы в ходе лечения гнойно – некротических поражений нижних конечностей

Сроки исследования	При поступлении		При выписке	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Лимфоциты, %	20,98±0,65	20,65±0,74	19,26±0,58*	21,64±0,6
Т- лимфоциты,	48,4±1,57	49,3±1,62	54,3±0,98*	61±1,39
В- лимфоциты,	33±2,31	32±2,21	11,5±0,6*	10,4±0,8
Jg G, г/л	10,4±0,45	10,8±0,46	14,8±1,35*	15,3±0,36
Jg A, г/л	1,76±0,23	1,84±0,21	1,80±0,29	1,70±0,16
Jg M, г/л	0,90±0,09	0,98±0,1	1,47±0,11*	0,93±0,09
ЦИК, ед.	39,23±3,68	38,32±4,12	38,7±3,1	38,45±2,43

*Различия, достоверные с контролем при $p < 0,05$.

Сдвиги в иммунограмме дают возможность надежно и практически во всех случаях объективно контролировать развитие воспалительного процесса при гнойных поражениях нижних конечностей при сахарном диабете. Степень угнетения иммунологической резистентности у больных с гнойными ранами различна. Она определяется тяжестью заболевания, объемом и глубиной поражения конечности, наличием сопутствующих заболеваний, вирулентностью возбудителя. При гнойно-воспалительных заболеваниях имеет место нарушение

иммунитета, которое в ряде случаев требует иммунокорректирующей терапии. Применение биоматериала «коллост» оказывает такой эффект и способствует более ранней нормализации иммунологических показателей.

При поступлении в стационар всем пациентам было выполнено исследование на гликолизированный гемоглобин. Результаты исследования показали следующее: в основной группе компенсированный HbA_{1c} был у 38 (45.8%), субкомпенсированный 42 (50.6%), декомпенсированный 3 (3.6%), контрольной группе компенсированный HbA_{1c} был у 74 (41.0%), субкомпенсированный 92 (50.8%), декомпенсированный 15 (8.2%) пациентов.

Таким образом, у большинства пациентов показатели гликолизированного гемоглобина HbA_{1c} находились в компенсированном, субкомпенсированном состоянии.

Таблица 11 - Показатели гликозилированного гемоглобина HbA_{1c}

HbA_{1c}	Основная группа (n = 83)		Контрольная Группа (n = 181)	
	Абс	% соотношен	Абс	% соотношен
компенсированный	38	45.8	74	41
субкомпенсированный	42	50.6	92	50.8
декомпенсированный	3	3.6	15	8.2
Итого	83	100	181	100

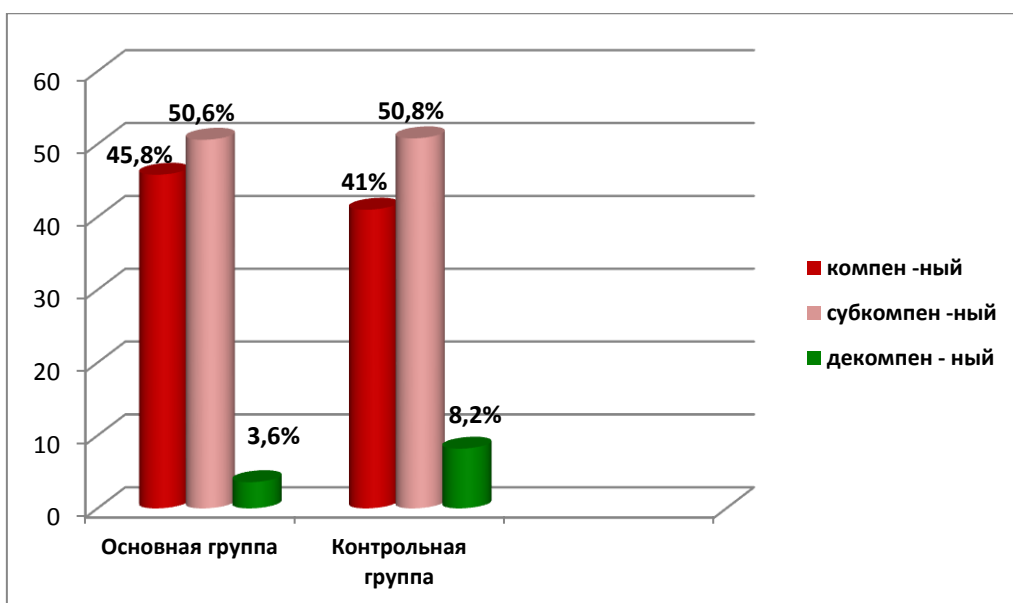


Рисунок 27 - Показатели гликолизированного гемоглобина HbA1c пациентов основной и контрольной групп.

При поступлении в стационар всем пациентам выполнено определение насыщения тканей кислородом, которое позволило определить дальнейшую тактику ведения больных.

Таблица 12 - Показатели насыщения кислородом тканей TcPO2

TcPO2 мм.рт.ст.	Основная группа	% соотношении	Контрольная группа	% соотношении
≤30-40 мм.рт.ст.	44	53.0	62	34.0
≤45-50 мм.рт.ст.	35	42.2	70	39.0
≤55-60 мм.рт.ст.	4	4.8	49	27.0
итого	83	100	181	100

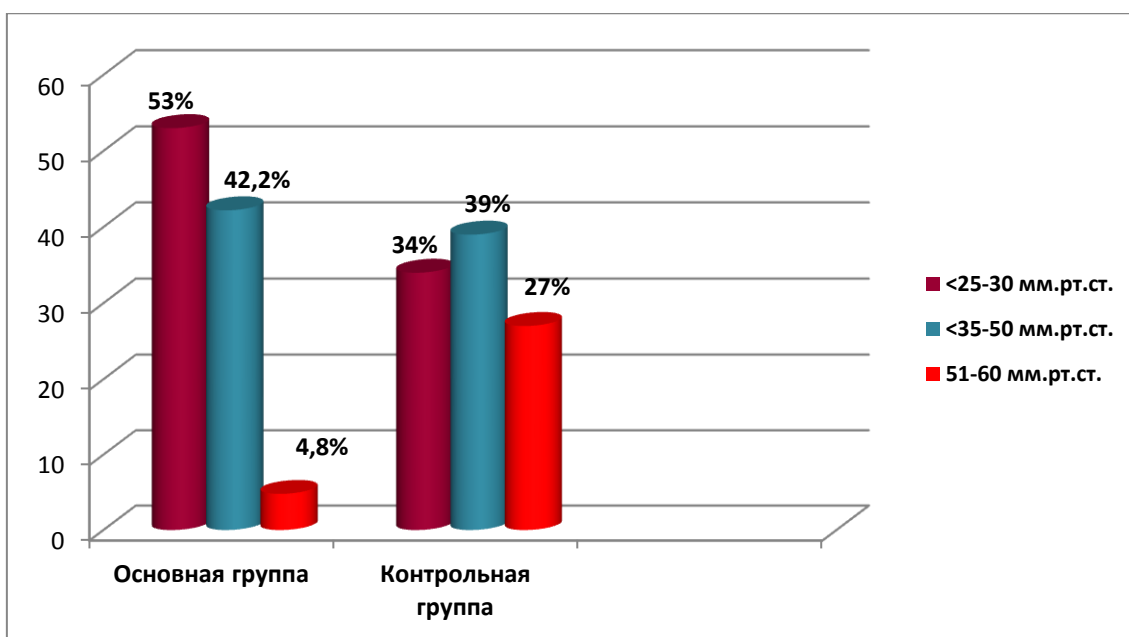


Рисунок 28 - Показатели насыщения кислородом тканей TcPO₂ основной и контрольной групп.

3.8 Бактериологическая и морфологическая оценка результатов лечения

Бактериологическое исследование проводилось всем больным. У 77,4 % больных при посеве были выделены монокультура, у 14,4 % больных – микробные ассоциации.

Основными возбудителями раневой инфекции у больных основной и контрольной групп был золотистый стафилококк, на втором месте по частоте была синегнойная палочка.

Современная антибактериальная терапия основана на принципах этиотропности и достоверном знании чувствительности микроорганизма к антибиотикам. При анализе полученных данных отмечалась высокая чувствительность стафилококка к антибиотикам цефалоспоринового ряда, и понижена к синтетическим пенициллинам. К препаратам группы противостафилококковых антибиотиков, которые ранее назывались антибиотиками резерва (эритромицин, гентамицин, линкомицин) чувствительность была ниже 30%. К антибиотикам пенициллинового

ряда выделенные штаммы стафилококков были резистентными. Однако эти антибиотики до сих пор широко применяются в клинике.

При микробиологическом исследовании обращалось внимание на содержание микрофлоры в 1 г. ткани. При традиционном методе лечения количество микроорганизмов в 1 г. ткани снизилось ниже критического уровня (10^5) на 9-10 сутки. При определении количества микроорганизмов в 1 г. исследуемой ткани в основной группе отмечалось снижение их ниже критического уровня на 5-7 сутки.

У 75,0 % больных основной группы и 15,0 % пациентов контрольной группы отмечалось прогрессивное снижение бактериальной обсемененности. У большинства больных контрольной группы микробная обсемененность длительно сохранялась на высоком уровне и к пятым суткам составляла 10^5 микроорганизмов на 1 г ткани. В основной группе пациентов на 5-е сутки лечения количество микроорганизмов в ране находилось на уровне 10^3 на 1 г ткани, а у 20,0 % больных их рост не отмечался. Данные представлены в таблице 13.

Морфологическое исследование препаратов, полученных в первые сутки, показало, что в дне раны определяется отечная ткань, выраженная инфильтрация лейкоцитами (преимущественно нейтрофильными), микроорганизмами.

Таблица 13 - Динамика количества микроорганизмов в гнойных ранах

Сроки лечения	Количество микроорганизмов в 1 г ткани	
	Контрольная группа	Основная группа
1 сутки	$3,9 \pm 0,8 \cdot 10^7$	$4,1 \pm 0,9 \cdot 10^7$
5 сутки	$2,4 \pm 0,8 \cdot 10^5$	$2,1 \pm 0,5 \cdot 10^3$
10 сутки	$1,7 \pm 0,5 \cdot 10^3$	нет роста

Примечание: достоверность различий с контролем при $p < 0,05$.

Отмечаются расстройства микроциркуляции в виде гемо- и лимфостаза, набухания эндотелиоцитов, отека ткани. Наблюдается гибель части групп жировых клеток и резорбция их макрофагами.

На четвертые сутки у больных основной группы происходит снижение количества лейкоцитов в окружающих рану тканях, увеличивается количество макрофагов, обнаруживаются юные и возрастает содержание зрелых фибробластов. Воспалительные изменения (повышенная сосудистая проницаемость, явления отека, лейкоцитарная инфильтрация) выражены в меньшей степени, чем в контрольной группе больных. Появляются островки грануляционной ткани с фибробластами, которые постепенно заполняют раневой дефект. К седьмым суткам наблюдалось дальнейшее увеличение количества фибробластов и созревание грануляционной ткани, нормализация системы микроциркуляции, так как уменьшались сосудистая проницаемость и инфильтрация стенок лейкоцитами. К 10 суткам созревание грануляционной ткани прогрессирует, отмечается краевая эпителизация, увеличивается содержание фиброкластов, участвующих в перестройке соединительной ткани.

В контрольной группе на четвертые сутки сохраняются расстройства микроциркуляции в виде гемо- и лимфостаза, разрыхления базальных мембран, формирования микротромбов. Дифференцированные формы фибробластов незначительны, преобладают юные фибробласты. Островки грануляционной ткани обнаруживаются лишь на восьмые сутки. К 12 суткам в большинстве случаев отмечается сохранение воспалительной реакции с дальнейшим фиброзированием и эпителизацией.

Оценка мазков-отпечатков показала, что, в первые сутки цитограмма пациентов обеих групп представлена большим количеством нейтрофильных лейкоцитов, микроорганизмами и некротическим детритом.

На четвертые сутки в мазках-отпечатках больных основной группы обнаруживаются нейтрофильные лейкоциты в малом количестве,

лимфоциты, единичные эозинофилы, макрофаги с фагоцитированными микробными клетками. Появляются юные фибробласты в большом количестве. На восьмые сутки микробных клеток в цитограмме не встречается. Преобладают профибробласты и фибробласты, отмечается активный рост грануляционной ткани. Клеточный состав также представлен макрофагами, единичными фагоцитирующими лейкоцитами, эндотелиоцитами, эпителиальными клетками.

В мазках-отпечатках пациентов контрольной группы на четвертые сутки в большом количестве содержатся микроорганизмы, нейтрофильные лейкоциты. Макрофаги встречаются реже, чем в основной группе. Появляются единичные профибробласты. На восьмые сутки в цитограмме еще встречаются микробные клетки, множество фагоцитирующих лейкоцитов. Соединительно-тканых клеток значительно меньше, чем в мазках-отпечатках больных основной группы.

До начала лечения во всех цитограммах определялась однообразная картина клеточных элементов, характерная для фазы воспаления, среди которых преобладали детрит, микрофлора и нейтрофильные лейкоциты. В единичных случаях встречались фибробласты, фиброциты, гистиоциты, эпителиальные клетки, макрофаги.

Флора была представлена кокками, протейными, кишечными, синегнойными палочками, располагающимися внеклеточно ввиду отсутствия фагацитоза.

