

На правах рукописи

ЛУЦЕНКО ЮРИЙ ГРИГОРЬЕВИЧ

**ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ЯЗВЕННО–НЕКРОТИЧЕСКИМИ
ПОРАЖЕНИЯМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

3.1.9 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный доктор медицинских наук, профессор **Гринцов Александр**
консультант: **Григорьевич**

Официальные **Штильман Михаил Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор,
оппоненты: профессор кафедры хирургических болезней №3 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ;

Солошенко Виталий Викторович, доктор медицинских наук, доцент, врач-хирург отдела термических поражений Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И.Джанелидзе»;

Дербенёв Валентин Аркадьевич доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр лазерной медицины Федерального медико-биологического агентства России».

Ведущая Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В.Очаповского» МЗ Краснодарского края.

Защита состоится « 23 » декабря 2023 г. в 11.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 01.012.04 при ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ по адресу: 283045, г. Донецк, Ленинский пр-т, 47, зал заседаний ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К.Гусака» МЗ РФ. Тел. факс: +38 (062) 341-44-02, e-mail: spec-sovet-01-012-04@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.012.04
д.м.н., доцент

Е.Р.Балацкий

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время, по оценкам Международной федерации диабета, распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире составляет 8,3%. Согласно прогнозам к 2030 году число страдающих взрослых в популяции увеличится на 69%, а к концу 2045 года достигнет 700,2 млн (Абдуллаев Р.Н., 2021; Armstrong D.G. et al., 2017). Наиболее частое осложнение СД – синдром диабетической стопы (СДС), которым страдает от 9,1 до 26,1 миллионов человек во всем мире (Мустаева А.С., 2021).

Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.11.2021г., по данным регистра, составила 4 799 552 человек (3,23% населения РФ), из них: СД1 – 265,4 тыс. (5,5%), СД2 – 4,43 млн. (92,5%), другие типы СД – 99,3 тыс. (2,0%) (Галстян Г.Р., 2018; Давиденко О.П., 2014).

В настоящее время частота диабетических язв стопы (ДЯС) регистрируется у 12–18% больных, страдающих СД 2 типа, и у 0,6-2% – СД 1 типа, причем эта величина будет увеличиваться по мере старения населения наряду с увеличением факторов риска развития атеросклеротической окклюзии, таких как курение, ожирение др. Все это требует дополнительных методов лечения ран для адекватного их заживления (Гостищев В.К. с соавт.; 2020, Дедов И.И., 2019; Митиш В.А. с соавт., 2020; Ступин В.А., 2019). Литературные данные свидетельствуют, что в течение трех лет у данной группы больных имеет место в 40% случаях рецидив заболевания, в 12,3% – неполное заживление, а в течение 3 лет примерно 12% пациентам с диабетической стопой выполнена ампутация нижних конечностей (Батюк В.И., Дундаров З.А., Адамович Д.М., 2018).

Патогенез СДС характеризуется гетерогенностью. В основе его лежат следующие факторы: гиперпродукция активных форм кислорода и свободно-радикальное окисление, накопление конечных продуктов метаболизма, микроангиопатия, нарушения местного иммунитета (Михайлов А.Ю. с соавт., 2021; Boulton A.J. et al., 2018).

Актуальным в исследовании патофизиологии СДС является определение скорости формирования грануляционной ткани, неоваскулогенеза, участие факторов роста в тканевой репарации. Особое внимание заслуживает одно из патогенетических звеньев СДС – это нарушение иммунных реакций на фоне гипергликемии. Повышается риск распространения инфекции и нарушаются структурно-функциональные свойства белков с развитием осложнений в виде микроангиопатии (Дедов И.И., 2019; Baltzis D., 2014).

Такие многообразные метаболические нарушения при СД, как инсулинорезистентность, накопление в тканях конечных продуктов гликирования белков и жиров, липотоксичность, глюкозотоксичность, в ассоциации с активацией нейрогуморальных систем (симпатической, ренин-ангиотензин-альдостероновой) и систем провоспалительных и профибротических цитокинов, являются основой формирования и ускоренного

