

Сравнительная оценка интенсивности репаративных процессов в мягких тканях нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом на фоне применения локального отрицательного давления и стандартной терапии

Г.Р. ГАЛСТЯН, А.Ю. ТОКМАКОВА, Е.Л. ЗАЙЦЕВА, Л.П. ДОРЕНИНА, И.А. ВОРОНКОВА, Р.В. МОЛЧКОВ

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить интенсивность репарации мягких тканей у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС) на фоне местного применения отрицательного давления по сравнению со стандартным лечением.

Материалы и методы. Оценены клинические (размеры, локальная оксигенация тканей), гистологические (световая микроскопия) и иммуногистохимические (CD31, CD68, MMP-9, TIMP-1) маркеры репаративных у пациентов с СДС на фоне вакуум-терапии по сравнению со стандартным лечением. Обследованы 42 пациента с невропатической и нейроишемической (без критической ишемии) формами СДС после хирургической обработки ран. В периоперационном периоде 21 пациент получали терапию отрицательным давлением, 21 — стандартное лечение.

Результаты. На фоне вакуум-терапии площадь и глубина раневых дефектов сократились на $19,8 \pm 7,8$ и $42,8 \pm 5,6\%$ ($p=0,002$) соответственно (по сравнению с исходными данными). В контрольной группе эти показатели составили $17,0 \pm 19,4$ и $16,6 \pm 21,6\%$ ($p=0,002$). Отмечена достоверная интенсификация локальной микрогемодинамики по данным чрескожной оксиметрии в группе, получавшей терапию отрицательным давлением. Гистологическое исследование грануляционной ткани через 9 ± 2 дня лечения выявило достоверное уменьшение отека, исчезновение воспалительного инфильтрата и формирование зрелой грануляционной ткани в 1-й группе. По данным иммуногистохимического исследования отмечены более выраженное увеличение количества макрофагов (окрашивание CD68), значительный прирост количества новообразованных сосудов по данным окрашивания антител к CD31. На фоне лечения зафиксировано снижение экспрессии MMP-9 и усиление экспрессии TIMP-1 по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о повышении интенсивности репаративных процессов у больных с СДС на фоне вакуум-терапии по сравнению со стандартным лечением, что выражается в более быстром сокращении размеров ран, усилении локальной микрогемодинамики, уменьшении воспаления и ускорении перехода раны из фазы воспаления в фазу пролиферации.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронические раны, местное лечение, терапия отрицательным давлением, вакуум, репарация, иммуногистохимия, гистология.

Comparative evaluation of the intensity of reparative processes in the lower extremity soft tissues of diabetic patients receiving local negative pressure wound treatment and standard wound care

G.R. GALSTYAN, A.Yu. TOKMAKOVA, E.L. ZAITSEVA, L.P. DORONINA, I.A. VORONKOVA, R.V. MOLCHKOV

Endocrinology Research Center, Moscow, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To study the intensity of soft tissue repair in patients with diabetic foot syndrome (DFS) during local negative pressure wound treatment versus standard wound care.

Subjects and methods. The investigators estimated the clinical (wound sizes, local tissue oxygenation), histological (light microscopy), and immunohistochemical (CD31, CD68, MMP-9, and TIMP-1) markers for reparative processes in patients with DFS during vacuum therapy versus standard wound care. Forty-two patients with the neuropathic and neuroischemic (without critical ischemia) forms of DFS were examined after debridement. In the perioperative period, 21 patients received negative pressure wound therapy and 21 had standard wound care.

Results. During vacuum therapy, the area and depth of wound defects decreased by 19.8 ± 7.8 and $42.8 \pm 5.6\%$, respectively ($p=0.002$) (as compared to the baseline data). In the control group, these indicators were 17.0 ± 19.4 and $16.6 \pm 21.6\%$ ($p=0.002$). There was a significant intensification of local microhemodynamics according to transcutaneous oximetry readings in the negative pressure wound treatment group. After 9 ± 2 days of treatment, histological examination of granulation tissue revealed a significant reduction in edema, cessation of inflammatory infiltration, and formation of mature granulation tissue in Group 1. Immunohistochemical examination indicated a more obvious increase in the count of macrophages (CD68 staining) and a significant increment in the number of newly formed vessels, as evidenced by anti-CD31 antibody staining. During the treatment, there was a decline of the expression of MMP-9 and an increase in that of TIMP-1, as compared to those in the control group.

