

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства»

На правах рукописи

Павлова Ольга Владимировна

**СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕГИОНАРНОМ
ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ РАН ПРИ СИНДРОМЕ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Иванов Юрий Викторович
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ХРОНИЧЕСКИЕ РАНЫ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Определение и классификация хронических ран при синдроме диабетической стопы	11
1.2. Этиология и патогенез хронических ран при синдроме диабетической стопы.....	14
1.3. Клиника и диагностика хронических ран при синдроме диабетической стопы.....	19
1.4. Современные тенденции комплексного лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы.....	22
1.5. Инновационные методы лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Дизайн клинического исследования и общая характеристика пациентов	31
2.2. Методы комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов	37
2.3. Методы планиметрического и геометрического контроля, расчет процентного соотношения фаз раневого процесса.....	40
2.4. Методы лечения пациентов исследуемых групп	42
2.5. Методы оценки ближайших и отдаленных результатов. Оценка качества сформированной новой ткани в области эпителизированных ран	44
2.6. Методы статистической обработки результатов	45
ГЛАВА 3. ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ РАНАМИ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ.....	46
3.1. Микрохирургический способ обработки ран	46
3.2. Метод многоярусных повязок	47

3.3. Описание составляющих биологической клинической композиции	
КС-МСК/ЗСЛК	48
3.4. Клиническая характеристика местного лечения исследуемых групп	52
ГЛАВА 4. БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ	61
4.1. Результаты планиметрии и геометрии раневых дефектов.....	62
4.2. Анализ клинической оценки ран	66
ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ	84
5.1. Оценка отдаленных результатов лечения через 1, 3, 12 месяцев	84
5.2. Оценка качества сформированных рубцов	84
5.3. Оценка качества жизни пациентов.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111
ПРИЛОЖЕНИЕ А	128
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	134
ПРИЛОЖЕНИЕ В	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Лечение хронических ран считается одной из важных проблем в практической медицине. Сочетание же данной патологии с различными коморбидными состояниями, одним из которых является сахарный диабет, еще более осложняет решение этой задачи. Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний и крупнейшей глобальной чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения XXI века. Ожидается, что к 2040 г. СД будет диагностирован у 642 (11,3%) миллионов человек [104; 109]. Только в 2021 г., по различным оценкам, примерно 6,7 миллиона взрослых умерли в результате СД или его макро- и микрососудистых осложнений [109; 113].

СД является лидирующим заболеванием, при котором часто (66,7%) образуются язвенные дефекты в области стоп (24,6 %) [16; 24; 89; 100; 126]. До 70% всех ампутаций нижних конечностей выполняется людям с СД [113]. 85% больных с длительно незаживающими ранами подвергаются вынужденным ампутациям нижних конечностей. В развитых странах у 5% пациентов, страдающих СД, регистрируется синдром диабетической стопы (СДС) [89; 100; 104; 109]. Установлено, что ежегодные прямые расходы, связанные с обследованием, лечением и реабилитацией пациентов с СД и его осложнениями, такими как СДС, составляют около 375 млрд руб. (12,5 млрд \$) [4; 17; 18; 69; 106]. У 25% больных с СД манифестирует СДС с хроническими ранами [126; 123].

Хронические раны в области стоп при СДС плохо поддаются лечению в связи с нарушением патофизиологических процессов репарации [1; 2; 5; 15; 21; 105; 125]. Несмотря на большое разнообразие методов лечения, проблема клинической оценки и ведения пациентов с хроническими ранами остается не решенной. На сегодняшний день существует актуальная потребность в разработке новых и инновационных методов и подходов лечения хронических ран как в стационарных [36; 37], так и амбулаторных условиях [38; 39; 47].

В настоящее время в Российской Федерации (РФ) лечение хронических ран у пациентов при СДС проводят согласно руководству Российской ассоциации эндокринологов «Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом» (И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майорова). Принципы местного лечения хронических ран в области стопы у пациентов с СДС включают в себя хирургическую обработку ран, очищение, контроль экссудации, разгрузку конечности, адъювантную терапию, устранение инфекции, ишемии, отека, а также профилактику образования ран в области стоп [17; 18].

Ряд исследователей в последние годы продемонстрировал, что при заживлении кожных ран с помощью кондиционированной клеточной среды (КС-МСК) основной терапевтический эффект обусловлен паракринным действием. Содержащиеся в КС-МСК экзосомы переносят функциональные молекулы (ростовые факторы, цитокины, микроРНК и т.д.) к клеткам-мишеням, тем самым влияя на биологические процессы реципиентных клеток кожи (миграцию, пролиферацию), а также секрецию компонентов внеклеточного матрикса (например, коллагена) [25; 38; 39; 47; 132]. КС-МСК успешно применяется в клинических исследованиях при лечении лучевых язв в области прямой кишки, шейки матки, а также доказана его эффективность при лечении диабетических язв у крыс в эксперименте [25; 72; 107].

К нерешенным проблемам лечения пациентов с хроническими ранами относят продолжительность госпитального этапа, большие финансовые затраты учреждения, неэффективное использование стационарной койки. Амбулаторное звено часто не располагает и не владеет современными и эффективными методами лечения хронических ран в условиях поликлиник. Таким образом, разработка новых эффективных стационарзамещающих технологий является актуальной и не до конца решенной проблемой.

В представленной работе использован созданный нами комплекс стационарзамещающих технологий [39], включающий в себя: микрохирургическую тканесберегающую обработку ран, метод многоярусных

повязок, кондиционированную клеточную среду в сочетании с трехспиральным лиофилизированным коллагеном (КС-МСК/ЗЛСК).

Цель исследования

Улучшить результаты комплексного лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы с помощью разработки новых научно-обоснованных стационарзамещающих технологий.

Задачи исследования

1. Изучить непосредственные и отдаленные результаты комплексного стандартного лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы согласно руководству Российской ассоциации эндокринологов «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2023 г., 11 выпуск.

2. Разработать протокол осмотра и диагностики хронических ран на фоне синдрома диабетической стопы в амбулаторных условиях.

3. Создать комплекс стационарзамещающих технологий (тканесберегающая хирургическая технология, технология таргетного воздействия на каждую фазу хронического раневого процесса, клинический биологический комплекс КС-МСК/ЗСЛК), основанных на стимуляции роста и моделирования собственных тканей пациентов.

4. Изучить результаты комплексного лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы с использованием разработанных стационарзамещающих технологий.

5. Провести сравнительный анализ результатов использования в комплексном лечении стационарзамещающих технологий и стандартных методов лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы.

Научная новизна

Предложена оригинальная идея диагностики состояния полостных ран и скорости их закрытия. Использован модифицированный способ расчета объема раны, получены достоверные данные о скорости заполнения полости раны грануляционными тканями. Внедрены в амбулаторную клиническую практику ранее нами разработанные стационарзамещающие технологии: микрохирургическая обработка ХР (RU (11) 2 575 780 (13) С1, 2016 г.); метод многоярусных повязок (RU (11) 2 582 752 (13) С1, 2016 г.), а также разработана композиция клинического биологического комплекса КС-МСК/ЗСЛК. Определены оптимальные сроки использования каждого из методов в процессе лечения хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы в амбулаторных условиях.

Практическая значимость и внедрение разработанного метода

Разработанные и запатентованные ранее методы: микрохирургическая обработка хронических ран и метод многоярусных повязок, а также разработанная композиция клинического комплекса КС-МСК/ЗСЛК значительно улучшают результаты лечения больных с ХР при СДС. Внедрение разработанных стационарзамещающих технологий в комплексное лечение хронических ран при синдроме диабетической стопы позволило сократить сроки заживления хронических ран, уменьшить количество рецидивов и улучшить качество жизни пациентов.

Методические и тактические подходы, созданные на основе диссертационной работы, внедрены в практику отделения сосудистой хирургии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства и хирургического кабинета Консультативно-диагностического центра (КДЦ) ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства.

Результаты диссертационной работы используются в лекционном материале и в практических семинарах кафедры хирургии Академии последипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства для клинических ординаторов и курсантов.

Положения, выносимые на защиту

1. Стандартные методы лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы сопровождаются малоудовлетворительными косметическими результатами, высокой частотой рецидивов.

2. Микрохирургическая обработка раны в сочетании с методом многоярусных повязок позволяет быстро очистить раневую поверхность, стимулировать раннее появление грануляционной ткани, добиться положительной динамики изменения микрофлоры раны.

3. Использование в комплексном лечении хронических ран при синдроме диабетической стопы клинического биологического комплекса КС-МСК/ЗЛСК позволяет качественно восстанавливать утраченные ткани в области раневого дефекта.

4. Внедрение в комплексное лечение хронических ран при синдроме диабетической стопы новых стационарзамещающих технологий (микрохирургическая обработка ран, метод многоярусных повязок, использование клинического биологического комплекса КС-МСК/ЗЛСК) позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения, по сравнению со стандартными методами.

Апробация работы и публикации

Основные положения работы доложены автором и обсуждены на III Всероссийской конференции с международным участием «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции», Москва, 19–21 ноября 2019 г.;

Международной научно-практической конференции «Хирургическая обработка и биофизические методы лечения ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых», Москва, 17–18 мая 2021 г.; XIII Съезде хирургов России, Москва, 8–10 сентября 2021 г.; Международном научно-практическом конгрессе «Раны и раневые инфекции», посвященном 140-летию академика С.С. Гирголава, Москва, 21–23 декабря 2021 г.; Всероссийской конференции с международным участием «Коморбидность: междисциплинарный подход», Барнаул, 23–24 мая 2022 г.; XIV Съезде хирургов России, Москва, 25–27 ноября 2022 г.; Международной научно-практической конференции «Хронические раны у детей и взрослых», Москва, 18–19 мая 2023 г.; XV Съезде хирургов России, Москва, 24–26 октября 2023 г.; VI Международном научно-практическом конгрессе «Раны и раневые инфекции» с конференцией «Проблемы анестезии и интенсивной терапии раневых инфекций», Москва, 21–23 ноября 2023 г.

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников лаборатории клинической хирургии, отделений хирургии № 1, № 2, сосудистой хирургии, кафедры хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Протокол № 7 от 22 июля 2024 г.).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 3, в иных изданиях – 6.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 135 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных

обозначений, списка литературы, трех приложений. Диссертация иллюстрирована 37 рисунками и 21 таблицей. Список литературы включает 144 источника, из которых 50 отечественных и 94 зарубежных.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории клинической хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Работа проведена в рамках клинического исследования «Открытое проспективное исследование безопасности и эффективности применения кондиционированной среды из-под культур мезенхимальных стволовых клеток для лечения хронических ран различного генеза», утвержденного локальным этическим комитетом (ЛЭК) ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (Протокол № 2 от 11 февраля 2019 г.).

ГЛАВА 1. ХРОНИЧЕСКИЕ РАНЫ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Определение и классификация хронических ран при синдроме диабетической стопы

Основными предрасполагающими факторами развития хронических ран при СДС являются длительно не диагностируемая и не контролируемая гипергликемия, которая приводит к развитию дистальной декомпенсированной полинейропатии и нейроостеоартропатии (стопа Шарко, ригидная стопа) в стадии декомпенсации, кальциноз артерий нижних конечностей (атеросклероз Менкеберга), хронические облитерирующие заболевания периферических артерий [21; 27; 29; 30; 31; 61; 71; 111].

Хронические раны при СДС обычно развиваются в областях, которые подвергаются повторяющимся травмам и давлению [18; 115; 127]. Кроме того, отсутствие или недостаточно адекватный уход за стопами также способствует образованию хронических ран при СДС [2; 46; 115; 127].

Современные системы классификации язв диабетической стопы включают: классификацию диабетических ран Meggitt, Wagner, Knighton, Pecoraro, Техасского университета в Сан-Антонио, а также размер (площадь и глубина), сепсис, ангиопатию и нейропатию. Из них система классификации Wagner наиболее широко используется в клинической практике. Она была одной из первых классификаций, опирающихся как на патогенетические формы, так и на стадийность и глубину поражения тканей стопы. Она была рекомендована в 1976 г. В. Meggitt и внедрена в широкую клиническую практику F.W. Wagner в 1981 г. [75; 136].

Классификация раневых дефектов при СДС по Wagner [75]:

Степень 0: раневой дефект отсутствует, но есть сухость кожи, клювовидная деформация пальцев, выступание головок метатарзальных костей, другие костные и суставные аномалии.

Степень I: поверхностный язвенный дефект без признаков инфицирования.

Степень II: глубокая язва, обычно инфицированная, но без вовлечения костной ткани.

Степень III: глубокая язва с вовлечением в процесс костной ткани, наличием остеомиелита.

Степень IV: ограниченная гангрена (пальца или стопы).

Степень V: гангрена всей стопы.

Система Meggitt/Wagner построена на оценке глубины язвенного дефекта и описывает степени деструкции тканей. Однако, учитывая многообразие клинически значимых симптомов при СДС, основанная на одном критерии классификация затрудняет определение тактики, прогнозирование исходов и не обеспечивает преемственности на этапах оказания медицинской помощи [112; 136].

Классификация раневых дефектов по системе PEDIS [112]:

- перфузия – P (Perfusion);
- площадь и размеры дефекта ткани – E (Extent/Size);
- глубина поражения – D (Depth/TissueLoss);
- степень развития инфекции – I (Infection);
- нарушения чувствительности – S (Sensation).

Классификация PEDIS в обычной рутинной практике не используется в связи с трудоемкостью [112]. Однако в этой классификации не отмечена выраженность деструктивных процессов и эффективности артериального кровоснабжения.

За рубежом лечение труднозаживающих или хронических ран проводится в соответствии с рекомендациями TIME: оценка тканей (T); обработка нежизнеспособных тканей, контроль инфекции/воспаления (I); оценка этиологии, баланс влаги (M) и улучшение состояния эпителиального края (E) [74]. В настоящее время новый подход «triangle of wound assessment» (TWA) рассматривает также кожу вокруг раны наряду с раневым ложем и краем раны [107; 112; 136].

Классификация, расширяющая систему Meggitt/Wagner, была принята в Техасском университете (UT) [53] (Таблица 1).

Таблица 1 – Классификация диабетической стопы Техасского университета [53]

Классификация диабетической стопы Техасского университета	
Категория 0 (патологии нет)	У пациента есть СД. Защитная чувствительность не нарушена. Плече-лодыжечный индекс (ПЛИ) > 0,8. Систолическое давление на большом пальце > 45 мм. рт. ст. Язв в анамнезе нет. Могут быть деформации стопы
Категория 1 (нейропатия без деформаций)	Защитная чувствительность отсутствует. ПЛИ > 0,8, систолическое давление на большом пальце > 45 мм. рт. ст. Язв в анамнезе нет. Стопы Шарко в анамнезе нет. Деформаций стопы нет
Категория 2 (нейропатия с деформациями)	Защитная чувствительность отсутствует. ПЛИ > 0,8, систолическое давление на большом пальце > 45 мм. рт. ст. Язв в анамнезе нет. Стопы Шарко в анамнезе нет. Есть деформация стопы (точки сдавливания)
Категория 3 (отягощенный анамнез)	Защитная чувствительность отсутствует. ПЛИ > 0,8, систолическое давление на большом пальце > 45 мм. рт. ст. Есть язвы в анамнезе. Есть стопы Шарко в анамнезе. Есть деформация стопы (точки сдавливания)
Категория 4А (нейропатическая язва)	Защитная чувствительность отсутствует. ПЛИ > 0,8, систолическое давление на большом пальце > 45 мм. рт. ст. Есть язва. Стопы Шарко нет. Есть деформация
Категория 4В (острая стадия стопы Шарко)	Защитная чувствительность отсутствует. ПЛИ > 0,8, систолическое давление на большом пальце > 45 мм. рт. ст. Может присутствовать неинфицированная нейропатическая язва. Есть стопа Шарко
Категория 5 (инфицированная язва)	Защитная чувствительность может быть сохранной. Инфицированная язва. Может присутствовать стопа Шарко
Категория 6 (ишемическая конечность)	Защитная чувствительность может быть сохранной. ПЛИ > 0,8, систолическое давление на большом пальце > 45 мм. рт. ст. или насыщение кислородом на стопе < 40 мм. рт. ст. Может присутствовать язва
Категории 1–3: факторы риска возникновения язвы Категории 4–6: факторы риска ампутации	

В 2014 г. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity представили классификацию SVS Wifi [110]. Классификация SVS Wifi основана на оценке трех основных патогенетических факторов СДС: W – Wound (характеристика раны); I – Ischemia (состояние кровоснабжения в нижней конечности); FI – FootInfection

(выраженность инфекционного процесса), она является более универсальной и может быть использована также для пациентов с СДС [110; 136; 139].

Несмотря на разнообразие классификаций хронических ран, универсальной классификации на настоящий момент не существует.

В настоящее время в классификациях, клинических рекомендациях и руководствах пока не определен единый оптимальный способ расчета площади и объема раны (для глубоких тканевых дефектов), кроме того, нет единого подхода к измерению ее глубины [13; 68; 107; 127]. Поэтому все представленные методики расчета, включая компьютерный, требуют дальнейшего уточнения и совершенствования [63; 68; 107].

1.2. Этиология и патогенез хронических ран при синдроме диабетической стопы

Хронические раны – это раны с нарушенным процессом репарации, когда устойчивый анатомический и функциональный результат не достигается в течение соответствующего промежутка времени – обычно это 3 месяца [39; 127].

Термин «хроническая рана» является собирательным, и относится к целому ряду ран с различной этиологией. К ним относятся трофические язвы любой нозологии, пролежни (кумулятивная травма), длительно незаживающие посттравматические раны (послеоперационные, последствия боевой травмы и т.д.), но всех их объединяет то, что они не проходят через упорядоченные фазы нормального раневого процесса и задерживаются на стадии самоподдерживающегося воспаления, плохо поддаются лечению, несмотря на адекватный подход [127; 200].

Одним из факторов, препятствующих заживлению хронических ран, являются СД и развивающиеся на его фоне патофизиологические изменения в области периферических нервов, сосудов и внутритканевых изменений. Диабетическая полинейропатия является одним из комплексов клинических и

субклинических синдромов, демонстрирующих изменения в периферических и автономных нервных волокнах на фоне СД [1; 2; 5; 15; 61; 96; 105; 125].

При прогрессировании СД 2-го типа существует период, в течение которого заболевание не диагностируется, и по оценкам экспертов длится до 10 лет. В этот период повышенный уровень глюкозы в крови приводит к функциональным и структурным нарушениям сосудистой системы макро- и микроуровнях. Это подтверждается тем, что большинство недавно диагностированных пациентов с СД 2-го типа уже имеют хронические нарушения, сосудистого и нейропатического характера [61; 115]. Нейропатические явления представлены в виде диабетической полинейропатии (ДПН) [1; 2; 5; 105]. ДПН включает комплекс патогенетических механизмов с развитием метаболических и сосудистых нарушений. Одним из основных механизмов патогенеза ДПН является активация полиолового пути утилизации глюкозы, вследствие длительной гипергликемии, что приводит к распаду белков и образованию аммиака, который разрушает нервную ткань, кроме того блокада гексозаминового пути нарушает утилизацию глюкозы, при этом нарастает концентрация промежуточных продуктов обмена глюкозы, гликозилированных белков, которые в свою очередь, накапливаются в базальной мембране сосудов и нервных клетках, что приводит к нарушению функции нервов и сосудов. Поражение эндотелия сосудов в результате гликирования приводит к развитию микроангиопатии. Нарушение функция *vasa nervorum* обуславливает развитие гипоксии нервной ткани [27; 29; 125], как следствие, развитие оксидативного стресса, при котором происходит снижение антиоксидантной защиты, накопление свободных радикалов, а также активация апоптоза [125]. Кроме того, происходит снижение концентрации оксида азота, что способствует нарушению микроциркуляции и поражению нервов [1; 5; 80]. Поражение периферической нервной системы при ДПН представлены в виде моторных, сенсорных и автономных нарушений [96; 105]. Сенсорная полинейропатия сопровождается утратой всех видов чувствительности: температурной, тактильной и болевой [30; 29; 127], в результате чего, пациент неестественно, без болезненно, реагирует на шероховатые поверхности в обуви, на поверхности с которыми

соприкасается стопа (камни, песок, трава и т.д.), не реагирует на потертости, воздействия температуры (обогреватели, грелки и т.д.) [18; 127]. В результате автономной полинейропатии нарушается температурный, водный и электролитный баланс кожи стопы, как правило, это связано с развитием дисфункции потовых желез [5; 19; 127]. Периферический и капиллярный кровоток зависит от состояния автономной нервной системы, которая принимает непосредственное участие в их регуляции. Развившаяся автономная нейропатия снижает вазомоторный тонус, результатом которого является снижение капиллярного кровотока [15; 21; 31; 111; 115]. Нервная система и нейропептиды влияют на метаболизм костей [71; 101; 140]. Диабетическая нейропатия поражает не только чувствительные нервы, но и всю нейромышечную систему, чаще поражается большеберцовый нерв. Дистальные отделы стопы поражаются первыми, и стопа приобретает типичный внешний вид. Мышцы, стабилизирующие плюснефаланговые суставы ослабевают, функция червеобразных и межкостных мышц стопы утрачивается [71; 127], происходит миграция жировой подушки подошвы вперед с ретракцией пальцев, как следствие повышение давления на подошвенных поверхностях головок плюсневых костей. Изменения, произошедшие в области стопы на фоне диабетической нейропатии и развившейся миопатии приводят к тому, что стопа лишается способности противостоять повреждению за счет компенсаторных движений и положений [127].

В результате общей ригидности соединительной ткани возникает потеря гибкости переднего отдела стопы. Ригидная стопа является одним из факторов, ведущих к изменению походки и возникновению угрозы развития язв при длительном и постоянном травмировании участков стопы [9; 11; 115]. Кожа в результате кумулятивной травмы начинает изъязвляться, так как не может сопротивляться нарушениям биомеханики.

Совокупность пониженной чувствительности, биомеханического нарушения равновесия, некорригированного повторяющегося стресса приводит к повреждению мягких тканей, в частности, в местах наибольшего движения и давления. Глубина поражения тканей, степень тяжести течения СД и патогенность

микроорганизмов определяют глубину язвенного дефекта. Чаще всего нейропатическая язва относится к разряду «полостных ран». В литературе «полостная рана» определяется как рана, простирающаяся ниже всех слоев кожи, подкожно-жировой клетчатки с обнажением нижележащих структур, таких как сухожилия, синовиальные сумки, мышцы и кости [119]. Эти раны более восприимчивы к инфекции и высыханию открытых структур, что приводит к последующей потере функции и, как следствие, – увеличению числа ампутаций, заболеваемости и смертности, кроме того, это состояние усугубляется патогенными факторами хронического раневого процесса: клеточное старение, состояние микробиомы кожи, хроническая локальная гипоксия тканей, ишемически-реперфузионное повреждение тканей, бактериальное обсеменение [119].

Клеточное старение – это не только возрастное, но и митотическое старение клеток [142]. Митотические клетки становятся стареющими и непролиферативными в ответ на множество внутренних и внешних факторов. Стареющие клетки приобретают гиперсекреторный фенотип, продуцируя секрет, богатый провоспалительными веществами: цитокинами и протеазами, разрушающими ткани [142]. Хроническая раневая среда является идеальной платформой для индукции старения клеток из-за высокого уровня воспаления и окислительного стресса [125; 137]. Наряду с повышенной инфильтрацией специфических подмножеств иммунных клеток, их функция нарушается и в совокупности способствует плохому заживлению, кроме того, активированные нейтрофилы образуют нейтрофильные цитотоксичные внеклеточные ловушки и задерживают заживление ран [80; 95]. В диабетических ранах макрофаги демонстрируют дефектный фагоцитоз бактерии [140; 147; 185]. Кожа – это основной защитный барьер, предотвращающий высыхание и механическое, химическое, термическое и фототерапевтическое повреждение внутренних структур [129; 133]. Эта защита распространяется на сложный иммунный барьерный ответ, который защищает от патогенной инфекции, одновременно поддерживая комменсальные микроорганизмы через адаптированную ось хозяин-

микробиота [133]. Степень выраженности дисбактериоза микробиоты поверхности кожи также влияет на репаративные процессы в области утраченных тканей. Такие аномальные особенности иммунных клеток хронической раны не только сильно задерживают переход от фазы воспаления к фазе репарации, но и значительно повышают риск развития хронической раны с длительно поддерживающейся фазой воспаления [124]. Многие хронические раны возникают на фоне локальной гипоксии тканей вследствие васкулопатий, таких как атеросклероз и венозная гипертензия, или фиброза околораневой области, который снижает перфузию крови. Посредством различных молекулярных механизмов гипоксия приводит к разрушению клеточных мембран, стимулируя воспалительные каскады [133]. Гипоксия в раневом ложе также способствует колонизации бактерий [31; 125]. Существует доказанная связь между инфекцией и насыщением раны кислородом, вероятно, из-за кислородзависимой активности антимикробных ферментов, таких как миелопероксидаза, в нейтрофилах [125]. Распространенные раневые патогены, такие как золотистый стафилококк, синегнойная палочка и β -гемолитический стрептококк, специфически вызывают замедленное заживление. Бактерии, которые колонизируют хронические раны, часто образуют полимикробные биопленки [9; 11; 93; 97]. Микробные клетки встроены в секретируемую полимерную матрицу, которая обеспечивает бактериям оптимальную среду для уклонения от иммунного ответа хозяина и действия антибиотиков. Биопленка управляет воспалительной реакцией хозяина, затягивая ее для получения устойчивого источника питательных веществ в виде воспалительного экссудата [93; 97]. Ишемически-реперфузионное повреждение также является провоцирующим фактором в развитии хронических ран при СДС. Ишемия с последующей гипоксией тканей вызывает провоспалительное состояние. Повторяющиеся циклы ишемии-реперфузии способствуют усилению гипоксии в тканях и в конечном итоге вызывают некроз тканей [31; 133].

Клеточные нарушения не ограничиваются только воспалением, но также распространяются и на повторную эпителизацию и ремоделирование кожи.

Незаживающие язвы диабетической стопы обычно характеризуются гиперкератотическим и паракератотическим краем эпидермальной раны [115; 127].

Таким образом, хронические раны при СДС – это медленно развивающийся процесс, обусловленный совокупностью нескольких причин и факторов образования трофических нарушений [104; 106; 109; 115].

1.3. Клиника и диагностика хронических ран при синдроме диабетической стопы

На фоне основных жалоб нейропатического характера: чувство онемения, ползания мурашек, жжения в области стоп, ноющие боли в области голеней, слабость мышц и затруднение при тыльном или подошвенном сгибании стоп, пациенты акцентируют внимание на длительно незаживающую рану или раны в области стопы (4–8 недель) со скудным отделяемым и явлениями отека вокруг нее, длительное малоэффективное лечение в условиях стационара и поликлиники. При присоединении ишемического синдрома появляются жалобы на перемежающуюся хромоту и быстрый прогрессирующий раневой процесс на фоне хирургических манипуляций (хирургическая обработка раны) [18; 31; 115; 127].

В анамнезе, как правило, длительно существующий, плохо поддающийся коррекции СД, экзартикуляции и малые ампутации по поводу гангрены пальцев, гипертоническая болезнь разной степени тяжести, перенесенные инфаркты миокарда и инсульты.

При осмотре нижних конечностей сухая бледная или цианотичная кожа с явлениями дисгидроза, участки гиперкератоза в областях избыточного нагрузочного давления на стопах, множественные трещины и ороговелости [17; 18; 100; 127]. Стопы деформированы – ригидная стопа.

Пульсация на артериях стоп сохранена с обеих сторон, при поражениях периферических артерий пульсация снижена или отсутствует.

Язвенные дефекты, как правило, локализуются в зонах избыточного нагрузочного давления, безболезненные. Субъективная симптоматика отсутствует,

при нарушениях периферического кровотока у больных с диабетической нейропатией перемежающейся хромоты может не быть.

При осмотре раны учитывают локализацию, размер раны (длина, ширина, площадь, глубина, объем), тип ткани, присутствующий в ране (струп, некротические ткани, грануляционную ткань), подлежащие структуры (сухожилия, капсулы суставов, кости). Оценивается состояние раны: цвет, консистенция, процент покрытия каждого типа ткани от всей площади раны, экссудат (количество, цвет, вязкость и наличие гнойного отделяемого). Так же исследуют края раны (приподнятый край, гиперкератоз, карманы) и окружающую кожу (мацерация, гиперемия, отек, запах, боль), признаки инфекции (местные, системные) [13; 59; 106; 09; 115; 127].

Распространенность заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК) у пациентов с СД варьирует в пределах 10–40%, а при наличии хронических трофических язв нижних конечностей достигает 50%. Прогрессирование ЗАНК может привести к развитию критической ишемии [31; 110].

К особенностям клинической картины ЗАНК при СД относятся: раннее начало и быстрое прогрессирование атеросклеротических изменений, высокая распространенность сопутствующих атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Малосимптомное течение ЗАНК, вследствие сопутствующей диабетической полинейропатии, характеризуется стертым, атипичным или отсутствующим болевым синдромом и перемежающейся хромоты (ПХ). Трофические нарушения мягких тканей нижних конечностей могут развиваться на любой стадии ЗАНК. Пациенты с ЗАНК на фоне СД часто подвержены развитию хронической ишемии, угрожающей потерей конечности (ХИУПК).

Ни один из имеющихся рутинных неинвазивных тестов не является абсолютным критерием диагностики ЗАНК у пациентов с СД. Для подтверждения или опровержения диагноза ЗАНК рекомендуется использовать несколько методов. Методы оценки перфузии мягких тканей: 1. Транскутанная оксиметрия ($T_{\text{срO}_2}$) – метод оценки тяжести ишемии конечности у пациентов с клиническими симптомами ЗАНК, прогноза заживления язв, эффективности консервативного

лечения и исходов реваскуляризации, определения уровня ампутации конечности. 25 мм. рт. ст. – пороговое значение чрезкожного напряжения кислорода (T_{spO_2}) для подтверждения ЗАНК на стадии КИНК. 2. Измерение перфузионного давления кожи – метод оценки кровяного давления, необходимого для восстановления капиллярного кровотока после индуцированной окклюзии. 40 мм. рт. ст. – пороговое значение перфузионного давления для подтверждения ЗАНК на стадии КИНК.

Для оценки поражения периферических артерий используют:

1. Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) – метод диагностики первой линии, поскольку он дает возможность оценить практически весь спектр артериальных поражений, включая оценку результатов хирургического и консервативного лечения.