прогрессирования эндотелиальной дисфункции, атеросклеротических сосудистых поражений, диабетической кардиомиопатии (Белялова Ф.И., 2021; Небиеридзе Д.В., 2018; Adeva-Andany M.M., 2019). Наконец, недостаточно изученными являются и вопросы медикаментозной органопротекторной терапии у лиц с сочетанием синдрома диабетической стопы с разными макро- и микрососудистыми осложнениями диабета (Mancini G. V. J. et al., 2018). О частом сочетании проявлений диабетической стопы с другими макро- и микрососудистыми осложнениями диабета сообщают многие исследователи (Cosentino F., 2020; Komajda M., 2015; Mancini G. V. J. et al., 2018). В связи с этим изучение характера взаимосвязей между особенностями диабетической стопы и распространенными макро- и микрососудистыми осложнениями СД является весьма актуальным, поскольку позволит повысить качество прогнозирования течения сочетанных поражений и улучшить тактику лечебных мероприятий (Дедов И.И., 2019; Armstrong D.G. et al., 2017).

Несмотря на определенные успехи и достижения в изучении патогенеза СДС, механизмы репарации при этом заболевании изучены недостаточно (Машкова М.А., 2018; Alavi A. et al., 2014).

Совокупность вышеизложенных факторов дала возможность выявить корреляционную связь между факторами роста, цитокинами и различными видами лечебных программ, создать математическую прогностическую модель послеоперационных осложнений и исхода лечения.

Степень разработанности проблемы.

Разработка и научное обоснование современных подходов к лечению ДЯС связаны в первую очередь с достижениями в области медицины. Они предусматривают соблюдение принципов первичной хирургической обработки раны с ее закрытием одним из пластических методов, которые выполняются в ходе восстановительной операции (Глухов А.А., 2018; Armstrong D.G. et al., 2017).

СДС в соответствии с концепцией, принятой Консенсусом по диабетической стопе, характеризуется наличием язвенного дефекта или деструкцией глубоких тканей, связан с неврологическими нарушениями, снижением магистрального кровотока в артериальном бассейне нижних конечностей различной степени тяжести, с нарушением всех фаз заживления раны (Галимов О.В. с соавт., 2021; Boulton A.J., 2018; Watson J.C., 2015).

Процесс заживления состоит из четырех последовательных и в то же время частично перекрывающихся фаз: 1) коагуляции, 2) воспаления, 3) пролиферации и 4) ремоделирования с образованием рубцовой ткани (Sorg H. et al., 2017).

Современное лечение СДС проводится с активным применением эндогенных факторов роста в качестве плазмы, обогащенной тромбоцитами, а также применением тканевой инженерии (Katari R., 2014).

Среди тромбоцитарных факторов роста выделяют васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), эпидермальный фактор роста (EGF) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF- β) (Мельникова Ю.А., 2020; Takahashi T., 2011; Rodriguez A. et al., 2013; Wu Z. et al., 2015; Zhao L. et al., 2017).

Проблема лечения ДЯС в последние годы получила новое развитие в связи с прогрессом в области создания современных раневых покрытий, применением ультразвуковой кавитации и применением терапии отрицательным давлением (Иванов Г.Г., 2018; Ивануса С. Я., 2021; Чудин В.В., 2021).

В литературе представлены сообщения о преимуществах применения современных подходов в лечении ДЯС (Галстян Г.Р., 2018; Armstrong D.G. et al., 2017). Несмотря на положительные результаты, достигнутые в решении этой проблемы, вопрос выбора метода и сроков лечения остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Вместе с тем лечение ДЯС является значимой не только медицинской, но и социальной проблемой. Последние исследования биохимических, молекулярных и генных процессов в процессе заживления ран дают научно обоснованные предпосылки для апробации новых методов воздействия пептидными регуляторами местного действия в целях коррекции раневого процесса. К таким регуляторам относятся факторы роста, применяемые для заживления ран (Комелягина Е.Ю., 2018).

В свете современных подходов к лечению больных сахарным диабетом с язвенно-некротическим поражением нижних конечностей особенно важным является изучение состояния цитокиновой системы как при формировании СДС в условиях дисбаланса метаболических нарушений, так и при различных вариантах хирургического лечения с активным использованием методов физического воздействия (Fuss J. et al., 2018).

Таким образом, исследование роли факторов роста, цитокинов в патофизиологических процессах репарации язвенных дефектов при СДС являются актуальными при применении различных лечебных программ.

Вместе с тем недостаток доказательных данных и опыта применения этих подходов в условиях здравоохранения стали побудительным мотивом для проведения данного исследования.