При поступлении в стационар у больных всех групп обнаружены некротический, дегенеративно-воспалительный и воспалительный типы цитограмм, резкое снижение регенеративных процессов.

Использование современных методов контроля течения раневого процесса (качественный и количественный состав микрофлоры ран, гистологическое исследование, цитология раневых отпечатков) показало, что под влиянием лечения ран с применением биоматериала «коллост» у большинства больных клиника острого гнойного процесса купировалась к 4-5 суткам лечения, в то время как традиционные методы лечения позволяют добиться такого результата на 7-10

сутки. Изучение показателей цитограммы выявило более раннюю смену некротического типа в наиболее благоприятный регенеративный тип цитограммы в основной группе пациентов по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, проведенные исследования позволяют констатировать, что применение биоматериала «коллост» ускоряет процессы заживления гнойно-некротических поражений нижних конечностей, способствует нормализации иммунологического статуса, облегчает проведение перевязок. Формируется более эластичный и эстетичный рубец. Биоматериал «коллост» удобен в использовании, легко моделируется по форме раны и может применяться как в стационаре, так и в амбулаторной практике.

3.9 Сравнительная характеристика динамики заживления ран в исследуемых группах

В комплекс клинической оценки эффективности местного лечения были включены следующие параметры: уменьшение размеров раневой поверхности, появление грануляций в ране, начало краевой эпителизации. Полученные данные свидетельствуют, что очищение раны и наступление второй фазы, характеризующим гнойно-некротический процесс, при использовании биоматериала «коллост» происходило быстрее, чем в контрольной группе. Перевязки, были практически безболезненными и более удобными. При этом не травмировалась молодая грануляционная ткань, как это наблюдалось в контрольной группе. Динамика закрытия дефекта гнойно-некротических ран в основной и контрольной группах больных представлена в таблице 14.

Таблица 14 - Динамика закрытия дефекта ран нижних конечностей при лечении различными способами

Сроки заживления	Группа	Количество больных	Результаты исследования				
			Кратность перевязок	Заполнение рануляциям	Появление раневой интимици, сутки	Уменьшение площадей, сутки	Сроки закрытия дефекта ранульки
1- 10 суток	Основная	83	1 раз 5 дней	4,4±1,3*	5,6±0,15*	4,6±0,5*	10,5±0,4*
	Контрольная	181	ежедневно	7,2±1,4*	7,5±0,9*	7,7±0,7*	14,4±0,3*
С 11 – 20 суток	Основная	83	1 раз 7-10 дней	4,9±1,3*	7,3±0,4**	6,1±0,4**	17,8±0,5**
	Контрольная	181	ежедневно	9,9±1,5**	18,0±1,2**	15,7±0,9**	23,5±0,5**

* и ** – статистически значимые различия между соответствующими показателями основной и контрольной групп ($p < 0,05$)

Показатель СЗР при оценке течения раневого процесса в целом в изучаемых группах характеризовался статистически достоверными различиями. Скорость заживления раны в сутки у больных при остром гнойно-воспалительном процессе в основной группе составила $7,5 \pm 0,35$, в контрольной – $5,4 \pm 0,66$, скорость уменьшения площади язв в регенеративный период основной группы $6,4 \pm 0,4$, контрольной группы $2,5 \pm 0,15$ за сутки ($p < 0,01$).

Гнойно-некротические поражения нижних конечностей, при лечении которых использовали биоматериала «коллост», заживали мягким рубцом без выраженного склероза окружающих тканей. Биоматериал «коллост» оказывал более

эффективное влияние на воспалительный процесс при лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей. При традиционном методе лечения трофических язв очищение ран от гнойно-некротических масс наступило на 9-10 сутки. На 7-8 сутки появились единичные грануляции. К 17 - 19 суткам язвы заполнялись грануляционной тканью, появилась краевая эпителизация. Боли проходили к 15 суткам, к этому же времени уменьшились отек, гиперемия, инфильтрация тканей. В данной группе хорошие результаты лечения мы имели у больных с малыми сроками существования гнойно-некротических очагов поражения нижних конечностей и небольшими их размерами. В тоже время, язвы существующие более пяти лет, площадью более 25 см² заживали очень медленно, сроки очищения их от некротических масс составляли 15-20 дней. Средняя скорость уменьшения площади язв составляла от 4,4±1,3 до 2,9 ±1,5 за неделю (p<0,01).

В основной группе на 5-6 сутки от начала лечения язвы очищались от гнойно-некротических тканей. К 9-10 суткам лечения поверхность язв полностью покрывалась грануляционной тканью, появилась краевая эпителизация. На 12-14 сутки у большинства больных формировался нежный регенераторный слой без грубой рубцовой ткани, язвы уменьшились более чем в два раза. У больных с небольшой давностью заболевания и язвами площадью менее 16-20см² происходила полная эпителизация язв. Средняя скорость уменьшения площади язв составляла 4,4±1,3. В контрольной группе полного заживления не достигнуто ни у одного больного, а уменьшение площади язвы в 22 раза произошло только у двух человек. Следовательно, при применении биоматериала «коллост» сокращаются сроки лечения при большой раневой поверхности.

Таким образом, установлено, что лечение с применением нативного коллагенового биоматериала - «коллост» по сравнению с традиционными методами местного лечения имеет достоинства.

3.10 Исследование показателей ЛЗХЛ цельной крови у доноров и у больных с гнойными поражениями нижних конечностей при сахарном диабете после лечения

Эффективность лечения оценивали по показателям люминол-зависимой хемилюминесценции цельной крови после применения традиционных перевязочных материалов и применения биоматериала «коллост».

Полученные в предыдущих главах данные позволили нам выделить две группы больных с гнойными ранами, отличающихся по интенсивности ЛЗХЛ клеток крови. В первую группу вошли 92 пациента с повышенными показателями СПХЛ. Из них 48 больным проводилось лечение с помощью традиционных перевязочных материалов и 44 из них проводилось лечение с помощью биоматериала «коллост». Вторую группу составили 30 больных с гнойными ранами с низкими показателями СПХЛ. Из них 13 проводилось лечение традиционными методами, 17 проводились перевязки после наложения биоматериала «коллост».

В результате проведенной комплексной терапии показатели ЛЗХЛ клеток крови у больных с гнойными ранами имели тенденцию к нормализации. Так у больных первой группы, которые лечились с помощью биоматериала «коллост» показатели клеток крови СПХЛ приблизились к показателям здоровых (вылеченных) доноров, так СС снизились до $-18,43 \pm 2,34$ отн.ед., МС – $2,68 \pm 0,79$ отн.ед. Показатели ИНХЛ клеток крови у них же уменьшились соответственно до $45,51 \pm 4,04$ отн. ед. и $6,35 \pm 0,83$ отн. ед. Напротив, на фоне традиционного лечения снизились до: СС - $47,22 \pm 3,23$ отн.ед., МС – $6,59 \pm 1,03$ отн.ед. Показатели ИНХЛ клеток крови уменьшились соответственно до $81,21 \pm 6,34$ отн. ед. и $7,94 \pm 2,3$ отн. ед. Результаты лечения больных с гнойными ранами отражены на рис. 29,30.

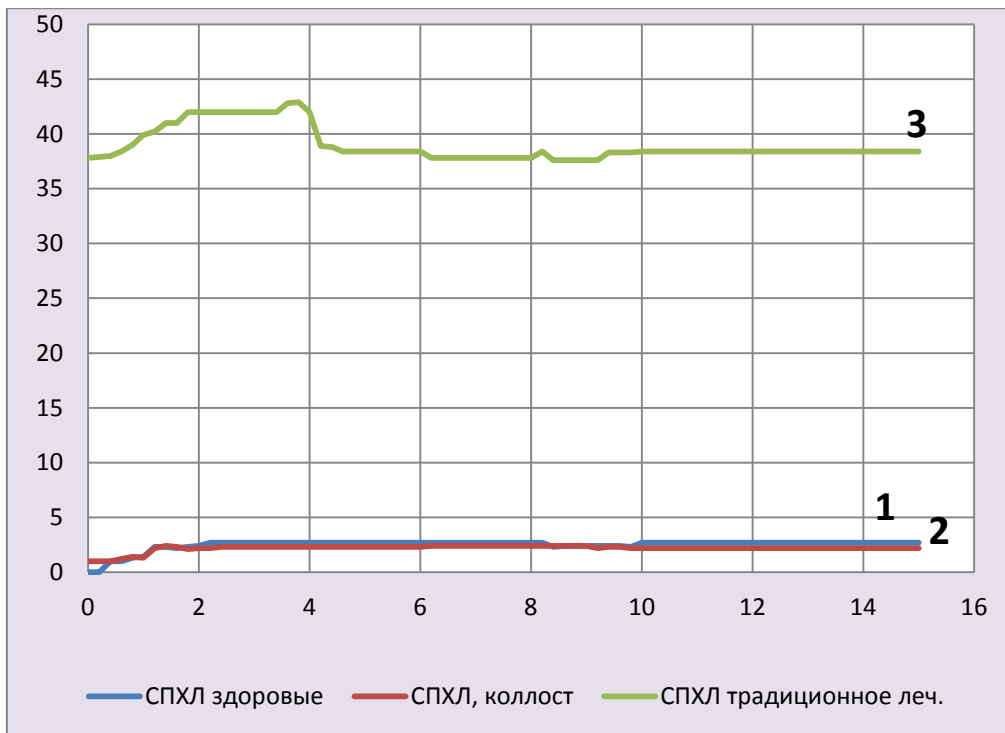


Рисунок 29 - Записи спонтанной хемилюминесценции люминол-зависимой цельной крови больных первой группы с гнойно – некротическими поражениями нижних конечностей после лечения: 1 – здоровые (вылеченные) СПХЛ, 2 – СПХЛ крови больных, которые применяли «коллост», 3 – СПХЛ крови больных, которые лечились традиционно.

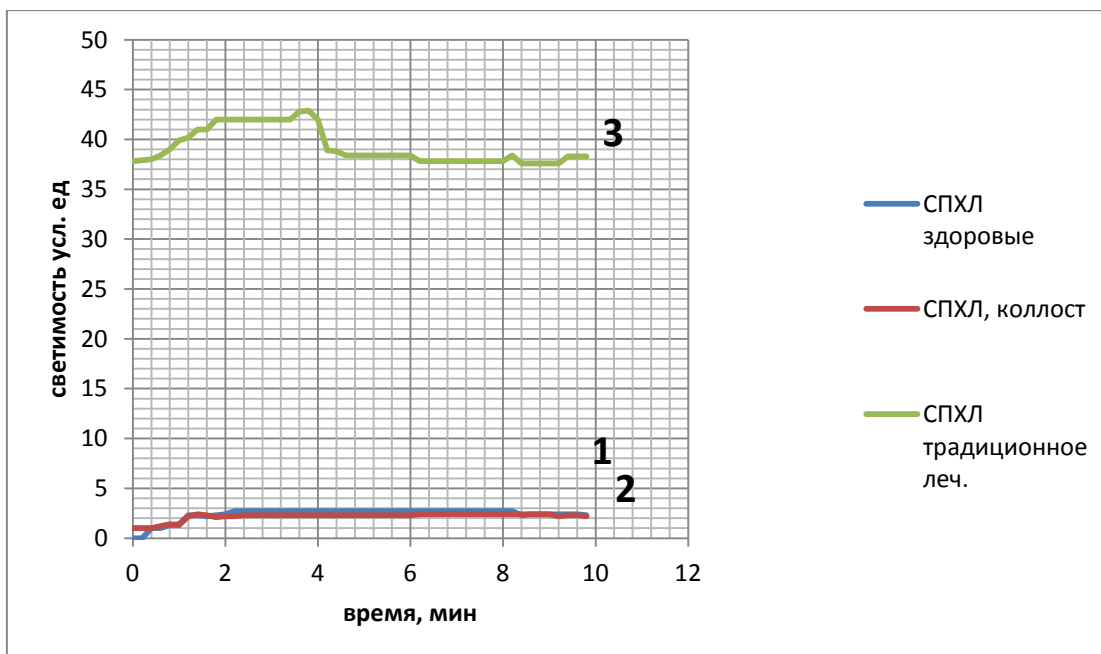


Рисунок 30 - Записи индуцированной хемиллюминесценции люминол-зависимой цельной крови больных второй группы с гнойными поражениями нижних конечностей после лечения: 1 – доноры здоровые (вылеченные) ИНХЛ, 2 – ИНХЛ крови больных, которые применяли «коллост», 3 – ИНХЛ крови больных, которые лечились традиционно.

Таким образом, включение в комплексную терапию больным с гнойно – некротическими поражениями с повышенными показателями ЛЗХЛ биоматериала «коллост» с антиоксидантным действием способствовало улучшению клинического течения заболевания, положительной динамике лабораторных показателей, снижению интенсивности АФК клетками крови. В группе больных, получавших традиционное лечение, отмечалась замедленная динамика клинико-лабораторных показателей, сохранялись нарушения процессов СРО. Для иллюстрации сказанного приводим следующие наблюдения.