Conclusion. The findings are indicative of the enhanced intensity of reparative processes in patients with DFS during vacuum therapy versus standard wound care, resulting in more rapidly decreased wound sizes, increased local microhemodynamics, reduced inflammation, and accelerated wound transition from the inflammatory to the proliferative phase.

Keywords: diabetes mellitus, chronic wounds, local treatment, negative pressure wound therapy, vacuum, repair, immunohistochemistry, histology.

АТ — антитела
 ВКМ — внеклеточный матрикс
 ИГХИ — иммуногистохимическое исследование
 ММП-9 — матриксная металлопротеаза-9
 СД — сахарный диабет

СДС — синдром диабетической стопы
 ТИМП-1 — тканевый ингибитор металлопротеиназы-1
 NPWT — терапия отрицательным давлением
 $tcpO_2$ — чрескожное напряжение кислорода тканей

Сахарный диабет (СД) — одна из важнейших современных медико-социальных проблем. Согласно данным, представленным Международной федерацией СД в 2015 г., число лиц, страдающих СД, в мире достигает 416 млн [1].

Одним из наиболее серьезных осложнений СД является синдром диабетической стопы (СДС). Данное состояние значительно снижает качество жизни пациента, а также требует больших финансовых затрат на лечение как самого больного, так и всей системы здравоохранения [2].

Терапия отрицательным давлением (negative pressure wound therapy — NPWT, вакуум-терапия, vacuum-assisted closure — VAC, topical negative pressure treatment — TNP) — один из современных методов местного лечения, успешно применяемый для стимуляции заживления ран. Он используется как для первичного лечения острых, хронических и осложненных ран, так и в дополнение к консервативной терапии или как подготовительный этап к последующему пластическому закрытию раны.

Известны следующие эффекты NPWT [3–5]: обеспечение влажной среды в ране и удаление избытка экссудата, стимуляция заживления, сокращение размеров раны, усиление локальной гемодинамики, сокращение околораневого отека, стимуляция формирования качественной грануляционной ткани, уменьшение бактериальной обсемененности, усиление эффекта медикаментозной терапии.

На основании данных литературы можно сделать вывод о существенной клинической эффективности использования NPWT в комплексной терапии хронических ран, однако клеточные механизмы ее воздействия до неясны и нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель работы: оценить интенсивность репаративных процессов в мягких тканях у пациентов с СДС на фоне местной терапии отрицательным давлением по сравнению со стандартной методикой.

Материалы и методы

В исследование включили 42 пациентов с невропатической и нейроишемической (после реваскуляризации) формами СДС, которым проведена хирургическая обработка раневого дефекта, после чего в течение 9 ± 2 дней у 21 больного (1-я группа) проводили местное лечение NPWT от -90 до 120 мм рт.ст. (VivanoTec, «Hartmann», Германия; Renasys, Renasys Go, Smith & Nephew, Великобритания); смену губчатой повязки осуществляли 1 раз в 3–4 дня в зависимости от локального статуса и объема экссудата. У 21 больного из контрольной группы (2-я группа) проводили стандартную терапию атраматичными повязками Adaptic, Syste-

genix (Великобритания), Atrauman («Hartmann», Германия). Учитывая низкую впитывающую способность перечисленных средств закрытия, в качестве вторичной повязки применяли Mesorb («Molnlycke Health Care», Швеция), Zetuvit («Hartmann», Германия). Повязки меняли ежедневно.

Помимо ежедневной оценки состояния больного при каждой смене повязки исследовали диаметр и глубину раневого дефекта, наличие и качество грануляций. Чрескожную оксиметрию выполняли до начала и после окончания местного лечения.

Согласно принятым рекомендациям [6] всем больным обеспечивали разгрузку пораженной конечности, проводили антибактериальную терапию по показаниям. В ходе лечения у всех больных уровень глюкозы в крови поддерживался в пределах целевого. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение того или иного лечения.

До начала и на фоне лечения выбранным методом воздействия брали образцы ткани из центральной зоны раневого дефекта объемом около $0,5$ см³ для гистологического и иммуногистохимического исследования (ИГХИ).

Пациенты обеих групп сопоставимы по возрасту, уровню контроля углеводного обмена, выраженности микрососудистых осложнений, состоянию регионарного артериального кровотока, площади и глубине раневых дефектов (см. таблицу).