2. Магнитно-резонансная ангиография – метод второй линии у пациентов с СД в связи с отсутствием лучевой нагрузки, более низкого риска нефротоксичности в сравнении с мультиспиральной компьютерной ангиографией (МСКА) и лучшей визуализацией артерий голени в сравнении с УЗДС и МСКА.

3. Мультиспиральная компьютерная ангиография (МСКА) – оптимальный метод визуализации аорто-подвздошного сегмента и проксимальных отделов артерий нижних конечностей у пациентов с СД. Позволяет с высокой точностью исключить артериальные аневризмы, оценить структуру сосудистой стенки, проходимость шунтов и протезов после реваскуляризации.

4. Рентгеноконтрастная ангиография – «золотой стандарт» – инвазивный метод визуализации, рекомендуемый пациентам с ЗАНК при неинформативности других методов визуализации.

Всем пациентам выполняется измерение распределения плантарного давления, лабораторная диагностика, определение уровня гликемии, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), присутствие глюкозы и кетоновых тел в моче, повышение уровня холестерина (триглицеридов), фибриногена, АЧТВ и ТВ. При наличии раневого дефекта необходимы бактериологические исследования, гистологические исследования операционного материала. Диагностика

нейропатии включает в себя анализ жалоб и результатов исследования чувствительности, оценку сухожильных рефлексов, выполнение электромиографии [11; 14; 32; 61; 110].

Для составления прогноза заживления трофических язв при диабетической нейропатии определяют уровень транскутанного кислорода ($tcpO_2$) в области дистального отдела нижних конечностей. Для диагностики остеоартропатии и деструкции костей стоп выполняют рентгенографию стопы в двух проекциях с нагрузкой, МРТ, УЗИ стоп [21; 101; 140].

Микробиологическое и бактериоскопическое исследования раневого детрита для определения наличия патогенной микрофлоры и бактериальной биопленки в ране при лечении хронических ран – обязательные, неоднократно выполняемые исследования, помогающие грамотно лечить пациента на всех фазах раневого процесса [12; 13; 93; 97].

1.4. Современные тенденции комплексного лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы

Одним из основополагающих принципов лечения пациентов с хроническими ранами на фоне хронических заболеваний, к которым относится СД, является командный подход. На разных стадиях клинического течения заболевания привлекается междисциплинарная команда специалистов, в которую входят эндокринолог, хирург, специализирующийся на лечении хронических ран, специалисты функциональной диагностики, невролог, сосудистый хирург, травматолог-ортопед, кардиолог, психотерапевт. Состав команды может изменяться в зависимости от коморбидного фона пациента [4; 100; 109; 138]. Комплексное лечение пациента с СДС включает базовое и местное лечение. Базовое лечение направлено на коррекцию показателей целевого уровня гликемии $HbA1c < 7,5\%$, всем больным с гнойно-некротическими поражениями стопы необходимо проводить инсулинотерапию [17; 18; 127], компенсацию коморбидного фона, системную анти тромботическую, вазо- и нейропротекторную

терапию [20; 40; 65], а также терапию, улучшающую микроциркуляцию («Вессел Дуэ Ф», «Вазонит», «Вобэнзим» и т.д.) [24; 106]; для проведения патогенетической терапии диабетической нейропатии назначаются препараты альфа-липоевой кислоты [42; 48]; при наличии гипергомоцистеинемии назначается терапия, понижающая показатели гомоцистеина [138].

При выраженных деструктивно-воспалительных явлениях в области раны на начальном этапе используется эмпирически подобранная антибиотикотерапия. Коррекция антибиотикотерапии в дальнейшем и, как правило, в условиях стационара, осуществляется клиническим фармакологом на основании данных бактериологического и бактериостатических посевов. При поверхностно расположенных хронических ранах при СДС предпочтителен пероральный прием антибактериальных препаратов в течение 7–10 суток, как правило, «Амоксиклав» 1000×2 раза в сутки. При наличии инфекции, угрожающей ампутацией конечности или жизни, антибактериальные препараты, активные в отношении анаэробной и аэробной флоры, используются парентерально до стабилизации состояния пациента [3; 8; 10; 14; 20; 40; 127].

Одновременно с перечисленными выше методами используется местная терапия ран с применением современных перевязочных средств, которые подбираются в зависимости от стадии раневого процесса. Для местного лечения используют гели, эмульсии, пасты, кремы, пены, лосьоны, спреи, современные раневые повязки. Для местной профилактики широкого спектра бактериальных инфекций используют препараты, обладающие антибактериальным действием в виде кремов и мазей, содержащих неомидин, повидон-йод, сульфадиазин серебра, которые эффективны для профилактики широкого спектра бактериальных инфекций.

Лечение ран проводится в зависимости от фазы раневого процесса [17; 18; 38; 39; 47; 106; 109; 127]. В фазе воспаления главным является борьба с инфекцией и очищение поверхности раны от некротических тканей, при этом, как правило, используются повязки, обладающие аутолитическим и ферментативным действием. При местном лечении хронических ран процесс очищения раневой

поверхности может проводиться в несколько процедур, которые включают хирургическую обработку раны, санацию и дренаж, удаление нежизнеспособных тканей. До обращения за врачебной помощью многие пациенты занимаются самолечением, используя при этом препараты, обладающие цитотоксичным действием, к ним относятся спиртосодержащие антисептики, такие как раствор бриллиантовой зелени, йод, 3%-й раствор перекиси водорода, раствор калия перманганата, что приводит к химическому ожогу и углублению раневого дефекта [3; 8; 70; 103]. Поэтому к применению рекомендованы антисептические средства на водной основе: водные растворы йода, 0,01%-й раствор «Мирамистина», 0,05%-й водный раствор «Хлоргексидина», 1%-й или 0,5%-й раствор «Диоксидина», раствор для промывания ран «Пронтосан», а также 0,9%-й раствор натрия хлорида [17; 18; 106; 127].

Для санации раневой поверхности при неинфицированных ранах используется 0,9%-й физиологический раствор натрия хлорида, а при инфицированных ранах – водные растворы антисептических препаратов в течение 7–14 дней с дальнейшим использованием 0,9%-го физиологического раствора натрия хлорида.

Экссудация раны контролируется при помощи перевязочных средств, стимулирующих аутолиз нежизнеспособных тканей, при этом предотвращают мацерацию краев ран и ускоряют миграцию клеток. Повязка должна хорошо фиксироваться на ране для предотвращения травматизации раневой поверхности. В фазе репарации основная задача местного лечения состоит в соблюдении баланса между излишней экссудацией и высыханием в области раны, при этом нужно создать и поддерживать оптимальную влажную среду в ране, такими качествами обладают гидрогели, гидроколлоиды и гидрополимеры. В стадии выраженной репарации раневого процесса используются мази для улучшения процесса заживления, поскольку они контролируют пролиферацию фибробластов, ускоряют реэпителизацию и ремоделирование [3; 38; 39; 47; 106; 127]. Использование мазей с факторами роста, таких как Ebermin, Heberprot-P и т.д., не оправдало своих ожиданий из-за ограниченной биодоступности и быстрого выведения факторов

роста из раневого дефекта. В фазе эпителизации используются гидроактивные, атравматичные раневые покрытия [17; 18; 106; 138]. Среди биологических имплантатов для лечения ран в этой фазе используется коллаген [18; 23; 26; 63; 73; 76].

Многолетний опыт показал, что одним из главных условий как лечения, так и профилактики ран при СДС, является разгрузка стопы, особенно областей, подверженных длительному кумулятивному воздействию, что в свою очередь предотвращает повторные рецидивы хронических ран в области стопы. Варианты разгрузки разнообразны и продолжают совершенствоваться. Традиционно используют кресла-каталки, пневмоартез (AirCast), тьюторы, специализированные ячеистые стельки, применение разгрузочных полуботинок, изготовление индивидуальной разгрузочной повязки (ИРП) на голень и стопу, которая может применяться в съёмной и несъёмной модификациях [17; 18; 106; 109; 127].

«Золотым стандартом» местного лечения хронических ран при СДС в области стопы является хирургическая обработка, а также комплексное использование индивидуальных терапевтических композиций для коррекции патофизиологических и патоморфологических процессов в области раны [70; 103]. Хирургическое лечение включает хирургическую обработку ран, трансплантацию кожных лоскутов [119; 133]. После первоначальной оценки объема раны и ее очистки начинается процесс санации раневого дефекта, при условии устранения нарушений периферического кровотока. Объем хирургической обработки зависит от глубины поражения тканей. Он заключается в удалении некротизированных мягких тканей в области зоны дефекта, иссечении окружающего рану гиперкератоза, тщательной ревизии полости раны с целью определения наличия дополнительных карманов, затеков и прилегания костных структур [3; 70; 103]. Хирургическая обработка ран может быть как инструментальной-стандартной, так и технически модифицированной, при которой могут использовать гидронаж, ультразвуковую кавитацию, аргон-плазменные потоки, высокоэнергетическое лазерное излучение. Кроме того, появились сообщения об удачном использовании метода барботажной обработки ран, который основан на сочетанном

использовании газо- и гидродинамических воздействий, реализуемых путем пропускания газа через раствор. Создаваемая при этом на границах «жидкость – твердое тело – газ» разница давлений способствует очищению раневой поверхности, реализации эффектов гидродинамического массажа и аэрации, которые стимулируют процессы очищения и регенерации тканей [35; 54; 58; 84; 85]. Хирургическая обработка девитализированной ткани подготавливает раневое ложе к ремоделированию и помогает избежать нарушения процесса заживления ран [155]. Таким образом, хирургическая обработка остается «золотым стандартом» в лечении ран, благодаря своей высокой эффективности [103].

Хирургическое лечение ран также включает и пересадку кожи. Кожные трансплантаты используются для лечения ран с большой потерей тканей и подразделяются на три типа: аутоотрансплантаты, аллотрансплантаты и ксенотрансплантаты [113; 119]. Аутоотрансплантаты остаются хирургическим «золотым стандартом» восстановления кожи, поскольку донором является сам пациент, такой метод исключает отсутствие иммунного отторжения, а также происходит более быстрое восстановление местной сосудистой сети и функции эпидермиса. Однако болезненное заживление и большая вероятность образования рубцов ограничивает использование аутоотрансплантатов [119].

Метод лечения ран локальным отрицательным давлением (NPWT) зарекомендовал себя положительно при лечении хронических ран, но при ненарушенном регионарном кровоснабжении и отсутствии гнойного процесса в ране [18; 51; 62; 65].

Адьювантная терапия используется в случае, если раневой дефект за четыре недели стандартного лечения не уменьшился на 50% от исходного размера, несмотря на адекватное комплексное лечение. Адьювантная терапия включает инновационные способы лечения ран, такие как: генно-инженерные аналоги кожи, местное введение факторов роста, ацеллюлярный матрикс или терапию МСК, использование коллагеновых повязок [17; 18; 55; 65; 72; 94; 99; 130; 144].

В последние годы биоинженерные заменители кожи (Dermagraft, Or Cel, Epicel, Invitrx CSS), закрытие ран с помощью вакуума, терапия стволовыми

клетками и терапия факторами роста/цитокинами представляют собой альтернативу традиционным методам [23; 79; 108; 128; 137].

1.5. Инновационные методы лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы

Новые современные технологии: 3D-биопечать, терапия обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP) и подходы, основанные на ECM, начали успешно внедряться в клиническую практику лечения хронических ран. Лечебные стратегии, которые используются в настоящее время для заживления ран, довольно разнообразны [60; 83; 117; 120; 122; 137]. В зависимости от типа ран, внутренней регенеративной способности пациента, используют гипербарическую оксигенотерапию [87], ауто/аллотрансплантаты и ксенотрансплантаты, клеточную терапию на основе искусственного кожного трансплантата [119; 144], закрытия ран с помощью вакуума [51; 62], электротерапию [76], а также подход, основанный на использовании экзосом [141; 143].

В поисках новых методов лечения ран за последнее десятилетие были изучены различные новые стратегии лечения и подходы к заживлению ран, такие как нанотерапия, терапия стволовыми клетками, 3D-биопечать, кожные органоиды и технологии «на чипе» [81; 82; 90; 116; 129; 134].

Методика с использованием различных типов наноматериалов (органических и неорганических) характеризуется высокой эффективностью [60; 88; 124]. При помощи наночастиц осуществляется доставка антибактериальных средств, различных биомакромолекул (белков, пептидов), факторов роста, ДНК/РНК и различных терапевтических компонентов для заживления хронических ран, способствующих клеточной пролиферации [102; 114]. Терапевтическая роль наноносителей в ранах объясняется их небольшим размером (в диапазоне от 10 до 100 нм) и физико-химическими свойствами, которые обеспечивают внутриклеточную доставку лекарств, поддержание влажной среды с улучшенным проникновением и стабильность разложения. Однако они могут

вызывать аллергию и раздражение кожи, что указывает на необходимость рассмотрения биологической безопасности наноматериалов перед их нанесением для заживления ран. В настоящее время перевязочные средства на основе наночастиц находятся на этапе разработки [55; 60; 88; 124].

При отсутствии эффекта от лечения стандартными способами, с хорошим терапевтическим эффектом используется терапия на основе стволовых клеток [66; 72; 86; 94; 99; 108; 128; 130]. В последнее время появилось много данных по использованию биodeградируемых покрытий на основе коллагена, выполняющего роль носителя для аутологичных МСК, полученных из костного мозга и фибробластов кожи для лечения хронических ран [26; 44; 48].

Технология трехмерной (3D) биопечати обеспечивает изготовление биосовместимых искусственных кожных покрытий путем точного послойного нанесения живых клеток, биоматериалов, биомолекул и факторов роста [69; 78; 91; 137]. Биопечатные эквиваленты кожи в точности имитируют естественную архитектуру кожи и ее гетерогенность. 3D-биопечатанные эквиваленты кожи служат альтернативой традиционным кожным трансплантатам для регенерации структуры кожной ткани с придатками и решают проблему донорства и хирургических требований [81; 82; 90; 129], кроме того, она была использована для лечения различных хронических и незаживающих ран, таких как ожоги, пролежни, венозные язвы и язвы диабетической стопы. В клинических испытаниях были использованы: каркасы для 3D-печати в виде порошка, смешанного с богатым тромбоцитами фибриногеном (PRF), ангиогенный пептидный пластырь с 3D-биопечатью для улучшения заживления кожных ран [81; 90; 116; 134]. Однако метод 3D-биопечати пока еще находится в стадии разработок.

При заживлении ран одним из важных компонентов является матрица дермального слоя (ECM), которая направляет и стимулирует все фазы раневого процесса [69; 137]. Для ускорения заживления хронических ран предложено использовать биоинженерные тканевые или синтетических каркасы ECM и децеллюляризованные каркасы ECM (dECM) [55; 144]. Благодаря способности dECM сохранять эндогенный фактор ангиогенеза и сосудистую сеть, уменьшать

образование рубцов, каркасы dECM использовались при лечении диабетических язв, для ускорения заживления которых требуется высокая васкуляризация [137; 138; 143].

В последние годы многие бесклеточные продукты, такие как AlloDerm[®] regenerative tissue matrix и Oasis[®] wound matrix показали многообещающие результаты. Децеллюляризованные каркасы ECM и различные типы имитаторов ECM представляют большой потенциал для лечения хронических ран и могут многократно ускорить заживление ран за счет включения в них факторов роста и антибактериальных препаратов [79; 128; 144].

Эндогенная терапевтическая технология на основе обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) обладает большим потенциалом для стимулирования и ускорения заживления ран. PRP является аутологичным биологическим препаратом, содержащим большое количество тромбоцитов по сравнению с циркулирующей кровью и, таким образом, представляет собой повышенную концентрацию факторов роста, что является необходимым условием для заживления ран [83; 117; 122].

Одним из перспективных методов терапии хронических ран в литературе представлен метод использования холодной атмосферной плазмы. Холодная плазма – это ионизированный газ, температура которого близка к комнатной и который состоит из заряженных частиц (электронов, различных активных форм кислорода и азота) и нейтральных частиц (нейтральных атомов и молекул). Кроме того, плазменный коктейль содержит ультрафиолетовое облучение и электрическое поле, которые в сочетании с различными ионами и химически активными веществами опосредуют биологические эффекты, необходимые для регенерации тканей. Холодная плазма обладает потенциалом снижения бактериальной нагрузки и индуцирования процесса гемостаза при заживлении ран за счет выработки противомикробных активных форм кислорода и азота [54; 58; 84; 85].

В последние годы появились сообщения об альтернативном методе заживления ран, основанном на использовании микроРНК (miR). MIR

представляют собой короткие некодирующие молекулы РНК (~18–25 нуклеотидов в длину), которые участвуют в различных патологических и физиологических процессах, а именно в дифференцировке, метаболизме и развитии, включая процесс заживления ран, поскольку они регулируют экспрессию мРНК. Роль MIR как регуляторных молекул наблюдается на всех фазах процесса заживления ран, включая фазу воспаления и фазу пролиферации [83; 117; 122].

Хотя терапия на основе miR и продемонстрировала многообещающие результаты в исследованиях *in vivo* по улучшению заживления хронических ран, ее применение все еще находится на ранней стадии разработки.

Важным инструментом регенеративной медицины является тканевая инженерия, которая предполагает разработку конструкций из специальных материалов (матриц, скаффолдов) и культивирование на них стволовых или тканеспецифических клеток, а также КС-МСК. Бесклеточные препараты на основе КС-МСК имеют ряд преимуществ по сравнению со стандартной терапией МСК: их легко производить, упаковывать и транспортировать, а главное – они не несут никаких рисков и побочных эффектов, связанных с введением клеток. Важным преимуществом КС-МСК перед другими клеточными технологиями (живой кожный эквивалент, аллофибробласты, суспензии донорских лейкоцитов в ране и т.д.) является возможность ее использования в амбулаторных условиях [25; 38; 39; 47; 120; 130; 132].

Таким образом, совершенствование традиционных методов лечения хронических ран путем разработки новых и инновационных подходов имеет важное социально-экономическое значение для здравоохранения в целом и хирургии в частности. Благодаря недавним достижениям в области науки и техники, точной медицины, различные новые методы, такие как 3D-биопечать, обработка ран холодной плазмой, лечение ран на основе обогащенной тромбоцитами плазмы и подходы, основанные на тканевой инженерии, открывают огромный потенциал для улучшения результатов лечения хронических ран различной этиологии. Все вышеизложенное позволяет считать проблему лечения хронических ран при СДС очень актуальной и нерешенной задачей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн клинического исследования и общая характеристика пациентов

Диссертационная работа выполнена в рамках клинического исследования «Открытое проспективное исследование безопасности и эффективности применения кондиционированной среды из-под культур мезенхимальных стволовых клеток для лечения хронических ран различного генеза», утвержденного локальным этическим комитетом (ЛЭК) ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (Протокол №11 от 26.10.2021). Все пациенты подтвердили свое участие, подписав письменное информированное согласие на участие в исследовании, которое проводили в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации и действующим законодательством РФ.

Работа представляет собой рандомизированное проспективное контролируемое не слепое исследование. Проанализированы результаты комплексного лечения 80 пациентов с хроническими ранами при СДС в области стоп (нейроишемические язвы, состояния после метатарзальных ампутаций и экзартикуляций пальцев в области стоп) на фоне СД 2-го типа. Все пациенты находились на амбулаторном лечении в Консультативно-диагностическом центре ФГБУ ФНКЦ ФМБА России г. Москвы с 2019 по 2023 гг. [39].

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 60 до 79 лет; компенсированный СД 2-го типа (уровень $HbA1c \leq 7,5\%$); приверженность пациента к лечению; локализация хронической раны в области переднего отдела стопы и пальцев стоп; отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

Критерии исключения из исследования: наличие флегмоны стопы; анаэробной инфекции в ране; заболеваний соединительной ткани; тяжелое состояние больных вследствие декомпенсированной сердечно-сосудистой, дыхательной, печеночной, почечной и других видов недостаточности; хронические раны на фоне хронической ишемии [39], угрожающей потерей конечности

(ХИУПК); хронические раны с поражением костных структур; перенесенная инфекция SARS-CoV-2 с манифестацией; злокачественные заболевания и заболевания крови; психические нарушения [39].

Характеристика пациентов исследуемых групп

Всего в исследовании участвовало 80 человек, из них пациентов мужского пола 40 (50%), женского 40 (50%). В обе группы были включены больные с хроническими ранами при СДС, локализованными в области пальцев и подошвенной области переднего отдела стопы. Все пациенты были разделены на две группы: основную (I) – 42 (52,5%) пациента; группу сравнения (II) – 38 (47,5%) пациентов [39]. Распределение больных по возрасту и полу представлено в Таблице 2.

Таблица 2 – Распределение больных в исследуемых группах по возрасту [39]

Возраст, лет	Пол								Итого	%
	Женщины				Мужчины					
	Абс. (n)		Отн. (%)		Абс. (n)		Отн. (%)			
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа		
60–65	6	5	28,6	26,3	8	6	38,1	31,6	25	31,3
66–70	3	2	14,3	10,5	6	3	28,6	15,8	14	17,5
71–79	12	12	57,1	63,2	7	10	33,3	52,6	41	51,2
Итого	21	19	100	100	21	19	100	100	80	100

По длительности существования раневого дефекта все пациенты были распределены на подгруппы, которые представлены в Таблице 3.

Из представленных в Таблице 3 данных видно, что по длительности существования хронических ран при СДС у пациентов основной группы и группы сравнения сроки максимально схожи.

Таблица 3 – Распределение пациентов по длительности существования хронических ран при СДС (n = 80)

Группы	Длительность существующих тканевых дефектов (мес.)					
	До 4 мес.		До 6 мес.		До 12 мес.	
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)
Основная n = 42	13	30,9	20	47,6	9	21,5
Сравнения n = 38	14	36,6	17	44,7	7	18,7
Итого n = 80	27	33,8	37	46,2	16	20

Кроме того, больные обеих исследуемых групп были разделены на 3 подгруппы, согласно классификации Wagner (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение больных исследуемых групп согласно классификации Wagner

Стадия по Wagner	Группа пациентов n = 80 (100%)			
	Основная группа n = 42 (52,5%)		Группа сравнения n = 38 (47,5%)	
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)
II	13	30,9	13	34,2
III	15	35,7	14	36,8
IV	14	33,4	11	29,0

Большее количество исследуемых пациентов приходится на хронические раны, классифицируемые как Wagner III и составило 29 (36,3%) человек. По локализации и стадии поражения по классификации Wagner больные распределились следующим образом (Таблица 5).

При ранжировании хронических ран у пациентов, лидирующее место занимает группа пациентов с поражениями в области подошвенной поверхности переднего отдела стопы и классифицируется как Wagner III. Малые ампутации

стопы в анамнезе имели 16 (20%) пациентов, из них 10 (23,8%) – в основной группе, 6 (15,8%) – в группе сравнения [39]. Кроме того, у 4 (5%) пациентов возникли осложнения после ортопедических операций: 2 (4,8%) пациента относились к основной группе и 2 (5,3%) – к группе сравнения.

Таблица 5 – Ранжирование пациентов исследуемых групп по локализации и классификации Wagner

Диагноз	Группы больных; n = 80			
	Основная n = 42		Сравнения n = 38	
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)
Пальцы стопы Wagner II	7	16,7	9	23,7
Пальцы стопы Wagner III	5	11,9	3	7,9
Пальцы стопы Wagner IV	4	9,5	1	2,6
Подошвенная поверхность переднего отдела стопы Wagner II	6	14,3	2	5,3
Подошвенная поверхность переднего отдела стопы Wagner III	10	23,8	12	31,6
Состояние после метатарзальной ампутации Wagner IV	9	21,4	6	15,8

48 (60%) пациентов обратились за медицинской помощью первично. Из них 21 (50%) пациент относился к основной группе и 27 (71%) – к группе сравнения [39], без атеросклероза периферических артерий, но с выраженным атеросклерозом Менкеберга.

У всех 80 (100%) пациентов в той или иной степени отмечались признаки мультифокального атеросклероза, утолщение комплекса интима-медиа, кальциноза артерий нижних конечностей, что подтверждается данными дуплексного сканирования артерий нижних конечностей. Магистральный кровоток в области артерий голени отмечен у 12 (30%) пациентов основной группы и 11 (28,9%) из группы сравнения, а у 28 (70%) пациентов основной группы и 27 (71,1%) из группы сравнения, магистральный кровоток и показатели гемодинамики были

изменены. По данным УЗДГ вен нижних конечностей у 19 (47,5%) пациентов I группы и 20 (52,6%) пациентов II группы обнаружены признаки варикозного расширения подкожных вен, при этом явлений вторичного лимфостаза не выявлено.

Распределение больных по площади раневых поверхностей представлено в Таблице 6.

Таблица 6 – Распределение больных по площади раневых поверхностей

Площадь (S) см ²	Группы больных; n = 80	
	I (n = 42)	II (n = 38)
Wagner II	2,11±0,58	2,01±0,70
Wagner III	13,9±3,7	12,5±3,0
Wagner IV	21,23±13,11	21,56±13,82

Из приведенной Таблицы 6 видно, что исследуемые группы сопоставимы по площади раневых поверхностей. Глубина ран при Wagner II в обеих группах составляла 5 мм, поражение на толщю кожи, объем у этой категории пациентов не рассчитывался.

Объем ран у пациентов в основной группе (I) составил $11,95 \pm 4,32$ см³, а в группе сравнения (II) – $10,2 \pm 3,52$ см³. Глубокие раны характеризовались как полостные. Оценка таких ран была многоступенчатой: на первичном осмотре оценивалась площадь входных ворот и объем полости раны. После заполнения полости грануляциями рана переходила в разряд планиметрических. К полостным были отнесены раны у пациентов после хирургического лечения: малые ампутации в области стоп, экзартикуляции пальцев стоп и классифицировались как Wagner IV, рана в фазе воспаления. Таким образом, основная группа (I) и группа сравнения (II) были равноценны и сопоставимы по площади, глубине и объему раневого дефекта перед началом лечения.

Микробный пейзаж раны в первый день обращения пациентов в начале лечения приведен в Таблице 7.

Таблица 7 – Микробный пейзаж раны в первый день обращения в начале лечения

Вид микроорганизма	Общее n = 80	Основная группа (I) 42 (100%)	Группа сравнения (II) 38 (100%)	Индекс Пирсона (p)
Staphylococcus epidermidis, 10 ⁵	1,57±3,22	1,10±2,54	2,08±3,78	0,620
Staphylococcus aureus, 10 ⁵	2,83±4,29	2,69±2,15	2,97±4,48	0,532
Escherichiacoli, 10 ⁵	0,05±0,22	0,00±0,00	0,11±0,31	0,009
Enterococcus faecium, 10 ⁵	0,09±0,28	0,10±0,29	0,08±0,27	0,771

При анализе данных микробного пейзажа ран в начале лечения выявлялась клинически значимая микрофлора в обеих исследуемых группах. Однако индекс статистической достоверности Пирсона отмечен только по Escherichiacoli, 10⁵, которая определялась только в группе сравнения.

Характеристика больных по наличию коморбидного фона представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Ранжирование пациентов по характеру коморбидного фона

Сопутствующие заболевания	Группы больных		Всего n = 80
	Основная n = 42	Сравнения n = 38	
СД 2-го типа	42	38	80
Осложнения СД: нефропатия, ретинопатия	24	21	45
Гипертоническая болезнь	22	25	47
ИБС±АГ	9	9	18
Атеросклероз периферических артерий	30	20	50
Варикозная болезнь нижних конечностей 4 степени (СЕАР)	19	20	29
Поперечное плоскостопие II-III ст.	31	29	60
Hallux valgus	6	7	13

Следует отметить, что все 80 (100%) пациентов страдали сахарным диабетом 2-го типа. Как правило, у одного и того же пациента регистрировалось сочетание нескольких приведенных в таблице патологий.

2.2. Методы комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов

Всем пациентам на первичном амбулаторном приеме выполнялся стандартный набор клинических исследований, регламентированных алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [18], и рекомендациями при гнойно-воспалительных процессах мягких тканей [106; 127]. С этой целью был разработан и внедрен протокол для амбулаторного приема пациентов с хроническими ранами при СДС [47] (Приложение А).

Клинический осмотр

При клиническом осмотре анализировались жалобы пациента, тщательно изучался анамнез жизни и заболевания, длительность СД. При общем осмотре обращалось внимание на кожные покровы пациента, особенности передвижения, оценивался неврологический статус. При локальном осмотре оценивалось состояние нижних конечностей и, в частности, стоп, локализация раневых дефектов. Особое внимание в протоколе отведено характеристике состояния раны и оценка ее по шкале VJ [59]. Виды кожной чувствительности определялись по шкале нейропатического дисфункционального счета (НДС) [115], если сумма составляла более 5 баллов, то это свидетельствовало о наличии полинейропатии (Приложение А).

Лабораторные методы исследования

При первичном амбулаторном обращении, до начала проведения лечебных мероприятий, а далее для отслеживания динамики состояния пациентов в процессе лечения, проводили забор и анализ исследований: общего и биохимического анализов крови; общего анализа мочи; коагулограммы; определение уровня

глюкозы крови, гликированного гемоглобина, гомоцистеина, Д-димеров. Во время осмотра раны осуществляли забор раневого отделяемого на микробиологическое исследование для определения чувствительности к антибиотикам и выполняли цитологический отпечаток с поверхности раны.

Инструментальные методы исследования

Всем пациентам, принимающим участие в исследовании 80 (100%), а далее и при контроле проводимого лечения, выполняли инструментальные методы исследования: рентгенографию стоп с нагрузкой в двух проекциях; УЗДС артерий и вен нижних конечностей; УЗИ области раны и окружающих ее тканей, а также фиксировались ее размеры и форма.

Для оценки состояния костных поверхностей, приближенных к тканевому дефекту, пациентам обеих групп выполняли рентгенографию стоп в двух стандартных проекциях с нагрузкой. Состояние артериальных и венозных сосудов русла оценивали при УЗДС исследовании на аппарате AccuvixV10 (Samsung Medison, Южная Корея). При УЗИ мягких тканей области раны определяли ее глубину, ширину и длину раневого дефекта, а также наличие полостей и карманов в области дна раны, кроме того, после полного закрытия раны контроль за дифференцировкой вновь образованных тканей и наличие рубцовых изменений, также осуществлялся при помощи УЗИ, одним и тем же специалистом.