У больных второй группы, которые лечились с помощью нативного коллагена «коллост» показатели клеток крови СПХЛ также приблизились к показателям здоровых доноров, так СС повысилась до $-16,68 \pm 3,34$ отн.ед., МС – $2,98 \pm 0,69$ отн.ед. Показатели ИНХЛ клеток крови у них же повысились соответственно до $39,63 \pm 2,24$ отн. ед. и $5,48 \pm 0,97$ отн. ед. Напротив на фоне традиционного лечения повысились до: СС - $10,22 \pm 2,31$ отн.ед., МС – $1,69 \pm 1,4$ отн.ед. Показатели ИНХЛ клеток крови практически оставались на прежнем уровне СС - $19,48 \pm 4,03$ отн. ед. и $2,38 \pm 1,03$ отн. ед.

Следовательно, использование биоматериала «коллост» в комплексе с лечебными мероприятиями у больных с гнойно-некротическими поражениями с низкими показателями ЛЗХЛ и вялотекущим характером воспалительного процесса способствовало восстановлению активности клеток крови, нормализации процессов ПОЛ, показателей местного иммунитета.

При традиционной терапии наблюдалось дальнейшее угнетение генерации АФК клетками крови, снижение их микробицидной активности, сохранялись нарушения регуляции процессов ПОЛ, в результате чего заболевание приобретало затяжное течение.

3.11 Исследование показателей хемилюминесценции и определение антиокислительной активности гомогенатов тканей гнойно-некротических поражений нижних конечностей после лечения

Проведенные выше исследования показали, что у больных с гнойными ранами происходит ускорение процессов СРО. При этом усиливается ХЛ гомогената из гнойного очага и снижается способность подавлять ХЛ модельной системы. К моменту выписки после применения повязки «коллост», как видно на рис. 23, интенсивность ХЛ в гомогенатах гнойно–некротических ран приблизилась к показателям здоровой ткани и средние значения СС гомогенатов тканей составляют $2,02 \pm 0,89$ отн. ед., МС составляют в среднем $0,94 \pm 0,67$ отн. ед. Средние значения СС гомогенатов тканей гнойно о некротических ран при традиционном лечении составляют $10,35 \pm 3,15$ отн. ед., МС $3,12 \pm 0,79$ отн. ед.

Таким образом, показатели параметров АОА гомогенатов тканей ран после применения биоматериала «коллост» составляют: средние значения СС $11,76 \pm 3,15$ отн. ед., МС – $6,17 \pm 2,86$ отн. ед. В них повысилась антиоксидантная активность, рисунок 20. Средние значения СС контроля в модельной системе составляют $30,23 \pm 1,35$ отн. ед., МС составляют $18,46 \pm 1,68$ отн. ед. При традиционном лечении средние значения СС гомогенатов ран составляет $56,43 \pm 8,14$ отн. ед., МС – $34,12 \pm 9,6$ отн. ед.

Таким образом, интерпретируя полученные данные, можно сделать вывод, что при применении биоматериала «коллост» уменьшается ХЛ гомогената тканей гнойно – некротических ран, приближаясь к показателям здоровых тканей и повышается способность подавлять ХЛ модельной системы. При традиционном

лечении, напротив, интенсивность ХЛ гомогенатов гнойно-некротических ран остается на высоком уровне, а способность подавлять ХЛ модельной системы на низком.

3.12 Исследование показателей гисто – морфологических изменений в динамике

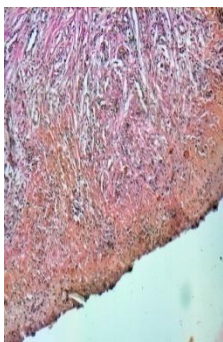
Дно язвенного дефекта, представленное отежной, инфильтрированной лейкоцитами грануляционной тканью, бедной сосудами. Грануляционная ткань врастает в тканевой детрит (некротические массы), пронизанные лейкоцитами (1сутки). Зона демаркационного воспаления выражена. По границе грануляционной ткани и некротических масс с крупными колониями бактерий врастает небольшой пласт эпидермиса с дистрофическими изменениями эпителиоцитами (исход). В прилежащем участке, покрытом эпидермисом (5-7сутки) — гиперкератоз и очаговый акантоз эпидермиса, отек и слабо выраженная диффузная лимфо-макрофагальная и лейкоцитраная воспалительная инфильтрация дермы, снижено число сосудов микроциркуляции, сохранившиеся резко расширены, с утолщенными базальными мембранами, умеренно выраженная пролиферация. А также наблюдаются очаги разрастания грануляционной ткани, богатой сосудами Коллагенизация эпидермо-дермального соединения, атрофия и уплощение дермальных сосочков (5-7,21-24 сутки). Окраска гематоксилином и эозином, 5-7 сутки x100, 21-24 сутки x200. Небольшое количество новообразованных сосудов и сосудистых почек в грануляционной ткани, выражена пролиферация эндотелиальных клеток. По периферии участки предшествовавшей соединительной ткани с более крупными сосудами.

Результаты собственных исследований

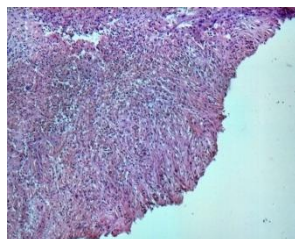
Динамика морфологических изменений

Основная группа(n= 83)

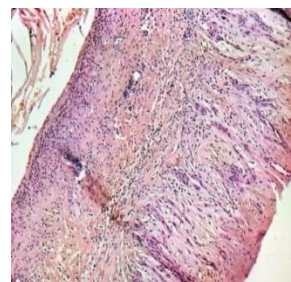
Контрольная группа(n=181)



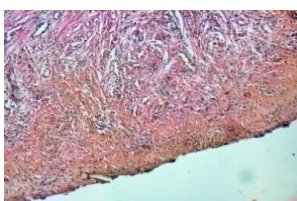
5-7 сутки



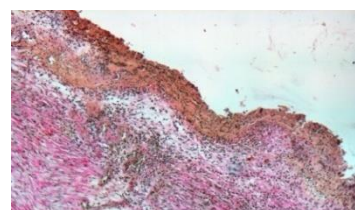
исход в обеих группах



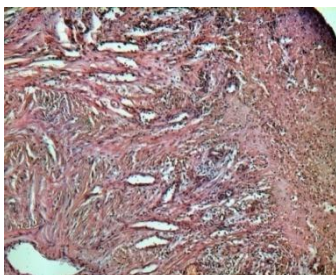
5-7 сутки



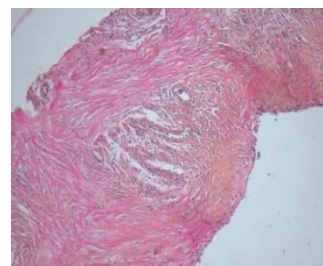
10-12 сутки



10-12 сутки



21-24 сутки



21-24 сутки

Рисунок 31 – Гистоморфологическая динамика гнойно-некротических ран.

Таким образом, гистологическая картина из гнойно-некротических ран, по данным наблюдений дает возможность судить о динамике процесса регенерации тканей, в том числе с применением биоматериала «коллост». Также по гистологической картине проводим оценку о выраженности ангионеза, каллагеногенеза.

ГЛАВА 4. Оценка результатов использования разработанного комплекса ведения больных СДС

4.1 Оценка ближайших результатов лечения

Ближайшие результаты лечения больных с синдромом диабетической стопы оценивали на основании динамики клинической картины (общих и местных симптомов), данных бактериологического, морфологического и цитологического исследований.

Эффективность проводимого лечения мы оценивали по визуальной характеристике язвы (характер и количество раневого отделяемого, состояние тканей в ране, наличие и выраженность перифокального воспаления), выраженности болей в области язвы при перевязках и в покое.

Клиническая оценка эффективности местного лечения включала в себя следующие параметры: уменьшение размеров раневой поверхности, появление грануляций, начало краевой эпителизации.

Применяемые нами современные комбинированные перевязочные материалы в комплексе лечебных мероприятий обеспечивали хороший дренирующий эффект. В большинстве случаев, перевязки проходили безболезненно, и не отмечалось прилипания повязки к ране. Удаление повязок не сопровождалось травматизацией «молодой» грануляционной ткани.

Использование предложенного способа стимуляции репаративных процессов в ране позволило пациентам по необходимости самим проводить перевязку вне зависимости от времени работы перевязочного кабинета.

Побочные эффекты при использовании коллагенового биоматериала в основной группе не в одном случае не было отмечено. В контрольной группе перевязки

чаще всего проводились в комбинации с использованием мазей на водной основе и гидроколлоидными перевязочными материалами. У этих пациентов побочные эффекты проявлялись у 12 (6,62%) больных в виде дискомфорта, болей и зуда в области раны.

При клинической оценке течения раневого процесса после наложения биоматериала «коллост» у всех больных отмечена положительная динамика (нормализация цвета кожных покровов, купирование перифокального воспаления). Положительная динамика течения раневого процесса в раннем послеоперационном периоде сопровождалась положительным типом цитограммы, морфологических результатов исследований, данных показателей хемилюминесценции.

Проведенный анализ клинического материала в контрольной группе показал положительные результаты в виде полной эпителизации трофических язв после некрэктомии у 92 (50,82%) пациентов. Сроки полной эпителизации на тыльной поверхности стопы составили в основной группе $4,4 \pm 1,3$ и в контрольной – $2,9 \pm 1,5$ суток.

4.2. Оценка отдаленных результатов лечения

В отдаленном периоде (от 6 мес. до 2 лет) результаты оценены у 62 (74,69%) больного основной группы и у 92 (50,82%) контрольной. Анализ проводился на основании телефонного анкетирования, а также осмотра в клинике через 6 мес., 12 мес. и 24 мес. после выписки из стационара.

Через 6 мес. конечность удалось сохранить у 80 (96,3%) и 139 (76,7%) больным основной и контрольной групп соответственно. У 4 (7,8%) больных основной группы на фоне рецидива критической ишемии нижней конечности выполнена

ампутация на уровне верхней трети бедра, аналогичные ампутации в контрольной группе выполнены 15 (25,4%).

Летальный исход случился в 4 (4,8%) случаях в основной группе и у 7 (3,8%) пациентов контрольной вследствие острого инфаркта миокарда и острой недостаточности мозгового кровообращения.

За данный период отмечена высокая частота рецидивов язвенных дефектов в группах, не использующих ортопедическую обувь. После выписки из стационара только 62 (74,69%) пациентов следовали рекомендациям по разгрузке стопы и ежедневном уходе за кожей стопы. При этом отмечено, что у пациентов, использовавших разгрузку стопы и ортопедические стельки, рецидивы трофических язв были у 2 (3,2%) больных, а у тех, кто не следовал рекомендациям по уходу за стопой, рецидивы отмечены у 12 (19,3%) человек.

В течение года после наложения биоматериала «коллост» рецидив отмечен у 2 пациентов. За этот период ампутация конечности была выполнена 1 (1,2%) пациенту основной группы 7 (6,86%) контрольной.

В течение второго года после выписки из стационара ампутации на различных уровнях нижних конечностей были выполнены в основной группе 6 (7,22%) , а в контрольной группе 13 пациентам (12,74%). Причинами рецидива стали: критическая ишемия, помимо мультифокального поражения сосудов при СД, так же причиной стала недостаточность локальной защиты артериального русла (нерегулярный прием антитромботических и антиатеросклеротических препаратов) и отсутствие постоянного наблюдения за больными для своевременного выявления показаний к повторным вмешательствам.

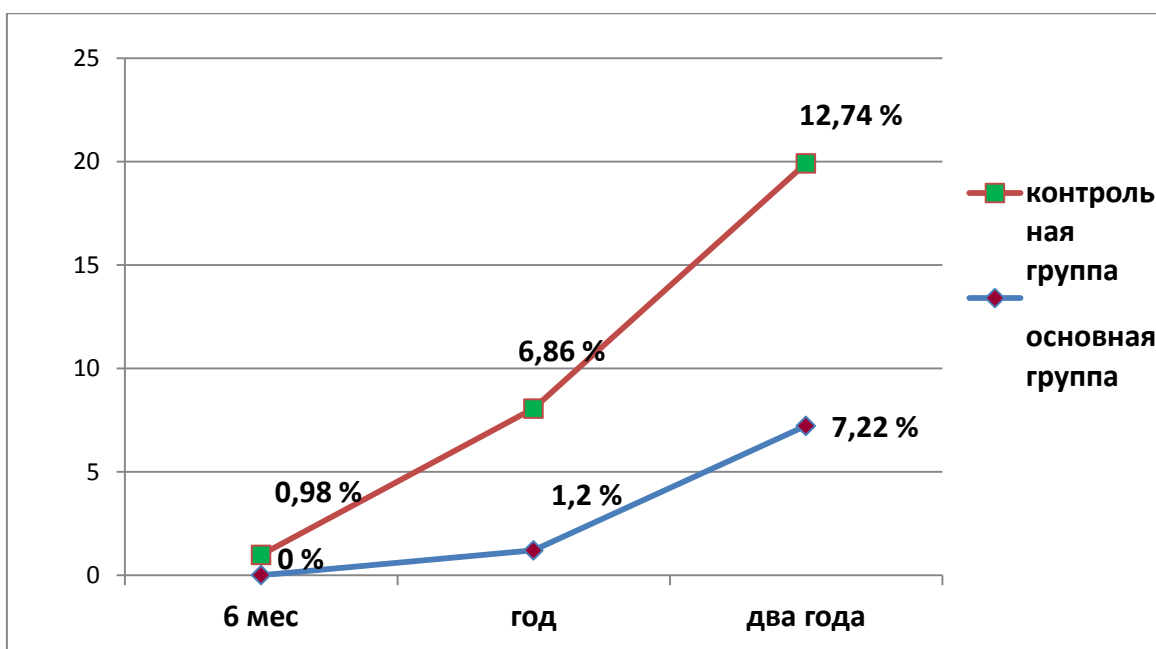


Рисунок 31 - Сравнительные результаты лечения больных с синдромом диабетической стопы в ближайшие 2 года после выписки из стационара.