Связь работы с научными программами, темами. Диссертационная работа выполнена согласно плану научно-исследовательской работы кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России и является фрагментом темы «Макро- и микрососудистые осложнения у больных с сахарным диабетом 2 типа: клинико-лабораторные, инструментальные особенности и лечебная тактика» (шифр работы УН 21.02.10).

Цель исследования: обосновать выбор программ хирургического лечения пациентов с диабетическими язвенно-некротическими поражениями нижних конечностей на основании уточнения сведений о патогенезе раневого процесса (выделенных наиболее значимых прогностических предикторов раневого процесса) и созданной математической модели.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности структуры, формы, степени тяжести сахарного диабета у больных с синдромом диабетической стопы.

2. Исследовать морфогенез и бактериологическую картину диабетических язвенных дефектов на фоне лечения с применением методов физического воздействия.

3. Оценить клиническую эффективность реконструктивно-восстановительных операций на сосудах нижних конечностей с использованием методов физического воздействия.

4. Проанализировать комплекс клинико-патофизиологических (функциональных, биохимических) показателей состояния сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с синдромом диабетической стопы.

5. Изучить динамику патогенетически значимых показателей эндотелиальной дисфункции на основе исследования факторов роста (VEGFA, PDGF-BB, TGF-1 β), иммунорегуляторных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , INF- γ , IL-6, IL-10) и клинико-функциональных нарушений.

6. Определить взаимосвязь между исследованными маркерами эндотелиальной дисфункции у пациентов с синдромом диабетической стопы на фоне лечебных программ с применением методов физического воздействия.

7. Разработать математическую модель прогнозирования послеоперационных осложнений и исхода лечения язвенно-некротических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом.

8. Изучить возможность прогнозирования сроков заживления язвенных поражений стопы при использовании методов физического воздействия с учетом факторов роста (VEGFA, PDGF-BB, TGF-1 β).

9. Оценить эффективность дифференцированного подхода к выбору патогенетически обоснованных лечебных программ, основанных на применении методов физического воздействия, у пациентов с синдромом диабетической стопы.

Объект исследования: особенности гнойно-некротического поражения нижних конечностей на фоне сахарного диабета во взаимосвязи с использованием различных лечебных программ.

Предмет исследования: патоморфологические, бактериологические, иммунноферментные (цитокины INF γ , IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-10), биохимические и клинические показатели, факторы роста (VEGFA, PDGF-BB, TGF-1 β), характеризующие особенности раневого процесса и эффективность хирургического лечения пациентов с СДС.

Научная новизна. Установлена роль наиболее значимых предикторов формирования, течения и исходов раневого процесса для применения дифференцированного подхода к лечению больных с СДС.

Впервые изучены морфогенетические особенности диабетических язв в зависимости от методов физического воздействия (VAC-терапия, УЗ-кавитация и лазеро-, озонотерапия), включенных в лечебные программы.

Проведен сравнительный анализ эффективности реконструктивно-восстановительных операций на сосудах нижних конечностей с использованием методов физического воздействия (VAC-терапия, УЗ-кавитация и лазеро-, озонотерапия) на заживление диабетических язв.

Впервые исследована частота послеоперационных осложнений при применении гиполипидемической терапии, включающей умеренные/ высокие дозы статинов и урсодезоксихолевой кислоты.

Доказана патогенетическая роль факторов роста VEGFA, PDGF-BB, TGF-1 β и иммунорегуляторных цитокинов INF γ , IL-1 β , TNF α , IL-6 и IL-10 в механизмах воспалительно-репаративных процессах у пациентов с СДС. Показана взаимосвязь изученных факторов роста и иммунорегуляторных цитокинов в дисбалансе метаболических нарушений, а также в процессах ангиогенеза, митогенеза и фиброгенеза.

Впервые продемонстрированы специфические изменения содержания VEGFA, PDGF-BB, TGF-1 β , INF γ , IL-1 β , TNF α , IL-6 и IL-10 при применении различных методов физического воздействия на заживление диабетических язв.

Впервые разработана математическая модель прогнозирования исхода лечения у больных сахарным диабетом с язвенно-некротическим поражением нижних конечностей, включающая 5 входных признаков: «Тип СД», «Тяжесть состояния пациента при поступлении», «Количество койко-дней», «Наличие осложнений», «Инсулинотерапия», обладающая наилучшими прогностическими способностями.

Разработана нейросетевая модель прогнозирования послеоперационных осложнений у больных сахарным диабетом с язвенно-некротическим поражением нижних конечностей, включающая следующие признаки: тип диабета, степень по Вагнеру, пол и тяжесть состояния пациента при поступлении.