Исследование биологического материала

Всем больным при первичном обращении на амбулаторное лечение, включая пациентов после лечения в стационаре, осуществлялся забор раневого отделяемого для микробиологического исследования, далее на 1, 14, 21, 56, 70, 112-е сутки лечения, а также за неделю до использования клинического комплекса КС-МСК/ЗСЛК. Забор раневого отделяемого производился до назначения антибактериальных препаратов и биопрепаратов или через две недели после их отмены. Определяли качественный и количественный состав микрофлоры и ее чувствительность к антибактериальным препаратам [50]. При заборе материала на

исследование придерживались следующих правил: очищение раны, удаление некротических масс, гноя, раневого детрита; при выполнении этой процедуры строго соблюдали правила асептики и антисептики, исключали попадание в рану топических антисептических препаратов. Тампон с полученным материалом помещали в транспортную среду Эймс с углем. Доставка собранного биоматериала в лабораторию осуществлялась в течение 48 часов. [50; 93]. Через 7–10 дней пациенту при получении результатов микробиологического исследования проводили индивидуальный подбор антибактериального лечения.

Цитологическое исследование

При цитологическом исследовании был использован метод тканевых отпечатков, который отражает этапность смены цитологических элементов в процессе заживления раны, информирует о течении фаз раневого процесса, что позволяет своевременно выявлять и уточнять нарушения и отклонения в заживлении раны [5; 142].

Цитологическое исследование осуществлялось по оценке мазков-отпечатков из раны на 1, 14, 56, 70 и 112-е сутки. При оценке динамики фаз раневого процесса использовали анализ цитограмм с помощью определения клеточного состава, в том числе нейтрофильных гранулоцитов, гистиоцитов, лимфоцитов, эозинофилов и тканевых элементов – клеток фибробластов и фиброцитов [5; 142]. Показатели цитологических мазков отпечатков вносили в аналитическую таблицу, составленную для каждого пациента, и анализировали в соответствии с фазой раневого процесса, что позволяло принимать более правильные клиникотактические решения [39]. Классически использовали показатели пяти типов цитограмм по Покровской и Макарову: дегенеративно-воспалительный (ДВ), воспалительный (В), воспалительно-регенераторный (ВР), регенераторно-воспалительный (РВ) и регенераторный (Р) [5].

Клиническая характеристика раны

При первичном обращении осмотр раны и оценка состояния пациента проводились в соответствии с протоколом (Приложение А). В период с 1 по 7-е сутки, что соответствует начальному этапу амбулаторного лечения, проводили обследование пациента, а также первичную оценку раны, назначались повязки с 10%-м раствором «Бетадина», разгрузочная обувь. Раны оценивали на 1, 14, 21, 56, 70, 112-е сутки. Пациентам с ранами глубиной > 5 мм, дополнительно определялся объем.

Для оценки состояния хронических ран при СДС использовался алгоритм визуальной оценки по шкале Bates Jensen [59], позволяющий в балльной системе оценить состояние раневого дефекта с характеристикой локализации и формы хронической раны (Приложение А).

2.3. Методы планиметрического и геометрического контроля, расчет процентного соотношения фаз раневого процесса

В настоящее время отсутствуют методы «золотого стандарта» для измерения площади и объема раны [13; 127]. В нашем исследовании для измерения площади раны (S) использовался метод ручного контура.

Для измерения объема раны пока не предложено единого метода и единой формулы. Это связано с трудностями в определении границ ран со сложным рельефом, физиологическими свойствами тканей в области поражения [13; 127]. В связи с этим для расчета объема полости ран, при тканевых дефектах Wagner III–IV, использовали модифицированную формулу определения объема полости раны.

Kundin J.I. была предложена формула для определения объема нейропатических язв:

$$V = S \times D,$$

где V – объем;

S – площадь раны;

D – глубина раны.

В работе использовалась модифицированная формула Kundin J.I.:

$$V = S_c \times D_{av},$$

где V – объем;

S_c – площадь по методу контура;

D_{av} – среднее значение глубины раны.

$$D_{av} = (D_1 + D_2 + D_3 + \dots + D_n) : n,$$

где D_n – значения измерения глубины;

n – количество измерений.

Глубину раны измеряли при помощи УЗ аппарата линейным датчиком. Учитывая сложный рельеф ран, проводили несколько измерений глубины в продольном и поперечном направлениях над областью раны, затем вычисляли среднее арифметическое значение, которое определяли по выше приведенной формуле и умножали на площадь раны, полученную методом ручного контура (Рисунок 1).

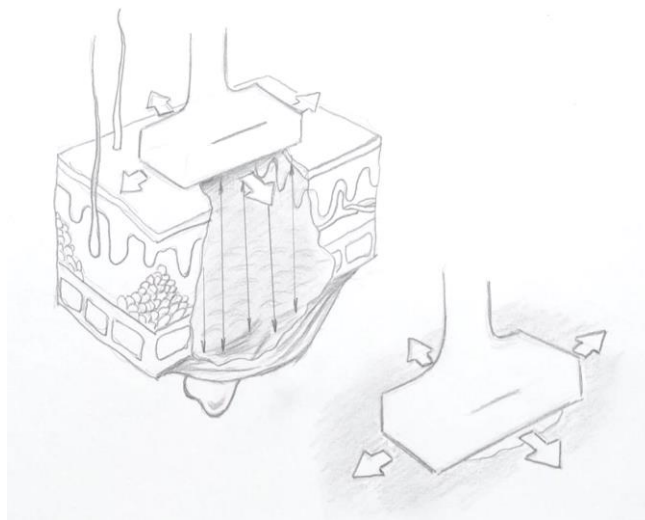


Рисунок 1 – Схематическое изображение измерения глубины раны

Процентное соотношение фаз раневого процесса в области ран определялось под визуальным контролем с использованием лупы Carl Zeiss Eye Mag Smartx 2,5-400 в сочетании с методом ручного контура. После нанесения прозрачной стерильной пленки на рану разными тонкими цветными фломастерами очерчивалась площадь, соответствующая фазе раневого процесса, далее по

формуле производился расчет процентного соотношения площадей, фаз раневого процесса:

$$S - 100\%$$

$$S_{\text{в}} - x\% \quad x\% = \frac{S_{\text{в}} \cdot 100\%}{S};$$

$$S_{\text{п}} - x\% \quad x\% = \frac{S_{\text{п}} \cdot 100\%}{S};$$

$$S_{\text{э}} - x\% \quad x\% = \frac{S_{\text{э}} \cdot 100\%}{S},$$

где S – общая площадь раны;

$S_{\text{в}}$ – площадь в фазе воспаления;

$S_{\text{п}}$ – площадь фазы пролиферации;

$S_{\text{э}}$ – площадь фазы эпителизации.

2.4. Методы лечения пациентов исследуемых групп

Перед началом исследования пациентам обеих исследуемых групп проводилась коррекция коморбидного фона, в том числе гликемического, в соответствии с руководством [18]. Для коррекции нейропатических и метаболических нарушений стандартно использовались препараты тиоктовой кислоты по 600 мг в/в капельно № 10, затем – по 600 мг утром натощак за 30 мин. до еды, курсом 10 недель. Пациентам, направленным из стационара, где уже был проведен курс инфузионной терапии, назначался курс тиоктовой кислоты по 600 мг × 3 раза в день per os перед едой продолжительностью 3 недели, а затем – по 600 мг утром натощак в течение 10 недель (при HbA1c < 7,0%), а также комбинация витаминов группы В («Мильгамма») по 2 мл внутримышечно, курсом 10 дней, затем 3 раза в неделю – 3 недели. Кроме того, все больные получали препараты ангиопротекторного действия и корректоры микроциркуляции – «Вессел Дуэ Ф» по 600 ЛЕ в/м № 20, затем – по 250 ЛЕ 2 раза в день в течение 40 дней; «Дузофарм» 100 мг × 3 раза в день – 60 дней. Для коррекции свертывающей системы крови назначались препараты дезагрегантного действия («Тромбо АСС» 100 мг или

«Кардиомагнил» 75 мг) в средних терапевтических дозах под контролем показателей свертывающей системы крови. При выраженной гомоцистеинемии назначались витамины группы В и фолиевая кислота.

Пациентам обеих групп после предварительной подготовки, описанной в главе «Материалы и методы», из раны выполняли посев на микрофлору с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Первоначально при наличии гнойного отделяемого из раны проводили эмпирическую антибактериальную терапию: «Амоксиклав» 1000 мг × 2 раза в сутки, курсом 7–10 дней. Начиная с 10-го дня наблюдения, антибактериальную терапию корректировали в соответствии с результатами бактериологического посева из раны, балансируя ее препаратами, поддерживающим нормальное состояние микрофлоры кишечника: «Хилак форте» по 30 капель на 100 мл воды 3 раза в день во время еды 3–4 недели.

Обязательным компонентом проводимого комплексного лечения было назначение и использование всеми пациентами разгрузочной обуви в виде разгрузочных башмаков переднего отдела стопы.

Для местного лечения ран у пациентов основной группы (I) использовали несколько этапов стационарзамещающие технологии [39]. Предварительный этап лечения включал обследование пациента, обработку раны 10%-м раствором «Бетадина» и назначение разгрузочной обуви. 1 этап – микрохирургическая обработка ран [36] на протяжении всей фазы воспаления; 2 этап – подготовка раневого ложа к репаративным процессам – использование метода многоярусных повязок [37]; 3 этап – реконструкция области тканевого дефекта – использование клинического биологического комплекса КС-МСК/ЗСЛК (кондиционированная клеточная среда в композиции с трехспиральным лиофилизированным коллагеном) [38; 39]. 4 этап – эпителизация препаратами коллагена и стабилизация вновь образованного кожного покрова, насыщение верхнего слоя молодой кожи микроэлементами, защита пористыми полиуретановыми покрытиями места предполагаемой нагрузки. Использование разгрузочной обуви.

Местное лечение пациентов группы сравнения (II) проводилось в соответствии с руководством [18] и включало стандартную хирургическую обработку раны с последующими перевязками рекомендованными препаратами. Предварительный этап лечения заключался в обследовании пациента, обработке раны 10%-м раствором «Бетадина» и назначением разгрузочной обуви. В стадии репарации использовали альгинатные и атравматические повязки с антисептическими растворами, коллагеновые повязки [18]. По окончании эпителизации также использовались разгрузочная обувь и защита молодых тканей пористыми полиуретановыми покрытиями.

2.5. Методы оценки ближайших и отдаленных результатов. Оценка качества сформированной новой ткани в области эпителизированных ран

Для оценки ближайших результатов были выбраны 14, 21, 56, 70, 112-е сутки.

Для контроля отдаленных результатов лечения от момента завершения эпителизации и созревания раны были выбраны 1, 3, 12 месяцы. В ходе исследования проводили оценку качества образовавшейся ткани в области эпителизированного тканевого дефекта с помощью шкалы POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) (Приложение Б), УЗИ области образовавшейся новой ткани [56; 67; 98].

Ультразвуковые сканеры, имеющие высокочастотные линейные датчики (20–100 МГц), позволяют идентифицировать отдельные морфологические структуры кожи и подкожно-жировой клетчатки, выделяя аберрантные структуры внутри вновь образованной ткани, в том числе рубцовой. УЗИ исследование позволяет проводить измерение рубцовой ткани в толщину с погрешностью до 0,1 мм, а также определять глубину распространения и степень поражения, проводить оценку состояния окружающих структур [49]. Достоверность УЗИ подтверждается сильной корреляцией между измерением толщины рубца данным методом и оценками с использованием POSAS ($\rho = 0,61$) [49; 98]. Зона гипертрофического рубца имеет четкие границы при неровности контура и

сохранности послойной дифференцировки кожи. При дуплексном сканировании кровотоков в зрелом грануляционном рубце не определяется [49; 131].

Оценку качества жизни проводили с использованием опросника SF-36 [56], использовалась русскоязычная версия.

2.6. Методы статистической обработки результатов

Для обработки данных применен пакет прикладных программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10 для Windows. В исследовании все полученные результаты представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартного отклонения.

Для анализа использовали параметрические критерии – t-критерий для зависимых и независимых выборок. Из методов непараметрической статистики применялся парный критерий Манна-Уитни. Для анализа категориальных переменных применялись следующие методы: χ^2 Пирсона и χ^2 метода максимального правдоподобия. При обработке результатов цитологических отпечатков расчет производился при помощи χ^2 или критерия Фишера.

Таким образом, анализируя приведенные данные, указанные в главе 2, можно сделать вывод, что исследуемые группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту, основным характеристикам ран, базовому лечению пациентов обеих групп, что определяет достоверность полученных результатов настоящего исследования.

ГЛАВА 3. ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ РАНАМИ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Для лечения пациентов основной группы (42 пациента) использовались разработанные инновационные способы лечения хронических ран: микрохирургическая обработка ран, персонифицированная моделированная повязка на самом пациенте – метод многоярусных повязок, клинический биологический комплекс КС-МСК/ЗЛСК [36; 37; 39]. Лечение проводилось в амбулаторных условиях и состояло из нескольких этапов, описанных в главе «Материалы и методы».

3.1. Микрохирургический способ обработки ран

С помощью бинокулярной лупы и микрохирургических инструментов выделялись участки раневой поверхности площадью 1 см². Далее последовательно обрабатывался каждый участок (1 см²) по всей поверхности раны под визуальным контролем с использованием микроскопа или лупы, при этом пораженные ткани на каждом отдельном участке обрабатывались по всей глубине раны в соответствии с фазой раневого процесса (Рисунок 2).

Этот способ обработки ран позволяет снизить травматичность оперативного вмешательства, создать условия для развития нормального репаративного процесса и предотвратить развитие патологического процесса репарации в ране. Предлагаемая методика отличается от всех ранее предложенных тем, что обработка пораженных тканей на каждом из отдельных участков раневой поверхности включает в себя микрохирургическую некрэктомию, микрохирургический кюретаж раны, и/или подведение лекарственных средств к раневой поверхности [36; 37; 47]. На указанный способ обработки ран получен патент на изобретение (патент RU 2582752 С1. Способ микрохирургической обработки длительно незаживающих хронических ран, 2016 г.) [39].



Рисунок 2 – Этап микрохирургической некрэктомии хронической раны

3.2. Метод многоярусных повязок

После последовательной обработки каждого отдельного участка всей раневой поверхности под визуальным контролем с использованием микроскопа или лупы раневая поверхность разделяется на отдельные ярусы, как по площади, так и по глубине раны.

Обработка площади и ярусов раны производится в соответствии с фазой раневого процесса. Чтобы отграничить ярусы друг от друга, используются коллагеновые перегородки, для чего коллагеновая раневая повязка толщиной 8 мм разделяется на полоски по 2 мм шириной [37; 38; 39; 47]. Таким образом на пациенте моделируется индивидуальное раневое покрытие в виде многоярусной повязки, позволяющей точно воздействовать на раневую поверхность в соответствии с фазами раневого процесса [36; 37] (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Внешний вид наложенной многоярусной повязки

3.3. Описание составляющих биологической клинической композиции КС-МСК/ЗСЛК

3.3.1. Характеристика кондиционированной клеточной среды из-под культур мезенхимальных стволовых клеток (КС-МСК)

Кондиционированную среду (КС) получали способом, включающим культивирование мезенхимных стромальных клеток жировой ткани (МСК ЖТ) человека 2–5 пассажа в среде роста до момента достижения концентрации общего белка в среде 3–4 мг/мл. Проводили отбор и очистку среды культивирования и ее концентрирование до уменьшения исходного объема очищенной среды культивирования в 9–11 раз с получением стерильного концентрата с последующей его лиофилизацией. Средство содержало продукты секреции МСК человека, включающие ключевые факторы роста: FGF basic в концентрации от 2 до 4 пкг/мл, HGF в концентрации от 40 до 80 пкг/мл, VEGF в концентрации от 200 до 800 пкг/мл, ангиопоэтин-1 в концентрации от 0,5 до 10,0 пкг/мл, определяемые методом иммуноферментного анализа при восстановлении лиофилизата в 100 мл стерильного физиологического раствора. При этом среда роста содержала раствор Advance STEM Cell Culture Media, раствор антибактериальных препаратов

Penicillin, Streptomycin и добавки Advance STEM Stem Cell Growth Supplement при следующем соотношении компонентов: Advance STEM Cell Culture Media – 85–95 об.%, раствор антибактериальных препаратов Penicillin, Streptomycin – 0,95–1,05 об.%, добавки к среде роста Advance STEM Stem Cell Growth Supplement – 9,5–10,5 об.%. [25; 38; 47].

КС обладает комплексным воздействием на раневой дефект, к которым относятся стимулирование пролиферации фибробластов кожи, реэпителизация (стимуляции базальных кератиноцитов), регуляция процессов воспаления, грануляции, формирование и восстановление стабильной сети сосудов и нервных окончаний в зоне регенерации хронических ран. На сегодняшний день основной упор делается на быстрое закрытие раны и предотвращение ее реинфекции, что может приводить к формированию и развитию фиброза, а в ряде случаев формированию келоидных рубцов. Использование среды культивирования, кондиционированной мезенхимными клетками человека позволяет решить весь комплекс проблем, возникающих при абберационном течении регенерации области раны любой этиологии.

Для получения кондиционированной среды используются мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) человека, отвечающие за репарацию и регенерацию тканей и органов как в норме, так и при повреждениях. Одним из наиболее богатых источников МСК у человека является жировая ткань. МСК могут быть легко выделены в результате ферментативной обработки образцов жировой ткани, полученной в результате косметической липосакции или в ходе хирургического удаления жирового отложения. Культивирование изолированных МСК жировой ткани (МСК ЖТ) приводит к получению относительно гомогенной популяции мультипотентных стромальных фибробластоподобных клеток. Кроме того, могут быть использованы коммерческие препараты МСК, имеющие сертификат качества и предназначенные, в том числе, для клинического применения, например, такие как продукт АТСС (АТСС® PCS-500-011), представляющий собой МСК человека, выделенные из липоасpirата, культивированные до 2 пассажей и подвергнутые криоконсервации, или

аналогичные. Основным механизмом, лежащим в основе регенеративного эффекта МСК ЖТ, является продукция этими клетками широкого спектра биологически активных цитокинов и факторов роста, ускоряющих процессы заживления и восстановления тканей после повреждения [23; 130; 143].

Клеточный материал (МСК) для настоящего исследования был получен из плаценты человека согласно стандартной процедуре [143]. В качестве ростовой среды использовали содержащую минеральный солевой раствор и аминокислоты среду – MEM (Sigma, США) с добавлением антибактериальных препаратов – пенициллина (до 100 ЕД/мл), амфотерицина (до 100 нг/мл), стрептомицина (до 100 мкг/мл), L-глутамина (2–4 мМ), 4%-й лизата тромбоцитов человека (Human platelet lysate). Таким образом, продолжительность всего технологического процесса изготовления живого эквивалента кожи составляет в среднем 4–6 суток [143]. Культивирование клеток и приготовление живого эквивалента кожи производилось в стерильных условиях лабораторного бокса Института биологии развития РАН им. Н.К. Кольцова г. Москвы. Трансплантат поставлялся в чашках Петри в стерильной упаковке. Транспортировка осуществлялась в термоизолирующих контейнерах в лабораторию клеточных технологий Центра биологических технологий ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, где КС получали на стадии стационарного роста культуры стабильной клеточной линии МСК, находящихся в Go периоде клеточного цикла [25; 132]. Возможные сроки хранения составляли одни сутки в термостате при температуре от $\pm 26^{\circ}\text{C}$ до $\pm 37^{\circ}\text{C}$ [66].

3.3.2. Характеристика лиофилизированного трехспирального коллагена, используемого в качестве биodeградируемого носителя

Являясь важным компонентом внеклеточного матрикса, коллаген обеспечивает связь между клетками, обеспечивает каркас для их миграции и адгезии и играет важную роль в заживлении хронических ран.

В виде носителя КС-МСК был использован 100%-й трехспиральный лиофилизированный коллаген в виде раневого коллагенового покрытия,

выпускаемого ЗАО «Зеленая Дубрава», Россия, рекомендуемого производителями для его применения в сферах биомедицины и биотехнологий. Были использованы повязки толщиной 2 мм, состоящие из нативного сублимированного коллагена, который биосовместим с тканями организма и способен к биodeградации (резорбции), не обладает токсичностью, канцерогенными и иммуногенными свойствами.

Коллаген – фибриллярный белок и самый распространенный белок в организме животных и человека, обеспечивает эластичность и прочность кожи, сухожилий, хрящей, костей, сосудов и других тканей, а также обеспечивает каркас кожи, фиксацию и миграцию фибробластов, кроме того, синтезирует эндогенные коллагеновые фибриллы и волокна.

Молекула коллагена представляет собой спираль из трех α -цепей, состоящую из аминокислот: 1/3 составляет глицин (Gly), примерно 10% пролин (Pro), а также гидроксипролин (Hyp) и гидроксизин (Hyl).

К основным свойствам нативного коллагена относятся: сохранность трехспиральной структуры коллагенового белка, что обеспечивает лучшую фиксацию и миграцию клеток; работает как ингибитор металлопротеиназ, создавая условия для синтеза вновь образованных волокон и благоприятную среду для заживления ран. Все эти качества приводят к ускорению регенеративных процессов. Трехспиральный лиофилизированный коллаген относится к природным формообразующим полимерам, сочетающим в себе характеристики синтетических и природных полимеров (прочность, эластичность, способность формировать различные структуры и др.), кроме того, является своеобразной матрицей/каркасом для построения новых клеток и тканей [144].

По данным авторов [Moiesen N.S., Staiano J.J. et al., 2001] при использовании коллагена в раневых покрытиях миграция фибробластов наблюдается на седьмой день от начала применения. Фибробласты используют коллагеновые волокна в качестве каркаса и к третьей неделе оседают вдоль промежутков матрикса, при этом начиная вырабатывать коллаген хозяина [144].

3.3.3. Характеристика биологической клинической композиции КС-МСК/ЗСЛК

Биологическая клиническая композиция КС-МСК/ЗСЛК состоит из коллагенового раневого покрытия, включающего трехспиральный лиофилизированный коллаген толщиной 2 мм, инфильтрированный кондиционированной клеточной средой (КС-МСК), содержащей паракринные факторы стволовых мезенхимальных клеток. Биологическая композиция готовится непосредственно перед нанесением ее на раневую поверхность в условиях перевязочной [38; 39; 47] (Рисунок 4).

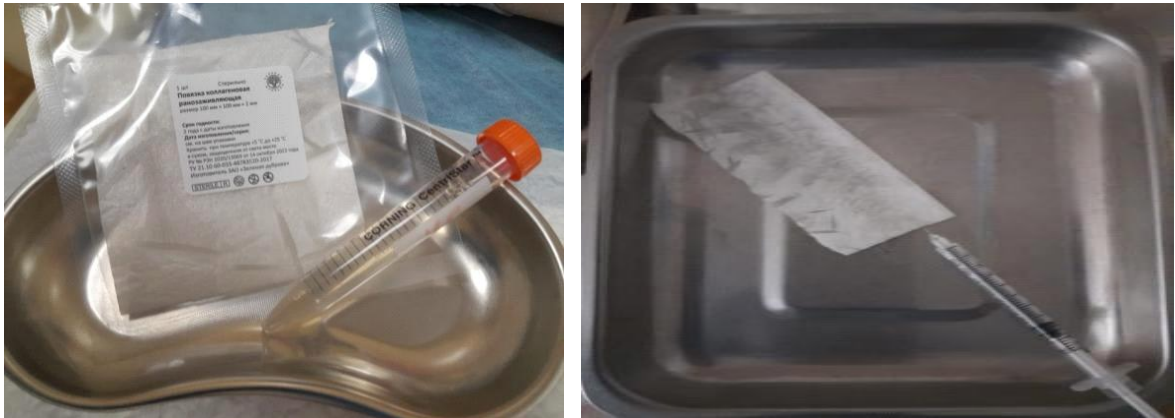


Рисунок 4 – Подготовка биологической клинической композиции КС-МСК/ЗСЛК перед нанесением на рану

3.4. Клиническая характеристика местного лечения исследуемых групп

У всех 80 пациентов оценивали раны по шкале Бэйтс-Йенсен, измеряли планиметрические изменения (площадь ран, соотношение фаз процесса). При поражении Wagner III–IV контролировали глубину и объем ран, анализировали изменение цитогрaмм и микробного пейзажа [39]. В основной и контрольной группах применяли принципы лечения ран при СДС [18]: хирургическая обработка, очищение, контроль экссудата, разгрузка конечности, борьба с инфекцией, репарация и эпителизация. Методы местного лечения хронических ран у пациентов были различны (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы в исследуемых группах (n = 80)

Этапы лечения	I группа (n = 42) (стационарзамещающие технологии)	II группа (n = 38) (стандартные методы лечения: «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2023 г.)
Начальный этап	Обследование, повязки с 10%-м раствором «Бетадина», разгрузочная обувь	Обследование, повязки с 10%-м раствором «Бетадина», разгрузочная обувь
I этап	Микрохирургическая обработка раны. Метод многоярусных повязок с использованием антисептических и аутолитических препаратов, 10% раствор «Бетадина», коллагенов (таргетное лечение в области поверхности раны)	Хирургическая обработка раны. Использование антисептических и аутолитических препаратов, 10%-го раствора «Бетадина», коллагеновых повязок на всю поверхность раны
II этап	Метод многоярусных повязок с использованием антисептических и аутолитических препаратов, 10%-го раствора «Бетадина», коллагенов (таргетное лечение в области поверхности раны)	Использование повязок, на всю поверхность раны (антисептических и аутолитических препаратов), 10%-го раствора «Бетадина», коллагенов
III этап	Клинический биологический комплекс КС-МСК/ЗСЛК (КС-МСК±коллаген)	Коллагеновые повязки
IV этап	Коллаген	Коллаген

В основной группе пациентов (I) применялся микрохирургический метод обработки ран с использованием бинокулярной лупы Carl Zeiss Eye Mag Smart × 2,5-400 и микрохирургических инструментов. Продолжительность этого этапа зависела от площади и объема раны, а также от выраженности дегенеративно-воспалительных (ДВ) изменений в области раны [36; 39].

Затем использовались препараты, стимулирующие аутолитические процессы в ране и поддерживающие влажную среду. Исключение составляли раны с плотным некротическим струпом, где применялись йодсодержащие повязки для коагуляции микроорганизмов и дегидратации пораженных тканей.

Микрохирургические обработки проводились 1 раз в 7 суток до 21 суток, затем 1 раз в 14 суток до окончания фазы воспаления. После первичной обработки и таргетной повязки осмотр осуществлялся на следующий день для оценки местной реакции в области раны и окружающих ее тканей [36; 37]. В промежутках между врачебными обработками в амбулаторных условиях пациент самостоятельно или при помощи родственников или патронажной службы выполнял обработки раневой поверхности с использованием индивидуально подобранных повязок, контроль на данном этапе осуществлялся онлайн.

Метод многоярусных повязок способствовал более быстрому завершению фазы воспаления и был основным способом подготовки раневого ложа к использованию комплекса КС-МСК/ЗСЛК [37; 47].

На третьем этапе лечения пациентам основной группы (I) использовали клинический биологический комплекс КС-МСК/ЗСЛК (Рисунок 5). Перед началом применения комплекса контролировали контаминацию раны микроорганизмами. При незначительных контаминациях 10^3 микробных тел на 1 г ткани (1 мл) или отсутствии микрофлоры в посеве комплекс КС-МСК/ЗСЛК применяли в дозе от 0,5 до 7 мл, в зависимости от размера раны. Перевязки проводили раз в 4 дня, повязка ежедневно увлажнялась 0,9%-м раствором натрия хлорида – 5 мл.



Рисунок 5 – Этапы нанесения КС-МСК/ЗСЛК на рану: А – орошение раны КС-МСК; Б – нанесение комплекса КС-МСК/ЗСЛК на рану; В – орошение верхних слоев повязки 0,9%-м раствором NaCl

На четвертом этапе лечения, при площади раны 0,5–0,7 см² и появлении базального слоя эпителия, на рану наносилось коллагеновое покрытие толщиной 2 мм, увлажненное 0,9%-м раствором натрия хлорида. Использование покрытия продолжалось до образования поверхностного рогового слоя кожи. На вновь образованный кожный покров наносили препараты цинка (10%-я цинковая паста), и защищали его пористыми полиуретановыми покрытиями на месте предполагаемой нагрузки. Для стабилизации и улучшения обменных процессов назначался курс хондроитин сульфата по 750 мг × 2 раза в сутки 3 недели, затем по 500 мг × 2 раза в сутки per os в течение 6 месяцев, коэнзим Q-10 по 500 мг × 2 раза в сутки – 1 месяц, диета с повышенным содержанием полноценного белка.

Клинический случай № 1. Пациентка Ф., 77 лет, обратилась для амбулаторного лечения в мае 2022 г. с локальным некрозом в области 1-го пальца левой стопы [38]. Из анамнеза болезни: в начале 2022 г. в области левой нижней конечности манифестировали явления хронической ишемии, угрожающей потерей конечности. В апреле 2022 г. поступила в сосудистое отделение ФГБУ ФНКЦ ФМБА, где была обследована. Установлен диагноз: атеросклероз периферических сосудов нижних конечностей. Мультифокальный атеросклероз. Оклюзия поверхностной бедренной и подколенной артерий, диффузное поражение артерий голени слева. Хроническая артериальная недостаточность 4 ст. Попытки реваскуляризации левой нижней конечности. Ограниченная гангрена (Wagner – IV) 1-го пальца левой стопы. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа, инсулинопотребный (стаж более 30 лет). Диабетическая полинейропатия, сенсомоторная, выраженная. Синдром диабетической стопы, нейротрофическая форма. Гипертоническая болезнь 3 ст. ХСН 1. Бронхиальная астма. В апреле 2022 г. при поступлении в сосудистое отделение ФНКЦ ФМБА России была выполнена селективная ангиография левой нижней конечности: ПБА окклюзирована в дистальной части, окклюзия подколенной артерии на всем протяжении тибioперониального ствола, ПББА, ЗББА. Учитывая критическую ишемию, было выполнено бедренно-малоберцовое аутовенозное шунтирование слева

реверсионной аутовеной. На фоне оперативного лечения купирован болевой синдром в левой нижней конечности, ЛПИ слева по ЗББА = 0,8; по МБА – 1,0 (до операции сигнал на артериях левой стопы не лоцировался). В амбулаторных условиях была продолжена комплексная терапия в соответствии с рекомендациями стационара. Несмотря на проведенную реваскуляризацию облитерированных сосудов нижних конечностей и проводимую консервативную терапию, в области 1-го пальца левой стопы сохранялись явления ограниченной гангрены без положительной динамики в течение 4 недель после операции. В поликлинике по месту жительства пациентке предложена госпитализация для ампутации 1-го пальца левой стопы, от которой пациентка категорически отказалась.