Площадь раны определяли методом очерчивания контуров раны через прозрачную масштабную пленку с последующим подсчетом площади внутри контура по специальным формулам («Opsite Flexgrid, Smith & Nephew», Великобритания).

Чрескожную оксиметрию выполняли на аппарате Radiometer (Дания). Датчики накладывали на расстоянии $0,5$ – 1 см от краев раны.

Морфологический анализ включал гистологический и иммуногистохимический методы до и после местного лечения. Материал фиксировали в 10% растворе формалина, затем заливали в парафин по стандартной методике. Серийные срезы толщиной 3 – 5 мкм депарафинировали по стандартной схеме и окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические критерии воспаления, регенерации и состояния грануляционной ткани оценивали количественным методом (по балльной системе) согласно общепринятым принципам. Фазы раневого процесса оценивали по классификации М.И. Кузина (1990).

ИГХИ выполняли на иммунопейнере Leica BOND-MAX. Использовали антитела (АТ) фирмы «Dako» в стандартных разведениях с положительным контролем. Применяли АТ к тканевому ингибитору металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), матриксной металлопротеазе-9 (ММП-9), маркеру макрофагов CD68.

Оценку экспрессии цитоплазматических маркеров (ТИМП-1, ММП-9, CD68) осуществляли полуколичественным методом: 1+ окрашивание единичных клеток (менее 30% клеток), 2+ — 30–60% клеток, 3+ — 60–90%, 4+ — более 90% клеток.

Исследование проведено как сравнительное в параллельных группах. Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБУ ЭНЦ от 28 ноября 2012 г.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica («StatSoft Inc.», США, версия 6.0). Для анализа вида распределений применяли критерии Шапиро–Уилка и Лиллиефорса, дисперсии распределений признаков оценивали с помощью критерия F в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Учитывая небольшие объемы выборок и распределения, отличающиеся от нор-

Контактная информация:

Зайцева Екатерина Леонидовна — н.с. отд-ния СДС; 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; тел.: +7(926)931-6998; e-mail: zai.kate@gmail.com

Сведения об авторах:

Галстян Гагик Радикович — д.м.н., проф., зав. отд-нием СДС

Токмакова Алла Юрьевна — д.м.н., г.н.с. отд-ния СДС

Доронина Людмила Петровна — к.м.н., врач-хирург отд-ния СДС

Молочков Роман Вахтангович — врач лаб. гистологии и иммуногистохимии с группой биобанкинга

Воронкова Ия Александровна — к.м.н., врач лаб. гистологии и иммуногистохимии с группой биобанкинга

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа NPWT (n=21)	2-я группа контроль (n=21)	p
Возраст, годы	60 (52; 64)	60 (57; 72)	0,26
Пол (м/ж)	14/7	14/7	1,0
Длительность течения СД, годы	16 (12;24)	12 (9;16)	0,039
Тип СД (1-й /2-й)	5/16	1/20	0,73
HbA _{1c} , %	8,8 (7,4; 10,6)	8,8 (7,6; 9,7)	0,83
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	8,58 (6,63; 10,09)	8,23 (7,00; 10,74)	0,90
Гемоглобин, г/л	121 (113; 134)	120 (110; 126)	0,62
СОЭ, мм/ч	57 (43; 67)	71 (37; 87)	0,09
Белок общий, г/л	73 (71; 76)	69,6 (61,5; 74,5)	0,08
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	81 (62; 95)	94 (75; 106)	0,26
Форма СДС, число больных:			
невропатическая	11	6	0,21
нейроишемическая	10	15	
Wagner (стадия)	2 (2; 3)	3 (2; 3)	0,15
Площадь раны до лечения, см ²	25,0 (16,2; 44,5)	23,5 (12,3; 55,3)	0,71
Глубина до лечения, см	3,3 (1,5; 6,5)	3,2 (2,4; 5,2)	0,89
tcpO ₂ до лечения, мм рт.ст.	46 (38; 52)	39 (32; 47)	0,29

Примечание. tcpO₂ — чрескожное напряжение кислорода тканей.