Впервые разработан прогноз вероятности заживления диабетических язв в зависимости от методов физического воздействия (VAC-терапия, УЗ-кавитация и лазеро-, озонотерапия) у больных с СДС.

Доказана эффективность патогенетического подхода в выборе лечебных программ, что подтверждалось сокращением средней длительности стационарного лечения в группе с VAC-терапией, УЗ-кавитацией и лазеро-, озонотерапией.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Расширены представления о патогенезе диабетических язвенных поражениях стопы путем изучения патогенетической роли наиболее значимых предикторов в формировании, течении и исходах раневого процесса у больных с СДС.

Продемонстрированы структурно-функциональные и метаболические особенности воспалительно-репаративного процесса диабетических повреждений при различных видах физического воздействия, включенных в лечебные программы.

Проведен анализ и показана высокая значимость отдельных лабораторных методов исследования таких как определение показателей липидного спектра сыворотки крови, которые статистически значимо увеличивались, а концентрация антиатерогенных фракций отчетливо снижалась, что можно интерпретировать как свидетельство важной роли липидных нарушений в патофизиологии язвенных поражений стоп при диабете.

Разработана и рекомендована нейросетевая модель прогнозирования послеоперационных осложнений у больных сахарным диабетом с язвенно-некротическим поражением нижних конечностей. На основании проведенных расчетов параметров модели чувствительность ее составила 82,5%, специфичность – 85,1% и точность – 82,0%.

Разработана и рекомендована для практического применения математическая модель прогнозирования исхода лечения у больных с СДС, обладающая высокой диагностической ценностью (чувствительностью – 98,8% и специфичностью – 84,4%).

Установлено, что вакуумную терапию, ультразвуковую кавитацию, лазеротерапию можно использовать в качестве высокоэффективных методов лечения, успешно дополняющих традиционное лечение пациентов с осложненными формами синдрома диабетической стопы.

Полученные данные внедрены в работу хирургического отделения Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (г. Донецк, 83045, Ленинский проспект, д. 47), хирургического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения (г. Донецк, 28300, проспект Ильича, 14), Торезской центральной городской больницы (г. Торез, 86600, м-н-4), центральной городской клинической больницы №9 г. Донецка (г. Донецк, 83030, ул. Ельницкая 1), городской клинической больницы №21 г. Донецка (г. Донецк, 83071, пр. Кремлевский, 12а), Клинической Рудничной больницы г. Макеевки (г. Макеевка, ул. Больничная, 1), городской больницы №1 г. Енакиево (г. Енакиево, ул. 60 лет СССР, 37). Получены акты внедрения.

Материалы работы могут быть использованы в преподавательской деятельности на кафедрах патологической физиологии, патологической

анатомии, хирургии, а также могут быть рекомендованы для широкого применения в хирургических стационарах.

Помимо того, материалы работы используются в преподавательской деятельности на кафедре хирургии ФИПО ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (г. Донецк, 83003, проспект Ильича, д. 16).

Методология и методы исследования. Работа выполнена на материале хирургического отделения ГБУ «ЦГКБ №9 г. Донецка», ГБУ «ГКБ №21 г. Донецка, отделения сосудистой хирургии ДОКТМО Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк. Исследование построено на принципах выполнения научно-исследовательских работ, которые основаны на фундаментальных и современных тенденциях патофизиологии и хирургического лечения ДЯС. Методология исследования включала в себя анализ литературы по проблеме этиопатогенеза и лечения ДЯС, а также о роли факторов роста и цитокинов в репарации диабетических язв, построение научной гипотезы, постановку цели и задач работы, разработку дизайна и протокола исследования, сбор, обработку и обобщение материала, формулировку выводов, практических рекомендаций. Для выполнения поставленных задач и сформулированных основных положений диссертации выполнен анализ литературных источников, проведены патоморфологические, бактериологические, иммуноферментные (определение цитокинов, факторов роста VEGFA, PDGF-BB, TGF-1 β) и клиничко-лабораторные методы исследования. Весь математический анализ проводился с помощью лицензионных программ Microsoft Office Excel (v. 14.0.7237.5000 32-разрядная, номер продукта: 02260-018-0000106-48881, Microsoft Corporation, 2010), STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA), онлайн-калькулятора (<http://gen-exr.ru/calculator.php>), адекватных математических методов и критериев.