Показатели общего анализа крови и мочи, биохимические анализы крови, коагулограммы соответствуют референсным значениям скорректированного коморбидного фона пациентки. Глюкоза крови 5,56 ммоль/л. Микробиологическое культуральное исследование в амбулаторных условиях. *Staphylococcus epidermidis* < 10³ КОЕ, рост транзитной микрофлоры, не имеющей клинического значения.

УЗДС артерий нижних конечностей: атеросклероз артерий нижних конечностей, слева с окклюзией ПБА (дистального сегмента), ПоА, ЗББА и ПББА; справа артериальный кровоток не снижен, не изменен. УЗДС вен нижних конечностей: варикозное расширение притока БПВ на бедре слева. Пройодимость глубоких и подкожных вен обеих конечностей сохранена. Рентгенография дистальных отделов нижней конечности слева. Выраженная деструкция концевой фаланги 1-го пальца левой стопы.

Локальный статус. На 1-м пальце левой стопы локальный плотный некроз черного цвета, распространяющийся на всю поверхность подушечки дистального отдела, с захватом переднебоковой поверхности латерального отдела 1-го пальца. На момент осмотра баллотирования некроза не отмечается, гнойного отделяемого нет. Окружающие ткани умеренно гиперемированы, отечны. Демаркационной линии нет. Общая площадь поражения (S) 14,25 см². Дегенеративные изменения занимают 100% площади раны. Глубина не определяется [38] (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Внешний вид 1 пальца левой стопы перед началом лечения

Пациентке проведено этапное лечение по индивидуально разработанному плану амбулаторного лечения, с учетом фаз раневого процесса. Проведены микрохирургические обработки и курс лечения клиническим комплексом КС-МСК/ЗСЛК (Рисунки 7–10). В перерывах между посещениями хирурга дома самостоятельно обрабатывались раневые поверхности по рекомендациям и инструкциям (Приложение В).

В ходе работы проводился мониторинг состояния раны по шкале ВЈ, а также анализ микробного состава. В начале лечения было обнаружено присутствие *Staphylococcus epidermidis* в количестве 10^5 КОЕ. В дальнейшем при посевах микрофлора не выявлялась.



Рисунок 7 – Внешний вид 1 пальца левой стопы через 70 суток от первичного обращения на амбулаторный прием



Рисунок 8 – Внешний вид раны через 112 суток (4 месяца)



Рисунок 9 – Внешний вид раны через 7 месяцев от первичного обращения на амбулаторный прием



Рисунок 10 – Внешний вид раны через 12 месяцев

На момент полной эпителизации раны рубцовая ткань над дефектом плотная, рубец малоподвижен, подкожно-жировой слой отсутствует. Рубец втянут. Пациентка наблюдается в динамике в течение двух лет каждые 3 месяца. За весь период наблюдения рецидивов не наблюдалось [54].

В ходе лечения было проведено иммуногистохимическое исследование новообразованной ткани. Анализ пролиферативной активности клеток с помощью иммуногистохимической окраски на маркер делящихся клеток Ki67 выявил четкую структуру ткани с характерным распределением делящихся клеток на границе между слоями (в базальном слое или его аналоге), что было ранее продемонстрировано в наших опубликованных работах [39] (Рисунок 11).

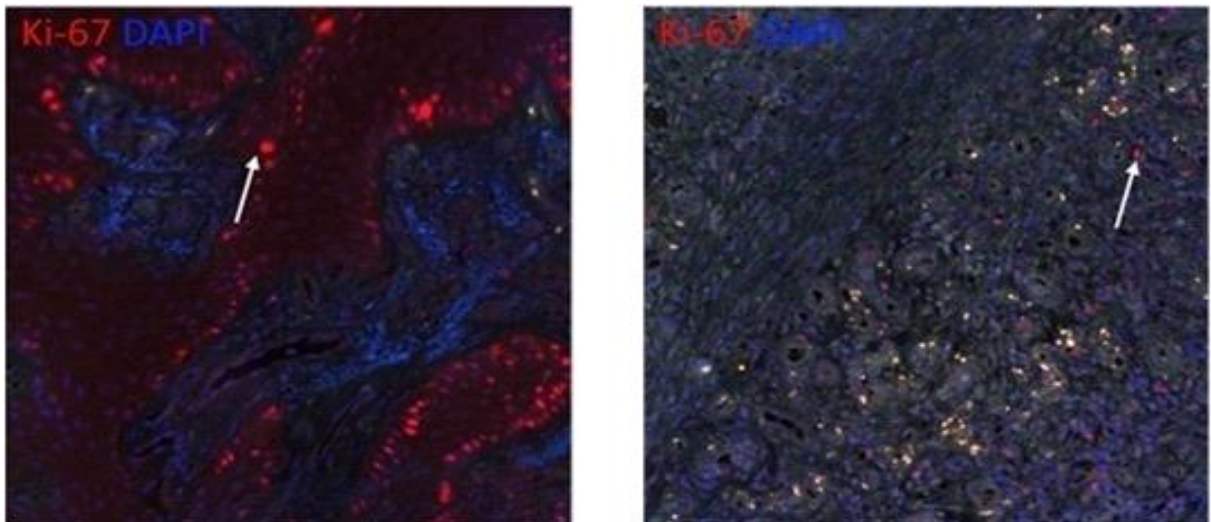


Рисунок 11 – Репрезентативные микрофотографии флуоресцентной микроскопии срезов кожи, вновь образованной ткани в области раны после иммуногистохимической окраски на маркер делящихся клеток Ki67 (красный), для окраски ядер [38]

Использовали краситель DAPI (синий), желтый цвет – неспецифическая флюоресценция, возможно, клеток крови. Стрелкой отмечены некоторые Ki67 позитивные клетки [38].

Исходя из вышеизложенного в этой главе материала, совершенно очевидно, что были разработаны новые инновационные методы лечения хронических ран при СДС. Представленные методы характеризуются безопасностью, эффективностью и основаны на принципах, лежащих в основе развития хронического раневого

процесса при СДС. Тканесберегающая обработка раневых поверхностей и последующее использование многоярусных повязок, обладающих таргетным воздействием на различные фазы раневого процесса, позволяют эффективно использовать клинический биологический комплекс КС-МСК/ЗЛСК для полноценного восстановления анатомической и функциональной структуры утраченных тканей.

ГЛАВА 4. БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Анализ динамики лечения с учетом данных, полученных в день первичного обращения, проводился на 14, 21, 56, 70 и 112-е сутки.

На протяжении всего периода лечения у всех пациентов, участвующих в исследовании, контролировался показатель гликемии. За время наблюдения декомпенсации состояния пациентов не отмечено. Эффективность используемых методов лечения в основной группе и группе сравнения оценивалась по изменению площади ран, динамике изменения раневого процесса по шкале ВЈ, изменению цитогрaмм, процентного изменения соотношения фаз раневого процесса в области утраченных тканей на протяжении всего периода лечения, а также изменение КОЕ в исследуемой микрофлоре раны [39].

На 7-е сутки с момента обращения на амбулаторное лечение клиническая оценка раневых поверхностей в исследуемых группах была без существенных отличий, так как первые семь дней амбулаторного наблюдения были связаны с подготовительным периодом. В этот период в местном лечении использовались антисептические препараты, не обладающие цитотоксическим действием: 10%-й раствор «Бетадина», 0,01%-й раствор «Мирамистина», 0,1%-й раствор «Пронтосана». Пациент проходил курс обследования, в это же время определялся персонифицированный подход к комплексному лечению.

Комплексная терапия, пациентам исследуемых групп, назначалась с 8-х суток, что подробно описано в главах «Материалы и методы» и «Инновационные подходы к лечению пациентов с хроническими ранами при синдроме диабетической стопы в амбулаторных условиях».

4.1. Результаты планиметрии и геометрии раневых дефектов

Для определения площади ран использовался метод ручного контура.

Таблица 10 – Динамика изменения площади (S) раневой поверхности на фоне проводимого лечения

Время (сутки)	Основная группа (n = 42)	Группа сравнения (n = 38)	P
	S см ²	S см ²	
До лечения	8,6±11,68	8,16±11,72	0,787
14-е сутки	7,33±10,34	8,15±11,74	0,806
21-е сутки	7,53±10,62	8,59±12,08	0,943
56-е сутки	5,64±9,63	7,65±11,56	0,229
70-е сутки	4,31±8,47	7,51±11,31	0,011
112-е сутки	1,92±4,69	3,25±6,44	0,007

В представленной Таблице 10 видно, что до проводимого лечения исследуемые группы были абсолютно однородны по площади (S) раневых поражений: средняя S ран в основной группе составила 8,6±11,68 см², а в группе сравнения – 8,16±11,72 см². На 14 сутки в S 7,33±10,34 см², в группе сравнения – 8,15±11,74 см², при этом статистически значимых различий не наблюдалось. На 21-е сутки S в обеих группах увеличилась и составила в основной группе – 7,53±10,62 см², в группе сравнения – 8,59±12,08 см². Некоторое увеличение S раневых дефектов можно объяснить удалением нежизнеспособных тканей в области ран. На 56-е сутки средняя S ран уменьшается и составляет в основной группе – 5,64±9,63 см², а в группе сравнения – 7,65±11,56 см², однако статистически значимых различий, так же как и на 14, 21-е сутки от начала лечения не наблюдается. Статистические различия были выявлены на 70-е сутки от начала лечения, индекс Пирсона составил 0,011, а средняя площадь ран в основной группе составила 4,31±8,47 см², тогда как в группе сравнения – 7,51±11,31 см². На 112-е сутки, в

исследуемых группах индекс Пирсона составил 0,007, средняя площадь ран в основной группе равнялась $1,92 \pm 4,69 \text{ см}^2$, в группе сравнения $3,25 \pm 6,44 \text{ см}^2$. Наглядно динамика изменения средней площади ран в процессе лечения представлена на Рисунке 12.

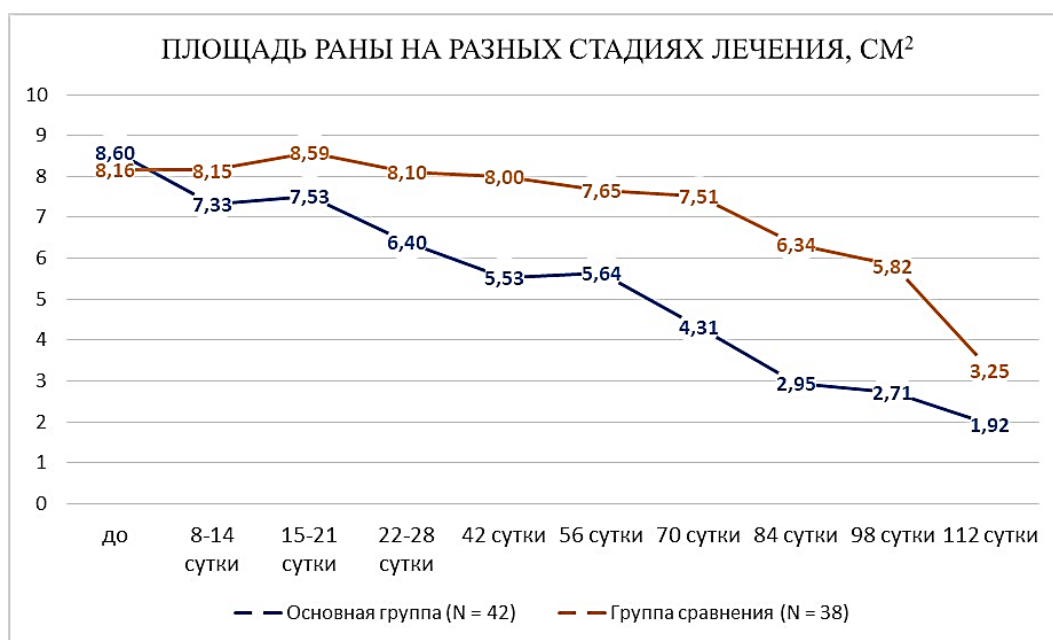


Рисунок 12 – Динамика изменения площади ран в исследуемых группах в процессе лечения

Динамика изменения глубины раневых дефектов у пациентов основной группы и группы сравнения представлена в Таблице 11.

Таблица 11 – Изменение глубины раневых дефектов в исследуемых группах (n = 80)

Время (сутки)	Основная группа (n = 42)	Группа сравнения (n = 38)	P
	D_{av} мм	D_{av} мм	
До начала лечения	$13,9 \pm 3,7$	$12,5 \pm 3,0$	0,310
14-е сутки	$13,57 \pm 3,82$	$9,80 \pm 4,40$	0,013
21-е сутки	$13,10 \pm 4,84$	$10,27 \pm 4,90$	0,085
56-е сутки	$6,85 \pm 3,21$	$6,33 \pm 3,43$	0,346
70-е сутки	$0,00 \pm 0,00$	$4,80 \pm 1,10$	0,001
112-е сутки	$0,00 \pm 0,00$	$1,00 \pm 1,50$	0,004

Измерение глубины ран (D) производилось по предложенной методике, изложенной в главе 2, с использованием УЗ аппарата и вычислялось среднее арифметическое значение. В первые сутки измерение проводилось на первичном амбулаторном приеме. В основной группе (I) средний арифметический показатель D ран составлял $13,9 \pm 3,7$ мм, а в группе сравнения (II) – $12,5 \pm 3,0$ мм, значения в обеих группах были максимально близки, и достоверная разница отсутствовала.

На 14-е сутки среднее арифметическое значение D ран в основной группе (I) оставалось почти неизменным (по сравнению с 1 сутками) и было равно $13,57 \pm 3,82$ мм, а в группе сравнения (II) – $9,80 \pm 4,40$ мм, индекс Пирсона составил 0,013 [55].

На 21-е сутки ситуации начала изменяться в сторону увеличения D ран в обеих группах, что было связано с проведением дебридмента и определением истинного размера D после удаления некротических тканей. Так, в основной группе (I) среднее значение D составило $13,10 \pm 4,84$ мм, а в группе сравнения (II) – $10,27 \pm 4,90$ мм.

На 56-е сутки статистической достоверности по D ран между исследуемыми группами не наблюдали: в основной группе (I) средняя D ран была $6,85 \pm 3,21$ мм, а в группе сравнения – $6,33 \pm 3,43$ мм.

На 70-е сутки в основной группе пациентов (I) средняя величина D раневых дефектов не определялась, так как раны были полностью заполнены грануляционной тканью, а в группе сравнения (II) оно равнялась $4,80 \pm 1,10$ мм, индекс Пирсона – 0,001 [39].

На 112-е сутки в основной группе больных (I) раны были полностью заполнены грануляционной тканью, в группе сравнения (II) D ран составляла $1,00 \pm 1,50$ мм, индекс Пирсона – 0,004.

Динамика изменения объема полости ран была взаимосвязана с изменениями их глубины (Таблица 12).

Таблица 12 – Изменение объема ран в исследуемых группах (n = 80)

Время (сутки)	Основная группа (n = 42)	Группа сравнения (n = 38)	Р
	V см ³	V см ³	
1-е сутки	11,95±4,32	10,2±3,516	0,227
14-е сутки	9,95±3,94	7,99±5,16	0,769
21-е сутки	9,86±5,14	8,82±5,91	0,422
56-е сутки	3,86±3,09	4,84±3,96	0,197
70-е сутки	0,00±0,00	3,04±1,13	0,001
112-е сутки	0,00±0,00	0,58±1,52	0,004

В первые сутки показатели объема (V) ран в обеих группах больных были равноценны: в основной группе (I) – 11,95±4,32 см³, в группе сравнения (II) – 10,2±3,516 см³.

На 14-е сутки средний V ран незначительно снизился и составил в основной группе (I) 9,95±3,94 см³, в группе сравнения (II) 7,99±5,16 см³.

На 21-е сутки в связи с проведением дебридмента V полости ран увеличился в основной группе пациентов (I) до 9,86±5,14 см³, а группе сравнения (II) – до 8,82±5,91 см³.

На 56-е сутки в обеих группах зафиксировано значительное уменьшение V ран до 3,86±3,09 см³ в основной группе (I) и до 4,84±3,96 см³ – в группе сравнения (II).

На 70-е сутки и 112-е сутки V ран в основной группе (I) не определялся, так как раны были полностью заполнены грануляциями. В группе сравнения (II) наблюдали лишь незначительные уменьшения V ран на 70-е сутки до 3,04±1,13 см³, а на 112-е сутки – 0,58±1,52 см³.

На основании проведенного анализа данных по изменению площади, глубины и объема ран, установлено, что в основной группе (I) заживление ран происходит в более короткие сроки, чем в группе сравнения (II). Индекс Пирсона составил 0,004, что подтверждает высокую статистическую достоверность полученных результатов.

Таким образом, в основной группе пациентов, где в амбулаторных условиях использовался комплекс стационарзамещающих технологий, наблюдали значительное ускорение процесса эпителизации ран.

4.2. Анализ клинической оценки ран

Для оценки состояния хронических ран при СДС использовался алгоритм визуальной оценки по шкале Bates Jensen (BJ) [59], позволяющей в балльной системе оценить состояние язвенного дефекта с характеристикой локализации и формы раны (Таблица 13).

Таблица 13 – Изменения состояния ран по шкале Бэйтс-Йенсен в исследуемых группах (n=80)

Время (сутки)	Основная группа (n = 42)	Группа сравнения (n = 38)	P
До начала лечения	45,19±7,59	45,24±6,69	0,981
14-е сутки	44,67±7,39	44,95±6,79	0,863
21-е сутки	37,50±8,09	41,89±7,23	0,011
56-е сутки	19,10±7,55	29,16±8,55	0,001
70-е сутки	13,59±6,71	23,70±9,23	0,001
112-е сутки	2,79±4,84	12,34±11,42	0,001

Из Таблицы 13 видно, что на начало лечения оценка ВJ в основной группе была 45,19±7,59 баллов, в группе сравнения – 45,24±6,69 баллов, то есть группы были равнозначны. На 14-е сутки количество баллов в основной группе было 44,67±7,39, в группе сравнения – 44,95±6,79. На 21-е сутки определялся статистически значимый результат (индекс Пирсона – 0,011): в основной группе оценка по ВJ – 37,50±8,09 баллов, в группе сравнения – 41,89±7,23 баллов.

На 56-е сутки в основной группе результат по шкале ВJ был равен 19,10±7,55 баллов, а в группе сравнения – 29,16±8,55 баллов, что характерно для

сохраняющихся воспалительных процессов. Индекс Пирсона – 0,001, статистически значимый результат.

На 112-е сутки результат по шкале ВЈ в основной группе составил $2,79 \pm 4,84$ баллов, что соответствует приближению к завершению раневого процесса, а в группе сравнения – всего лишь $12,34 \pm 11,42$ баллов (рана перешла в стадию регенерации). Индекс Пирсона – 0,001. Динамика изменения ран по балльной системе ВЈ представлена на Рисунке 13.

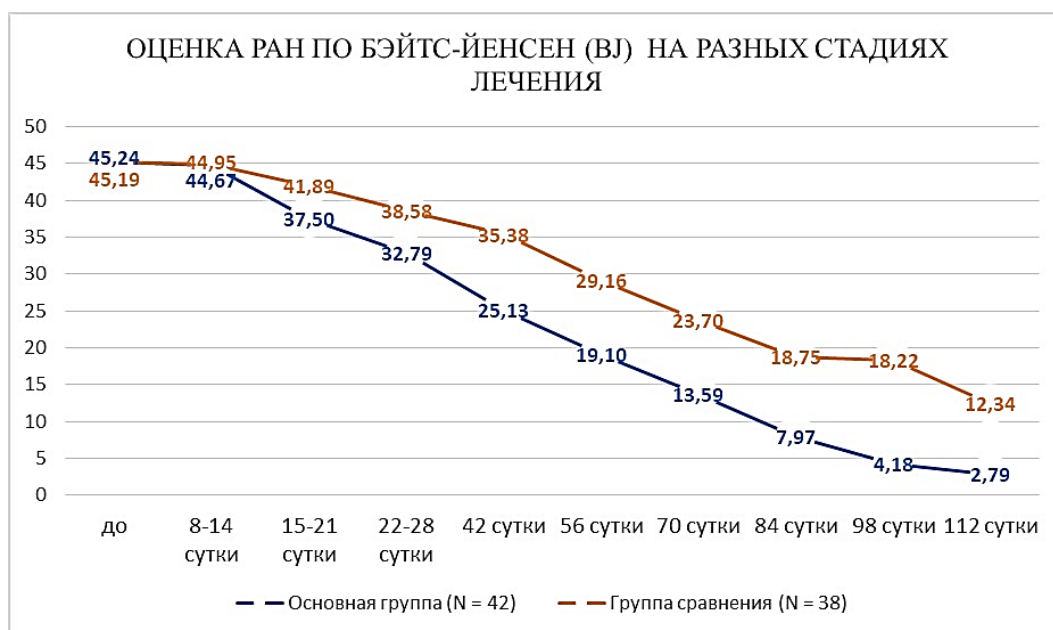


Рисунок 13 – Динамика изменений балльной системы оценки раны по алгоритму ВЈ

Динамика изменения состояния раны согласно алгоритму Бэйтс-Йенсена свидетельствует о более быстром завершение хронического раневого процесса у пациентов основной группы, где использовался комплекс стационарзамещающих технологий (Таблица 14).

Определение процентного соотношения фаз раневого процесса в области ран осуществляли под визуальным контролем с использованием лупы Carl Zeiss Eye Mag Smart $\times 2,5-400$, в сочетании с применением метода ручного контура.

Таблица 14 – Динамика изменения фазы воспаления в исследуемых группах

Время (сутки)	Исследуемые группы (n = 80)		Р
	Основная группа (n = 42) Отн. (%) фаза воспаления	Группа сравнения (n = 38) Отн. (%) фаза воспаления	
До начала лечения	91,33±6,27	92,00±6,20	0,959
14-е сутки	83,54±7,60	84,74±7,94	0,200
21-е сутки	58,66±20,12	74,74±8,43	0,002
56-е сутки	5,50±6,96	36,76±20,25	0,001
70-е сутки	0,00±0,00	21,97±22,74	0,001
112-е сутки	0,00±0,00	3,57±11,92	0,061

В начале лечения и на 14-е сутки обе исследуемые группы были одинаковы по выраженности процентного соотношения фазы воспаления.

Существенные статистически значимые изменения процентного соотношения в фазе воспаления определялись на 21-е сутки: в основной группе – 58,66±20,12%, в группе сравнения – 74,74±8,43%, индекс Пирсона 0,002.

На 56-е сутки в основной группе больных соотношение фазы воспаления составила 5,50±6,96%, а в группе сравнения – 36,76±20,25% (в 6,7 раза больше), индекс Пирсона – 0,001.

На 70-е сутки в основной группе фаза воспаления была завершена, а в группе сравнения еще составляла 21,97±22,74% (индекс Пирсона 0,001).

На 112-е сутки фаза воспаления была выражена только в группе сравнения – 3,57±11,92%, однако статистически значимых значений на данный момент не определялось.

На Рисунке 14 наглядно представлена динамика изменения процентного соотношения фазы воспаления на всем протяжении лечения.

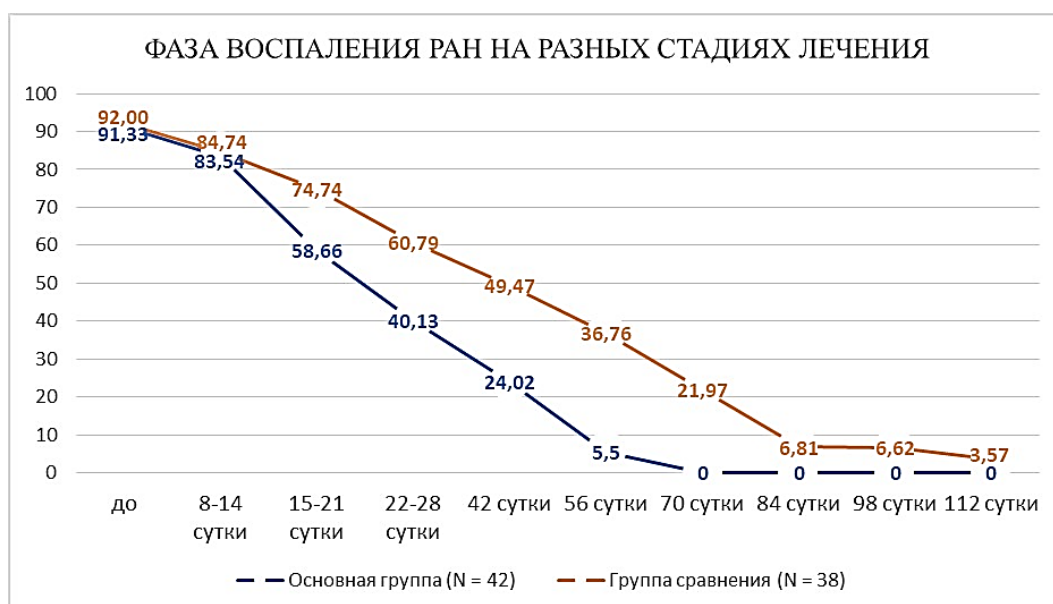


Рисунок 14 – Динамика изменения процентного соотношения фазы воспаления в процессе лечения

Фаза пролиферации является промежуточной и до проводимого лечения была одинаково выражена в обеих исследуемых группах: в основной группе процентное соотношение составляло $15,00 \pm 9,42\%$, в группе сравнения – $15,68 \pm 9,30\%$ (Таблица 15).

Таблица 15 – Динамика изменения фазы пролиферации в исследуемых группах (n = 80)

Время (сутки)	Исследуемые группы (n = 80)		P
	Основная группа (n = 42) Отн. (%) фаза пролиферации	Группа сравнения (n = 38) Отн. (%) фаза пролиферации	
До начала лечения	$15,00 \pm 9,42$	$15,68 \pm 9,30$	0,788
14-е сутки	$19,15 \pm 8,35$	$15,90 \pm 8,50$	0,046
21-е сутки	$37,81 \pm 15,21$	$25,26 \pm 8,43$	0,002
56-е сутки	$63,75 \pm 16,82$	$57,97 \pm 17,62$	0,272
70-е сутки	$45,38 \pm 24,68$	$64,34 \pm 15,12$	0,001
112-е сутки	$8,88 \pm 17,30$	$26,71 \pm 22,19$	0,001

На фоне проводимого лечения на 14-е сутки процентное соотношение фазы пролиферации в основной группе составило $19,15 \pm 8,35\%$, а в группе сравнения – $15,90 \pm 8,50\%$, индекс Пирсона – 0,046. На 21-е сутки процентное соотношение продолжает расти: в основной группе – $37,81 \pm 15,21\%$, в группе сравнения – $25,26 \pm 8,43\%$, индекс Пирсона – 0,002. На 56-е сутки процентное отношение приближается к своей высшей точке в основной группе – $63,75 \pm 16,82\%$ и значительно уменьшается на 70-е сутки – $45,38 \pm 24,68\%$, что объясняется нарастающей фазой эпителизации, которая составляет в этот временной период $54,88 \pm 24,94\%$. В группе сравнения на 56-е сутки фаза пролиферации равна $57,97 \pm 17,62\%$. Статистическая достоверность определяется на 70-е сутки (индекс Пирсона – 0,001), при выраженности фазы пролиферации в группе сравнения – $64,34 \pm 15,12\%$. На 112-е сутки фаза пролиферации составляет $8,88 \pm 17,30\%$ в связи с тем, что прогрессивно нарастает фаза эпителизации $91,50 \pm 16,29\%$, в группе сравнения фаза пролиферации продолжают еще оставаться на уровне $26,71 \pm 22,19\%$ (Рисунок 15). Индекс Пирсона – 0,001, что подтверждает высокую статистическую достоверность.

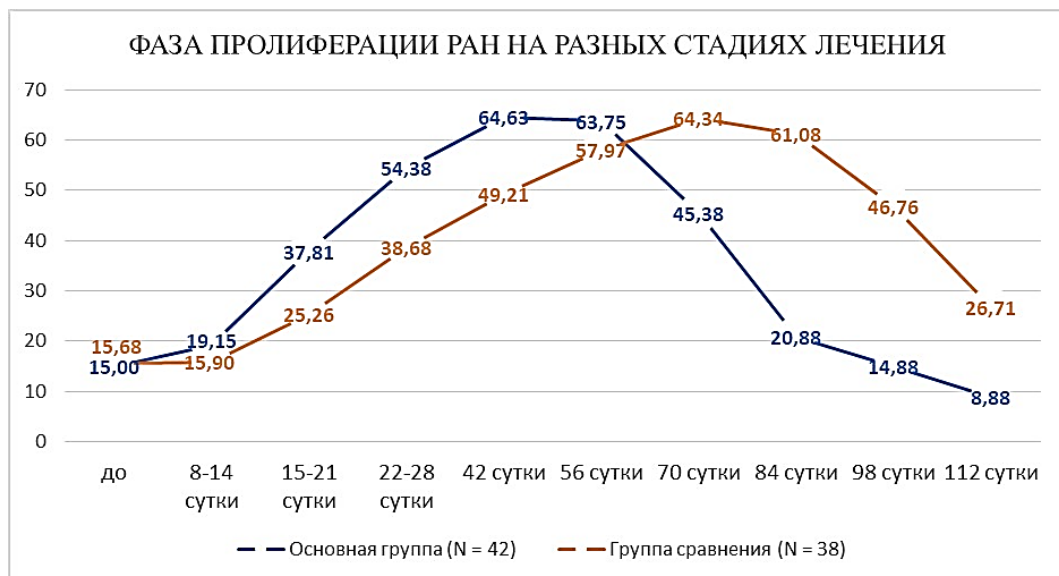


Рисунок 15 – Динамика изменения фазы пролиферации в процессе лечения

Фаза эпителизации является завершающей и до 14 суток была одинаково не выражена в обеих группах (Таблица 16).

Таблица 16 – Динамика изменения фазы эпителизации в исследуемых группах

Время (сутки)	Исследуемые группы (n = 80)		Р
	Основная группа (n = 42)	Группа сравнения (n = 38)	
	Отн. (%) фаза эпителизации	Отн. (%) фаза эпителизации	
До начала лечения	0,00±0,00	0,00±0,00	1,000
14-е сутки	0,00±0,00	0,00±0,00	1,000
21-е сутки	3,63±5,77	0,00±0,00	0,001
56-е сутки	31,63±22,82	5,41±8,36	0,001
70-е сутки	54,88±24,94	14,08±18,67	0,001
112-е сутки	91,50±16,29	69,29±27,63	0,001

В основной группе больных фаза эпителизации начинается раньше (доказано статистически) – на 21-е сутки и составляет 3,63±5,77%, в группе сравнения в этот период эпителизация еще не наступает.