мального, применяли непараметрические методы анализа данных. Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом с использованием критерия U Манна—Уитни. Сравнение зависимых групп по количественным признакам выполняли непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона. Сравнение независимых групп по качественным признакам осуществляли непараметрическим методом путем анализа таблиц сопряженности с использованием двустороннего точного критерия Фишера для несвязанных групп. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии в обеих группах зафиксировано сокращение размеров ран (как площади, так и глубины). Несмотря на то что статистически значимых различий по площади в 1-й и 2-й группах после лечения не выявлено, определялась четкая тенденция к более быстрому сокращению площади ран на фоне NPWT.

Так, площадь ран в 1-й группе сократилась до 16,2 (12,0; 27,8) см²; исходно 25,0 (16,2; 44,5 см²; $p < 0,001$) и во 2-й группе до 13,2 (10,2; 40,0) см²; до лечения 23,5 (12,3; 55,3 см²; $p < 0,001$). Различия по площади на фоне лечения в 1-й группе составили 19,8 (10; 37,1) %, во 2-й группе — 17 (13,3; 26,7%; $p = 0,88$).

Обращает внимание, что исходно медиана площади ран больше в 1-й группе; таким образом, можно предположить, что NPWT влияет на сокращение площади ран эффективнее, чем стандартное лечение. На фоне терапии в 1-й группе глубина раневых дефектов составляла 1,5 (1,0; 2,8) см, до лечения — 3,3 (1,5; 6,5 см; $p < 0,001$), во 2-й группе — 2,8 (1,9; 3,9) см, исходно 3,2 (2,4; 5,2 см; $p < 0,001$). Однако, несмотря на такие существенные различия по глубине раневых дефектов в обеих группах, различия между группами оказались недостоверными ($p = 0,06$). Уменьшение глубины ран на фоне NPWT оказалось более выраженным: в 1-й группе на 42,8 (24,3; 60) %, во 2-й группе на 16,6 (12,5; 32,2%; $p = 0,005$) (рис. 1).

В обеих группах зафиксирован прирост tcpO₂, однако в 1-й группе после лечения этот показатель существенно выше: 52 (48; 58) мм рт.ст., исходно — 46 (38; 52) мм рт.ст., в контрольной группе — 39 (32; 47) мм рт.ст., до лечения — 43 (38; 47; $p = 0,0007$) мм рт.ст. (рис. 2).

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что на оксигенацию пораженной зоны NPWT влияет более эффективно, чем стандартное лечение, у лиц с СДС.

По данным гистологического исследования, в обеих группах отмечалось уменьшение отека на фоне лечения. В 1-й группе до лечения 3 (3; 4), во 2-й группе — 4 (3; 4), после лечения — 2 (2; 3); $p = 0,002$. При этом в 1-й группе определяется четкая тенденция ($p = 0,18$) к более выраженному уменьшению отека. Достоверных данных об изменении организации внеклеточного матрикса (ВКМ) после терапии не получено ни в одной группе, и по этому показателю группы сопоставимы ($p = 0,91$). В ходе лечения в обеих группах отмечен достоверный переход ран из фазы воспаления в фазу эпителизации. При этом статистически значимых различий между группами не выявлено. Прослеживается тенденция к более выраженной эпителизации в 1-й группе: 3 (3; 3) по сравнению с группой контроля — 3 (2; 3). Возможно, это объясняется малой выборкой.

По данным световой микроскопии, в 1-й группе выявлены статистически значимые различия по формированию зрелой грануляционной ткани. Так, отмечен переход от молодой грануляционной ткани к зрелой в отличие от контрольной группы, где обнаружена лишь созревающая грануляционная ткань ($p < 0,001$).

На фоне лечения по данным ИГХИ с АТ к маркеру макрофагов CD68 отмечено статистически значимое увеличение количества макрофагов в 1-й группе: медиана количества макрофагов на фоне лечения составила 20 (15; 30) в 1 мм ткани; $p = 0,023$. В группе контроля количество макрофагов увеличилось до 15 (10; 20) в 1 мм ткани; $p = 0,19$; $p = 0,01$.