Через 2 года конечность сохранили 55 (88,7%) больным которым проводилась комбинированная терапия с применением биоматериала «коллост» и 71 (77,1%) пациенту группы контроля. Это может объясняться тем, что функционирование конечности в этот период способствует развитию коллатерального кровоснабжения, способного компенсировать кровообращение конечности и избежать развития рецидива критической ишемии, а так же тщательное соблюдение всех мер предосторожностей предписанных пациентом за этот период наблюдения.

Нами рассчитано **отношение шансов**, которое позволяет оценить во сколько раз вероятность неблагоприятного исхода в основной группе выше или ниже, чем в контрольной к числу выполненных ампутаций после проведенного комплекса лечения в ближайшие 2 года. Отношение шансов рассчитывается по известной формуле: $ОШ = А:В/С:Д$, где А,В – количество пациентов в группах, С,Д – число ампутаций выполненных после лечения в первые 2 года. Нами получены достоверные результаты: в основной группе оно составляет - 0,45, а в контрольной группе - 0,33. Таким образом, исходя из полученных результатов можно судить о том, что отношение шансов соответствовало снижению риска

развитий повторных рецидивов, что свидетельствует о благоприятном исходе лечения.

Обсуждение полученных результатов

В настоящее время отмечается неуклонный рост количества больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при СДС с различной локализацией по уровню поражения. Лечение гнойных поражений нижних конечностей при СДС является актуальной задачей современной хирургии, несмотря на значительные успехи в этой области. Высокий процент гнойно-некротических осложнений при сахарном диабете в хирургических клиниках существенно увеличивает потери общества. Осложненные формы сахарного диабета широко распространены среди трудоспособного населения развитых стран, что объясняет большую медицинскую и социальную значимость проблемы данного заболевания. В последние годы усиливается тяжесть клинического течения гнойно-некротических поражений нижних конечностей при СДС, изменился спектр лекарственной устойчивости к антибиотикам и иммунологический статус организма. Возраст количество длительно текущих и рецидивирующих гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете.

Несмотря на использование различных методов лечения, рост антибиотикоустойчивости микроорганизмов, снижение общей резистентности организма человека требует разработки и изучения новых методов борьбы с гнойными поражениями и инфекцией и стимуляции репаративных процессов.

В литературе имеются определенные данные, свидетельствующие о значении свободнорадикального окисления липидов и АОС в развитии гнойных заболеваний мягких тканей. Однако, полученные разными авторами материалы во многом противоречивы и не позволяют сделать какой-то однозначный вывод.

Возможно, это связано с тем, что в большинстве своем не проводилось интегральное изучение показателей свободнорадикального окисления липидов и АОА в крови, гомогенатах тканей гнойно-некротических ран. Наблюдения велись без учета возраста, пола, локализации гнойных, особенностей течения заболевания, на малом контингенте больных, а также с использованием только таких методов определения свободнорадикального окисления липидов и АОА, которые не позволяют вносить обоснованные коррективы в лечение больных с гнойными ранами. Полученные противоречивые данные не прояснили вопрос об общих или местных перекисных процессах в развитии гнойно-некротических поражений нижних конечностей, значимости вклада в перекисный дисбаланс избытка СР или антиоксидантной недостаточности, что оставляет открытым вопрос обоснованности коррекции свободно-радикального окисления липидов АО в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Концептуальные положения о необходимости стабилизации клеточных мембран и повышение резистентности тканей ран могут быть достигнуты активацией антиокислительных систем. Однако, согласно данным литературы, традиционное лечение гнойных ран не приводит к нормализации перекисного окисления липидов и антиоксидантов, поэтому в последние годы в мировой медицинской практике заявило о себе новое направление в лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете с помощью перевязочных средств обладающих антиоксидантным действием включающих в себя природные АО. В настоящее время, регулирующее влияние ПОЛ и АО на процессы регенерации на тканевом уровне широко известны и обобщены. Изменяя АОА липидов и окисляемость липидов введением АО извне, можно влиять на клеточную пролиферацию и, тем самым, на интенсивность заживления гнойно - некротических ран при сахарном диабете.

Таким образом, перспективным является дальнейшая разработка доступных для клинической практики методов исследования и интерпретации показателей

перекисного гомеостаза для диагностики, контроля за лечением и прогнозированием течения заболевания.

В настоящее время тактика лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей складывается из хирургического и местного лечения. Перспективным направлением в местном лечении ран является применение перевязочных средств с антиоксидантным действием, так как в последнее время большое значение в развитии гнойных заболеваний придается СРО.

Проведенное исследование посвящено определению значимости роли свободно-радикального окисления и антиоксидантов в патогенезе гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете, выявлению новых критериев диагностики, контроля за лечением, выявлению прогностических критериев гнойных заболеваний мягких тканей, показаний для коррекции лечения с контролируемым изучением эффективности и безопасности, природных антиоксидантов в лечении гнойных заболеваний мягких тканей.

Для выявления закономерностей участия СРО и АО в патогенезе гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете, обследовано 264 человека в возрасте от 30 до 77 лет, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях Клиники БГМУ РБ г.Уфа, а также специализированно – консультативно-диагностическом центре Клиники БГМУ. Коллагеновый биоматериал «коллост» использовался для лечения основной группы, контрольной группе проводилось традиционное лечение.

Основная и контрольная группы пациентов, включенных в исследование, сопоставимы по полу, возрасту, сроку и структуре заболеваний. Это достигалось методом тщательного подбора пациентов и позволило избежать систематических ошибок, возникающих на этапе формирования сравниваемых групп. Среди обследованных больных гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете в основной группе было женщин – 50, мужчин – 33, в контрольной группе 101 и 80 соответственно. Большая часть наблюдаемых

больных с гнойными поражениями нижних конечностей находилась в трудоспособном возрасте – в основной группе – 51 (61,6%), в контрольной – 106 (58,4 %).

Проведенный анализ клинического течения больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при сахарном диабете, основной и контрольной групп выявил, что тяжесть течения заболевания зависит от возраста больного, локализации и объема гнойно-воспалительного процесса, сроков начала заболевания, наличия сопутствующих заболеваний и иммунологического статуса. Отмечается гипертермия до 38-39⁰С, воспаление регионарных лимфатических узлов, боли в мышцах. В картине крови – анемия, выраженный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ. Местно – отек, гиперемия и инфильтрация тканей вокруг раны, обильное количество отделяемого с характерным запахом. В крови больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при сахарном диабете, происходит повышение интенсивности ХЛ при остром воспалении и снижение при затянувшихся гнойно-воспалительных процессах. В самой гнойно-некротической ране происходит ускорение свободнорадикального окисления и снижение антиокислительной активности.

Оперативное лечение проводилось под эндотрахеальным или внутривенным наркозом и заключалось в широком рассечении радикальном удалении всех некротических измененных тканей. При местном лечении ран в основной группе применяли коллагеновый биоматериал «коллост». Рану предварительно обрабатывали 0,05% раствором хлоргексидина, механическим путем удаляя при этом гнойно-некротические ткани. Затем проводили имплантацию коллагенового биоматериала «коллост». В контрольной группе использовали антисептики: 0,05% р- р хлоргексидина, р-р мирамистина, 0,2% р- р лавасепта, 1% мирамистиновая мазь, 5% диоксициноловая мазь, мази офломелид, банеоцин. В лечении части больных основной и всех пациентов контрольной группы применяли антибиотики.

Для оценки результатов лечения учитывали общие и местные признаки гнойно-воспалительного процесса, анализы крови и мочи, данные бактериологического, цитологического, гистологического исследования, критерии заживления ран, а также данные ХЛ методов исследования.

В рамках открытого контролируемого исследования проведено изучение клинической эффективности антиоксидантной терапии.

Сравнительный анализ клинических аспектов эффективности лечения у больных основной группы, получавших АО терапию, и контрольной группы, лечившихся традиционно, показал существенно лучшие результаты у больных основной группы. У больных основной группы полное очищение ран происходило на $4,4 \pm 1,3$ сутки после оперативного лечения, у больных контрольной группы очищение наступало на $5,6 \pm 0,15$ сутки. Появление грануляций и начало краевой эпителизации при лечении с помощью биоматериала материала «коллост» отмечалось на $4,4 \pm 1,3$ сутки, при традиционном лечении – на $6,5 \pm 1,05$ сутки. В крови и ранах больных основной группы проходит нормализация процессов свободнорадикального окисления, в то время у больных контрольной группы этого не происходит. В среднем сроки лечения в основной группе были меньше на 2-3 суток. В итоге, при использовании биоматериала «коллост» у больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при сахарном диабете не только происходит нормализация процессов свободнорадикального окисления, но и ускоряется очищение и заживление ран.

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать заключение о том, что гнойно-некротические поражения нижних конечностей при сахарном диабете, относятся к группе свободнорадикальных патологий, перекисная концепция патогенеза гнойных ран, объединяющей все изученные факторы патогенеза гнойных ран, должна быть общепринятой. Данная концепция согласуется с теоретическими основами влияния пероксидов нерегулируемого ПОЛ на физические и биологические свойства мембран клеток.

Проведенные нами исследования позволили сделать вывод об однозначности показаний для применения коллагеновых биоматериалов с стимулирующим и регенирирующим действием всем больным с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при сахарном диабете. Тем не менее, показания для использования перевязочных средств с антирадикальным действием с превентивной целью целесообразно согласовывать со степенью перекисного и антиоксидантного дисбаланса. Использование современного, позволяющего получать достоверную информацию, «прямого» метода контроля за биорадикальными процессами - хемилюминесценция – позволяет осуществить динамический контроль за состоянием систем АО защиты с получением новых критериев диагностики, прогнозирования течения заболевания. Проведенные исследования позволили доказать безопасность использования биоматериала «коллост» в лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете. Биоматериал «коллост» доступен в любых лечебно - профилактических учреждениях, доступен, практичен, прост в использовании.

ВЫВОДЫ

1. Изучено структура и частота встречаемости гнойно-некротических поражений нижних конечностей при синдроме диабетической стопы, которое выявило, что основная масса больных приходится на наиболее трудоспособный возраст 40-59 лет, всего в основной группе 51 (61,6%), в контрольной группе 67,8 (58.4%), а по уровню наиболее частое поражение приходится на область плюсно-фаланговых суставов среди мужчин 75 случая (29%), среди женщин 92 случая (35%).

2. Разработанный способ с применением биоматериала «коллост» в комплексном лечении больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей и дифференцированное применение озонотерапии при хирургическом лечении с синдромом диабетической стопы, позволяет снизить лейкоцитарный индекс интоксикации с $2,7 \pm 0,3$ до $0,5 \pm 0,4^*$, уменьшить площадь

раны от $4,4 \pm 1,3$, до $2,9 \pm 1,5$ за неделю ($p < 0,01$), уменьшить время заживления раны на $10,5 \pm 0,4$ суток, по сравнению с контрольной группой.

3. Показано, что применение коллогенового биоматериала «коллост» в комплексном лечении гнойно-некротических ран по данным гистологической картины позволяет говорить о выраженном ангиогенезе, пролиферативных процессов в ране на 5-7 сутки, полное отсутствие воспалительного процесса на 10-12 сутки. Изучение показателей цитограммы выявило раннюю смену некротического типа цитограммы на благоприятный регенеративный тип на 5-7 сутки.

4. Применение коллогенового биоматериала «Коллост» в лечении гнойных ран является выбором необходимости в применении озонотерапии, позволяющего ускорить очищение гнойно-некротических ран и стимулировать репаративные процессы в них, что и привело к сокращению сроков заживления на $8,4 \pm 0,15$ суток, и снижению сроков нетрудоспособности $23,5 \pm 0,16$ суток.

Практические рекомендации

1. После имплантации биоматериала «коллост» рекомендуется выполнять перевязки один раз в 5-7 дней путем использования водорастворимых мазей (Офломелид и др.) и гидроколлоидных перевязочных материалов (докаПласт ПроПласт, иод- повидон, повязки серебром и др.)

2. В комплексном лечении в хирургии гнойно-некротических ран нижних конечностей при синдроме диабетической стопы путем дифференцированного выбора применения биоматериала «коллост» и озонотерапии, рекомендуется использовать методы хемилюминесценции для оценки результатов антиокислительной активности в ране.

3. Для контроля за изменением свободнорадикального окисления в крови и в гнойно-некротической ране нижних конечностей при лечении больных и мониторинга состояния хронического воспалительного процесса рекомендуется использовать методы хемилюминесценции, отвечающие требованиям экспресс – анализа.

4. При гнойно-некротическом поражении нижних конечностей, особенно в первой фазе биоматериал «коллост» используется для нормализации местного гомеостаза, стимуляции регенерации в тканях, коллагеногенеза и ангиогенеза.