В группе сравнения эпителизация появляется только на 28-е сутки – 0,79±3,39%, в основной группе на 28-е сутки эпителизация уже составляет 6,75±10,71%, индекс Пирсона – 0,002.

На 56-е сутки в основной группе пациентов эпителизация равна 31,63±22,82%, в группе сравнения только 5,41±8,36%, индекс Пирсона – 0,001.

К 112-м суткам эпителизация в основной группе составляет 91,50±16,29%, а в группе сравнения – 69,29±27,63%, статистически значимый индекс Пирсона – 0,001.

Полное заживление отмечено у 29 (69,0%) пациентов основной группы и только у 13 (34,2%) из группы сравнения, индекс достоверности – 0,002.

На Рисунке 16 прослеживается более раннее появления эпителизации раны в основной группе пациентов (21-е сутки лечения – 3,63±5,77%) и полное отсутствие ее в группе сравнения, индекс Пирсона составляет 0,001.

Динамика изменений фаз раневого процесса в процессе лечения контролировалась по цитограммам, что было показано в наших публикациях [39] (Таблица 17).

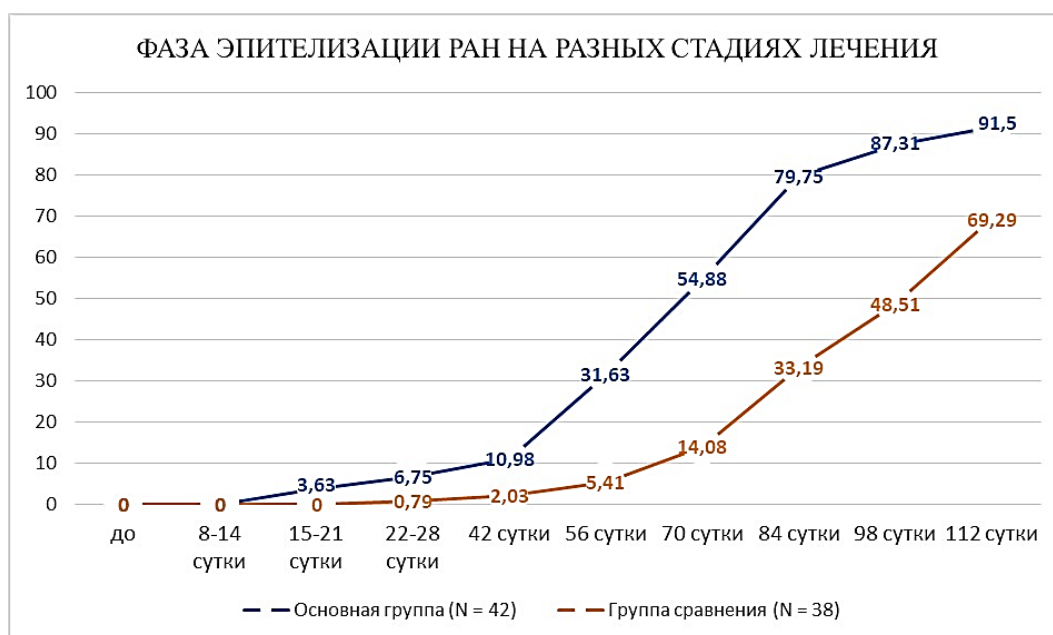


Рисунок 16 – Динамика изменения фазы эпителизации в процессе лечения

Таблица 17 – Динамика изменения различных типов цитогрaмм у пациентов исследуемых групп

Время (сутки)		Исследуемые группы (n = 80)									p	p
		I (n = 42)					II (n = 38)					
		ДВ	В	ВР	РВ	Р	ДВ	В	ВР	РВ		
ПП	%	100	-	-	-	-	100	-	-	-	-	1,00
	абс.	42	-	-	-	-	38	-	-	-	-	
14	%	31	69	-	-	-	60,5	39,5	-	-	-	0,012
	абс.	13	29	-	-	-	23	15	-	-	-	
21	%	-	5	66,6	28,5	-	34	60,5	5,3	-	-	0,05
	абс.	-	2	28	12	-	13	23	2	-	-	
56	%	-	-	10,5	89,5	-	-	-	55,2	44,7	-	0,001
	абс.	-	-	4	34	-	-	-	21	17	-	
70	%	-	-	-	37	63	-	-	-	55	45	0,001
	абс.	-	-	-	14	24	-	-	-	21	17	
112	%	-	-	-	23,7	76,3	-	-	10,5	55,3	34,2	0,001
	абс.	-	-	-	9	29	-	-	4	21	13	

Примечание: Типы цитогрaмм: ДВ – дегенерaтивно-воспaлительный; В – воспaлительный; ВР – воспaлительно-регенерaторный; РВ – регенерaторно-воспaлительный; Р – регенерaторный.

Исходя из представленных данных отмечено, что темп изменения в цитограммах типа от ДВ до Р был более быстрый в основной группе пациентов по сравнению с группой сравнения [39].

В начале исследования обе группы по качеству цитограмм были одинаковы, ДВ тип отмечался в основной группе у 42 (100%) и у 38 (100%) пациентов в группе сравнения. На 14-е сутки в основной группе цитограмма типа ДВ выявлена у 13 (31%) больных, а в группе сравнения – у 23 (60,5%). Цитограмма типа В в основной группе наблюдалась у 29 (69%) пациентов, а в группе сравнения – у 15 (39,5%), что говорит о более быстром очищении раневой поверхности от некротических тканей в основной группе.

На 21-е сутки в основной группе пациентов цитограммы ДВ типа не наблюдались, в то время как в группе сравнения такой вид цитограмм сохранялся у 13 (34%) пациентов [39]. Пациенты с цитограммами В типа в основной группе составили 2 (4,7%), а в группе сравнения – 23 (60,5%). Цитограммы ВР типа в основной группе выявлены у 28 (66,6%), исследуемых пациентов, а в группе сравнения – у 2 (5,3%). Цитограмма РВ типа в основной группе отмечена у 12 (28,5%) пациентов, тогда как в группе сравнения такого типа цитограмм еще не было, что говорит о более быстром и продуктивном изменении раневого процесса в основной группе исследуемых пациентов. Индекс Пирсона составил 0,05.

На 56-е сутки из основной группы исследования выбыли 4 (9,5%) пациента в связи с не приверженностью к лечению. Количественный состав исследуемых групп сравнялся по 38 пациентов в каждой группе. У остальных пациентов цитограммы ДВ и В типов не встречались в обеих группах. ВР тип цитограммы в основной группе обнаружен у 4 (10,5%), а в группе сравнения – у 21 (55,2%) пациента. РВ тип цитограммы в основной группе был представлен у 34 (89,5%) пациентов, а в группе сравнения только у 17 (44,7%) пациентов. На основании вышеизложенных результатов можно сделать вывод, что репаративная активность в основной группе исследования оказалась выше, чем в группе сравнения.

На 70-е сутки у 24 (63%) пациентов основной группы (I) наблюдалась Р цитограмма, а в группе сравнения (II) – у 17 (45%); РВ цитограмма наблюдалась в основной группе (I) у 14 (37%) пациентов, а в группе сравнения (II) – у 21 (55%).

На 112-е сутки Р тип цитограмм был отмечен у 29 (76,3%) пациентов основной группы и у 13 (34,2%) из группы сравнения. У 9 (23,7%) больных основной группы наблюдался РВ тип цитограммы, а в группе сравнения – у 21 (55,3%) пациента. Кроме того, в группе сравнения также сохранялся ВР тип цитограмм у 4 (10,5%) больных, тогда как в основной группе исследуемых пациентов такой тип цитограмм не определялся. Индекс Пирсона составил 0,001.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что фазы раневого процесса более быстро и прогрессивно сменяли друг друга в основной исследуемой группе пациентов по сравнению с группой сравнения.

В начале амбулаторного лечения (1-е сутки) в ранах основной группы I пациентов определялся *Staphylococcus epidermidis* $1,10 \pm 2,54 \times 10^5$ КОЕ, в группе сравнения II – $2,08 \pm 3,78 \times 10^5$ КОЕ. На 21-е сутки в основной группе титр *Staphylococcus epidermidis* уменьшился до $0,04 \pm 0,05 \times 10^3$ КОЕ, в группе сравнения – до $2,27 \pm 4,38 \times 10^3$ КОЕ. Индекс Пирсона составил 0,050. На 56, 70 и 112-е сутки *Staphylococcus epidermidis* в микрофлоре ран не обнаружен. Также было отмечено присутствие *Staphylococcus aureus*: в основной группе – $2,69 \pm 2,15 \times 10^5$ КОЕ, в группе сравнения – $2,97 \pm 4,48 \times 10^5$ КОЕ. На 21-е сутки *Staphylococcus aureus* в основной группе определялся в титре $0,42 \pm 1,95 \times 10^3$ КОЕ, в группе сравнения – $1,13 \pm 3,33 \times 10^3$ КОЕ. На 56, 70 и 112-е сутки *Staphylococcus aureus* в микрофлоре ран не высевался. *Escherichia coli* была найдена только у пациентов группы сравнения, ее титр составил $0,11 \pm 0,31 \times 10^5$ КОЕ на первичном амбулаторном приеме. На 21-е сутки *Escherichia coli* выявлена в титре $0,03 \pm 0,05 \times 10^3$ КОЕ. В последующие 56, 70 и 112-е сутки *Escherichia coli* не высевалась из ран пациентов обеих групп. Динамика изменения микрофлоры ран у пациентов исследуемых групп представлена в Таблице 18.

Таблица 18 – Динамика изменения микрофлоры ран у пациентов исследуемых групп

Время	Микрофлора КОЕ	n = 80	I гр. (n = 42)	II гр. (n = 38)	p
1-е сутки	Staph. Epidermidis, 10 ⁵	1,57±3,22	1,10±2,54	2,08±3,78	0,620
14-е сутки	Staph. Epidermidis, 10 ³	3,08±4,31	4,23±4,76	1,92±3,62	0,141
21-е сутки	Staph. Epidermidis, 10 ³	0,61±2,34	0,04±0,05	2,27±4,38	0,050
56-е сутки	Staph. Epidermidis	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00
70-е сутки	Staph. Epidermidis	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00
112-е сутки	Staph. Epidermidis	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00
1-е сутки	Staph. Aureus, 10 ⁵	2,83±4,29	2,69±2,15	2,97±4,48	0,532
14-е сутки	Staph. Aureus, 10 ³	3,08±4,71	2,31±4,38	3,85±5,06	0,405
21-е сутки	Staph. Aureus, 10 ³	0,60±2,35	0,42±1,95	1,13±3,33	0,912
56-е сутки	Staph. Aureus	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00
70-е сутки	Staph.aureus	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00
112-е сутки	Staph,aureus	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00
1-е сутки	Esh. Coli, 10 ⁵	0,05±0,22	0,00±0,00	0,11±0,31	0,009
14-е сутки	Esh, coli, 10 ³	0,55±2,29	0,00±0,00	2,31±4,39	0,002
21-е сутки	Esh. Coli, 10 ³	0,01±0,03	0,00±0,00	0,03±0,05	0,002
56-е сутки	Esh. Coli	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00
70-е сутки	Esh. Coli	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00
112-е сутки	Esh. coli	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00
1-е сутки	Enterococcus faecium, 10 ⁵	0,09±0,28	0,10±0,29	0,08±0,27	0,771
14-е сутки	Enterococcus faecium	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00
21-е сутки	Enterococcus faecium	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00
56-е сутки	Enterococcus faecium	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00
70-е сутки	Enterococcus faecium	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00
112-е сутки	Enterococcus faecium	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00

Присутствие *Escherichia coli* в ранах группы сравнения объясняется тем, что эти пациенты обращались за медицинской помощью после самолечения в домашних условиях. *Enterococcus faecium* определялся в ранах только при первичном обращении: в основной группе – $0,10 \pm 0,29 \times 10^5$ КОЕ, в группе сравнения – $0,08 \pm 0,27 \times 10^5$ КОЕ. В последующих посевах бактерия *Enterococcus faecium* не высевалась. Таким образом, после анализа микробиома ран у пациентов из основной и контрольной групп мы приходим к выводу, что к 21-м суткам наблюдается улучшение состояния как в основной, так и в контрольной группе, независимо от того, какой метод местного лечения применялся. Однако к 21-м суткам количество микроорганизмов в основной группе было меньше, чем в контрольной. К 56-м суткам раны в основной группе полностью очистились от бактерий, а на 70-е и 112-е сутки патогенная микрофлора в них не была обнаружена.

Клинический случай № 2. Пациентка Л., 68 лет обратилась на амбулаторное лечение с жалобами на часто рецидивирующую трофическую язву в области левой стопы (Рисунок 17). Из анамнеза: СД 2-го типа, диабетическая макроангиопатия, полинейропатия дистального типа. Гипертоническая болезнь. Варикозная болезнь СЕАР 5. ПТБ. Самостоятельное лечение, а также лечение по месту жительства в поликлинике стандартными средствами положительного эффекта не дали. Рецидив язвы в течение последних 6 месяцев.

Status locflis: На подошвенной области правой стопы язва в проекции плюснефалангового сустава 1-го пальца, язва неправильной формы с плотными фибринными наложениями и выраженным гиперкератозом вокруг наружного входа в язвенный дефект. Площадь наружного входа язвы $S = 2,5 \text{ см}^2$, среднее арифметическое глубины раны $D = 1,5 \text{ см}$, объем $V = 3,75 \text{ см}^3$, оценка по шкале ВJ = 45 баллов.



Рисунок 17 – Язва правой стопы. Первичный амбулаторный прием

В день обращения поставлен диагноз: сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая полинейропатия дистального типа. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Хроническая рана правой стопы, стадия Wagner III. Варикозная болезнь нижних конечностей СЕАР 5 степени. ПТБ. На первичном приеме проведены обследования: посев раны на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, цитологический отпечаток раны, УЗИ области раны, УЗДС артерий и вен, клинические анализы крови и мочи, рентгенография стопы.

По результатам анализов: УЗДС артерий – атеросклероз Менкеберга, УЗДС вен – варикозная трансформация подкожных вен голеней и бедер, клапанная недостаточность глубоких вен. УЗИ язвы: средняя глубина дефекта 1,5 см, нарушения целостности глубокого сгибателя 1-го пальца и суставной сумки 1-го плюсне-фалангового сустава. Цитограмма воспалительно-дегенеративная, выделен *Staphylococcus aureus* в титре 10^5 . Рентгенография стопы без деструктивных изменений.

Для коррекции коморбидного фона пациентка консультирована эндокринологом, сосудистым хирургом, терапевтом. Назначены «Амоксиклав» 1000×2 раза – 10 дней, «Вессел Дуэ Ф» 250×2 раза – 60 дней, «Флогэнзим» по 2 драже $\times 3$ раза – 60 дней, разгрузочная обувь, обработка язвы 10%-м раствором «Бетадина». На 8-е и 14-е сутки проведена микрохирургическая обработка раны, удаление гиперкератоза, наложена многоярусная повязка с антисептиками и

аутолитическими препаратами. перевязки выполнялись самостоятельно в домашних условиях после инструктажа. На 21-е сутки (Рисунок 18), цитограмма имела воспалительно-регенераторный характера, микрофлора представлена *Staphylococcus aureus* $\times 10^2$ КОЕ, использован клинический комплекс КС-МСК/ЗЛСК.



Рисунок 18 – Вид язвы на 21-е сутки от начала амбулаторного лечения

На амбулаторных приемах использовался метод многоярусных повязок, персонально модифицировалась повязка с КС-МСК/ЗЛСК и антисептическими растворами. В домашних условиях использовались аппликации с КС-МСК. Использование клинического комплекса в домашних условиях сопровождалось специально разработанной инструкцией (Приложение В) и дополнительными консультациями онлайн (Рисунки 19–21).



Рисунок 19 – Вид язвы на 56 сутки от начала амбулаторного лечения на фоне использования клинического комплекса КС-МСК/ЗЛСК



Рисунок 20 – Вид язвы на 70-е сутки от начала амбулаторного лечения



Рисунок 21 – Вид язвы на 112-е сутки от начала амбулаторного лечения.
Полная эпителизация диабетической язвы

При полной эпителизации раны образовался плотный рубец с выраженным гиперкератозом вокруг. Пациентка наблюдается в течение 2,5 года, контрольные посещения 1 раз в 3 месяца. За время наблюдения рецидивов не выявлено.

Клинический случай № 3. Пациентка К., 78 лет, направлена на амбулаторное лечение хронической раны в области правой стопы после оперативного лечения в сосудистом отделении стационара, где была выполнена интраоперационная ангиография с последующим поверхностно-малоберцовым аутовенозным шунтированием. В связи с некротическими изменениями в области

1-го пальца правой стопы при повторной госпитализации выполнена экзартикуляция 1-го пальца правой стопы с резекцией головки 1-й плюсневой кости. Диагноз: атеросклероз сосудов, генерализованная форма. Стеноз наружной подвздошной артерии 70%. Справа окклюзия дистальной порции поверхностной бедренной артерии, подколенной артерии, тibiоперонеального ствола, задней и передней большеберцовых артерий. Состояние после реконструктивных операций на артериальных сосудах нижних конечностей. Сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая полинейропатия дистального типа. Хроническая рана правой стопы стадия Wagner IV. Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения ФК 2. Гипертоническая болезнь 3-й степени, риск 4. Постоянная форма фибрилляции предсердий.

Status locflis. В области культи правой стопы, после экзартикуляции 1-го пальца, послеоперационная рана неправильной формы с рваными краями $S = 13,75 \text{ см}^2$, среднеарифметическая глубина $D = 1,9 \text{ см}$, оценка по шкале ВJ = 48 баллов (Рисунок 22).

УЗИ области хронической раны средняя глубина дефекта – 1,9 см, в окружающих мягких тканях признаки отека и повышенной васкуляризации, затеков, наличие гипэхогенных включений не выявлено. Тип цитограммы воспалительно-дегенеративный. При микробиологическом исследовании выделен *Staphylococcus aureus* 10^3 .

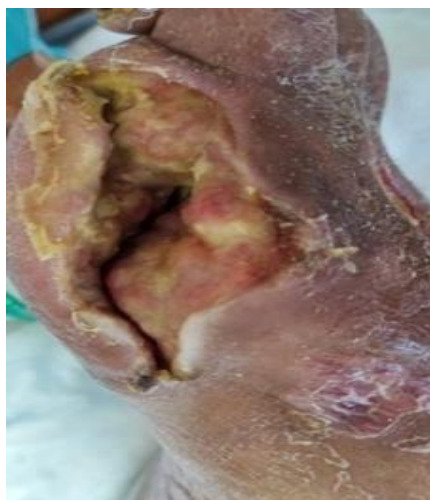


Рисунок 22 – Хроническая рана правой стопы.
Первичный амбулаторный прием

Рентгенография стопы соответствует объему выполненного оперативного вмешательства (Рисунок 23).



Рисунок 23 – Рентгенограмма правой стопы пациента К., 78 лет

Дополнительные исследования не назначались, так как пациент был выписан из стационара, где был полностью обследован. С целью коррекции коморбидного фона пациент консультирован врачами: эндокринологом и кардиологом. Назначен курс терапии для коррекции сахаро-снижающих препаратов, курс терапии для коррекции ИБС, продолжен курс антикоагулянтной терапии назначенной в стационаре, «Амоксиклав» 1000 × 2 раза – 10 дней, «Вессел Дуэ Ф» 250 × 2 раза в день – 60 дней, «Дузофарм» 100 мг × 3 раза в день – 60 дней. Разгрузочная обувь. Обработка раны 10%-м раствором «Бетадина».

На 8-е и 14-е сутки была проведена микрохирургическая обработка раны с последующим использованием индивидуальной многоярусной повязки, компонентами которой были препараты антисептического и аутолитического действия. В интервалах между амбулаторными приемами, в домашних условиях, продолжали использовать аутолитические препараты в виде аппликаций в соответствии с индивидуальным планом лечения и инструкциями врача онлайн. На 21 сутки при цитограмме воспалительно-регенераторного характера и микрофлоре

раны, представленной *Staphylococcus aureus* $\times 10^2$ КОЕ, в индивидуально модифицированной повязке был использован клинический комплекс КС-МСК/ЗЛСК в сочетании с антисептическими препаратами. В интервалах между амбулаторными приемами КС-МСК использовалась в домашних условиях в виде аппликаций согласно специально разработанной инструкции (Приложение В), а также дополнялась консультациями врача онлайн (Рисунки 24, 25).



Рисунок 24 – Вид хронической раны на 70-е сутки от начала амбулаторного лечения



Рисунок 25 – Вид хронической раны на 112-е сутки от начала амбулаторного лечения

На момент эпителизации рубец втянут без явлений экспансии. В связи с утратой одной из опорных точек в области стопы пациенту рекомендована специализированная ортопедическая обувь. Контрольные осмотры 1 раз в 3 месяца. За весь период наблюдения 12 месяцев рецидивов не отмечено.

Таким образом, результаты комплексного лечения ХР при СДС, полученные в ближайшее время, свидетельствуют о высокой эффективности применения стационарзамещающих технологий в амбулаторных условиях.

ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

5.1. Оценка отдаленных результатов лечения через 1, 3, 12 месяцев

Оценка отдаленных результатов лечения нами проводилась на 1, 3, и 12 месяцы. Контрольными были сроки от момента завершения эпителизации и созревания раны. Результаты лечения были проанализированы у 72 пациентов: 40 пациентов основной группы (I) и 32 пациента группы сравнения (II). Два пациента основной группы (I) и два пациента группы сравнения (II) выбыли из исследования на начальных этапах в связи с неприверженностью к лечению [39], кроме того, в группе сравнения (II) одному пациенту произведена ампутация нижней конечности в связи с неэффективностью лечения, одному пациенту выполнена аутодермопластика в связи с отсутствием эффекта от консервативного лечения, у двух больных отмечены рецидивы заболевания через две недели после эпителизации раны.

Для оценки качества образовавшейся ткани на месте хронической раны была использована шкала POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale), в которую входили результаты опросника пациента и результаты оценки образовавшейся ткани врачом [98]. Оценку качества жизни проводили с использованием русскоязычной версии опросника SF-36 [56].

5.2. Оценка качества сформированных рубцов

Оценка качества сформировавшихся рубцов осуществлялась как врачом, так и пациентом. Пациент оценивал качество рубца по предложенной анкете POSAS, врач по протоколу осмотра, куда также входила шкала POSAS [98] (Приложение Б).

В отдаленном периоде исследуемая группа составляла 72 пациента, так как два пациента основной группы (I, $n = 42$) выбыли из исследования в связи с

неприверженностью к лечению; шесть пациентов группы сравнения (II, $n = 38$) были из исследования в связи с неэффективностью лечения.

Анкета пациента включала не только визуальную оценку рубца, но и его жалобы по отношению к ощущениям в области рубца, которые включали наличие или отсутствие дискомфорта в области рубца, болезненности, зуда. Пациентом оценивалось внешнее состояние рубца: отсутствие отличия или отличие от нормальных кожных покровов, оценка цвета, плотности, толщины и рельефа поверхности рубца. Производилась оценка в баллах от 1 (нормальные кожные покровы) до 10 (максимальное отличие от нормального кожного покрова). Чем выше был балл, тем хуже состояние рубца (Таблица 19). Сумма полученных баллов не учитывалась вместе с суммой баллов, полученных врачом.

Таблица 19 – Оценка качества рубца пациентом в отдаленном периоде по шкале POSAS

Время	Исследуемые пациенты ($n = 72$)		Р
	Основная группа ($n = 40$)	Группа сравнения ($n = 32$)	
	Баллы	Баллы	
Сразу после эпителизации раны	8,0	$9,23 \pm 0,73$	0,144
Через 1 месяц	$7,60 \pm 0,89$	$10,18 \pm 1,78$	0,017
Через 3 месяца	$6,43 \pm 0,85$	$12,29 \pm 0,76$	0,001
Через 12 месяцев	$6,00 \pm 0,00$	$13,00 \pm 1,41$	0,001

Сразу после эпителизации тканевого дефекта в области хронической раны в основной группе (I) по оценке пациента качество рубца равнялось 8 баллам, а в группе сравнения (II) – $9,23 \pm 0,73$ баллам.

Через 1, 3 и 12 месяцев показатели качества рубца, оцениваемых пациентами, были гораздо выше в основной группе (I) и составляли через 1 месяц после эпителизации $7,60 \pm 0,89$ баллов, а в группе сравнения (II) – $10,18 \pm 1,78$ баллов. Индекс Пирсона составил 0,017. Через 3 месяца в основной группе (I) качество

сформированных рубцов оценено в $6,43 \pm 0,85$ балла, а в группе сравнения (II) – $12,29 \pm 0,76$ балла. Индекс Пирсона – 0,001. Через 12 месяцев в основной группе (I) качество сформированных рубцов было определено в 6 баллов, а в группе сравнения (II) – $13,00 \pm 1,41$ баллов. Индекс Пирсона – 0,001. Жалобы на дискомфорт в области рубца, болезненность, зуд, пациенты, относящиеся к основной группе (I), не предъявляли за весь период наблюдения, в тоже время пациенты группы сравнения (II) эти жалобы отмечали в 11 (34,4%) случаях. Кроме того, у 18 (57,6%) пациентов группы сравнения (II) отмечали покраснение и растрескивание в области образовавшихся рубцов, в то время как в основной группе (I) такие изменения были отмечены лишь у 2 (5%) пациентов. В течение динамического наблюдения 12 месяцев отмечалось прогрессивное улучшение качества рубца в основной группе (I) исследуемых больных по сравнению с пациентами группы сравнения (II). Динамика изменений рубца по оценке пациента представлена на Рисунке 26.

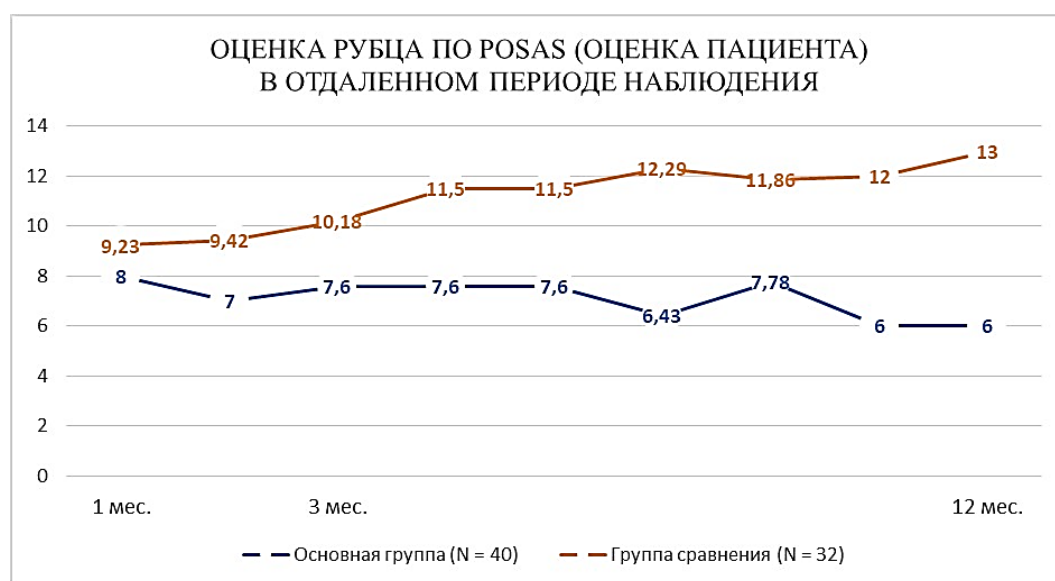


Рисунок 26 – Динамика изменения состояния рубца в области эпителизированной раны через 1, 3, 12 месяцев после окончания лечения по оценке пациента

При оценке качества рубца врачом руководствовались протоколом повторного осмотра (Приложение Б), куда вошла шкала POSAS [98]. Рубец оценивался по параметрам, включенным в шкалу, при этом васкуляризация и

толщина рубца оценивались не только визуально, но и с использованием УЗИ. Пигментация, рельеф поверхности, эластичность, плотность рубца оценивались визуально, используя шкалу POSAS [49; 131; 149], при визуальной оценке рубца, которая могла иметь цвет нормальный, розовый, красный, багровый, смешанный; степень пигментации: гипопигментация, гиперпигментация, смешанная форма окраски; толщину рубца – толще или тоньше окружающих кожных покровов; рельеф поверхности рубца – выше, ниже окружающих кожных покровов, смешанную форму; эластичность рубца – мягкий, твердый, смешанный; плотность рубца относительно исходной раны: экспансия, контрактура, смешанная плотность. Так же производили оценку качества рубца в баллах от 1 (напоминает нормальный кожный покров) до 10 (максимальное отличие от нормального кожного покрова). Окончательным результатом считалась сумма баллов по параметрам шкалы POSAS, чем выше балл, тем хуже качество рубца (Таблица 20).

Таблица 20 – Оценка качества рубца врачом в отдаленном периоде по шкале POSAS

Время	Исследуемые пациенты (n = 72)		Р
	Основная группа (n = 40)	Основная группа (n = 40)	
	Баллы	Баллы	
Сразу после эпителизации раны	12,0	11,46±1,85	0,591
Через 1 месяц	10,20±2,05	11,00±1,10	0,515
Через 3 месяца	7,79±1,37	11,29±0,49	0,001
Через 12 месяцев	7,00±0,00	11,5±0,71	0,001

По оценке врача по завершении процесса эпителизации состояние рубцов было равноценно как в основной группе (I) 12,0 баллов, так и в группе сравнения (II) 11,46±1,85 баллов. Через 1 месяц, после окончания процесса эпителизации, состояние рубцов также оставалось равноценным: в основной группе (I) 10,20±2,05 баллов, в группе сравнения (II) – 11,00±1,10 баллов.