В ходе лечения отмечено значительное увеличение количества новообразованных сосудов по данным окраски CD31: в 1-й группе до лечения количество сосудов со-

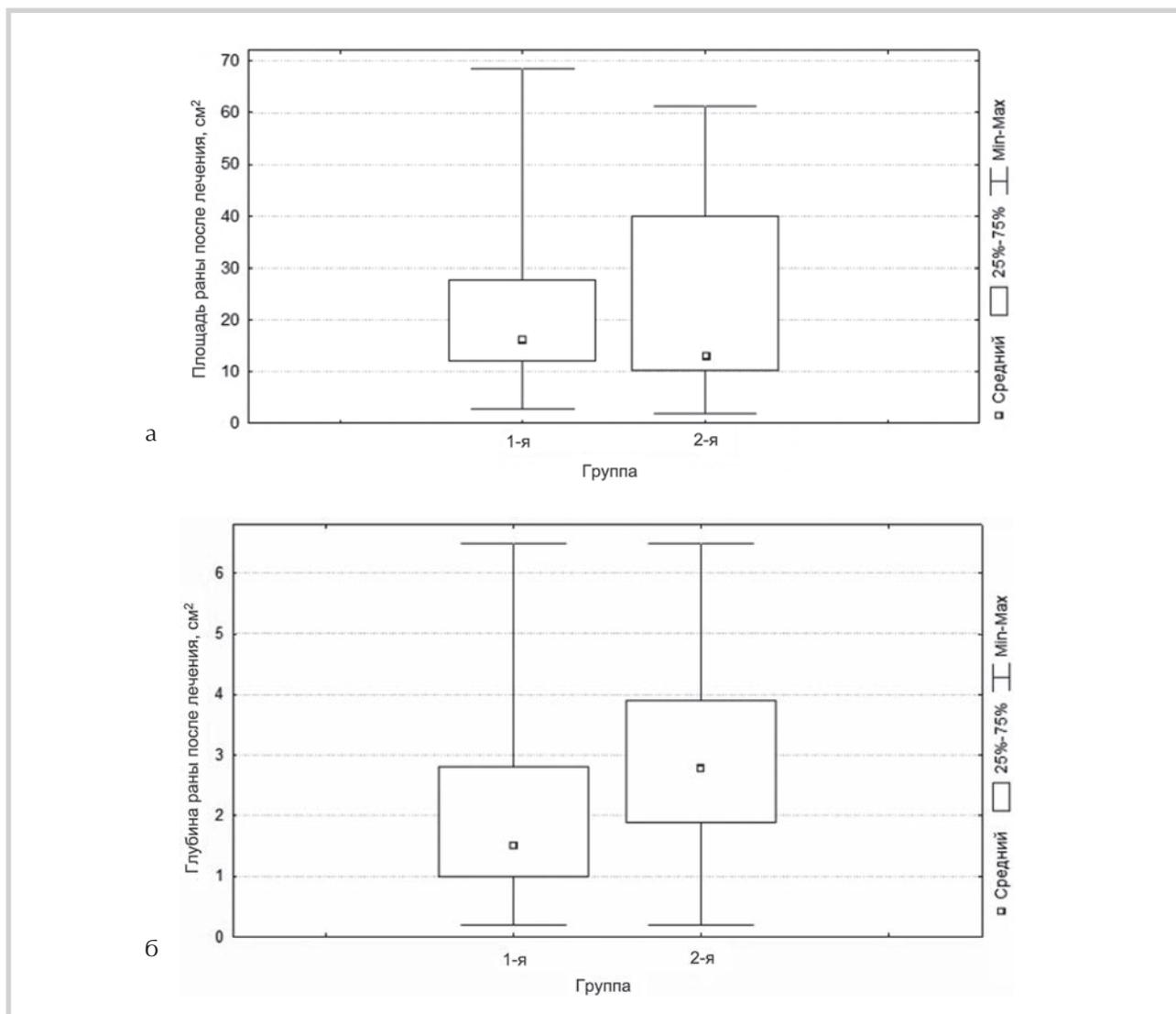


Рис. 1. Площадь (а) и глубина (б) раневых дефектов в 1-й и 2-й группах после лечения.

ставляло 46 (33; 66) в 1 мм ткани, после лечения — 101 (75; 189 в 1 мм ткани) $p=0,01$, во 2-й группе — 58 (30; 95) и 97 (56; 157 в 1 мм ткани) соответственно $p=0,03$. Однако видна лишь более выраженная тенденция к увеличению количества новообразованных сосудов 1-й группе ($p=0,33$).