5. Разработанный комбинированный способ лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете по данным показателей хемилюминесценции определяет необходимость проведения озонотерапии.

6. Комплексный подход в лечении гнойно-некротических ран нижних конечностей при синдроме диабетической стопы путем дифференцированного выбора применения биоматериала «коллост» и озонотерапии дает возможность сократить сроки пребывания пациентов в стационаре от 30 дней до 12-14 дней, с последующим переводом на амбулаторное лечение.

Список сокращений

АО – антиоксиданты

АОА – антиоксидантная активность

АОС – антиокислительная система

АФК – активные формы кислорода

ЖИХЛ – железо-индуцированная хемилюминесценция

ИНХЛ – индуцированная хемилюминесценция

ЛЗХЛ – люминол-зависимая хемилюминесценция

МС – максимальная интенсивность свечения

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СДС - синдром диабетической стопы

СПХЛ – спонтанная хемилюминесценция

СР – свободные радикалы

СРО – свободнорадикальное окисление

Сп – спонтанное свечение

СС – светосумма свечения

ХЛ – хемилюминесценция

ЦФЛ – цитрат-фосфат-люминол

ЭПР – электронный парамагнитный резонанс

Список литературы

1. Агарков, А.А. Влияние мелатонина на активность глутатионовой антиоксидантной системы и некоторых НАДФН-генерирующих ферментов в печени и крови крыс при сахарном диабете 2 типа / А.А. Агарков, Т.Н. Попова, Л.В. Матасова // Химико-фармацевтический журнал. - 2011. - Т. 45, № 7. - С. 7-10.
2. Адипоциты. Сахарный диабет. Окислительный стресс / В.В. Иванов [и др.]. - Томск: Печатная мануфактура, 2013. - 111 с.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М., 2015. – 167 с.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.А. Александров [и др.] // Сахарный диабет. - 2011. - № S3. - С. 4-72.
5. Алексеева, Е. А. Значение магнитно-резонансной томографии в диагностике осложненных форм диабетической стопы / Е. А. Алексеева // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2011. - № 2. - С. 51-54.
6. Алиев, М.А. Комплексное лечение неспецифической хирургической инфекции с использованием различных вариантов ксеноспленотерапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Алиев Магомед Алиевич. - Махачкала, 2010. - 17 с.
7. Аметов, А.С. Сахарный диабет 2 типа : проблемы и решения/ А.С. Аметов. - 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1031 с.
8. Аметов, Александр Сергеевич (эндокринолог). Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения : в 4 т. / А.С. Аметов. - 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

9. Амирасланов, Ю.А. Хирургическая инфекция у больных сахарным диабетом / Ю.А. Амирасланов, Т.Г. Турова, И.В. Борисов // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 7-9.

10. Анисимов, А.Б. Эффективность лечения больных диабетической стопой с учётом результатов пункционной биопсии мягких тканей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов н/Д, 2010. - 20 с.

11. Антимикробная терапия в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений у пациентов с синдромом диабетической стопы / О.А. Беляева, А.П. Радзиховский, В.В. Крыжевский [и др.] // Хирургия Украины. - 2012. - № 4 (44). - С. 058-062.

12. Антиоксидантная терапия в комплексном управлении сахарным диабетом / Н.А. Черникова, Б.С. Абаева, М.А. Прудникова, Е.В. Сучкова // Consilium Medicum. - 2010. - Т. 12, № 12. - С. 37-40.

13. Аскеров, Н.Г. Оптимизация метода комплексного лечения больных с трофическими язвами венозной этиологии / Н.Г. Аскеров // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 12-14.

14. Аутовенозное шунтирование *in situ* у больных с дистальными артериальными окклюзиями нижних конечностей при сахарном диабете / О.И. Колобова [и др.] // Хирургия. - 2011. - № 7. - С. 18-23.

15. Барташевич, Е.В. Обоснование мероприятий повышения эффективности технологий хирургического лечения гнойно некротических форм синдрома

диабетической стопы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 : 14.01.04 / Барташевич Екатерина Владимировна. - Великий Новгород, 2010. - 24 с.

16. Бенсман, В.М. Дискуссионные вопросы классификации синдрома диабетической стопы / В.М. Бенсман, К.Г. Триандафилов // Хирургия. - 2009. - № 4. - С. 37-41.

17. Бенсман, В.М. Хирургия гнойно–некротических осложнений диабетической стопы / В.М. Бенсман. – М.: Медпрактика–М, 2015. – 495 с.

18. Бенсман, В.М. Хирургия гнойно–некротических поражений нижних конечностей / В.М. Бенсман. – Краснодар: Медиа – ретард, 2015.

19. Бобров, М.И. Лечение больных при диабетической нейроостеоартропатии «по типу стопа Шарко» / М.И. Бобров, А.Е. Шаталин, Н.Н. Рукина // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 25-26.

20. Богомолов, М.С. Выбор тактики лечения инфицированных трофических язв различного генеза на основе результатов бактериологических исследований / М.С. Богомолов, В.М. Седов // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 26-28.

21. Брискин, Б.С. Применение биопластического материала Коллост для лечения раневых дефектов у пациентов с осложненными формами синдрома диабетической стопы: учебное пособие / Б.С. Брискин, О.В. Зайратьянц, В.В. Лебедев. – М., 2009. – 104 с.

22. Васюкова, О.В. Роль специфических шаперонов в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний / О.В. Васюкова, П.Л. Огороков // Проблемы эндокринологии. - 2012. - Т. 58, № 4. - С. 48-53.
23. Вёрткин, А.Л. Сахарный диабет : руководство для практических врачей / А.Л. Вёрткин. – М.: Эксмо, 2015. - 160 с.
24. Взаимосвязь между процессом пероксидации липидов, активностью антиоксидантной системы и жирнокислотным составом крови у больных сахарным диабетом 1-го типа и при его осложнениях / Н.П. Микаелян, А.Е. Гурина, Х.З. Нгуен [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2014. - № 4. - С. 33-38.
25. Винник, Ю.С. Ультразвуковая денситометрия в диагностике остеоартропатии у больных сахарным диабетом / Ю.С. Винник, Л.В. Кочетова, А.Б. Куликова // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 34-36.
26. Виноградов, А.А. Динамика биохимических показателей сыворотки крови при развитии стрептозотоцинового экспериментального сахарного диабета / А.А. Виноградов, И.В. Андреева, Али Риядх Авад // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 36-38.
27. Владимиров, Ю.А. Оценка антиокислительной и антирадикальной активности веществ и биологических объектов / Ю.А. Владимиров, М.П. Шерстнев, Т.К. Азимбаев // Биофизика. - 1992.- Т. 37. - С. 1041-1047.

28. Влияние инсулина, системы глутатиона и супероксидного анион-радикала на модуляцию липолиза в адипоцитах крыс с экспериментальным диабетом / В.В. Иванов, Е.В. Шахристова, Е.А. Степовая [и др.] // Биохимия. - 2015. - Т. 80, № 1. - С. 111-122.

29. Влияние реваскуляризации на результаты лечения хронической критической ишемии при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / И.Н. Игнатович [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2011. - Т. 17, № 1. - С. 71-75.

30. Влияние сахарного диабета 2 типа на исходы оперативных вмешательств у больных с распространенным атеросклерозом / Л.Р. Габриэлян, Д.Р. Габриэлян, А.С. Артемова [и др.] // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 38-39.

31. Возможности ядерной медицины в выявлении остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы / В.Д. Завадовская [и др.] // Проблемы эндокринологии. - 2014. - Т. 60, № 2. - С. 20-23.

32. Войнов, А.В. Синдром "диабетической стопы" / А.В. Войнов, А.Я. Бедров, В.А. Воинов // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. - 2012. - Т. 171, № 3. - С. 106-109.

33. Галимзянов, Ф.В. Синдром диабетической стопы: диагностика и лечение / Ф.В. Галимзянов, Т.В. Грачева, А.Н. Фоминых // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 39-41.

34. Галстян, Г.Р. Синдром диабетической стопы в практике хирурга амбулаторного звена / Г.Р. Галстян, Л.П. Доронина, Е.Л. Зайцева // Хирургия. Прил. Consilium Medicum. - 2013. - № 1. - С. 29-36.
35. Гнойно-некротические поражения при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / В.А. Митиш [и др.] // Хирургия. - 2014. - № 1. - С. 48-53.
36. Грачева, Т. В. Качество жизни пациентов в отдаленные сроки после хирургического лечения осложненных форм синдрома диабетической стопы / Т. В. Грачева, Е. Ю. Левчик // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. - 2010. - Т. 169, № 3. - С. 29-33.
37. Грачева, Т.В. Влияние хирургического лечения синдрома диабетической стопы на отдаленные результаты и качество жизни пациентов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Грачева Татьяна Владимировна. – М., 2012. - 24 с.
38. Грекова, Н.М. Диагностика и хирургическое лечение синдрома диабетической стопы / Н.М. Грекова, В.Н. Бордуновский, И.В. Гурьева. - Челябинск: ПИРС, 2010. - 111 с.
39. Даниленко, С.Ю. Синдром диабетической стопы: современные подходы к лечению: обзор / С.Ю. Даниленко, А.Н. Плеханов, П.А. Маркевич // Клиническая медицина. - 2012. - Т. 90, № 3. - С. 19-22.
40. Дедов, И.И. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева // Сахарный диабет. - 2010. - № 5. - С. 1-8.
41. Дибиров, М.Д. Метаболическая терапия актовегином при ишемическом синдроме нижних конечностей / М.Д. Дибиров // Хирургия. - 2014. - № 2. - С. 33-36.

42. Дибиров, М.Д. Метаболическая терапия актовегином при ишемическом синдроме нижних конечностей / М.Д. Дибиров // Хирургия. - 2014. - № 2. - С. 33-36.
43. Дифференцированное лечение синдрома диабетической стопы, осложнённого гнойно-некротическими процессами / Д.А. Абдуллоев, Ш. Юсупова, У.М. Бегаков [и др.] // Вестник Авиценны. - 2014. - № 2 (59). - С. 69-73.
44. Ефимов, В.Е. Морфологические особенности раневого процесса на фоне сахарного диабета / В.Е. Ефимов, А.В. Хорошкевич // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 49-51.
45. Ефимов, Е.В. Особенности раневого процесса на фоне сахарного диабета / Е.В. Ефимов, А.В. Хорошкевич // Раны и раневые инфекции. - 2015. - Т. 2, № 3. - С. 30-35.
46. Занозина, О.В. Окислительная модификация белков в плазме крови больных сахарным диабетом типа 2 в зависимости от степени компенсации углеводного обмена и длительности заболевания / О.В. Занозина, Т.Г. Щербатюк, Н.Н. Боровков // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. - 2010. - № 1. - С. 113-118.
47. Занозина, О.В. Окислительный стресс: особенности при сахарном диабете источники образования, характеристика составляющих, патогенетические механизмы токсичности (обзор) / О.В. Занозина // Уральский медицинский журнал. - 2010. - № 1. - С. 79-87.
48. Занозина, О.В. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы

токсичности / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. - 2010. - № 3. - С. 104-112.

49. Игнатович, И.Н. Низкий уровень 25-ОН-витамина D- маркер критической ишемии при синдроме диабетической стопы / И.Н. Игнатович, Г.Г. Кондратенко, Ю.В. Добровольская // Хирургия. - 2014. - № 3. - С. 11-14.

50. Игнатович, И.Н. Особенности поражения артерий у пациентов с критической ишемией на фоне синдрома диабетической стопы / И.Н. Игнатович, Г.Г. Кондратенко, С.И. Леонович // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2012. - Т. 18, № 2. - С. 15-19.

51. Изменения в структуре возбудителей хирургической инфекции у больных сахарным диабетом в зависимости от стратегии их лечения / Р.П. Терехова, Ю.С. Пасхалова, Г.Е. Складан [и др.] // Раны и раневые инфекции. - 2015. - Т. 2, № 3. - С. 22-29.

52. Изучение процессов свободнорадикального окисления у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей / Т.З. Закиев, С.Р. Туйсин, О.В. Галимов [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2015. - Т. 96, № 3. - С. 302-306.

53. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.С. Аметов [и др.] // Сахарный диабет. - 2015. - Т. 18, № 1. - С. 5-23.

54. Исмаилов, С.И. Преимущество регионарной анестезии у больных с синдромом диабетической стопы / С.И. Исмаилов, И.Ш. Хакимов, Т.Т. Камалов // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 58-60.

55. К вопросу о роли окислительного стресса в патогенезе диабетической ретинопатии при сахарном диабете II типа / И.Б. Алексеев, С.А. Кочергин, И.В. Воробьева, Л.Г. Михалева // Российский офтальмологический журнал. - 2013. - Т. 6, № 4. - С. 99-102.

56. Камалов, Т.Т Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения синдрома диабетической стопы и оценка качества жизни больных (обзор литературы) / Т.Т. Камалов, Ф.М. Тураханова // Международный эндокринологический журнал. - 2016. - № 1 (73). - С. 39-46.

57. Капшитарь, А.В. Ампутация единственной нижней конечности на уровне бедра у больных с синдромом диабетической стопы / А.В. Капшитарь // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 67-69.

58. 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. - Т. 18, № 2. - С. 150-154.