Статистически значимые отличия в состоянии рубцов появились через 3 месяца после окончания эпителизации тканевых дефектов. В основной группе (I) сумма баллов была $7,79 \pm 1,37$, а в группе сравнения (II) $11,29 \pm 0,49$ баллов (индекс Пирсона составил 0,001). Основные отличия сформированных рубцов наблюдались в их васкуляризации и эластичности. В основной группе (I) у 40 (100%) пациентов рубец был розовой окраски, а у 29 (72,5%) пациентов оценивался в 3–4 балла, у 11 (27,5%) составлял 5–6 баллов. В группе сравнения (II) только у 7 (21,9%) пациентов был отмечен рубец розовой окраски и оценивался в 7–10 баллов, у 25 (78,1%) больных васкуляризация рубца носила смешанный характер, оценка ее степени составила 6–9 баллов.

Эластичность рубца. В основной группе (I) у 38 (95%) пациентов рубец был мягким и оценивался в 2–3 балла, у 2 (5%) больных рубец носил смешанный характер, и оценка составила 5 баллов. В группе сравнения (II) только у 7 (21,9%) пациентов рубец был мягким и оценивался в 4–5 баллов, а у 25 (78,1%) больных эластичность рубца носила смешанный характер, и ее оценка составила 5–6 баллов.

Через 12 месяцев после эпителизации тканевых дефектов и полной стабилизации вновь образованных тканей соотношение баллов в оценке рубцовых изменений изменились в сторону основной группы исследуемых пациентов и составили 7 баллов в основной группе (I) и $11,5 \pm 0,71$ баллов в группе сравнения (II), индекс Пирсона был равен 0,001. Основными отличиями рубцов в исследуемых группах являлись их васкуляризация и эластичность.

Так, в основной группе (I) у 38 (95%) пациентов васкуляризация рубцов оценивалась в 3 балла, сами рубцы были нормальной окраски, а у 2 (5%) больных смешанной окраски с оценкой в 4 балла. В группе сравнения (II) только у 7 (21,9%) пациентов рубец был нормальной окраски и оценивался в 7 баллов, у 25 (78,1%) больных васкуляризация рубца носила смешанный характер, а оценка их качества составила 6 баллов.

Кроме того, в группе сравнения (II) у 16 (50%) пациентов в области рубцов отмечалась выраженная гиперпигментация. В основной группе (I) гиперпигментации не наблюдалось, рельеф восстановленных тканей совпадал

полностью с поверхностью окружающей кожей у 38 (95%) пациентов, у 2 (5%) – отмечались в области рубца фрагменты возвышения до 2 мм над уровнем окружающих тканей. В группе сравнения (II) у 11 (34,4%) пациентов рубец возвышался над уровнем окружающей кожи в среднем на 2,5 мм, у 8 (25%) пациентов был втянутым, а у 13 (40,6%) имел возвышения над уровнем окружающей кожи и носили смешанный характер.

УЗИ позволяет объективно оценить объем рубцовых изменений и глубину распространения процесса в пределах здоровых тканей. При выполнении УЗИ области рубца на месте восстановленных тканей определялась гиперэхогенная звездчатая структура. Динамический тест, выполняемый во время УЗИ, в 1 и 3 месяце наблюдения был неэффективным, а через 12 месяцев – слабоположительным в основной группе (I) исследуемых пациентов (Рисунки 27, 28). В группе сравнения (II) динамический тест оказался неэффективным за весь период наблюдения (1, 3, 12 месяцев).



Рисунок 27 – Пациент В., 69 лет. Ультразвуковое изображение рубца после эпителизации хронической раны при СДС левой стопы. Контрольный осмотр через 12 месяцев после эпителизации раны. Динамический тест слабоположительный

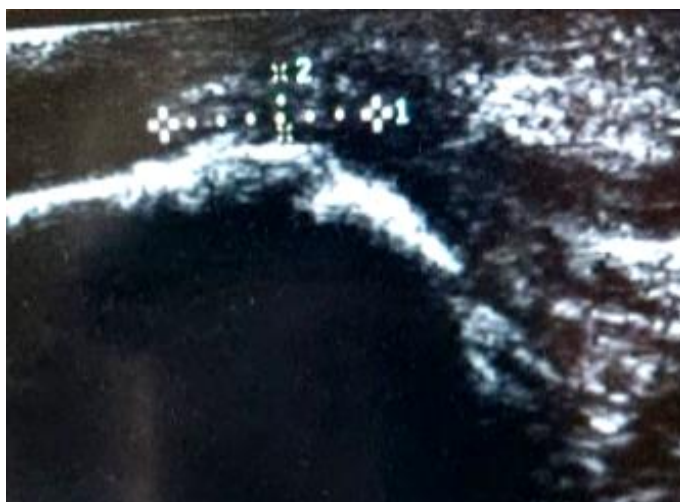


Рисунок 28 – Пациент К., 67 лет. Ультразвуковое изображение рубца эпителизированной хронической раны левой стопы. Контрольный осмотр через 12 месяцев после эпителизации раны. Фиброзно измененная подкожная сумка (восстановленная в процессе лечения) в области внутренней лодыжки левого голеностопного сустава

Экспансии рубцовой ткани, преобразования рубцов в гипертрофический и келоидный тип в обеих исследуемых группах не отмечалось. Динамика изменений рубца по оценке врача представлена на Рисунке 29.

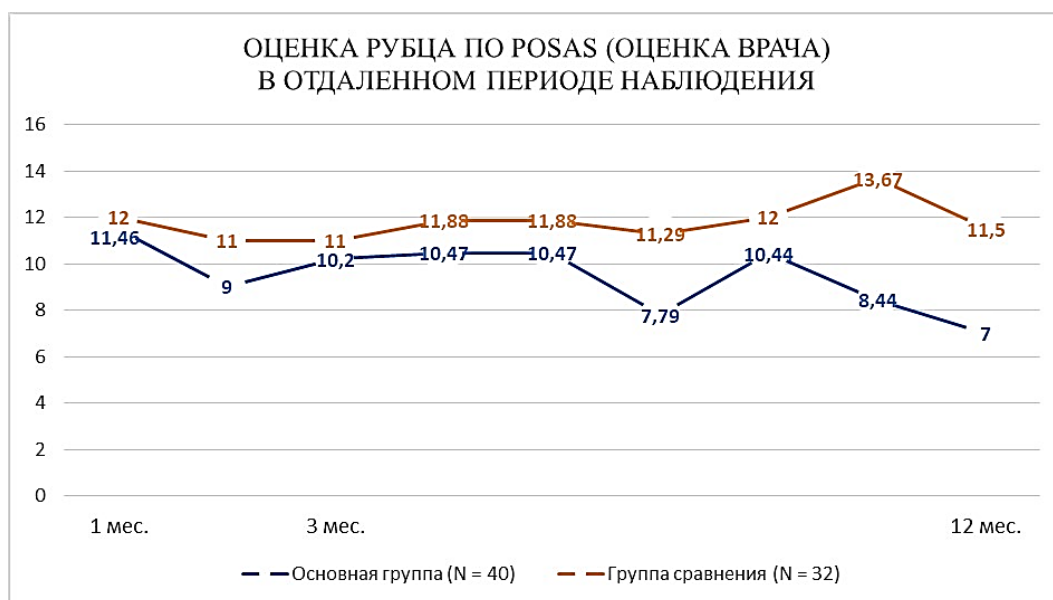


Рисунок 29 – Динамика изменений рубца по оценке врача в области эпителизированной раны через 1, 3, 12 месяцев после окончания лечения

Таким образом, на основании анализа представленных данных исследования рубцов через 1, 3 и 12 месяцев после окончательной эпителизации тканевых дефектов в области хронических ран при СДС с использованием стационарзамещающих технологий отмечается более высокое качество вновь образованных тканей, чем при использовании стандартных методов лечения.

5.3. Оценка качества жизни пациентов

Результаты лечения проанализированы у 72 больных: 40 пациентов основной группы (I) и 32 пациентов группы сравнения (II). Был использован опросник SF-36 [80] в русскоязычной версии (Таблица 21). При оценке качества жизни пациентов использовались следующие шкалы опросника: Физическое функционирование (PF); Ролевое (физическое) функционирование (RP); Общее здоровье (GH); Жизнеспособность (VT); Социальное функционирование (SF); Эмоциональное функционирование (RE); Психологическое здоровье (MH) [80].

Таблица 21 – Сравнительная оценка качества жизни пациентов через 12 месяцев после эпителизации хронических ран на фоне СДС

Шкалы	Исследуемые пациенты (n = 72)				Р До	Р После
	Основная группа (n = 40)		Группа сравнения (n = 32)			
	До	После	До	После		
PF	30,97±13,12	53,34±16,07	27,44±23,30	27,82±24,24	0,090	0.001
RP	29,74±30,83	44,73±35,43	20,00±21,67	16,66±23,87	0,050	0.001
BP	68,00±19,0	89,73±14,52	59,00±16,55	52,12±15,07	0,050	0.001
GH	28,03±7,79	36,00±4,56	27,49±5,56	28,23±2,64	0,800	0.001
RE	30,45±23,52	51,75±22,85	20,13±23,52	11,11±15,91	0,070	0.001
MH	43,21±13,62	45,92±2,81	35,26±11,85	17,94±15,46	0,100	0.001
SF	62,50±17,01	77,30±15,33	45,13±19,91	47,43±20,71	0,060	0.001
VT	40,00±9,07	45,92±2,81	22,08±15,71	17,94±15,46	0,050	0.001

Сравнительная характеристика качества жизни пациентов исследуемых групп показала, что пациенты основной группы вели более активный физический и социальный образ жизни.

Физическое функционирование (PF) тесно связано с состоянием психического здоровья и в основной группе (I) пациентов до лечения составило $30,97 \pm 13,12$ баллов, а в группе сравнения (II) $27,82 \pm 24,24$ баллов. Индекс Пирсона был статистически не значимый 0,090

Через 12 месяцев после окончания лечения в основной группе (I) $53,34 \pm 16,07$ баллов, в группе сравнения (II) $27,82 \pm 24,24$ баллов. Индекс Пирсона 0,001. Из полученных данных видно, что показатель PF в основной группе значительно повысился, а в группе сравнения существенных изменений не произошло.

Психическое здоровье (MH) пациентов основной группы (I) перед началом лечения $43,21 \pm 13,62$ баллов, в группе сравнения (II) $35,26 \pm 11,85$ баллов, а через 12 месяцев после окончания лечения MH в основной группе (I) $45,92 \pm 2,81$ баллов, а в группе сравнения (II) $17,94 \pm 15,46$ баллов. Индекс Пирсона составил 0,001.

Как следствие, отмечается повышение жизненной активности (VT) пациентов, основной группы (I) – $45,92 \pm 2,81$ баллов через 12 месяцев после окончания лечения, когда до лечения VT составлял $40,00 \pm 9,07$ баллов. В группе сравнения (II) показатель VT мало изменился: до лечения $22,08 \pm 15,71$ баллов, а после лечения – $17,94 \pm 15,46$ баллов. После лечения пациенты основной группы (I) оказались более социализированы (SF) по окончании лечения $77,30 \pm 15,33$ баллов по сравнению с больными группы сравнения (II) $47,43 \pm 20,71$ баллов. Индекс Пирсона 0,001.

Во всех приведенных шкалах (Таблица 21) отмечается высокая статистическая достоверность полученных данных исследуемых групп, индекс Пирсона равен 0,001. Сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов, по представленным параметрам представлена на Рисунках 30–32.

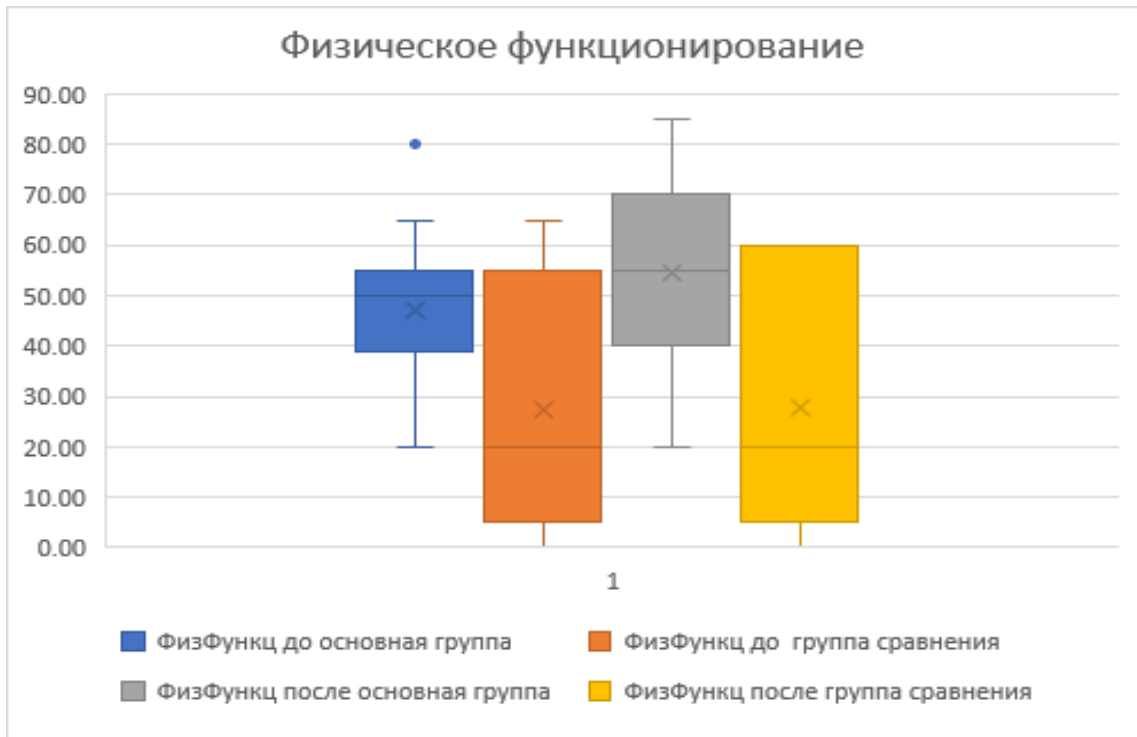


Рисунок 30 – Сравнительные диаграммы физического функционирования (PF) исследуемых групп перед началом лечения и через 12 месяцев после полной эпителизации раны

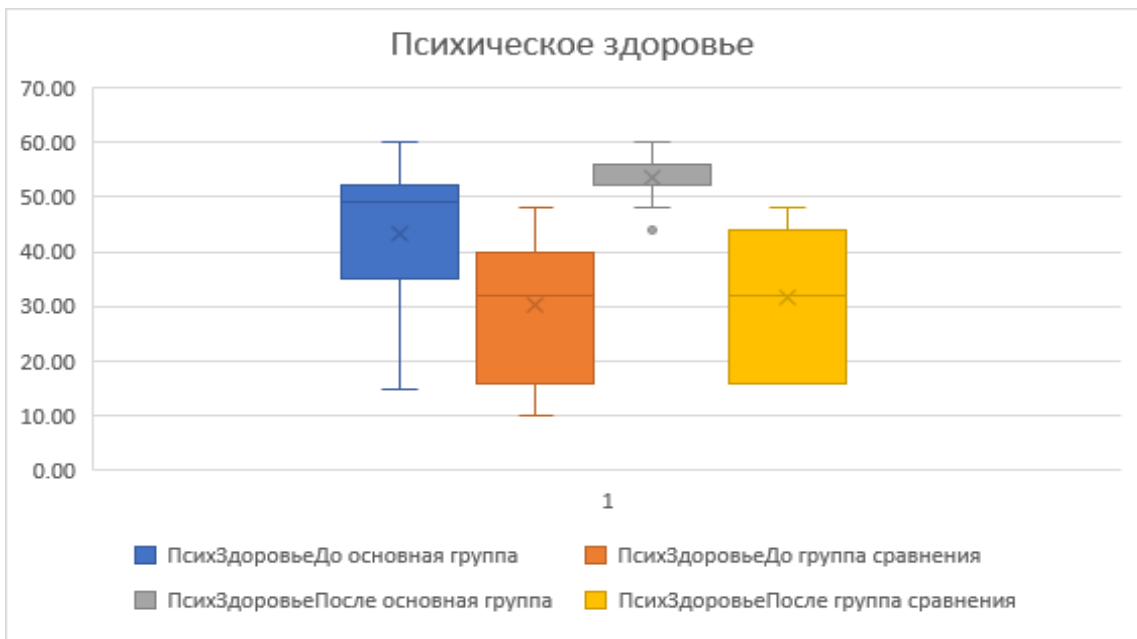


Рисунок 31 – Сравнительные диаграммы психического здоровья (МН) исследуемых групп перед началом лечения и через 12 месяцев после полной эпителизации раны

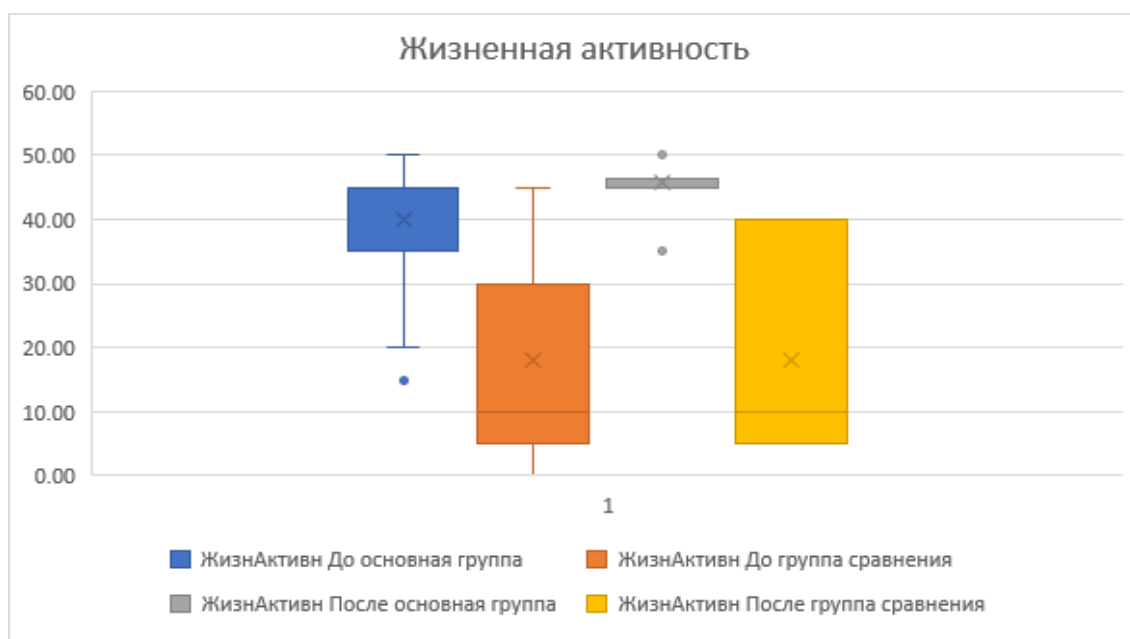


Рисунок 32 – Сравнительные диаграммы жизненной активности (VT) пациентов, исследуемых групп, перед началом лечения и через 12 месяцев после полной эпителизации раны

Превалирование психического здоровья (МН) и жизненной активности (VT) в основной группе (I) больных по сравнению с группой сравнения (II) закономерно привело к более высокому уровню ролевого функционирования, обусловленное физическим состоянием (RP).

В основной группе (I) пациентов уровень ролевого функционирования RP вырос до $44,73 \pm 35,43$ баллов, до лечения он составлял $29,74 \pm 30,83$ баллов, а в группе сравнения (II) понизился до $16,66 \pm 23,87$ баллов, в начале лечения он составлял $20,00 \pm 21,67$ баллов. Очевидно, это связано с рецидивами ран и отсутствием мотивации к выполнению пациентами стандартных рекомендаций. Индекс Пирсона достоверен как перед началом лечения 0,050, так и по его окончанию – 0,001. Вместе с тем резко вырос показатель, связанный с уровнем ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием пациентов основной группы и составил $51,75 \pm 22,85$ баллов, а до лечения $30,45 \pm 23,52$, в то время как в группе сравнения показатель понизился $20,13 \pm 23,52$ баллов до лечения и $11,11 \pm 15,91$ баллов после лечения. Индекс Пирсона 0,001, что демонстрирует Рисунок 33.

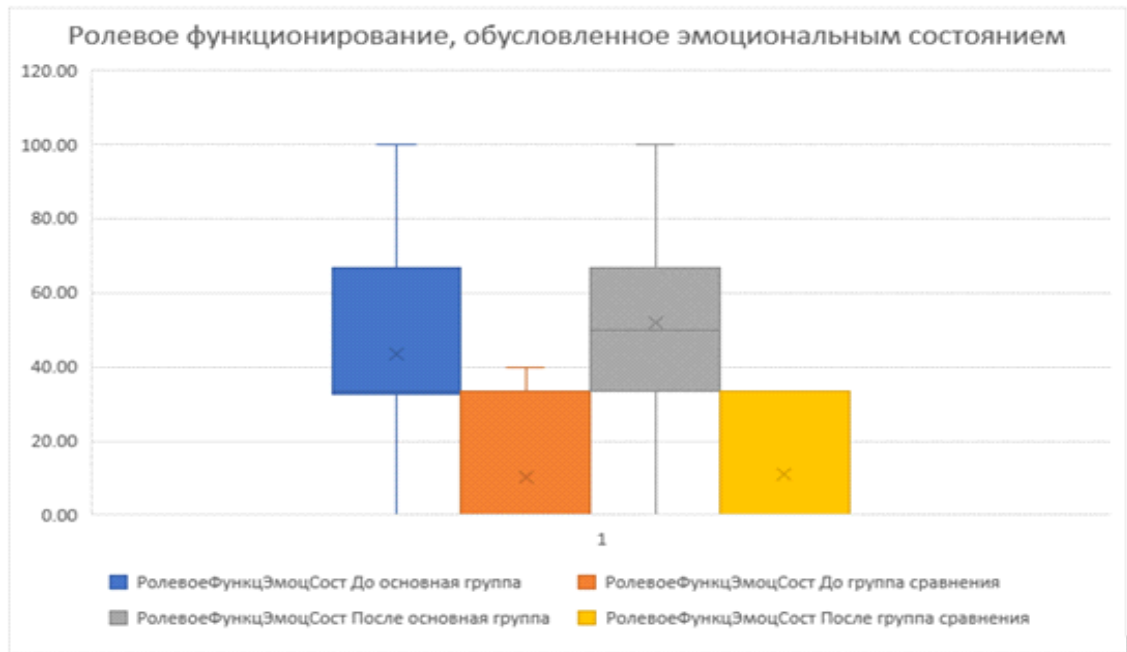


Рисунок 33 – Сравнительные диаграммы уровня ролевого функционирования (RE) пациентов исследуемых групп перед началом лечения и через 12 месяцев после полной эпителизации раны

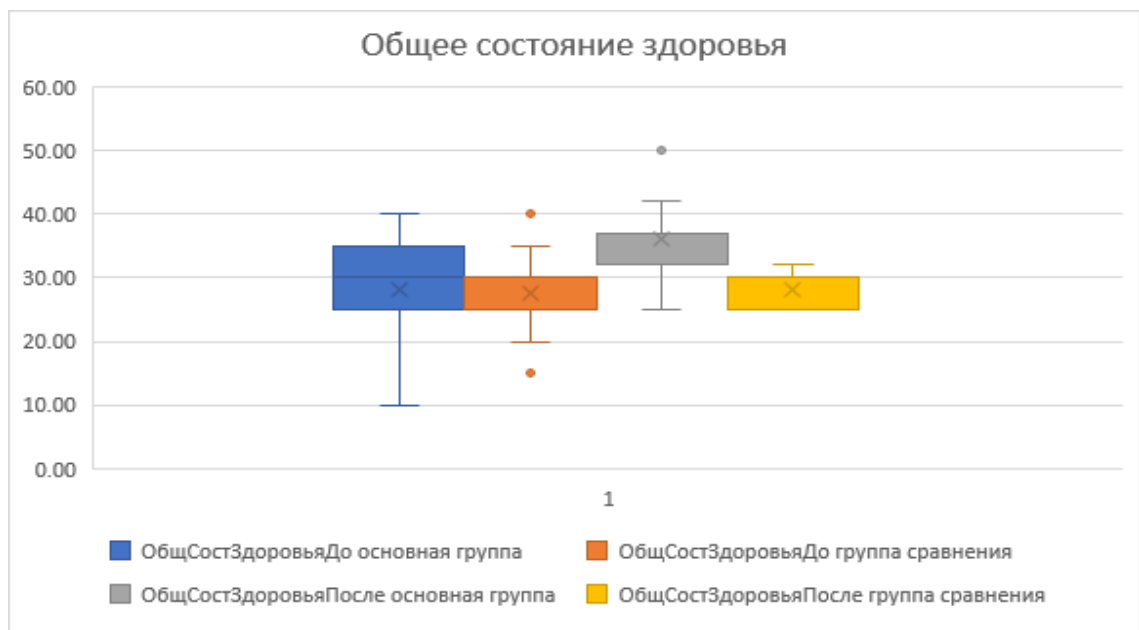


Рисунок 34 – Сравнительные диаграммы уровня общего состояния здоровья (GH) пациентов исследуемых групп перед началом лечения и через 12 месяцев после полной эпителизации раны

Таким образом, у больных основной группы (I), в лечении которых использовали инновационные стационарзамещающие технологии, отмечено более

высокое качество жизни в отдаленном периоде по сравнению с пациентами группы сравнения (II).

Клинический случай № 4. Пациентка А., 71 год, направлена на амбулаторное лечение локальной гангрены в области 1-го и 4-го пальцев левой стопы после реконструктивной операции на артериальных сосудах нижних конечностей. Трофические нарушения в области левой стопы с 2022 г., при обращении по месту жительства к сосудистому хирургу значимых сосудистых нарушений не выявлено. Состояние пациентки резко ухудшилось в августе 2023 г., поступила в сосудистое отделение ФГБУ ФНКЦ ФМБА, где повторно была обследована и установлен клинический диагноз основной: атеросклероз периферических сосудов нижних конечностей. Мультифокальный атеросклероз. Окклюзия поверхностной бедренной артерий справа, окклюзия малой берцовой артерии с обеих сторон, устья задней большеберцовой артерии справа. Диффузное поражение артерий голени слева. Критическая ишемия левой нижней конечности, локальная гангрена 1-го пальца (Wagner IV) и 4-го пальца (Wagner III) левой стопы. Сопутствующий: гипертоническая болезнь 2 ст. Сахарный диабет 2-го типа, диабетическая полинейропатия сенсомоторная выраженная. Синдром диабетической стопы, нейротрофическая форма.

В сентябре 2023 г. выполнена операция стентирование поверхностной бедренной артерии стентом Innova 6 × 120 мм, баллонная ангиопластика устья ПББА слева. На фоне оперативного лечения кровообращение в области нижних конечностей компенсировано. Болевой синдром умеренно выражен. Консервативное лечение в послеоперационном периоде: «Тромбо АСС» 100 мг в сутки, «Ривароксабан» 20 мг в сутки длительно, «Рабепразол» 20 мг в сутки длительно, постоянно принимает «Метформин» 1000 мг в сутки. Наблюдение и лечение у эндокринолога, нефролога, кардиолога, хирурга. В послеоперационном периоде трофические нарушения в области 1-го и 4-го пальцев левой стопы сохранялись в течение 2,5 месяцев без положительной динамики.

На первичном амбулаторном приеме произведен осмотр и клиническая диагностика области трофических нарушений в области 1-го и 4-го пальцев, а также состояние окружающих тканей левой стопы, общая площадь некротических изменений составила 7,5 см² (Рисунок 35).



Рисунок 35 – Внешний вид 1-го и 4-го пальцев левой стопы перед началом лечения

Обследование и поэтапное лечение пациентки проведено в соответствии с алгоритмами представленными в главе 3 (Совершенствование подхода к лечению пациентов с хроническими ранами при синдроме диабетической стопы в амбулаторных условиях) (Рисунки 36, 37).



Рисунок 36 – Внешний вид 1-го и 4-го пальцев левой стопы через 4 месяца



Рисунок 37 – Внешний вид 1-го и 4-го пальцев левой стопы через 6 месяцев после полной эпителизации хронических ран 1-го пальца (Wagner IV) и 4-го пальца (Wagner III)

Полная эпителизация раневых дефектов наступила через 6 месяцев после первичного обращения на амбулаторный прием. При оценке рубцов пациенткой в соответствии с анкетой POSAS через 1 месяц оценка составляла 8 баллов, через 3 месяца – 7 баллов, через 12 месяцев – 6 баллов. При оценке рубца врачом в соответствии с протоколом и шкалой POSAS сразу после эпителизации хронических ран рубцовые ткани оценивались в 12 баллов, через 1 месяц – в 11 баллов, через 3 месяца – в 9 баллов, через 12 месяцев после эпителизации – в 7 баллов. За все время наблюдения жалобы на дискомфорт в области рубцов, болезненность и зуд отсутствовали. В рамках оценки качества жизни пациентки через 12 месяцев после эпителизации хронических ран при СДС по данным опросника FS-36 отмечено значительное повышение показателей ролевого (физического) функционирования – на 25%, эмоционального функционирования и психологического здоровья – на 30%.

Таким образом, предложенный подход совершенствования лечения хронически ран при СДС в амбулаторных условиях с использованием стационарзамещающих технологий показал достоверное увеличение скорости и улучшение качества заживления, предотвращение рецидивов открытия раневых дефектов в месте заживления, а также значительно повысил качество жизни исследуемых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени в амбулаторной практике местного лечения хронических ран стоп при СДС в Российской Федерации пока нет официально зарегистрированных стационарзамещающих технологий лечения. Кроме того, отсутствует единая оценка качества вновь образованной ткани на месте раневого дефекта. Следует отметить, что хронические раны в области стоп при СДС являются наиболее частым осложнением СД, а вероятность их возникновения у больных с СД в течение жизни достигает 25%. До 70% всех ампутаций нижних конечностей выполняется у пациентов с СД. У 85% больных с ампутированной конечностью до операции имеются длительно незаживающие хронические раны [16; 24; 89; 100; 104; 109; 126].

Наличие хронической раны на стопе снижает качество жизни больных, увеличивает риск гнойных и септических осложнений, требует длительного консервативного лечения и наблюдения [3; 8; 61; 115; 120]. В связи с этим ведется активный поиск стационарзамещающих технологий, оптимальных перевязочных материалов и раневых покрытий для пациентов с СДС, которые были бы эффективны и просты в применении в амбулаторных условиях не только врачом, но и самим пациентом.