В обеих группах выявлено снижение экспрессии MMP-9 после лечения, в 1-й группе — тенденция к более выраженному снижению активности данной коллагеназы: до лечения 3 (2; 4) +, после лечения — 1 (1; 3; $p<0,01$) +; в контрольной группе до лечения — 4 (2; 4) +, после лечения — 3 (2; 3; $p=0,018$) +. Различия между группами статистически незначимы ($p=0,38$).

В ходе лечения зафиксировано увеличение экспрессии TIMP-1 в 1-й группе до лечения 1 (1; 2) +, после лечения — 2 (2; 3; $p=0,009$) +. В группе больных, получавших стандартное местное лечение, данный показатель до начала терапии составил 2 (1; 3) +, после лечения — 3 (2; 4); $p=0,09$) +. Более выраженная тенденция прироста TIMP-1 отмечена после NPWT ($p=0,74$).

Обсуждение

Изучены особенности репарации мягких тканей нижних конечностей у пациентов с невропатической и нейроишемической формами (без критической ишемии) СДС, получавших в периоперационном периоде терапию отрицательным давлением или стандартное лечение.

Больные сопоставимы по основным клиническим и лабораторным параметрам. Всем до начала местного лечения проведена хирургическая обработка раны.

По результатам лечения выявлено существенное различие в динамике площади и глубины ран на фоне NPWT по сравнению со стандартным лечением. Так, на фоне NPWT площадь раневых дефектов сократилась на 19,8 (10,0; 37,1) см^2 , а в ходе стандартного лечения — на 17,0 (13,3; 26,7 см^2 ; $p>0,05$). При этом имеется четкая тенденция к более выраженному сокращению площади раны в 1-й группе. Глубина раневых дефектов на фоне лечения сократилась на 42,8 (24,3; 60) % в 1-й группе и на 16,6 (12,5; 32,2) % в контрольной группе. Различия между группами достоверны.

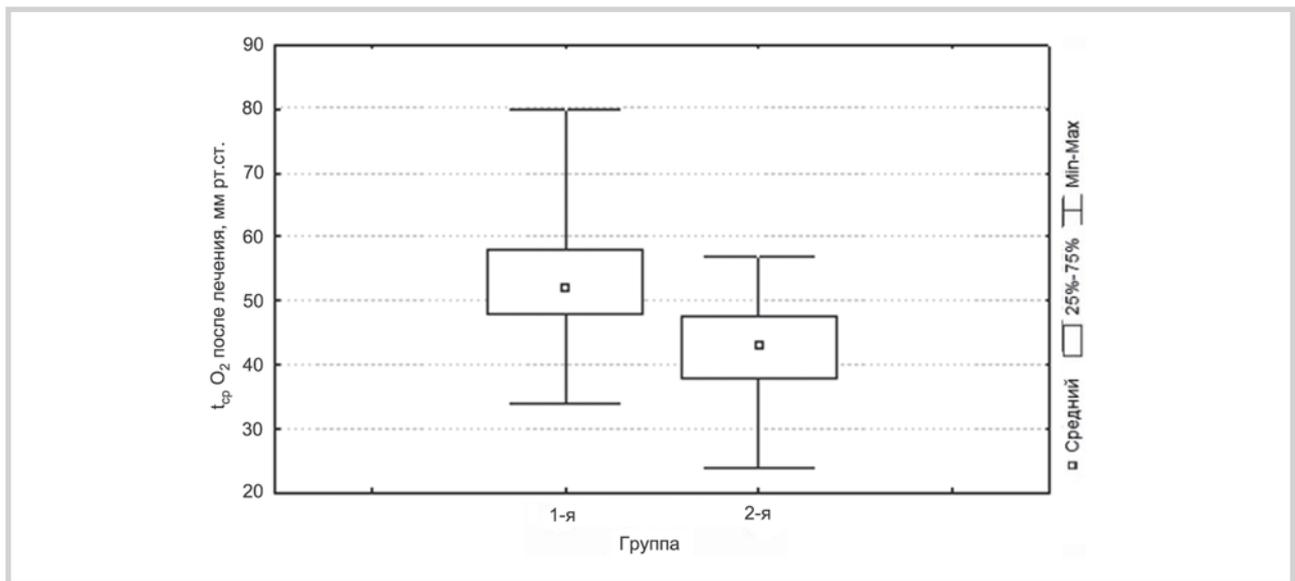


Рис. 2. ТсрO₂ стоп в 1-й и 2-й группах после лечения.