Положения, выносимые на защиту:

1. Различные методы физического воздействия, включенные в лечебные программы, сопровождаются специфическими морфогенетическими проявлениями раневого процесса.

2. Динамика факторов роста (VEGFA, PDGF-BB, TGF-1 β) и иммунорегуляторных маркеров (INF γ , IL-1 β , TNF α , IL-6 и IL-10) при СДС свидетельствует о снижении степени воспаления и сокращения длительности стадий раневого процесса при дополнительном использовании методов физического воздействия в лечебных программах, что сопровождалось эффективной репарацией.

3. Коррекция нарушений липидного обмена с помощью гиполипидемической терапии и урсодезоксихолевой кислоты способствовало сокращению частоты осложнений у пациентов с СДС.

4. При прогнозировании послеоперационных осложнений у пациентов с СДС целесообразно использование математической модели, построенной на

следующих признаках: тип диабета, степень по Вагнеру, пол и тяжесть состояния пациента при поступлении.

5. При прогнозировании исхода лечения пациентов с СДС целесообразно использование математической модели, построенной на 5 признаках: «Тип СД», «Тяжесть состояния пациента при поступлении», «Количество койко-дней», «Наличие осложнений», «Инсулинотерапия».

6. Применение вакуумной терапии, ультразвуковой кавитации и лазеротерапии способствует сокращению длительности фаз раневого процесса, росту грануляционной ткани, пролонгации эффекта деконтаминации раневой поверхности, а также способствует разрушению биопленки, приводя не только к прямому бактерицидному действию, но и к снижению количества рецидивов гнойно-некротических осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов основана на подборе репрезентативных групп в результате лечения больных с диабетической стопой в соответствии с поставленными задачами исследования. Проведенные исследования выполнены с использованием современных патоморфологических, иммуноферментных и биохимических методов исследований и подтверждены общепринятыми методами статистической обработки данных. Составлен акт проверки первичной документации. Проведенный анализ полученных данных подтвердил правильность выдвинутых гипотез.

Результаты диссертационного исследования доложены на XII Съезде хирургов России (г. Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015г.), XXVII Всероссийском симпозиуме по эндокринной хирургии с участием эндокринологов («Калининские чтения») (г. Симферополь, 28-29 сентября 2017г.), 5-й Международный конгресс «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции» (г. Москва, 21-23 ноября 2022г.), XXXII Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии («Калининские чтения») (г. Челябинск, 30 сентября - 1 октября 2022г.), III съезд хирургов ПФО (г. Нижний Новгород, 7 октября 2022г.), I Международной научно-практической конференции «Современный взгляд на проблемы внутренней медицины» (г. Курск, 1 декабря 2022г.), Международном медицинском форуме «Наука побеждает болезнь» (Донецк, 11-12 ноября 2021г., 15-16 декабря 2022г.).

Личное участие автора. Диссертантом разработана концепция диссертационной работы, проведена разработка основных теоретических и практических положений диссертации, проведен анализ литературных источников. Диссертантом обоснован выбор методики обследования и лечения, проведены клинические и лабораторные исследования.

Диссертант лично выполнял оперативные пособия у больных с СДС. У 25% больных диссертант был в качестве лечащего врача с 2014 года, принимал участие в лечении, участвуя в 75% операций, дежурствах в клинике. В

публикациях, изданных в соавторстве, основные идеи и материал принадлежат диссертанту.

Патоморфологические исследования проводились на базе кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (доц. Кондратюк Р.Б.).

Иммуноферментные и биохимические исследования выполнялись в УНЛК ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (зав. отд. Мельник А.В.).

Статистическая и математическая обработка полученных результатов проведена на базе ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (доц. Тетюра С.М.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 35 научных работ, в том числе глава в монографии, 34 статьи в рецензируемых научных журналах, оформлено 3 рационализаторских предложения.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 314 страницах текста компьютерной верстки (275 страниц основного текста, 39 страниц списка литературы) и включает: введение, обзор литературы и методов исследования, семь глав собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 69 таблицами и 56 рисунками. Список литературы включает 340 источников, в том числе 111 отечественных и 229 иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Нами были изучены результаты лечения 782 больных с синдромом диабетической стопы, которые находились на стационарном лечении в хирургических отделениях ГБУ «ЦГКБ №9 г. Донецка», ГБУ «ГКБ №21 г. Донецка», отделении сосудистой хирургии ДОКТМО в период с 2014 по 2022 гг. Протокол заседания комиссии по биоэтике ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России №3 от 29.05.2021г.