В последнее время для ускорения заживления различных типов ран, в том числе хронических ран в области стоп при СДС, используют раневые покрытия [64; 73; 76; 138], кожные трансплантаты, клеточную и генную терапию, доставку факторов роста и т.д. Современные разработки в области передовых технологий ухода за ранами включают нанотерапию, терапию стволовыми клетками, биоинженерные кожные трансплантаты с акцентом на регенерацию кожи с минимальными побочными эффектами [3; 8; 14; 24; 26; 35; 41; 51; 75; 85; 63; 128; 129; 135]. Однако приведенные выше методы, как правило, используются в условиях стационара, в то время как амбулаторное звено часто не располагает и не владеет современными и эффективными методами лечения хронических ран при СДС в условиях поликлиник [18; 24]. В литературе мало внимания уделено

стационарзамещающим технологиям лечения хронических ран при СДС. В основном лечение таких ран опирается на руководства, изложенные в практическом руководстве «Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации» [18; 138]. При наличии удовлетворительных отдаленных результатов основными недостатками рекомендуемых методов являются частые рецидивы хронических ран, малая вероятность закрытия обширных послеоперационных ран в области стоп после малых ампутаций.

Одним из современных средств биомедицинских технологий, используемых в лечении хронических ран, является кондиционированная клеточная среда (КС-МСК), основной терапевтический эффект которой обусловлен паракринным действием. Содержащиеся в КС-МСК экзосомы переносят функциональные молекулы (ростовые факторы, цитокины, микроРНК и т. д.) к клеткам-мишеням, тем самым влияя на биологические процессы реципиентных клеток кожи (миграцию, пролиферацию), а также секрецию компонентов внеклеточного матрикса (например, коллагена) [116; 124; 129; 130; 134; 135; 143]. На сегодняшний день нет данных по клиническому использованию КС-МСК в лечении хронических ран при СДС в амбулаторных условиях. Бесклеточные препараты на основе КС-МСК имеют ряд преимуществ по сравнению со стандартной терапией МСК, их легко производить, упаковывать и транспортировать, а главное – они не несут никаких рисков и побочных эффектов, связанных с введением клеток [25]. Важным преимуществом КС-МСК перед другими клеточными технологиями (живой кожный эквивалент, аллофибробласты, суспензии донорских лейкоцитов в ране и т.д.) является возможность ее использования в амбулаторных условиях [38; 39; 47].

Целью исследования была разработка комплекса научно-обоснованных стационарзамещающих технологий для лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы.

В исследовании были использованы результаты обследований и лечения 80 пациентов с хроническими ранами на фоне СДС за период с 2019 по 2023 гг. Все пациенты находились на амбулаторном лечении хирургического отделения

Консультативно-диагностического центра (КДЦ) ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства г. Москвы. Возраст пациентов составил от 60 до 79 лет, из них 40 мужчин (50%) и 40 (50%) женщин. Все пациенты 80 (100%), участвовавшие в исследовании, были с хроническими ранами в области стоп на фоне СДС. В исследование включали пациентов, которые давали согласие на участие в данном исследовании и имели возможность наблюдаться как во время очных консультаций, так и консультаций онлайн. Все пациенты были разделены на 2 группы: основную группу (I) – 42 пациента, которым проводилось четырехэтапное лечение, включающее стационарзамещающие технологии: микрохирургическая обработка хронических ран (патент RU 2582752 С1. Способ микрохирургической обработки длительно незаживающих хронических ран, 2016 г.); метод многоярусных повязок (патент RU 2575780 С1. Способ микрохирургической обработки длительно незаживающих хронических ран с использованием многоярусных повязок ран, 2016 г.) [39]; клинический биологический комплекс КС-МСК/ЗЛСК [36; 37; 38; 39]; группу сравнения (II) – 38 пациентов, которые получали стандартное лечение в соответствии с руководством [18].

Диагноз «хроническая рана при СДС» ставили на основании жалоб пациента, анамнеза, данных осмотра соответственно протоколу (Приложение А) и результатов клинико-лабораторных исследований, кроме того, тщательно изучались выписные эпикризы после проведенного стационарного лечения.

При обращении на амбулаторное лечение с 1 по 7-е сутки пациенты обеих исследуемых групп проходили подготовительный этап перед началом лечения, который состоял из обследований, необходимых для проведения курса лечения, повязок с 10%-м раствором «Бетадина» и назначением разгрузочной обуви. Учитывая особенности используемых методов лечения и физиологический клеточный цикл, контрольными вехами были выбраны 14, 21, 56, 70, 112-е сутки как для основной группы (I) – 42 пациента, так и для группы сравнения (II) – 38 пациентов. Для оценки качества образовавшихся тканей и качества жизни

пациентов использовались комбинации анкет и шкалы POSAS (Приложение Б), а также УЗИ рубцов в области эпителизованных ран, качество жизни пациентов оценивалось при помощи опросника SF-36, контрольными точками были выбраны 1, 3, 12 месяцы от момента завершения эпителизации и созревания рубцовой ткани. При регионарном лечении хронических ран у пациентов основной группы (I) использовались стационарзамещающие технологии, которые позволяли таргетно воздействовать на все фазы хронического раневого процесса. Лечение состояло из четырех этапов. Первые два этапа являлись подготовительными перед использованием клинического биологического комплекса КС-МСК/ЗЛСК, выполняя роль хирургического и аутолитического дебридмента, тем самым создавая платформу и наиболее благоприятную среду для наращивания новой клеточной массы [36; 38; 39].

Первый этап состоял из микрохирургической обработки раневой поверхности и метода многоярусных повязок с использованием антисептических и аутолитических препаратов продолжительностью до 21-х суток, состояние раны подтверждалось цитограммой в которой отсутствовали дегенеративно-воспалительные явления, а сама цитограмма в основном была представлена ВР и РВ типами. На втором этапе с 21-х по 56-е сутки в основном использовался метод многоярусных повязок с использованием антисептических и аутолитических препаратов, повидон-йод в виде 10%-го раствора «Бетадина» и коллагенов. Динамика изменений различных типов цитограмм, у пациентов исследуемых групп, подробно представлена в главе 4.

Второй этап. Методом микрохирургической обработки [36] достигается индивидуальное таргетное воздействие на каждый квадратный сантиметр раневой поверхности, что позволяет более эффективно управлять фазами раневого процесса и избежать развития аберрантного варианта их течения. Это подтверждается результатами, полученными в процессе использования стационарзамещающих технологий. Показательными являются 56-е сутки от начала лечения в амбулаторных условиях. Площадь ран в основной группе (I) на 56-е сутки была $5,64 \pm 9,63 \text{ см}^2$, в группе сравнения (II) – $7,65 \pm 11,56 \text{ см}^2$; состояние

ран по шкале Bates Jensen (BJ) [59] основной группы (I) составило $19,10 \pm 7,55$ баллов, а в группе сравнения (II) – $29,16 \pm 8,55$ баллов. Фаза воспаления в основной группе (I) была выражена меньше и равнялась $5,50 \pm 6,96\%$, тогда как в группе сравнения (II) – $36,76 \pm 20,25\%$. Фаза пролиферации в основной группе (I) проявлялась ярче – $63,75 \pm 16,82\%$, чем в группе сравнения (II) – $57,97 \pm 17,62\%$. Фаза эпителизации в основной группе (I) больных наступала быстрее – $31,63 \pm 22,82\%$, чем в группе сравнения (II). Динамика изменения цитограмм также показывает более быструю положительную динамику в основной группе (I) пациентов – $89,5\%$, по сравнению с больными из группы сравнения (II) – $44,7\%$.

На третьем этапе использовался клинический биологический комплекс КС-МСК/ЗСЛК, при помощи которого достигалась полная репарация области раневого дефекта.

На четвертом этапе применялись препараты коллагена и цинка на водной основе с целью полной эпителизации раны и укрепления вновь образовавшегося эпителиального слоя.

На протяжении всего курса комплексного лечения назначалась курсовая терапия: хондроитин сульфат, по $750 \text{ мг} \times 2$ раза в сутки 3 недели, затем по $500 \text{ мг} \times 2$ раза в сутки в течение 6 месяцев и коэнзим Q-10 по $500 \text{ мг} \times 2$ раза в сутки 1 месяц, диета с повышенным содержанием полноценного белка.

Все больные находились под наблюдением команды специалистов в составе врача эндокринолога и разнопрофильных специалистов в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний пациентов. С целью лечения нейропатии и метаболических нарушений использовалась тиоктовая кислота по 600 мг в/в капельно № 10, затем по 600 мг утром натощак за 30 мин. до еды курсом 10 недель. Пациентам, направленным из стационара на амбулаторное лечение, где уже был проведен курс инфузионной терапии, назначался курс per os тиоктовой кислоты по $600 \text{ мг} \times 3$ раза в день перед едой продолжительностью 3 недели, а затем по 600 мг утром натощак в течение 10 недель (при $\text{HbA}_{1\text{C}} < 7,0\%$), а также витамины группы В («Комбилипен») по 2 мл внутримышечно курсом 10 дней. Кроме того, все больные получали ангиопротектор и корректор микроциркуляции «Вессел Дуэ Ф»

по 600 ЛЕ в/м № 20, затем по 250 ЛЕ 2 раза в день в течение 40 дней. Для коррекции свертывающей системы крови назначались дезагрегантные препараты («Тромбо АСС» 100 мг или «Кардиомагнил» 75 мг) в средних терапевтических дозах под контролем показателей свертывающей системы крови. При наличии выраженных симптомов воспаления проводили эмпирическую антибактериальную терапию: «Амоксиклав» 1000 мг × 2 раза в сутки курсом 7–10 дней. Начиная с 7–10-го дня наблюдения антибактериальную терапию корректировали в соответствии с результатами бактериологического посева из раны.

Обязательным компонентом проводимого комплексного лечения было использование всеми пациентами специальной обуви в виде разгрузочных башмаков [17; 18; 127].

Продолжением местного лечения являлся период реабилитации области эпителизированной раны, который состоял из насыщения вновь образованной кожи препаратами цинка на водной основе и защиту пористыми полиуретановыми покрытиями места предполагаемой нагрузки в области вновь образованных тканей. В отдаленном периоде состояние рубца оценивалось по шкале POSAS не только врачом, но и пациентом через 1, 3 и 12 месяцев после полной эпителизации раны. К 12 месяцу пациенты основной группы (I) оценивали свой рубец в 6 баллов, а пациенты из группы сравнения (II) – только в $13,00 \pm 1,41$ баллов. По оценке врача рубец у пациентов основной группы (I) соответствовал 7 баллам, а у пациентов группы сравнения (II) – $11,5 \pm 0,71$ баллов.

По данным опросника FS-36 уровень общего состояния здоровья (GH) пациентов исследуемых групп через 12 месяцев после полной эпителизации ран в основной группе (I) составило $36,00 \pm 4,56$ баллов, а у пациентов из группы сравнения (II) – только $28,23 \pm 2,64$ баллов, индекс Пирсона 0,001.

Таким образом, новый подход в амбулаторном комплексном лечении пациентов с хроническими ранами стоп при СДС, включающий использование стационарзамещающих технологий, показал свою высокую эффективность и простоту. Предложенный комплекс безопасен и патогенетически обоснован. Предложенные инновационные подходы в амбулаторном лечении пациентов с

хроническими ранами при СДС безопасны и эффективны. Использование тканесберегающей обработки ран под визуальным контролем с использованием бинокулярной лупы и микрохирургических инструментов, а также персонифицированных повязок с использованием клинического биологического комплекса КС-МСК/ЗЛСК позволяют полноценно восстановить анатомические и функциональные структуры утраченных тканей.

ВЫВОДЫ

1. На момент окончания срока наблюдения (112-е сутки) у 6 (15,8%) пациентов заживление ран не наступило. Очищение ран наблюдалось у 13 (34,2%) пациентов к 56-м суткам от начала лечения. Полная эпителизация ран произошла у 13 (34,2%) пациентов к 112-м суткам от начала лечения. У 7 (18,4%) пациентов рубец носил нормотрофический характер. Общее состояние здоровья через 12 месяцев после окончания лечения оценивалось в $28,23 \pm 2,54$ баллов (исходно $26,18 \pm 4,57$ баллов), в 7 (18,4%) случаях возникал рецидив.

2. Разработанный протокол амбулаторного осмотра и диагностики хронических ран при синдроме диабетической стопы позволяет объективно оценить состояние хронической раны и таргетно управлять мультифазным раневым процессом.

3. Микрохирургическая тканесберегающая технология дебридмента раневой поверхности, метод многоярусных повязок и клинический биологический комплекс КС-МСК/ЗЛСК являются эффективными и оптимальными для регионального лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы в амбулаторных условиях.

4. Использование разработанного комплекса стационарзамещающих технологий для лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы позволило в 95% случаев добиться заживления ран. У 29 пациентов основной группы (69%) полное заживление ран произошло к 112-м суткам от начала лечения. Использование разработанного комплекса позволило у 40 пациентов (95%) сформировать нормотрофический рубец. Общее состояние здоровья пациентов через 12 месяцев после окончания лечения оценивалось в $36,00 \pm 4,56$ баллов (исходно $28,23 \pm 2,54$ баллов), случаев рецидива не отмечено.

5. При проведении сравнительного анализа результатов использования в комплексном лечении стационарзамещающих технологий и традиционных методов лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы было установлено достоверное уменьшение сроков очищения ($p < 0,001$) и эпителизации

($p < 0,001$) хронических ран, повышение качества сформированного рубца по оценке врача в 1,6 раза выше в основной группе. Также в основной группе не было зафиксировано рецидивов, в то время как в группе сравнения было отмечено семь случаев рецидива.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении микрохирургической обработки ран, направленной на сохранение тканей, необходимо тщательно обрабатывать каждый квадратный сантиметр в соответствии с фазой раневого процесса. В ходе дебридмента плотный некроз удалить по периметру на 1–3 мм, после чего под него ввести аутолитические препараты.

2. В случае обнаружения тромбированных подкожных сосудов в области дна и по периметру обработанной раны рекомендуется придерживаться выжидательной тактики, обеспечивая сохранность области раны с помощью препаратов на основе повидон-йода в течение 7–14 дней. Необходимо провести дополнительное обследование пациента, направленное на выявление аутоиммунного процесса и коагулопатии, а также осуществить коррекцию коморбидного фона.

3. После полного удаления некроза в области раны в течение следующих семи дней применяется метод многоярусных повязок с аутолитическими препаратами и коллагеном. При появлении грануляций, даже если они имеют точечный характер, обработка ран проводится 0,9%-м изотоническим раствором натрия хлорида, после чего рана покрывается коллагеновым раневым покрытием толщиной 2 мм.

4. Нанесение на рану клинического биологического комплекса КС-МСК/ЗЛСК для повышения регенераторных способностей тканей и сокращения сроков лечения возможно только при клинически незначимых показателях микрофлоры в ране.

5. Клинический биологический комплекс КС-МСК/ЗЛСК наносится из расчета 0,2 мл на 1 см² поверхности раны, после чего раневая поверхность закрывается коллагеновым раневым покрытием толщиной 2 мм, которое дополнительно инфильтрируется раствором КС-МСК из расчета 0,1 мл на 1 см² коллагенового покрытия. Рана закрывается асептической повязкой, поддерживающей влажную среду. В домашних условиях рана обрабатывается и

увлажняется с использованием раствора КС-МСК из расчета 0,1 мл на 1 см² в соответствии с инструкцией, полученной у врача.

6. Для оценки качества и контроля вновь образованных тканей на всех этапах лечения необходимо использовать УЗИ области раневого дефекта.

7. С целью предотвращения рецидивов необходима реабилитация восстановленных тканей области раневого дефекта (водорастворимые препараты цинка, защита пористыми полиуретановыми покрытиями места предполагаемой нагрузки в области вновь образованной ткани), а также терапия общего действия, направленная на восстановление межклеточного матрикса (хондроитин сульфат, 750 мг × 2 раза в сутки в течение 3 недель, затем 500 мг × 2 раза в сутки в течение 6 месяцев; коэнзим Q-10, 500 мг × 2 раза в сутки в течение 2 месяцев).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода

ДПН – диабетическая полинейропатия

ЕСМ – матрица дермального слоя

ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей

ИПР – индивидуальная повязка разгрузочная

КОЕ – колониеобразующая единица

КИНК – критическая ишемия нижних конечностей

КС – кондиционированная клеточная среда

КС-МСК – кондиционированная клеточная среда из-под мезенхимальных
стволовых клеток

КС-МСК/ЗЛСК – клинический биологический комплекс

ЗЛСК – трехспиральный лиофилизированный коллаген

МСК – мезенхимальные стволовые клетки

МСКА – мультиспиральная компьютерная ангиография

ПХ – перемежающая хромота

ПЛИ – плече-лодыжечный индекс

РФ – Российская Федерация

СД – сахарный диабет

СДС – синдром диабетической стопы

ТсрО₂ – транскутанная оксиметрия

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фаза воспаления

ФП – фаза пролиферации

ФЭ – фаза эпителизации

ХР – хроническая рана

НbA1c – гликированный гемоглобин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмеджанова, Л. Т. Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом / Л. Т. Ахмеджанова, А. Н. Баринов, И. А. Строков // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 4. – С. 113–120.
2. Батрак, Г. А. Особенности диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом по результатам электронейромиографии / Г. А. Батрак, А. Н. Бродовская, Ф. Метелкина и др. // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 45–49.
3. Белик, Б. М. Комплексное лечение больных с гнойно-некротическими осложнениями при нейропатической форме синдрома диабетической стопы / Б. М. Белик, И. П. Чумбуридзе, М. Ю. Штильман и др. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 4. – С. 81–87.
4. Бельская, Г. Н. Синдром диабетической стопы: междисциплинарная проблема / Г. Н. Бельская, Ю. И. Павлов, Д. А. Сергиенко и др. // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 89–90.
5. Беляева, О. А. Цитологический мониторинг заживления гнойных ран при их лечении с помощью аппликационной сорбции и НО-терапии / О. А. Беляева, В. В. Крыжевский, А. Г. Лунёва и др. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 374–383.
6. Билодид, И. К. Диабетическая полинейропатия в клинической практике / И. К. Билодид, М. А. Машкова // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2019. – № 4 (68). – С. 53–60.
7. Бирюкова, Е. В. Осложнения сахарного диабета: фокус на диабетическую нейропатию / Е. В. Бирюкова // Медицинский совет. – 2018. – № 4. – С. 48–52.
8. Блатун, Л. А. Гнойно-некротические поражения кожи и мягких тканей. Тактика местного медикаментозного лечения / Л. А. Блатун, В. А. Митиш, И. А. Чекмарева и др. // Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum. – 2019. – № 2. – С. 53–62.

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

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

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

12. Валиуллина, И. Р. Преаналитический этап как показатель качества бактериологического исследования / И. Р. Валиуллина, А. Г. Замалутдинова, Э. Р. Кадысева и др. // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 32–36.

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

14. Гайсина, Э. А. Роль сосудистого хирурга в оказании мультидисциплинарной помощи пациентам с синдромом диабетической стопы / Э. А. Гайсина, К. А. Корейба, Р. М. Нуретдинов и др. // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 6 (2). – С. 50–52.

15. Гацких, И. В. Динамика неврологических нарушений на фоне комбинированной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа / И. В. Гацких, И. Н. Брикман, К. А. Газенкамф и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 6. – С. 31–36.

16. Дедов, И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра

сахарного диабета, 2017 г. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 144–159.

17. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 19–24.

18. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров. – 10-й выпуск – М., 2021. – 127 с.

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

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

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

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

23. Коваленко, А. М. Средство для лечения ожогов и ран на основе цитокиновых факторов роста, секретируемых мезенхимными клетками человека, способ получения средства и способ лечения ожогов и ран / А. М. Коваленко // Патент RU 2574017 C1 РФ, 2014 г.

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

25. Коноплянников, А. Г. Кондиционная среда, обладающая лечебным эффектом / А. Г. Коноплянников, А. И. Колесникова, А. С. Саенко,

М. С. Бардычев, В. В. Пасов, А. К. Курпешева, Л. И. Крикунова // Патент RU 2292212 C1 РФ, 2007 г.

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

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

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

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

30. Котова, О. В. Неврологические осложнения сахарного диабета / О. В. Котова, Е. С. Акарачкова, А. А. Беляев // Медицинский совет. – 2019. – № 9. – С. 42.

31. Мизин, А. Г. Критическая ишемия нижних конечностей и ишемические формы синдрома диабетической стопы / А. Г. Мизин, О. В. Удовиченко, С. А. Терёхин // М., 2017. – 124 с.

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

33. Нузова, О. Б. Экспериментально-микробиологическое обоснование нового способа лечения гнойных ран / О. Б. Нузова, А. В. Студеникин, А. А. Стадников и др. // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2017. – № 1 (63). – С. 191–193.

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

35. Остроушко, А. П. Барботажная обработка в комплексном лечении синдрома диабетической стопы / А. П. Остроушко, А. А. Андреев, А. А. Глухов и др. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2021. – Т. XIV, № 3. – С. 210.

36. Павлова, О. В. Способ микрохирургической обработки длительно незаживающих хронических ран с использованием многоярусных повязок / О. В. Павлова // Патент RU 2582752 С1 РФ, 2016 г. Зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 06.04.2016.

37. Павлова, О. В. Способ микрохирургической обработки длительно незаживающих хронических ран / О. В. Павлова // Патент RU 2575780 С1 РФ, 2016 г. Зарегистрирован в Гос. реестре изобретений РФ 27.01.2016.

38. Павлова, О. В. Амбулаторная регенеративная терапия хронической раны с открытыми костными поверхностями при синдроме диабетической стопы (клинический случай) / О. В. Павлова, В. А. Кальсин, М. А. Коноплянников и др. // Клиническая практика – 2024. – Т. 15. – № 2 – С. 127–137.

39. Павлова, О. В. Стационарзамещающие технологии как возможность персонифицированного лечения хронических ран при синдроме диабетической стопы / О. В. Павлова, Ю. В. Иванов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – Т. 145. – № 7. – С. 1–7.

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

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

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

43. Тупикин, Р. С. Современная классификация синдрома диабетической стопы / Р. С. Тупикин, С. К. Чибиров, А. А. Зебелян и др. // Инновационная медицина Кубани. – 2018. – № 2 (10). – С. 74.

44. Файзуллин, А. Л. Биорезорбируемые коллагеновые материалы в хирургии: 50 лет успеха / А. Л. Файзуллин, А. Б. Шехтер, Л. П. Истранов и др. // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 59–70.

45. Филатова И. А. Акустические характеристики посттравматических рубцов тканей век / И. А. Филатова, Т. Н. Киселева, К. В. Луговкина и др. // Russian ophthalmological journal. – 2022. – 15(2). – С. 130–134.

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

47. Черепанин, А. И. Клинический случай успешного применения кондиционированной клеточной среды для лечения хронической раны ампутационной культы / А. И. Черепанин, О. В. Павлова, В. А. Кальсин и др. // Клиническая практика. – 2022. – № 3. – С. 92–98.

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

49. Юрова, Ю. В. Способ прогнозирования характера рубцовой ткани при лечении ожоговых ран / Ю. В. Юрова, Е. В. Зиновьев, К. М. Крылов // Вопросы общей и частной хирургии. – 2019. – Т. 178, № 2. – С. 9–14.

50. Ярец, Ю. И. Методология микробиологического посева раневого отделяемого в рамках современных представлений о диагностике инфекционного

процесса / Ю. И. Ярец, Н. И. Шевченко, В. Ф. Еремин // Лабораторная служба. – 2021. – № 10 (3). – С. 33–42.

51. Agarwal, P. Vacuum assisted closure (VAC) / negative pressure wound therapy (NPWT) for difficult wounds: A review / P. Agarwal, R. Kukrele, D. Sharma // J Clin Orthop Trauma. – 2019. – Vol. 10 (5). – P. 845–848. doi: 10.1016/j.jcot.2019.06.015.

52. Albanna, M. In Situ Bioprinting of Autologous Skin Cells Accelerates Wound Healing of Extensive Excisional Full-Thickness Wounds / M. Albanna, K. W. Binder, S. V. Murphy, J. Kim et al. // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9. – P. 1856. doi: 10.1038/s41598-018-38366-w.

53. Armstrong, D. G. Validation of a diabetic wound classification system / D. G. Armstrong, L. A. Lavery, L. B. Harkless // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21. – P. 855–859.

54. Assadian, O. Effects and safety of atmospheric low-temperature plasma on bacterial reduction in chronic wounds and wound size reduction: A systematic review and meta-analysis / O. Assadian, K. Ousey, G. Daeschlein, A. Kramer et al. // Int Wound J. – 2018. – Vol. 16 – P. 103–111. doi: 10.1111/iwj.12999.

55. Assunção, M. Cell-Derived Extracellular Matrix for Tissue Engineering and Regenerative Medicine / M. Assunção, D. Dehghan-Baniani, C. H. K. Yiu, T. Später et al. // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2020. – Dec 3. – Vol. 8: 602009. doi: 10.3389/fbioe.2020.602009.

56. Açma, A. Comparing SF-36 Scores Collected Through Web-Based Questionnaire Self-completions and Telephone Interviews: An Ancillary Study of the SENTIPAT Multicenter Randomized Controlled Trial / A. Açma, F. Carrat, G. Hejblum // J Med Internet Res. – 2022. – Mar 10. – Vol. 24 (3): e29009. doi: 10.2196/29009.

57. Barwell, N. D. Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations / N. D. Barwell, M. C. Devers, B. Kennon et al. // The International Journal of Clinical Practice. – 2017. – Oct; Vol. 71 (10).

58. Bernhardt, T Plasma Medicine: Applications of Cold Atmospheric Pressure Plasma in Dermatology / T. Bernhardt, M. L. Semmler, M. Schäfer, S. Bekeschus et al. //

Oxidative Med Cell Longev. – 2019. – Sep 3. – 2019: 3873928. doi: 10.1155/2019/3873928.

59. Bates-Jensen, B.M. Reliability of the Bates-Jensen wound assessment tool for pressure injury assessment: the pressure ulcer detection study / B. M. Bates-Jensen, H. E. McCreath, D. Harputlu, A. Patlan // Wound Repair Regen. – 2019. – Vol. 27 (4) – P. 386–395. doi: 10.1111/wrr.12714.

60. Blanco-Fernandez, B. Nanotechnology Approaches in Chronic Wound Healing / B. Blanco-Fernandez, O. Castaño, M. A. Mateos-Timoneda et al. // Adv Wound Care. – 2021. – Jun 2. – Vol. 10 (5) – P. 234–256. doi: 10.1089/wound.2019.1094.

61. Bonora, E. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9 / E. Bonora, M. Trombetta, M. Dauriz et al. // BMJ Open Diabetes Research & Care. – 2020. – Aug; Vol. 8 (1): e001549. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001549.

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

63. Bowers, S. Chronic Wounds: Evaluation and Management / S. Bowers, E. Franco // American Family Physician. – 2020. – Feb 1. – Vol. 101 (3). – P. 159–166.

64. Brumberg, V. Modern Wound Dressings: Hydrogel Dressings / V. Brumberg, T. Astrelina, T. Malivanova, A. Samoilov // Biomedicines. – 2021. – Sep 16. – Vol. 9 (9). – P. 1235. doi: 10.3390/biomedicines9091235.

65. Burgos-Alonso, N. Adjuvant Biological Therapies in Chronic Leg Ulcers / N. Burgos-Alonso, I. Lobato, I. Hernández et al. // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – Nov 28. – Vol. 18 (12). – P. 1–17.

66. Capella-Monsonís, H. Extracellular matrix-based biomaterials as adipose-derived stem cell delivery vehicles in wound healing: a comparative study between a

collagen scaffold and two xenografts / H. Capella-Monsonís, A. De Pieri, R. Peixoto et al. // *Stem Cell Res Ther.* – 2020. – Nov 27. – Vol. 11 (1) : 510.

67. Carrière, M. E. Development of the Patient Scale of the Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) 3.0: a qualitative study / M. E. Carrière, L. B. Mokkink, Z. Tyack, M. J. Westerman et al. // *Qual Life Res.* – 2023. – Feb; Vol. 32 (2) – P. 583-592. doi: 10.1007/s11136-022-03244-6.

68. Chakraborty, C. Computational approach for chronic wound tissue characterization / C. Chakraborty // *Informatics in Medicine.* – 2019. – Feb; 17: 100162. doi: 10.1016/j.imu.2019.100162.

69. Cramer, M. C. Extracellular matrix-based biomaterials and their influence upon cell behavior. / M. C. Cramer, S. F. Badylak // *Ann Biomed Eng.* – 2020. – Jul; Vol. 48 (7) – P. 2132–2153. doi: 10.1007/s10439-019-02408-9.

70. David, J. A. Interventional Treatment of Wounds: A Modern Approach for Better Outcomes / J. A. David, Chiu E.S., by edit. D. P. Orgill // Berlin/Heidelberg.: Springer. – 2018. – P. 3–15.

71. Dardari, D. An overview of Charcot's neuroarthropathy / D. Dardari // *Journal of Clinical and Translational Endocrinology.* – 2020. – Oct 28. – Vol. 22. – P. 23–31.

72. De Gregorio, C. Human adipose-derived mesenchymal stem cell-conditioned medium ameliorates polyneuropathy and foot ulceration in diabetic BKS db/db mice / C. De Gregorio, D. Contador, D. Díaz et al. // *Stem Cell Res Ther.* – 2020. – May 1. – Vol. 11 (1) – P. 168.

73. Djavid, G. E. Application of a collagen matrix dressing on a neuropathic diabetic foot ulcer: A randomised control trial / G. E. Djavid, S. M. Tabaie, S. B. Tajali, M. Totouchi et al. // *J Wound Care.* – 2020. – Mar 2. – Vol. 29 (3) – P.13–18. doi: 10.12968/jowc.2020.29.Sup3.S13.

74. Dowsett, C. Wound bed preparation: TIME in practice / C. Dowsett, H. Newton // *Wounds UK.* – 2005. – Jan; Vol. 1 (3) – P. 58.

75. Eerdeken, M. Comment on: «Treating Pain in Diabetic Neuropathy: Current and Developmental Drugs» / M. Eerdeken, M. Stupar, L. Marcondes // *Drugs*. – 2020. – Feb 10. – Vol. 80. – P. 1139–1140.

76. Ferrario, C. From Food Waste to Innovative Biomaterial: Sea Urchin-Derived Collagen for Applications in Skin Regenerative Medicine / C. Ferrario, F. Rusconi, A. Pulaj, R. Macchi et al // *Mar Drugs*. – 2020. – Aug 6. – Vol. 18 (8): 414. doi: 10.3390/md18080414.