59. Кисляков, В.А. Хирургическое лечение рецидивов гнойно- некротических осложнений синдрома диабетической стопы / В.А. Кисляков. - Астрахань: Изд-во ГОУ ВПО АГМА, 2010. - 134 с.

60. Клиническая и экономическая эффективность использования локального отрицательного давления в лечении венозных трофических язв / В.Н. Оболенский, А.А. Ермолов, Л.С. Аронов, Г.В. Родоман // Флебология. - 2013. - Т. 7, № 2. - С. 26-31.

61. Клиническая классификация осложненного синдрома диабетической стопы / С.Д. Шаповал [и др.] // Хирургия. - 2011. - № 6. - С.70-74.

62. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы / Г.Р. Галстян, А.Ю. Токмакова, Д.Н. Егорова [и др.] // Раны и раневые инфекции. - 2015. - Т. 2, № 3. - С. 63-83.

63. Клиническое применение направленной катетерной атерэктомии у больных с ишемической формой синдрома диабетической стопы / И.А. Ерошкин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2010. - Т. 16, № 1. - С. 71-73.

64. Кодиров, А.Р. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений ампутационной культы у больных сахарным диабетом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Кодиров Абдурауф Разакович. - Душанбе, 2013. - 23 с.

65. Комплексное лечение гнойно-некротических осложнений диабетической стопы / В.И. Бондарев, Р.В. Бондарев, А.А. Орехов, С.С. Селиванов // Хирургия Украины. - 2010. - № 4 (36). - С. 072-076.

66. Комплексное лечение пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы / Е.П. Кривошеков, А.А. Боклин, Е.Б. Ельшин, И.А. Дмитриева // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1, Ч. 5. – С. 975-979.

67. Корейба, К.А. Биопласические материалы в лечении больных нейроишемической формой синдрома диабетической стопы / К.А. Корейба, А.Р. Минабутдинов // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 83-85.

68. Корейба, К.А. Купирование реперфузионного синдрома при артериальной реконструкции нижних конечностей у больных с синдромом диабетической стопы / К.А. Корейба, А.Р. Минабутдинов // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и

лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 81-83.

69. Кривошеков, Е.П. Диагностика и лечение больных с синдромом диабетической стопы / Е.П. Кривошеков, А.А. Боклин, В.Е. Романов. – Самара, 2010. – 170 с.

70. Лазерная фотодинамическая терапия в профилактике послеоперационных осложнений при лечении синдрома диабетической стопы / Т.А. Аскарлов, Б.З. Хамдамов, Ш.З. Тешаев [и др.] // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 10-12.

71. Ларичев, А.Б. Клиническая эффективность вакуум-терапии в предупреждении раневой инфекции у больных сахарным диабетом / А.Б. Ларичев, А.Ю. Абрамов, А.А. Васильев // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 91-93.

72. Лебедева, А.Н. Сахарный диабет и рак поджелудочной железы: обзор / А.Н. Лебедева, В.А. Кубышкин, В.С. Демидова // Хирургия. - 2013. - № 4. - С. 82-86.

73. Лечебно-диагностический алгоритм при синдроме диабетической стопы: стандарты и новые технологии / В.Н. Оболенский, В.Г. Никитин, П.Ш. Леваль [и др.] // Русский медицинский журнал. - 2012. - Т. 20, № 12. - С. 585-598.

74. Лечение гнойно-некротических осложнений при синдроме диабетической стопы с учетом гемоциркуляторных нарушений в условиях отделения гнойно-септической хирургии городского многопрофильного стационара / А.А. Протасов,

Н.А. Бубнова, М.А. Шатиль [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2015. - Т. 14, № 1 (53). - С. 60-66.

75. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов фактор риска развития атеросклероза и маркер активности атеросклеротического процесса у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и синдромом диабетической стопы / О.В. Харузина [и др.] // Пермский медицинский журнал. - 2013. - Т. 30, № 4. - С. 49-55.

76. Мачехин, П.В. Этапный подход в организации хирургической помощи больным с гнойно-некротическими формами диабетической стопы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 : 14.02.03 / Мачехин Павел Владимирович. - Самара, 2010. - 22 с.

77. Мельситов, В.А. Оптимизация оказания хирургической помощи больным с синдромом диабетической стопы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Мельситов Владислав Александрович. - Саратов, 2014. - 196 с.

78. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2008. – 284 с.

79. Метод локального отрицательного давления в профилактике и лечении гнойно-септических осложнений в травматологии и ортопедии / В.Н. Оболенский, А.А. Ермолов, Д.В. Сычев [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2013. - № 2. - С. 3-11.

80. Молочников, А.Ю. Влияние последовательного применения воздушно-плазменных потоков и озоно-кислородной смеси на пролиферативную активность клеток фибробластического ряда и активность эпителиоцитов у больных с синдромом диабетической стопы / А.Ю. Молочников, В.К. Шишло, Т.В. Кодина // Вестник лимфологии. - 2010. - № 2. - С. 39-44.

81. МРТ-диагностика гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / М.Ю. Штильман [и др.] // Военно-медицинский журнал. - 2012. - Т. 333, № 7. - С. 63-65.

82. О некоторых звеньях патогенеза диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа и роли антиоксидантов и гинкго билоба / И.Б. Алексеев, С.А. Кочергин, И.В. Воробьева, Л.Г. Михалева // Вестник офтальмологии. - 2013. - Т. 129, № 3. - С. 89-93.

83. Оболенский, В.Н. Применение тромбоцитарных факторов роста и коллагеновых биопрепаратов в лечении больных с хроническими трофическими язвами различной этиологии / В.Н. Оболенский, Д.А. Ермолова // Хирургия. - 2012. - № 5. - С. 42-47.

84. Оказание неотложной помощи больным с ишемической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы на основе опыта центра «диабетическая стопа» / К.А. Корейба, И.В. Ключкин, А.В. Максимов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. - 2013. - Т. 6, № 5. - С. 152-155.

85. Опыт лечения больных с синдромом диабетической стопы в городе барнауле / О.Д. Заплавнова, О.С. Шайдурова, Д.А. Пантюков [и др.] // Сахарный диабет. - 2011. - № 4. - С. 24-28.

86. Осинцев, Е.Ю. Местная медикаментозная терапия раневой инфекции у больных синдромом диабетической стопы / Е.Ю.Осинцев, В.А. Мельситов, И.О. Бугаева // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012. - Т. 8, № 2. - С. 325-329.

87. Осинцев, Е.Ю. Оптимизация оказания хирургической помощи больным синдромом диабетической стопы в Саратовской области / Е.Ю. Осинцев, В.А. Мельситов // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012. - Т. 8, № 1. - С. 145-149.

88. Особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных с сахарным диабетом 2 типа с различным риском развития синдрома диабетической стопы / Е.В. Балясникова [и др.] // Военно-медицинский журнал. - 2012. - Т. 333, № 8. - С. 62-63.

89. Особенности хирургической тактики лечения местных гнойно-некротических процессов синдрома диабетической стопы: методические рекомендации для врачей-хирургов, анестезиологов, клинических ординаторов и хирургов-интернов / сост.: В.А. Лазаренко [и др.]. - Курск: Изд-во Курского гос. мед. ун-та, 2011. - 35 с.

90. Отдаленные результаты радикального и паллиативного хирургического лечения больных диабетической нейроостеоартропатией Шарко (ДНОАП) / В.М. Бенсман, К.Г. Триандафилов, И.В. Полюхович [и др.] // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 23-25.

91. Павлиашвили, Г.В. Хирургическое лечение больных с синдромом диабетической стопы: роль баллонной ангиопластики и стентирования артерий нижних конечностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Павлиашвили Георгий Владимирович. - Саратов, 2011. - 25 с.

92. Павлов, Ю.И. Организация медицинской помощи, амбулаторного и стационарного лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы / Ю.И. Павлов // Хирургия. - 2012. - № 2. - С. 55-59.

93. Пасхалова, Ю.С. Стратегия хирургического лечения нейроишемической формы синдрома диабетической стопы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 : 14.01.26 / Пасхалова Юлия Сергеевна. – М., 2011. - 22 с.

94. Патогенетические аспекты местного лечения синдрома диабетической стопы. Новая альгинатная повязка fibroclean ag: какие преимущества? / Е.В. Бублик, Ю.В. Коршунова, Ю.А. Крупинова, О.А. Морозова // Раны и раневые инфекции. - 2015. - № 1. - С. 20-25.

95. Педографическая и клиническая оценка эффективности иммобилизирующих разгрузочных повязок при синдроме диабетической стопы / С.В. Горохов, О.В. Удовиченко, И.Н. Ульянова [и др.] // Сахарный диабет. - 2012. - № 3. - С. 50-58.

96. Плеханов, А.Н. Синдром диабетической стопы: современные подходы к диагностике / А.Н. Плеханов, П.С. Маркевич // Клиническая медицина. - 2014. - Т. 92, № 5. - С. 29-33.

97. Подавление бактериальных биопленок при гнойно-некротических осложнениях синдрома диабетической стопы методом ультразвуковой кавитации / Б.В. Рисман [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2011. - № 4. - С. 14-19.

98. Применение вакуумной терапии в комплексном лечении пациентов с инфицированными ранами в отделении гнойной хирургии РКБ им. Г.Г. Куватова / М.А. Нартайлаков, М.Р. Гараев, В.Д. Дорофеев [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2014. - № 1. - С. 38-44.

99. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей / В.Н. Оболенский, А.А. Ермолов, Л.С. Аронов [и др.] // Хирургия. - 2012. - № 12. - С. 50-55.

100. Реваскуляризация нижних конечностей у больных с диабетической макроангиопатией / Л.А. Бокерия [и др.] // Анналы хирургии. - 2010. - № 6. - С. 64-68.

101. Реваскуляризирующие операции при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / И.Н. Игнатович [и др.] // Хирургия. - 2012. - № 3. - С. 38-42.
102. Результаты комплексного лечения гнойно-воспалительных заболеваний / П.С. Лукин [и др.] // Пермский медицинский журнал. -2013. - Т. 30, № 5. - С. 48-53.
103. Результаты комплексного хирургического лечения больных с гнойно-некротическими поражениями на фоне синдрома диабетической стопы / А.И. Аникин [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2012. - № 2. - С. 11-13.
104. Результаты лечения пациентов с хронической критической ишемией при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / И.Н. Игнатович [и др.] // Хирургия. - 2011. - № 6. - С. 51-55.
105. Результаты реконструктивных операций при синдроме диабетической стопы у геронтологических больных / М.Д. Дибиров [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2011. - Т. 17, № 1. - С. 145-149.
106. Реперфузионный синдром при сосудистой реконструкции у больных с синдромом диабетической стопы / К.А. Корейба, И.В. Ключкин, А.В. Максимов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. - 2013. - Т. 6, № 5. - С. 67-70.
107. Роль цитокинов в развитии синдрома диабетической стопы / В.В. Потемкин [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2011. - № 3. - С. 14-17.
108. Сандаков, П.Я. Применение экзогенного монооксида азота в комплексном лечении больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы / П.Я. Сандаков, В.А. Самарцев, А.А. Паршаков // Пермский медицинский журнал. - 2011. - Т. 28, № 5. - С. 31-36.
109. Сахарный диабет и хирургические инфекции: материалы Международного научно-практического конгресса, посвященного 40-летию отдела

ран и раневых инфекций Института хирургии им. А. В. Вишневского, 14-17 октября 2013 г. / ред. совет: В.А. Митиш [и др.]. – М., 2013. - 173 с.

110. Сачек, М.Г. Возможности прямой реваскуляризации конечности в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы / М.Г. Сачек, В.П. Булавкин, С.Н. Ерошкин // Новости хирургии. - 2011. - Т. 19, № 4.- С. 123-129.

111. Сидоренко, И.К. Обоснование активно-выжидательной тактики хирургического лечения больных с синдромом диабетической стопы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Сидоренко Иван Константинович. - Челябинск, 2010. - 22 с.

112. Симакина, О.В. Новости мировой эндокринной хирургии / О.В. Симакина // Эндокринная хирургия. - 2013. - № 3. - С. 22-31.

113. Синдром диабетической стопы в клинической практике / В.Н. Оболенский, Т.В. Семенова, П.Ш. Леваль, А.А. Плотников // Русский медицинский журнал. - 2010. - Т. 18, № 2. - С. 45-54.

114. Система липопероксидации при сахарном диабете I типа: этнический аспект / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2013. - № 4 (92). - С. 131-135.

115. Совершенствование методов лечения гнойно-некротических поражений стопы при сахарном диабете / Б.З. Хамдамов, Ш.Ж. Тешаев, А.Б. Хамдамов [и др.] // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 144-146.

116. Современные подходы к лечению гнойно-некротических ран синдрома диабетической стопы по материалам отделения гнойной хирургии республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко г. Улан-Удэ / В.П.

Будашеев, Е.Н. Цыбиков, В.П. Саганов [и др.] // Флагману здравоохранения Бурятии - Республиканской клинической больнице им. Н.А. Семашко 90 лет: сборник статей. - Иркутск, 2014. - С. 57-66.

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

118. Состояние антиоксидантной активности у больных с синдромом диабетической стопы / Л.П. Николаева, Д.В. Черданцев, А.В. Степаненко, В.В. Козлов // Сибирское медицинское обозрение. - 2011. - № 2 (68). - С. 37-39.