Обращает внимание, что NPWT более эффективно влияла на глубину ран, чем на их площадь. Схожие данные имеются как в отечественных работах [3], в которых показано, что NPWT напрямую сокращала размеры раны, независимо от интенсивности клеточной пролиферации, так и зарубежных, где на фоне применения отрицательного давления у пациентов с СД после малых ампутаций значительно сокращались площадь и глубина раневых дефектов [7].

На фоне местного лечения зафиксирован достоверный прирост парциального давления кислорода в 1-й группе: медиана тсрO₂ после лечения составила 52 (48; 58) мм рт.ст., исходно — 46 (38; 52 мм рт.ст.; $p < 0,01$); во 2-й группе — 39 (32; 47) мм рт.ст., исходно — 43 (38; 47 мм рт.ст.; $p = 0,017$). При сравнении результатов лечения в исследуемых группах выявлены достоверные различия в полученных результатах. Таким образом, можно констатировать, что NPWT значительно усиливает локальную микроциркуляцию, и это согласуется с данными L. Lavergy и соавт. [8], в работе которых показано усиление местного кровотока на фоне NPWT. Это активирует репаративные процессы, увеличивает скорость заживления, а также способствует более эффективному действию медикаментозной терапии, так как с интенсификацией местного кровоснабжения улучшается доставка антибактериальных препаратов в рану. В ходе лечения в 1-й группе отмечались более высокая скорость репарации, что подтверждается как клинически, так и морфологически.

По данным морфологического исследования, до лечения отмечено, что все раны находились в фазе воспаления. Это проявлялось выраженным межклеточным отеком, дезорганизацией ВКМ и наличием воспалительного инфильтрата. Известно, что раны при нарушениях углеводного обмена характеризуются более продолжительной фазой воспаления, снижением активности воспалительных клеток и замедлением перестройки ВКМ. Данные нарушения способствуют хронизации раневого процесса [9, 10]. По данным световой микроскопии, в группе NPWT зафиксирован достоверный переход грануляционной тка-

ни от молодой к зрелой, в то время как во 2-й группе грануляционная ткань имела характер созревающей. Данная морфологическая картина демонстрирует процесс перехода ран из фазы воспаления в фазу пролиферации во всех обследованных группах, однако статистически значимых различий между группами не отмечено.

Схожие результаты описаны в работе F. Basseto и соавт. [11], в которой исследователи отмечают уменьшение отека, организацию ВКМ и уменьшение воспалительного инфильтрата на фоне лечения венозных язв NPWT.

На фоне терапии в 1-й группе отмечено наибольшее увеличение количества сосудов, окрашенных с помощью АТ к CD31: медиана количества сосудов составляла 101 (75; 189 на 1 мм² ткани) $p < 0,001$. Данные результаты свидетельствуют об интенсивных репаративных процессах и могут служить маркером успешного заживления ран.

У всех больных до лечения отмечается окрашивание средней интенсивности маркера макрофагов CD68. На лабораторных моделях показано, что при СД количество макрофагов в ране накапливается более длительно. Это может быть связано с повышением уровня провоспалительных цитокинов и протеаз и сниженным количеством факторов роста. Аналогичные данные получены и у пациентов с СД [11].

На фоне лечения в 1-й группе отмечено статистически значимое увеличение количества макрофагов при окраске АТ к CD68. Однако во 2-й группе увеличение их количества оказалось недостоверным. При сравнении полученных результатов выявлены статистически значимые различия между группами ($p = 0,01$). Таким образом, NPWT эффективно влияет на увеличение количества макрофагов, что также является показателем перехода раневого процесса в стадию ремоделирования.

До лечения зафиксированы усиление экспрессии MMP-9 и слабое окрашивание TIMP-1, что свидетельствует о высокой протеолитической активности в ранах и согласно некоторым исследованиям приводит к замедлению перестройки коллагена, являясь неудовлетворительным прогностическим признаком заживления ран. Так,

Y. Liu и соавт. [12] отметили, что высокий уровень MMP-9 в раневой жидкости свидетельствует о воспалении и является маркером плохого заживления ран при СД. Другие исследователи предложили использовать соотношение MMP-9/TIMP-1 в качестве предиктора заживления ран при СД [13]. На фоне лечения во всех группах отмечено снижение экспрессии MMP-9 и усиление экспрессии TIMP-1. В 1-й группе зафиксировано статистически значимое снижение уровня MMP-9 и увеличение концентрации TIMP-1 на фоне лечения. Данный эффект объясняется некоторыми авторами механическим удалением экссудата с провоспалительными цитокинами и протеазами [3]. Во 2-й группе также достоверно снижалась экспрессия MMP-9 и недостоверно — концентрация TIMP.