77. Fitridge, R. The patient presenting with chronic limb-threatening ischaemia. Does diabetes influence presentation, limb outcomes and survival? / R. Fitridge, G. Pena, J. L. Mills // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. – 2019. – Dec 22. – Vol. 36 (1). doi: 10.1002/dmrr.3242.

78. Emmert, S., Combining Biocompatible and Biodegradable Scaffolds and Cold Atmospheric Plasma for Chronic Wound Regeneration / S. Emmert, S. Pantermehl, A. Foth, J. Waletzko-Hellwig et al. // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Aug 25. – Vol. 22 (17): 9199. doi: 10.3390/ijms22179199.

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

80. Freeman, R. Autonomic Peripheral Neuropathy / R. Freeman // *Continuum (Minneapolis)*. – 2020. – Feb; Vol. 26 (1). – P. 58–71.

81. Sun, H. Clinical application of a 3D-printed scaffold in chronic wound treatment: a case series / H. Sun, H. Lv, F. Qiu, D. Sun et al. // *J Wound Care*. – 2018. – May 2. – Vol. 27(5). – P. 262-271. doi: 10.12968/jowc.2018.27.5.262.

82. He, P. Bioprinting of skin constructs for wound healing / P. He, J. Zhao, J. Zhang, B. Li et al. // *Burns Trauma*. – 2018. – Jan 23. – Vol. 6:5. doi: 10.1186/s41038-017-0104-x.

83. Helmy, Y. Objective assessment of Platelet-Rich Plasma (PRP) potentiality in the treatment of Chronic leg Ulcer: RCT on 80 patients with Venous ulcer. / Y. Helmy, N. Farouk, A. A. Dahy, A. Abu-Elsoud et al. // *J Cosmet Dermatol*. – 2021. – Oct; Vol. 20 (10). – P. 3257–3263. doi: 10.1111/jocd.14138.

84. Hiller, J. Enhanced growth factor expression in chronic diabetic wounds treated by cold atmospheric plasma / J. Hiller, B. Stratmann, J. Timm et al. // *Diabet Med.* – 2022. – Jun; Vol. 39 (6): e14787. doi: 10.1111/dme.14787.
85. Hosseini, M. Engineering Bioactive Scaffolds for Skin Regeneration / M. Hosseini, A. Shafiee // *Small.* – 2021. – Oct; Vol. 17 (41): e2101384. doi: 10.1002/smll.202101384.
86. Hu, J. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes suppress dermal fibroblasts-myofibroblasts transition via inhibiting the TGF- β 1/Smad 2/3 signaling pathway / J. Hu, Y. Chen, Y. Huang, Y. Su // *Exp Mol Pathol.* – 2020. – Aug; 115:104468. doi: 10.1016/j.yexmp.2020.104468.
87. Huang, X. Hyperbaric oxygen potentiates diabetic wound healing by promoting fibroblast cell proliferation and endothelial cell angiogenesis / X. Huang, P. Liang, B. Jiang, P. Zhang et al. // *Life Sci.* – 2020. – Oct 15: 259:118246. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118246.
88. Huang, R. Recent advances in nanotherapeutics for the treatment of burn wounds / R. Huang, J. Hu, W. Qian et al. // *Burns Trauma.* – 2021. – Sep 25. – Vol. 9. doi: 10.1093/burnst/tkab026.
89. Ikeda, Y. Incidence rate and patient characteristics of severe hypoglycemia in treated type 2 diabetes mellitus patients in Japan: Retrospective Diagnosis Procedure Combination database analysis / Y. Ikeda, T. Kubo, E. Oda et al. // *Journal of Diabetes Investigation.* – 2018. – Jul; Vol. 9 (4). – P. 925–936.
90. Javaid, M. 3D bioprinting applications for the printing of skin: A brief study / M. Javaid, A. Haleem // *Sensors International.* – 2021. – Vol. 2 – P. 100–123. doi: 10.1016/j.sintl.2021.100123.
91. Jiang, Y. Extracellular matrix grafts: From preparation to application (Review) / Y. Jiang, R. Li, C. Han, L. Huang // *Int J Mol Med.* – 2020. – Feb; Vol. 47 (2). – PP. 463–474. doi: 10.3892/ijmm.2020.4818.
92. Jiang, Y. The Role of microRNA in the Inflammatory Response of Wound Healing. / Y. Jiang, X. Xu, L. Xiao et al. // *Front Immunol.* – 2022. – Mar 21. – Vol. 13:852419. doi: 10.3389/fimmu.2022.852419.

93. Kadam, S. Recent Advances in Non-Conventional Antimicrobial Approaches for Chronic Wound Biofilms: Have We Found the ‘Chink in the Armor’? / S. Kadam, S. Shai, A. Shahane, K. S. Kaushik // *Biomedicines*. – 2019. – Apr 30. – Vol. 7 (2): 35.
94. Kucharzewski, M. Novel trends in application of stem cells in skin wound healing / M. Kucharzewski, E. Rojczyk, K. Wilemska-Kucharzewska, R. Wilk et al. // *Eur J Pharmacol.* – 2018. – Jan 15. – Vol. 843: – PP. 307–315. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.12.012.
95. Kusindarta, D. L. Wihadmadyatami H. The role of extracellular matrix in tissue regeneration / D. L. Kusindarta, H. Wihadmadyatami // *Tissue Regeneration* / ed. by H. A. hay El-Sayed Kaoud. – 2018. – 206 p. doi: 10.5772/intechopen.75728.
96. Lechleitner, M. Diabetische Neuropathie und diabetischer Fuß (Update 2019) [Diabetic neuropathy and diabetic foot syndrome (Update 2019)] / M. Lechleitner, H. Abrahamian, C. Francesconi et al. // *Wien Klin Wochenschr.* – 2019. – May; Vol. 131 (1). – P. 141–150.
97. Vestby, L. K. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease / L. K. Vestby, T. Gronseth, R. Simm, L. L. Nesse // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Feb 3. – Vol. 9 (2): 59. doi: 10.3390/antibiotics9020059.
98. Lenzi, Lgs. The Patient and Observer Scar Assessment Scale: Translation for portuguese language, cultural adaptation, and validation / Lgs. Lenzi, Lbs. Santos, J. Raduan Neto et al. // *Int Wound J.* – 2019. – Dec; Vol. 16 (6): – P. 1513–1520. doi: 10.1111/iwj.13228.
99. Li, M. Mesenchymal stem cell-conditioned medium accelerates wound healing with fewer scars / M. Li, F. Luan, Y. Zhao, H. Hao et al. // *Int Wound J.* – 2017. – Feb; Vol. 14 (1): – P. 64–73. doi: 10.1111/iwj.12551.
100. Liu, H. Novel Diabetic Foot Wound Dressing Based on Multifunctional Hydrogels with Extensive Temperature-Tolerant, Durable, Adhesive, and Intrinsic Antibacterial Properties / H. Liu, Z. Li, Y. Zhao, Y. Feng et al. // *ACS Appl Mater Interfaces.* – 2021. – Jun 16. – Vol. 13 (23). – P. 26770–26781. doi: 10.1021/acsami.1c05514.

101. Llewellyn, A. Imaging tests for the detection of osteomyelitis: a systematic review / A. Llewellyn, J. Jones-Diette, J. Kraft, C. Holton et al. // *Health Technology Assessment*. – 2019. – Oct; Vol. 23 (61). – P. 1–128.
102. Lou, R. Exosome-cargoed microRNAs: Potential therapeutic molecules for diabetic wound healing / R. Lou, J. Chen., F. Zhou, C. Wang et al. // *Drug Discov Today*. – 2022. – Oct; Vol. 27 (10): 1033232. doi: 10.1016/j.drudis.2022.07.008.
103. Lumbers, M. Wound debridement: Choices and practice. / M. Lumbers // *Br J Nurs*. – 2018. – Aug. 9. – Vol. 27 (15). – P. 16–20. doi: 10.12968/bjon.2018.27.15.S16.
104. Magliano, D. J. IDF DIABETES ATLAS. 10th edition / D. J. Magliano, E. J. Boyko // Brussels: International Diabetes Federation. – 2021.
105. Malik, R. A. Diabetic neuropathy: A focus on small fibres / R. A. Malik // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. – 2019. – Mar; Vol. 36 (1).
106. Malone, M. Utilisation of the 2019 IWGDF diabetic foot infection guidelines to benchmark practice and improve the delivery of care in persons with diabetic foot infections / M. Malone, A. Erasmus, S. Schwarzer, N. S. Lau et al. // *Journal of Foot and Ankle Research*. – 2021. – Jan 28. – Vol. 14 (1): 10.
107. Masson-Meyers, D. S. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment / D. S. Masson-Meyers, T. A. M. Andrade, G. F. Caetano, F. R. Guimaraes et al. // *Int J Exp Pathol*. – 2020. – Feb; Vol. 101 (1-2). – P. 21–37. doi: 10.1111/iep.12346.
108. Mathew, S.A. Placental mesenchymal stromal cells as an alternative tool for therapeutic angiogenesis / S. A. Mathew, C. Naik, P. A. Cahill, R. R. Bhonde // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2020. – Jan; Vol. 77 (2). – P. 253–265.
109. Matthew, C. R. Standards of medical care in diabetes / *Diabetes Care* / ed. by Matthew C. Riddle // American Diabetes Association. – 2019. – Vol. 42 (1). – P. 1–193.
110. Mayor, J. M. Using the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification to identify patients most likely to benefit from Revascularization / J. M. Mayor, J. Chung, Q. Zhang, M. Montero-Baker et al. // *J Vasc Surg* – 2019. – Sep; Vol. 67 (6) – P.162–163.

111. Melekhovets, O. K. Effects of diabetes mellitus on reparative osteogenesis / O. K. Melekhovets, V. D. Tovazhnyanska, I. I. Yakovtsova // *Wiadomości Lekarskie Journal*. – 2019. – Vol. 72 (9 cz 2). – P. 1723–1726.
112. Monteiro-Soares, M. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019) / M. Monteiro-Soares, D. Russel, E. J. Boyko et al. // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2020. – May; Vol. 36 (S1): e3273
113. Morbach, S. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade / S. Morbach, H. Furchert, U. Gröbblinghoff et al. // *Diabetes Care*. – 2012. – Oct; Vol. 35 (10). – P. 2021–2027. doi: 10.2337/dc12-0200.
114. Mulholland, E. J. MicroRNA as Therapeutic Targets for Chronic Wound Healing. / E. J. Mulholland, N. Dunne, H. O. McCarthy // *Mol Ther Nucleic Acids*. – 2017. – Sep 15. – Vol. 8. – PP. 46–55. doi: 10.1016/j.omtn.2017.06.003.
115. Oliver, T. I. Diabetic foot ulcer / T. I. Oliver, M. Mutluoglu / *Treasure Island (FL)* // StatPearls Publishing. – 2022. – P. 1–2.
116. Olejnik, A 3D Bioprinting in Skin Related Research: Recent Achievements and Application Perspectives / A. Olejnik, J. A. Semba, A. Kulpa et al. // *ACS Synth Biol*. – 2022. – Jan 21. – Vol. 11 (1). – P. 26–38. doi: 10.1021/acssynbio.1c00547.
117. Oneto, P. PRP in wound healing applications / P. Oneto, J. Etulain // *Platelets*. – 2021. – Feb 17. – Vol. 32 (2). – P. 189–199. doi: 10.1080/09537104.2020.1849605.
118. Pawitan, J. A. Prospect of stem cell conditioned medium in regenerative medicine / J. A. Pawitan // *Biomed Res Int*. – 2014. – Aug 28. – P. 849–965. doi: 10.1155/2014/965849.
119. Philippe, T. Integra® Dermal Regeneration Template: From Design to Clinical Use / Ph. Taupin, A. Gandhi, S. Saini // *Cureus*. – 2023. – May 5. – Vol. 15 (5): e38608. doi: 10.7759/cureus.38608.
120. Praveen, K. Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements / P. Kolimi, S. Narala, D. Nyavanandi et al. // *Cells*. – 2022. – Aug 6. – Vol. 11 (15). – P. 24–39. doi: 10.3390/cells11152439.

121. Prompers, L. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study / L. Prompers, M. Huijberts, J. Apelqvist, E. Jude et al. // *Diabetologia*. – 2007. – Jan; Vol. 50 (1). – P. 18–25. doi: 10.1007/s00125-006-0491-1.

122. Qu, W. The Effectiveness and Safety of Platelet-Rich Plasma for Chronic Wounds: A Systematic Review and Meta-analysis / W. Qu, Z. Wang, C. Hunt, A. S. Morrow et al. // *Mayo Clin Proc*. – 2021. – Sep; Vol. 96 (9) – P. 2407–2417.

123. Rahman, N. A. Foot ulcers and their association with diabetic Charcot foot complications / N. A. Rahman, A. A. Fauzi, T. Y. Chung et al. // *Australian Journal of General Practice*. – 2020. – Jan-Feb; Vol. 49 (1–2). – P. 48–53.

124. Rajendran, N. K. A review on nanoparticle based treatment for wound healing / N. K. Rajendran, S. D. Kumar, N. N. Houreld, H. Abrahamse // *J Drug Deliv Sci Technol*. – 2018. – Jan; Vol. 44 (27). – P. 421–430. doi: 10.1016/j.jddst.2018.01.009.

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

126. Rorive, M. News in the management of diabetic foot / M. Rorive, A. J. Scheen // *Revue Medicale Suisse*. – 2019. – Aug 21. – Vol. 15 (659). – P. 1448–1452.

127. Hamm, R. L. Text and Atlas of Wound Diagnosis and Treatment / R. L. Hamm // McGraw Hill / Medical. – 2021. – 214 p.

128. Saheli, M. Human mesenchymal stem cells-conditioned medium improves diabetic wound healing mainly through modulating fibroblast behaviors / M. Saheli, M. Bayat, R. Ganji, F. Hendudari et al. // *Arch Dermatol Res*. – 2020. – Jul; Vol. 312 (5). – P. 325–336. doi: 10.1007/s00403-019-02016-6.

129. Shi, H. T. Recent Advances in the Design of Three-Dimensional and Bioprinted Scaffolds for Full-Thickness Wound Healing / S. H. Tan, Z. H. Ngo, D. B. Sci, D. Leavesley, K. Liang // *Tissue Eng Part B Rev*. – 2022. – Feb; Vol. 28 (1). – P. 160–181. doi: 10.1089/ten.TEB.2020.0339.

130. Shi, R. Role and effect of vein-transplanted human umbilical cord mesenchymal stem cells in the repair of diabetic foot ulcers in rats / R. Shi, W. Lian, Y. Jin, C. Cao et al. // *Acta biochimica et biophysica Sin (Shanghai)*. – 2020. – Jun 20. – Vol. 52 (6). – P. 620–630.

131. Simons, M. Ultrasound is a reproducible and valid tool for measuring scar height in children with burn scars: A cross-sectional study of the psychometric properties and utility of the ultrasound and 3D camera / M. Simons, E. G. Kee, R. Kimble, Z. Tyack // *Burns*. – 2017. – Aug; Vol. 43 (5). – P. 993–1001.

132. Sun, J. The healing effects of conditioned medium derived from mesenchymal stem cells on radiation-induced skin wounds in rats / J. Sun, Y. Zhang, X. Song et al. // *Cell Transplant.* – 2019. – Jan; Vol. 28 (1): – P. 105–115. doi: 10.1177/0963689718807410.

133. Sun, H. Generation of Skin Organoids: Potential Opportunities and Challenges / H. Sun, Y. X. Zhang, Y. M. Li // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Nov 4. – Vol. 9. – P. 31–76. doi: 10.3389/fcell.2021.709824.

134. Syafira, M. Cellular Interaction of Human Skin Cells towards Natural Bioink via 3D-Bioprinting Technologies for Chronic Wound: A Comprehensive Review / S. Masri, M. Zawani, I. Zulkiflee et al. // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Jan 1. – Vol. 23 (1): 476. doi: 10.3390/ijms23010476.

135. Ter Horst, B. Advances in keratinocyte delivery in burn wound care / B. Ter Horst, G. Chouhan et al. // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2018. – Jan 1. – Vol. 123. – P. 18–32. doi: 10.1016/j.addr.2017.06.012.

136. Tokuda T. Use of the Wound, Ischemia, foot Infection classification system in hemodialysis patients after endovascular treatment for critical limb ischemia / T. Tokuda, K. Hirano, Y. Sakamoto et al. // *J Vasc Surg.* – 2018. – Jun; Vol. 67 (6). – P. 1762–1768.

137. Turner, N. J. Special Issue: Application of Extracellular Matrix in Regenerative Medicine. / N. J. Turner // *Appl Sci.* – 2021. – Vol. 11 (7). – P. 32–62. doi: 10.3390/app11073262.

138. Van Netten, J.J. Treatment of modifiable risk factors for foot ulceration in persons with diabetes: a systematic review / J. J. Van Netten, I. C. N. Sacco, L. A. Lavery et al. // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. – 2020. – Mar; Vol. 36 (1) : e3271.

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

140. Vopat, M. L. Initial Diagnosis and Management for Acute Charcot Neuroarthropathy / M. L. Vopat, M. J. Nentwig, A. C. M. Chong, J. L. Agan et al. // *Kansas Journal of Medicine*. – 2018. – Nov 29. – Vol. 11 (4). – P. 114–119.

141. Vu, N.B. Stem cell-derived exosomes for wound healing: current status and promising directions / N. B. Vu, H. T. Nguyen, R. Palumbo, R. Pellicano et al. // *Minerva Med*. – 2021. – Jun; Vol. 112 (3). – P. 384–400. doi: 10.23736/S0026-4806.20.07205-5.

142. Wilkinson, H. N. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes / H. N. Wilkinson, M. J. Hardman // *Open Biol*. – 2020. – Sep; Vol. 10 (9). – P. 200–223. doi: 10.1098/rsob.200223.

143. Zhang, Y. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulate regenerative wound healing via transforming growth factor- β receptor inhibition / Y. Zhang, Y. Pan, Y. Liu, X. Li et al. // *Stem Cell Res Ther*. – 2021. – Aug 3. – Vol. 12 (1). – P. 434. doi: 10.1186/s13287-021-02517-0.

144. Zhang, X. Decellularized extracellular matrix scaffolds: Recent trends and emerging strategies in tissue engineering. / X. Zhang, X. Chen, H. Hong, R. Hu et al. // *Bioact Mater*. – 2021. – Sep 23. – Vol. 10. – P. 15–31. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.09.014.

Приложение А (справочное)

Протокол амбулаторного приема пациента с СДС

Ф.И.О. _____ **Год рождения:** _____
Дата приема: _____

Жалобы на: онемение, жжение, покалывание, боли, ощущение «ползания мурашек» в стопах усиливающиеся ночью, судороги в икроножных мышцах (бедрах), боли в икроножных мышцах, появляющихся через ____ м ходьбы; наличие язвенного дефекта с _____ по _____.

Другое _____

Анамнез: СД тип 2 выявлен в _____ г. Терапия: инсулин с _____ г.
 НвА1с _____ % (_____ 20 ____ г.).

Язвенный дефект (ампутации) в анамнезе _____

ОНМК ____; ИМ ____; АГ с 20 ____ г; адаптирована к АД / мм.рт.ст.

Школа СД: да/нет; Ортопедическая обувь: да/нет; Злоупотребление алкоголем: да/нет.

Психоэмоциональный фон: привержен, не привержен лечению.

Данные объективного осмотра:

Общее состояние: удовлетворительное, средней тяжести, тяжелое.

Мобильность: передвигается самостоятельно, на костылях, на коляске.

Кожные покровы стоп, в том числе пальцы:

Правая стопа:

- цвет
- отек
- дисгидроз
- оволосенение

Левая стопа:

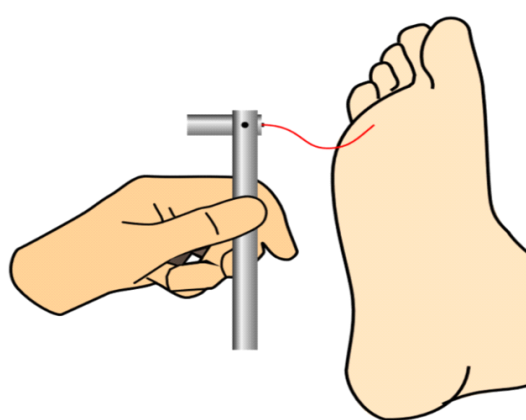
- цвет
- отек
- дисгидроз
- оволосенение

Изменение ногтевых пластин	Микоз	Сухость кожи	Гиперке- ратоз	Плоскосто- пие	Hallux valgus	Когте- видные пальцы
Справа/слева	Справа/слева	Справа/слева	Справа/слева	Справа/слева	Справа/слева	Справа/слева

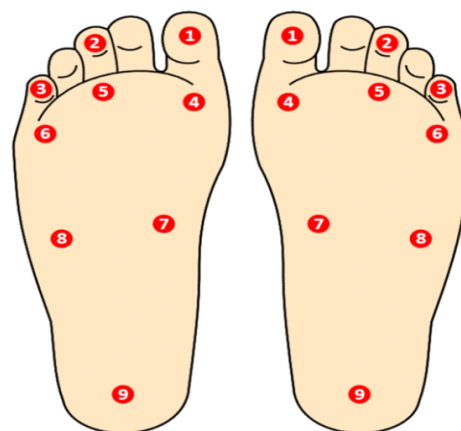
Примечание: «±» – признак слабо выражен, «±±» – средняя степень выраженности, «±±±» – выражен отчетливо).

Данные неврологического осмотра:

Монофиламент 10 г: справа _ /слева _ (0 – норма, 1 – ослабл., 2 – отсут.).



(a)



(b)

Положение	Чувствительность					
	Вибраци-онная	Тактильная	Болевая	Температур	Рефлексы (колен.) ахилл (0 – норма, 1 ослабл., 2 – отс.)	
Справа	7	0	0	0	2 / 2	
Слева	7	0	0	0	2 / 2	
(0 – норма; 1 – отсутствует в пальцах стоп; 2 – отсутствует до уровня середины стопы; 3 – отсутствует до уровня лодыжек; 4 – отсутствует до уровня середины голени; 5 – отсутствует до уровня колен)					НДС: 8	
Положение	Пульсация		АД на плечевой артерии (мм. рт. ст.)			ЛПИ
			АД на артериях стопы (мм. рт. ст.)			
	a. dorsalis pedis	a. tibialis posterior	a. dorsalis pedis	a. tibialis posterior		
справа					1,0	
слева					1.0	

Данные исследования сосудов (УЗДГ артерий и вен нижних конечностей):

Локальный статус. Клиническая характеристика раны. Алгоритм оценки ран Бэйтс-Йенсен.

Расположение.

Анатомическая область.

Отметьте на рисунке.

Крестец и копчик _____

Большой вертел _____

Седалищные бугры _____

Латеральная лодыжка _____

Медиальная лодыжка _____

Пяточная кость _____

Другое место _____

Форма. Форма раны в целом; контур и глубина.

- Неправильная
- Линейная или удлиненная
- Округлая/овальная
- С углублением/ладьевидная
- Квадратная/прямоугольная
- В форме бабочки
- Другая форма

Признак	Оценка	Дата/ баллы	Дата/ баллы	Дата/ баллы
Размер	1 = длина × ширина < 4 см ² 2 = длина × ширина – 4–16 см ² 3 = длина × ширина – 16,1–36 см ² 4 = длина × ширина – 36,1–80 см ² 5 = длина × ширина > 80 см ²			
Глубина	1 = Эритема на поверхности здоровой кожи, не белеющая при надавливании 2 = Рана с частичным поражением кожи с вовлечением эпидермиса или дермы 3 = Рана с повреждением всей толщи кожи, повреждение или некроз подкожного слоя; может распространяться вглубь, но не проникает сквозь нее; в некоторых участках может быть частичное поражение кожи, а некоторые участки кожи могут быть скрыты под грануляционной тканью 4 = Скрыта под некротическими массами 5 = Рана с повреждением всей толщи кожи и массивным разрушением, некрозом либо повреждением мышц, костей или поддерживающих структур			
Края	1 = Нечеткие, точно не определяются 2 = Четкие, граница раны определяется точно, плоские, на одном уровне с дном раны 3 = Четко ограниченные, возвышаются над дном раны 4 = Четко ограниченные, возвышаются над дном раны, валикообразные, утолщенные 5 = Четко ограниченные, фиброзные, рубцовые или гиперкетароз			

Признак	Оценка	Дата/ баллы	Дата/ баллы	Дата/ баллы
Подрытие краев раны	1 = Отсутствует 2 = Глубина < 2 см в любой точке 3 = Глубина 2–4 см < 50% периметра раны 4 = Глубина 2–4 см > 50% периметра раны 5 = Глубина > 4 см в любой точке или наличие туннеля			
Вид некротизированной ткани	1 = Не определяется 2 = Белая/серая нежизнеспособная ткань или не прикрепленные к поверхности раны мягкие желтые некротические массы 3 = Слабо прикрепленные мягкие желтые некротические массы 4 = Прикрепленный мягкий черный струп 5 = Плотно прикрепленный сухой черный струп			
Кол-во некротизированной ткани	1 = Отсутствует 2 = Покрывает < 25% дна раны 3 = Покрывает 25–50% дна раны 4 = Покрывает > 50%, но < 75% дна раны 5 = Покрывает 75–100% дна раны			
Тип отделяемого	1 = Отсутствует 2 = Геморрагическое 3 = Серозно-геморрагическое: жидкое, водянистое, розовое или бледно-розовое 4 = Серозное: жидкое, водянистое, прозрачное 5 = Гнойное: жидкое или густое, мутное, коричнево-желтое, с запахом или без него			
Кол-во отделяемого	1 = Отсутствует 2 = Скудное, рана влажная, но экссудат не определяется 3 = Небольшое 4 = Умеренное 5 = Обильное			
Цвет кожи вокруг раны	1 = Розовый или нормальный для данной этнической группы 2 = Ярко-красный и/или белеет при надавливании 3 = Белый или бледно-серый либо гипопигментация 4 = Темно-красный или фиолетовый и/или не белеет при надавливании 5 = Черный или гиперпигментация			
Отек вокруг раны	1 = Отсутствует 2 = Отек < 4 см вокруг раны, ямка при надавливании не образуется 3 = Отек 4 см вокруг раны, ямка при надавливании не образуется 4 = Отек < 4 см вокруг раны, при надавливании образуется ямка 5 = Крепитация и/или отек 4 см вокруг раны, при надавливании образуется ямка			

Признак	Оценка	Дата/ баллы	Дата/ баллы	Дата/ баллы
Индурация вокруг раны	1 = Отсутствует 2 = Уплотнение < 2 см вокруг раны 3 = Уплотнение 2–4 см вокруг раны, < 50% периметра 4 = Уплотнение 2–4 см вокруг раны, 50% периметра 5 = Уплотнение > 4 см вокруг раны			
Грануляционная ткань	1 = Кожа не повреждена или рана с частичным поражением кожи 2 = Ярко-красная; заполняет 75–100% раны и более 3 = Ярко-красная; заполняет 25–75% раны 4 = Розовая или бледно-розовая, тусклая и/или заполняет < 25% раны 5 = Не определяется			
Эпителизация	1 = Покрыто 100%, кожа не повреждена 2 = Покрыто 75–100% раны или эпителиальная ткань распространяется внутрь на > 0,5 от краев раны 3 = Покрыто 50–75% раны или эпителиальная ткань распространяется внутрь на < 0,5 от краев раны 4 = Покрыто на 25–50% раны 5 = Покрыто на < 25% раны			
Баллы:				
Подпись				

Непрерывная шкала состояния раны (Bates Jensen)

13 Регенерация тканей



1 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60

Здоровые ткани

Ухудшение состояния раны

- Определение тактильной, болевой и температурной чувствительности в области раны:
- Бактериологический посев раневого содержимого:
- Гистологическое и цитологическое (наличие нейтрофилов, макрофагов и т.д.) исследование раны:
- pH метрия раны:
- УЗИ раневой поверхности и прилегающих мягких тканей и определение кровотока в области раны:
- Рентгенография костной поверхности в области поражения мягких тканей:
- МРТ или КТ области поражения:
- Фистулография при наличии свищей:

Диагноз:

Приложение Б
(справочное)

Шкала POSAS

Оценка врача											
Параметр	Оценка в баллах от 1 (напоминает нормальную кожу) до 10 (максимальная выраженность)										Примечания
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Васкуляризация											Нормальный, розовый, красный, багровый, смешанный цвет
Пигментация											Гипопигментация, гиперпигментация, смешанная
Толщина											Толще, тоньше окружающей кожи
Рельеф поверхности											Выше, ниже окружающей кожи, смешанный
Эластичность											Мягкий, твердый, смешанный
Плотность рубца относительно исходной раны											Экспансия, контрактура, смешанная
Общая оценка внешнего вида рубца											
Оценка пациента											
Параметр	Оценка в баллах от 1 (напоминает нормальную кожу) до 10 (максимальная выраженность)										Примечания
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Нет дискомфорта											Максимальный дискомфорт
Болезненность											
Зуд											
Выглядит как нормальная кожа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень отличается
Цвет											
Плотность											
Толщина											
Рельеф поверхности											
Общая оценка внешнего вида рубца											

Примечание: чем выше балл, тем хуже состояние рубца.

Приложение В

(справочное)

Инструкция по использованию клинического комплекса КС-МСК/ЗСЛК (для пациентов)

- Хранить пробирки с КС-МСК в условиях холодильника при температуре $\pm 4^{\circ}\text{C}$ в течение 7 дней.
- Снять повязку, стопу поместить на одноразовую впитывающую пеленку.
- Кожу вокруг раны обработать антисептическим препаратом («Асептолин», «Бетадин», др.).
- Рану промыть струйно из шприца стерильным физиологическим раствором, затем промокнуть поверхность раны в виде аппликации стерильной салфеткой.

Протирать рану тампоном категорически запрещено!

- Пробирку с КС-МСК обработать антисептическим раствором или 76% спиртом.
- Надеть стерильные перчатки.
- Повторно обработать крышку пробирки с КС-МСК антисептическим раствором.
- Открыть пробирку и набрать нужное количество среды, дозировку определяет лечащий врач, после чего сразу плотно закрыть пробирку.
- На рану нанести $\frac{1}{2}$ часть дозы КС-МСК, затем на рану по ее конфигурации плотно уложить, коллагеновое раневое покрытие, после чего сверху каплями постепенно и равномерно распределить вторую часть среды и закрыть стерильной салфеткой.
- Наложить сверху повязку, используя при этом хлопчатобумажный или адгезивный бинт.

Кратность перевязок определяет лечащий врач!