119. Состояние иммунитета у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов при пиелонефрите / С.А. Чакрян, В.М. Тимербулатов, Т.В. Моругова, Г.Ф. Алибаева // Сахарный диабет. - 2010. - № 2. - С. 81-83.

120. Способ хирургического лечения диабетической остеоартропатии при полной потере опороспособности конечности вследствие гнойных осложнений / В.А. Митиш, В.В. Гаряева, С.А. Оруджева [и др.] // Раны и раневые инфекции. - 2014. - № 2. - С. 51-58.

121. Сравнительная морфологическая оценка применения биопластических материалов в эксперименте / Б.Б. Капустин, А.В. Анисимов, П.В. Смирнов, Е.Р. Точилова // Сборник тезисов 2 Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 64-65.

122. 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. Капустин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2010. - Т. 16, № 3. - С. 41-46.

123. Стряпухин, В.В. Выбор хирургической тактики при лечении гнойно-некротических осложнений ишемической и нейроишемической форм диабетической стопы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Стряпухин Виктор Владимирович. - Краснодар, 2011. - 20 с.

124. Стряпухин, В.В. Хирургическое лечение синдрома диабетической стопы / В.В. Стряпухин, А.Н. Лищенко // Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 73-78.

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

126. Тарабрина, Ю.О. Состояние факторов врожденного иммунитета у больных сахарным диабетом 2 типа / Ю.О. Тарабрина, А.А. Колесникова // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2011. - № 2-1 (35). - С. 203-204.

127. Третьякова, И.Е. Состояние секреторной функции нейтрофилов в норме и в условиях гнойно-раневого процесса / И.Е. Третьякова, И.И. Долгушин // Иммунология. – 2004. - № 5. – С. 260-263.

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

129. Фармакологические эффекты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты / О.В. Молчанова, В.И. Кочкаров, М.В. Покровский [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2012. - Т. 20, № 22-3. - С. 24-29.

130. Фармакологическое и фармакотерапевтическое действие многокомпонентного растительного средства на сосудистую проницаемость и течение экспериментального сахарного диабета / О.В. Юндунова, Л.Д. Дымшеева,

И.С. Бутуханова, Л.Э. Мархаева // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 2-0. - С. 130.

131. Фармакотерапия, местные и дополнительные методы лечения при синдроме диабетической стопы / В.Н. Оболенский, В.Г. Никитин, П.Ш. Леваль [и др.] // Фарматека. - 2012. - № 10 (243). - С. 35-41.

132. Фархутдинова, Л.М. Сахарный диабет : патогенез, диагностика, лечение / Л.М. Фархутдинова. - Уфа : Гилем, 2013. - 135 с.

133. Хирургическое лечение диабетической остеоартропатии / Н.И. Сабанчиева, Е.Ю. Комелягина, В.Н. Оболенский [и др.] // Раны и раневые инфекции. - 2015. - Т. 2, № 3. - С. 46-53.

134. Ходыкина, Л.А. Инновационный метод в педиатрической диабетологии по данным работы городского эндокринологического центра г. Воронежа за 1996-2004 годы / Л.А. Ходыкина // Пермский медицинский журнал. - 2011. - Т. 28, № 4. - С. 87-91.

135. Ходыкина, Л.А. Специфика работы и результаты деятельности отделения «Диабетическая стопа» ГКБ СМП «Электроника» / Л.А. Ходыкина // Пермский медицинский журнал. - 2011. - Т. 28, № 3. - С. 128-132.

136. Храмин, В.Н. Роль местных средств в профилактике и лечении инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы / В.Н. Храмин // Хирургия. - 2011. - № 10. - С. 78-81.

137. Частота ампутаций нижних конечностей у пациентов с синдромом диабетической стопы в Витебской области / М.Г. Сачек, В.П. Булавкин, С.Н. Ерошкин [и др.] // Новости хирургии. - 2012. - Т. 20, № 1. - С. 62-66.

138. Шапкин, Ю.Г. Результаты лечения больных с синдромом диабетической стопы / Ю.Г. Шапкин, Е.В. Ефимов, А.В. Хорошкевич // Альманах клинической медицины. - 2013. - № 28. - С. 61-64.

139. Шилов, Д.А. Пути совершенствования методов хирургического лечения больных с синдромом диабетической стопы: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Шилов Дмитрий Александрович. - Уфа, 2015. - 22 с.
140. Широбокова, М.В. Прогнозирование исходов хирургического лечения гнойно-некротических процессов у пациентов с синдромом диабетической стопы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Широбокова Марина Владимировна. - Челябинск, 2011. - 22 с.
141. Шишкова, В.Н. Особенности развития неврологических осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом: возможность коррекции и профилактики / В.Н. Шишкова // Терапевтический архив. - 2015. - Т. 87, № 1. - С. 109-114.
142. Экспресс-метод определения антирадикальной активности лекарственных веществ / Т.В. Починок, М.Л. Тараховский, В.А. Портнягина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 1985. - № 5. - С. 565-569.
143. Эндovasкулярная реваскуляризация в комплексном лечении больных нейроишемической формой синдрома диабетической стопы / О.И. Ефремов, А.М. Поляков, А.Б. Земляной [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. - 2012. - Т. 13, № 1. - С. 98-100.
144. Эффективность применения стимулирующих аутофакторов для регенерации местных воспалительных и язвенных процессов / А.Ю. Михайлов [и др.] // Пермский медицинский журнал. - 2014. - Т. 31, № 5. - С. 58-64.
145. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1281-357.

146. A pilot study investigating the utilization of crest pads for treatment of toe callus and ulceration / M. Melo, T. Bernecker, J. McCullough [et al.] // *J. Vasc. Nurs.* – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 157-63.
147. A survey of diabetic foot patients with hospitalized amputations performed in a medical center over 5 years in China: limitations and lessons learnt / Q. Li, X. Wang, X. Hu, C. Han // *Int. J. Low Extrem. Wounds.* – 2012. – Vol. 11, № 3. – P. 194-200.
148. A systematic review and meta-analysis of adjunctive therapies in diabetic foot ulcers / T. Elraiyah, A. Tsapas, G. Prutsky [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2016. – Vol. 63, № 2 Suppl. – P. 46S-58S.
149. A systematic review and meta-analysis of débridement methods for chronic diabetic foot ulcers / T. Elraiyah, J.P. Domecq, G. Prutsky [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2016. – Vol. 63, № 2 Suppl. – P. 37S-45S.
150. A systematic review and meta-analysis of tests to predict wound healing in diabetic foot / Z. Wang, R. Hasan, B. Firwana [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2016. – Vol. 63, № 2 Suppl. – P. 29S-36S.
151. Aerden, D. The surgical history of the amputated limb according to the indication for revascularization: diabetic foot, acute ischaemia, aneurysmal disease, chronic arterial occlusive disease / D. Aerden, P. Haentjens, K. von Kemp // *Acta Chir. Belg.* – 2011. – Vol. 111, № 6. – P. 384-388.
152. Alexandrescu, V. Reliable Approach to Diabetic Neuroischemic Foot Wounds: Below-the-Knee Angiosome-Oriented Angioplasty / V. Alexandrescu, G. Vincent, K. Azdad // *J. Endovasc. Ther.* – 2011. – Vol. 18, № 3. – P. 376-387.
153. Altindas, M. A new limb-salvaging technique for the treatment of late stage complicated Charcot foot deformity: Two-staged Boyd's operation / M. Altindas, A. Kilic, M. Ceber // *Foot Ankle Surg.* – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 190-4.

154. Alvarsson, A. A retrospective analysis of amputation rates in diabetic patients: can lower extremity amputations be further prevented? / A. Alvarsson, B. Sandgren, C. Wendel // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2012. – № 11. – P. 18.
155. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement--executive summary / A.J. Garber, M.J. Abrahamson, J.I. Barzilay [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 536-57.
156. Analysis of transfer lesions in patients who underwent surgery for diabetic foot ulcers located on the plantar aspect of the metatarsal heads / R.J. Molines-Barroso, J.L. Lázaro-Martínez, J. Aragón-Sánchez [et al.] // *Diabet. Med.* – 2013. – Vol. 30, № 8. – P. 973-6.
157. Analyzing treatment aggressiveness and identifying high-risk patients in diabetic foot ulcer return to care / A.C. Remington, T. Hernandez-Boussard, N.M. Warstadt [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 731-6.
158. Andersen, C.A. Diabetic limb preservation: defining terms and goals / C.A. Andersen // *J. Foot Ankle Surg.* – 2010. – № 1. – P. 106-107.
159. Apelqvist, J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot / J. Apelqvist // *Endocrine.* – 2012. – Vol. 41, № 3. – P. 384-397.
160. Aragón-Sánchez, J. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? / J. Aragón-Sánchez, B.A. Lipsky, J.L. Lázaro-Martínez // *Diabet.Med.* – 2011. – Vol. 28, № 2. – P. 191-194.
161. Armstrong, D.G. Topical negative pressure: management of complex diabetic foot wounds / D.G. Armstrong, A.J.M. Boulton, P.E. Banwell. – Oxford, 2004. – 20 p.

162. Awaiting autoamputation: a primary management strategy for toe gangrene in diabetic foot disease / R. Fikri, C.D. Bicknell, L.M. Bloomfield [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34, № 8. – P. e134.
163. Canadian Association for Enterostomal Therapy evidence-based recommendations for conservative sharp wound debridement: an executive summary / E. Rodd-Nielsen, J. Brown, J. Brooke [et al.] // *J. Wound Ostomy Continence Nurs.* – 2013. – Vol. 40, № 3. – P. 246-53.
164. Chapter VI: Follow-up after revascularization / F. Dick, J.B. Ricco, A.H. Davies [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 42, Suppl. 2. – P. S75-90.
165. Characteristics of non-diabetic foot ulcers in Western Sydney, Australia / N. Haji Zaine, K. Hitos, M. Vicaretti [et al.] // *J. Foot Ankle Res.* – 2016. – № 9. – P. 6.
166. Claesson, K. Role of endovascular intervention in patients with diabetic foot ulcer and concomitant peripheral arterial disease / K. Claesson, T. Kolbel, S. Acosta // *Int. Angiol.* – 2011. – Vol. 30, № 4. – P. 349-358.
167. Cohen, D. How small changes led to big profits for insulin manufacturers / D. Cohen, P. Carter // *Brit. Med. J.* – 2010. – Vol. 341. – P. 7139.
168. Combining autologous peripheral blood mononuclear cells with fibroblast growth factor therapy along with stringent infection control leading to successful limb salvage in diabetic patient with chronic renal failure and severe toe gangrene / H. Osawa, K. Orii, H. Terunuma, S.J. Abraham // *Int. J. Stem. Cells.* – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 158-61.
169. Conte, M.S. Diabetic revascularization: endovascular versus open bypass – do we have the answer? / M.S. Conte // *Semin. Vasc. Surg.* – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 108-114.
170. Danaei, G. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and

epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants / G. Danaei, M.M. Finucane, Y. Lu // *Lancet*. – 2011. – Vol. 78, № 3. – P. 31–40.

171. Demonstrating a Conceptual Framework to Provide Efficient Wound Management Service for a Wound Care Center in a Tertiary Hospital / Y.T. Chen, C.C. Chang, J.H. Shen [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, № 44. – P. e1962.

172. Diabetic Foot Problems: Inpatient Management of Diabetic Foot Problems. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). - London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK), 2011.

173. Dick, F. Chapter VI: Follow-up after revascularization / F. Dick, J.B. Ricco, A.H. Davies // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 42: Suppl. 2. – P. 75-90.

174. Diehm, N. Chapter III: Management of cardiovascular risk factors and medical therapy / N. Diehm, J. Schmidli, C. Setacci // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 42: Suppl. 2. – P. 33-42.

175. Dohmen, A. Chronic critical limb ischemia / A. Dohmen, S. Eder, W. Euringer // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2012. – Bd. 109, № 6. – S. 95-101.

176. Effect of diabetes mellitus on perioperative complications and hospital outcomes after ankle arthrodesis and total ankle arthroplasty / O.N. Schipper, J.J. Jiang, L. Chen [et al.] // *Foot Ankle Int.* – 2015. – Vol. 36, № 3. – P. 258-67.

177. Endovascular treatment of diabetic foot in a selected population of patients with below-the-knee disease: is the angiosome model effective? / R. Fossaceca, G. Guzzardi, P. Cerini [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2013. – Vol. 36, № 3. – P. 637-44.

178. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L.

Rydén, P.J. Grant, S.D. Anker [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 39. – P. 3035-87.

179. Evaluation of lightweight fibreglass heel casts in the management of ulcers of the heel in diabetes: study protocol for a randomised controlled trial / W. Jeffcoate, F. Game, P. Price [et al.] // Trials. – 2014. – Vol. 15. – P. 462.

180. Faglia, E. Limb revascularization feasibility in diabetic patients with critical limb ischemia: results from a cohort of 344 consecutive unselected diabetic patients evaluated in 2009 / E. Faglia, G. Clerici, S. Losa // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2012. – Vol. 95, № 3. – P. 364-371.

181. Faglia, E. Mortality after major amputation in diabetic patients with critical limb ischemia who did and did not undergo previous peripheral revascularization Data of a cohort study of 564 consecutive diabetic patients / E. Faglia, G. Clerici, M. Caminiti // J. Diabetes Complicat. – 2010. – Vol. 24, № 4. – P. 265-269.