Заключение

Таким образом, полученные клинические, гистологические и иммуногистохимические данные свидетельствуют о хронизации раневого процесса у больных СД уже в первые сутки после хирургической обработки дефекта. Местное применение отрицательного давления ведет к более быстрому сокращению площади и глубины раневых дефектов у лиц с различными клиническими формами

СДС. Применение вакуум-терапии достоверно повышает количество новообразованных сосудов, что способствует ускорению процессов заживления раневых дефектов у лиц с невропатической и нейроишемической формами СДС. Использование NPWT у лиц с СД сокращает сроки перехода раневого процесса из фазы воспаления в фазу пролиферации, позволяет быстрее достичь эпителизации раневого дефекта, что выражается в снижении количества клеток воспалительного инфильтрата, уменьшении отека и организации ВКМ, появлении зрелой грануляционной ткани по результатам световой микроскопии и в снижении экспрессии маркера макрофагов CD68 по данным ИГХИ. Отмечены достоверное снижение уровня экспрессии MMP-9 и тенденция к повышению синтеза TIMP-1 на фоне применения вакуум-ассистированных повязок, что способствует формированию качественной грануляционной ткани. Выявлено достоверное увеличение количества новообразованных сосудов по данным ИГХИ при окрашивании маркера CD31 при использовании NPWT.

Исследование проведено при спонсорской поддержке ФГБУ ЭНЦ в рамках утвержденной темы научно-исследовательской работы.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас диабета IDF. Седьмое издание, 2015.
2. IWGDF Guidance on the diabetic foot 2015. International Working Group on the Diabetic Foot, Netherlands. 2015.
3. Оболенский В.Н., Никитин В.Г., Семенистый А.Ю. *Использование принципа локального отрицательного давления в лечении ран и раневой инфекции. Новые технологии и стандартизация в лечении осложненных ран.* М.; 2011.
4. Muhammed Y. Hasan, Rachel Teo, Aziz Nather. Negative pressure wound therapy for management of diabetic foot wounds: A review of the mechanism of action, clinical applications, and recent developments. *Diabetic Foot & Ankle.* 2015;6:27618. doi:10.3402/dfa.v6.27618
5. Morykwas MJ, Argenda LC. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg.* 1997;38(6):563-576. doi:10.1097/00000637-199706000-00001
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 7-й выпуск под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: ФГБУ Эндокринологический научный центр; 2015.
7. Stansby G, Wealleans V, Wilson L, Morrow D. Clinical experience of a new NPWT system in diabetic foot ulcers and post-amputation wound. *J Wound Care.* 2010;19(11):499-503. doi:10.12968/jowc.2010.19.11.79706
8. Lavery L, Murdoch D, Kim P, Fontaine J, Thakral G, Davis K. Negative Pressure Wound Therapy With Low Pressure and Gauze Dressings to Treat Diabetic Foot Wounds. *J Diabet Scie Technol.* 2014;8(2):346-349. doi:10.1177/1932296813519012
9. Blakytyn R, Jude EB, Gibson JM, Boulton AJM, Ferguson MWJ. Lack of insulin-like growth factor I (IGF I) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. *J Pathol.* 2000;190:589-594. doi:10.1002/(sici)1096-9896(200004)190:5<589::aid-path553>3.0.co;2-t
10. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med.* 2006;23:594-608. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01773.x
11. Basseto F, Lancerotto L, Salmaso R, Pandis L, Pajardi G, Schiavond M, Tiengo C, Vindigni V. Histological evolution of chronic wounds under negative pressure. *J Plastic, Reconstructive, Aesthetic Surg.* 2012;65:91-99. doi:10.1016/j.bjps.2011.08.016
12. Liu Y, Min D, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2009;32(1):117-119. doi:10.2337/dc09-0770
13. Muller M, Trocme C et al. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: The ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabet Med.* 2008;25(4):419-426. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02414.x

Поступила 18.04.2016