182. Fauzi, A.A. Risk factors of diabetic foot Charcot arthropathy: a case-control study at a Malaysian tertiary care centre / A.A. Fauzi, T.Y. Chung, L.A. Latif // Singapore Med. J. – 2016. – Vol. 57, № 4. – P. 198-203.

183. Faylor, S.M. Contemporary management of diabetic neuropathic foot ulceration: a study of 917 consecutively treated limbs / S.M. Faylor, B.L. Johnson, N.L. Sarnies // J. Am. Coll. Surg. – 2011. – Vol. 212, № 4. – P. 532-545.

184. Fischer, R. Vessel injury and capillary leak / R. Fischer, C. Are, A. Barbul // Crypt Care Med. - 2014. - Vol. 31, № 8. – P. R502-511.

185. Fisher, T.K. Diabetic foot infections: A need for innovative assessments / T.K. Fisher, R. Wolcott, D.M. Wolk // Int. J. Low. Extrem. Wounds. – 2010. – Vol. 9, № 1. – P. 31-36.

186. Frykberg, R.G. Surgical off-loading of the diabetic foot / R.G. Frykberg, N.J. Bevilacqua, G. Habershaw // J. Am. Podiatr. Med. Assoc. – 2010. – Vol. 100, № 5. – P. 369-384.
187. Garcia Herrera, A.I. Impact in the current medical practice of the intralesional application of human recombinant epidermal growth factor (RHEGF) in advance diabetic foot ulcer / A.I. Garcia Herrera // Сборник тезисов 2Всероссийского конгресса «Сахарный диабет и хирургические инфекции» с междисциплинарной конференцией «Инновационные технологии в диагностике и лечении синдрома диабетической стопы» (25-27 ноября, 2015 г., Москва). – М., 2015. – С. 5-6.
188. Georgescu, A.V. The use of propeller perforator flaps for diabetic limb salvage: a retrospective review of 25 cases / A.V. Georgescu, I.R. Matei, I.M. Capota // Diabet. Foot Ankle. – 2012. – № 3.
189. Gu, Y.Q. Vascular surgery and diabetic foot revascularization / Y.Q. Gu // Chin. Med. J. – 2010. – Vol. 123, № 15. – P. 2116-2119.
190. Hartig, N. Surgical treatment of the Charcot foot : long-term results and systematic review / N. Hartig, S. Krenn, H.J. Trnka // Orthopade. – 2015. – Vol. 44, № 1. – P. 14-24.
191. Hinchliffe, R.J. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease / R.J. Hinchliffe, G. Andros, J. Apelqvist // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2012. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 179-217.
192. Holman, N.F. Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England / N.F. Holman, R.J. Young, W.J. Jeffcoate // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55, № 7. – P. 1919-1925.

193. Implementation of a quality improvement initiative in Belgian diabetic foot clinics: feasibility and initial results / K. Doggen, K. Van Acker, H. Beele [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2014. – Vol. 30, № 5. – P. 435-43.
194. Incidence and risk factors of amputation among inpatients with diabetic foot / Y.F. Fei, C. Wang, D.W. Chen [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2012. – Vol. 92, № 24. – P. 1686-9.
195. Incidence of lower limb amputations in individuals with and without diabetes mellitus in Andalusia (Spain) from 1998 to 2006 / M.C. Almaraz, S. González-Romero, M. Bravo [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 95, № 3. – P. 399-405.
196. Jørgensen, M.E. Reduced incidence of lower-extremity amputations in a Danish diabetes population from 2000 to 2011 / M.E. Jørgensen, T.P. Almdal, K. Faerch // *Diabet. Med.* – 2014. – Vol. 31, № 4. – P. 443-7.
197. Joseph, W.S. Medical therapy of diabetic foot infections / W.S. Joseph, B.A. Lipsky // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* – 2010. – Vol. 100, № 5. – P. 395-400.
198. Korzon-Burakowska, A. Diabetic foot - the need for comprehensive multidisciplinary approach / A. Korzon-Burakowska, P. Dziemidok // *Ann. Agric Environ. Med.* – 2011. – Vol. 18, № 2. – P. 314-7.
199. Kuehn, B.M. Prompt response, multidisciplinary care key to reducing diabetic foot amputation / B.M. Kuehn // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308, № 1. – P. 19-20.
200. Lepantalo, A. Chapter V: Diabetic foot / A. Lepantalo, J. Apelqvist, C. Setacci // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 42: Suppl. 2. – P. 60-74.
201. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade / S. Morbach, H. Furchert, U. Gröblichhoff [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, № 10. – P. 2021-7.
202. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the

European Association for the Study of Diabetes / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38, № 1. – P. 140-9.

203. Mansilha, A. Guidelines for treatment of patients with diabetes and infected ulcers / A. Mansilha, D. Brandão // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. – 2013. – Vol. 54, № 1. – P. 193-200.

204. Metabolic syndrome reduces the survival benefit of the obesity paradox after infrainguinal bypass / D.J. Arnaoutakis, S. Selvarajah, N. Mathioudakis [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 596-605.

205. Molecular changes in diabetic foot ulcers / C.J. Wang, J.Y. Ko, Y.R. Kuo, Y.J. Yang // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 94, № 1. – P. 105-10.

206. Moxey, P. Diabetes and amputation: don't forget outcomes / P. Moxey, R.J. Hinchliffe, P.J. Holt // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55, № 9. – P. 2546.

207. Neut, D. Biofilms in chronic diabetic foot ulcers-a study of 2 cases / D. Neut, E.J. Tijdens-Creusen, S.K. Bulstra // *Acta Orthop*. – 2011. – Vol. 82, № 3. – P. 383-385.

208. Nur Hilda Hanina, A.W. Clinical presentation and microorganisms sensitivity profile for diabetic foot ulcers: a pilot study / A.W. Nur Hilda Hanina, N.S. Intan // *Med. J. Malaysia*. – 2015. – Vol. 70, № 3. – P. 182-7.

209. Odatuwa-Omagbemi, D. Extremity amputations in warri, South-South Nigeria / D. Odatuwa-Omagbemi, O. Adiki // *J. West Afr. Coll. Surg.* – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 14-24.

210. Outcomes of Chopart Amputation in a Tertiary Referral Diabetic Foot Clinic: Data From a Consecutive Series of 83 Hospitalized Patients / E. Faglia, G. Clerici, R. Frykberg [et al.] // *J. Foot Ankle Surg.* – 2016. – Vol. 55, № 2. – P. 230-4.

211. Parsa, H. Microbiological Features and Risk Factors in Patients With Diabetic Foot Ulcers / H. Parsa, S. Samani // *Wounds*. – 2015. – Vol. 27, № 11. – P. 308-12.

212. Pierret, C. Subintimal angioplasty and diabetic foot revascularization / C. Pierret, J.P. Tourtier, L. Bordier // *Presse Med.* – 2011. – Vol. 40, № 1, Pt. 1. – P. 10-16.
213. Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections: an observational retrospective multicentric study in Turkey / N. Saltoglu, M. Yemisen, O. Ergonul [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2015. – Vol. 21, № 7. – P. 659-64.
214. Prevalence and Risk Factors for the Peripheral Neuropathy in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease / Y.A. Kim, E.S. Kim, H.K. Hwang [et al.] // *Vasc. Specialist Int.* – 2014. – Vol. 30, № 4. – P. 125-32.
215. Quddus, M.A. Evaluation of foot ulcers in diabetic patients / M.A. Quddus, M.J. Uddin // *Mymensingh Med. J.* – 2013. – Vol. 22, № 3. – P. 527-32.
216. Ramanujam, C.L. Surgical soft tissue closure of severe diabetic foot infections: a combination of biologics, negative pressure wound therapy, and skin grafting / C.L. Ramanujam, T. Zgonis // *Clin. Podiatr. Med. Surg.* – 2012. – Vol. 29, № 1. – P. 143-6.
217. Reducing length of stay for acute diabetic foot episodes: employing an extended scope of practice podiatric high-risk foot coordinator in an acute foundation trust hospital / M.J. Cichero, V.M. Bower, T.P. Walsh, B.J. Yates // *J. Foot Ankle Res.* – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 47.
218. Rodrigues, B.T. Prevalence and Risk Factors for Diabetic Lower Limb Amputation: A Clinic-Based Case Control Study / B.T. Rodrigues, V.N. Vangaveti, U.H. Malabu // *J. Diabetes Res.* – 2016. - 5941957.
219. Sanders, L.J. History of the team approach to amputation prevention: pioneers and milestones / L.J. Sanders, J.M. Robbins, M.E. Edmonds // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* – 2010. – Vol. 100, № 5. – P. 317-334.
220. Sauvant, G. New possibilities of maximal revascularization of the foot as a limb salvage procedure in diabetics / G. Sauvant, B. Hiittenmoser, P. Soyka // *Vasc.* – 2010. – Vol. 39, № 3. – P. 278-283.

221. Setacci, C. Chapter IV: Treatment of critical limb ischaemia / C. Setacci, G. de Donato, M. Feraa // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 42: Suppl. 2. – P. 43-59.
222. Squamous cell carcinoma developing in a diabetic foot ulcer / S. Panda, S. Khanna, S.K. Singh, S.K. Gupta // *Int. J. Low Extrem. Wounds.* – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 101-3.
223. Sun, J.H. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification / J.H. Sun, J.S. Tsai, C.H. Huang // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 95. – P. 358–363.
224. Surgical treatment of tarsal tunnel syndrome in diabetic neuropathy / G. Mazilu, R.A. Budurcă, M. Graur, T. Stamate // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2012. – Vol. 116, № 1. – P. 128-34.
225. 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. 145-8.
226. Telemedical home-monitoring of diabetic foot disease using photographic foot imaging--a feasibility study / C.E. Hazenberg, S.A. Bus, A.I. Kottink [et al.] // *J. Telemed. Telecare.* – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 32-6.
227. Temporal changes in the prevalence and associates of diabetes-related lower extremity amputations in patients with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study / M. Baba, W.A. Davis, P.E. Norman, T.M. Davis // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 152.
228. Temporal changes in the prevalence and associates of foot ulceration in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study / M. Baba, W.A. Davis, P.E. Norman, T.M. Davis // *J. Diabetes Complications.* – 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 356-61.

229. The impact of diabetes on the short- to mid-term outcome of total ankle replacement / W.J. Choi, J.S. Lee, M. Lee [et al.] // *Bone Joint J.* – 2014. – Vol. 96-B, № 12. – P. 1674-80.

230. The role of stem cells in the treatment of diabetic foot ulcers / S.N. Blumberg, A. Berger, L. Hwang [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 96, № 1. – P. 1-9.

231. The search for the ideal thin skin flap: superficial circumflex iliac artery perforator flap--a review of 210 cases / T.L. Goh, S.W. Park, J.Y. Cho [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2015. – Vol. 135, № 2. – P. 592-601.

232. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing / L.X. Zhan, B.C. Branco, D.G. Armstrong, J.L. Mills Sr. // *J. Vasc. Surg.* – 2015. – Vol. 61, № 4. – P. 939-44.

233. The surgical history of the amputated limb according to the indication for revascularization: diabetic foot, acute ischaemia, aneurysmal disease, chronic arterial occlusive disease / D. Aerden, P. Haentjens, K. von Kemp [et al.] // *Acta Chir. Belg.* – 2011. – Vol. 111, № 6. – P. 384-8.

234. Treatment for diabetic foot ulcers complicated by major cardiac events / S.Y. Hung, Y.Y. Huang, L.A. Hsu [et al.] // *Can. J. Diabetes.* – 2015. – Vol. 39, № 3. – P. 183-7.

235. Treatment of critical limb ischemia and diabetic foot disease by the use of autologous stem cells / M. Dubský, A. Jirkovská, R. Bém [et al.] // *Vnitr. Lek.* – 2011. – Vol. 57, № 5. – P. 451-5.

236. Trial, C. Assessment of the antimicrobial effectiveness of a new silver alginate wound dressing: a RCT / C. Trial, H. Darbas, J.P. Lavigne // *J. Wound Care.* – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 20-26.

237. Warriner, R.A. Differentiating diabetic foot ulcers that are unlikely to heal by 12 weeks following achieving 50% percent area reduction at 4 weeks / R.A. Warriner, R.J. Snyder, M.H. Cardinal // *Int. Wound J.* – 2011. – Vol. 8, № 6. – P. 632-7.
238. Williams, D.T. A diabetic foot service established by a department of vascular surgery: an observational study / D.T. Williams, M.U. Majeed, G. Shingler // *Ann. Vasc. Surg.* – 2012. – Vol. 26, № 5. – P. 700-706.
239. Wolcott, R. The role of biofilms: are we hitting the right target? / R. Wolcott, S. Dowd // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2011. – Vol. 127, № 1. – P. 28-35.
240. Wukich, D.K. Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage / D.K. Wukich, K.B. Hobizal, M.M. Brooks // *Foot Ankle Int.* – 2013. – Vol. 34, № 3. – P. 351-8.
241. Zubair, M. Study of plasmid-mediated extended-spectrum β -lactamase-producing strains of enterobacteriaceae, isolated from diabetic foot infections in a North Indian tertiary-care hospital / M. Zubair, A. Malik, J. Ahmad // *Diabetes Technol. Ther.* – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 315-24.