Подготовка материала для световой микроскопии включала фиксацию полученных после первичной операции биоптатов краев и дна ран, грануляций и участков эпителизации в 10% растворе формалина на 0,1% фосфатном буфере (рН=7,4), обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации, просветление в ксилоле и заливку в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 ± 1 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, изучали в светооптическом микроскопе Olympus BX-40, микрофотографии готовили с помощью цифровой фотокамеры Olympus U-TV1X с программным обеспечением Olympus DP-Soft.

Для бактериологических исследований был применен один из наиболее важных и достоверных критериев оценки качества лечения – метод количественного определения патогенных микроорганизмов в 1 г ткани. С его помощью можно объективно оценивать результат лечения, контролировать сроки закрытия раны, а также проводить оценку эффективности методов, применяемых для местного лечения диабетических язв. При обсеменности

раны выше «критического числа» 10^5 микробных тел в 1 г тканей в жизнеспособных тканях развивается нагноение. Данный уровень микробной обсемененности является одним из основных факторов риска генерализации инфекции и сепсиса. Изучение динамики микробной обсемененности гнойных ран осуществляли следующим образом. После хирургической обработки раны в качестве материала для определения исходного уровня бактериальной обсемененности иссекали кусочки ткани из дна и краев раны. Данную процедуру повторяли на 3, 5 и 7 сутки в тех случаях, когда рана оказывалась закрыта неполностью. Иссеченные участки массой 1 г помещали в ступку и растирали с физиологическим раствором из расчета 1:10. Для определения количества каждого вида бактерий, находящихся в исследуемом содержимом, использовали метод «секторных посевов». Он основан на определении числа микробных клеток в 1 мл материала (колониеобразующих единиц / мл). Петлей диаметром 2 мм проводили посев в определенные секторы чашки Петри на каждой среде. В секторе А посевной материал бактериологической петлей производили посев на питательную среду (30-40 штрихов). После этого петлю прожигали и производили 4 штриховых посева из сектора А в I, аналогичным образом из I во II и из II в III, прожигая петлю после пересева из каждого сектора. Чашки инкубировали при 37°C 18-24 ч, после чего подсчитывали число колоний, выросших в разных секторах. На каждого больного расходовали 3 чашки Петри со средами: среда 5 % кровяной агар, среда Эндо, среда желточно-солевой агар.

Забор крови у пациентов с СДС и в контрольной группе осуществляли с использованием вакуумных систем типа «BD Vacutainer», содержащих в качестве консерванта калиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (K_2EDTA). Кровь брали утром натощак из кубитальной вены в количестве 10 мл. Для получения плазмы пробирки с кровью центрифугировали в течение 20 мин. с ускорением 1500 g при температуре 4°C в центрифуге ОПН-8 (Россия). Полученную плазму помещали в промаркированные пластиковые пробирки типа «Эппендорф» для дальнейшего хранения при температуре -70°C до проведения анализов.

Содержание в крови VEGF, PDGF-BB, TGF- 1β , $\text{INF}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$, IL- 1β , IL-6, IL-10, Аполипротеина А1, Аполипротеина В и липопротеина (а) определяли с использованием иммуноферментных тест-систем: VEGF-ИФА-БЕСТ, гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ, Интерлейкин 1 бета-ИФА-БЕСТ, альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ, Интерлейкин 6-ИФА-БЕСТ, Интерлейкин 10-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест» Россия), ELISA Kit «Human PDGF-BB Quantikine ELISA Kit» (R&D Systems; США), «Human TGF 1β » (Cloud-Clone Corp., США), «Bender MedSystems» (Австрия), «Human Apo A1 ELISA Kit» (США), «Human Apo B ELISA Kit» (США), «Human Lp(a) ELISA Kit» (США). В качестве контрольной группы были исследованы 30 человек, которые могли быть отнесены к категории здоровых лиц.

С целью количественного определения указанных веществ в указанных тест-системах используется принцип двухсайтового иммуноферментного анализа (сэндвич-метод). В лунки планшета с иммобилизованным специфическим антигеном вносили исследуемый образец и конъюгат, содержащий анти-специфические антитела, меченые пероксидазой хрена. Соответствующее вещество из образца в этих условиях связывается с антигеном на поверхности лунки и конъюгатом. Несвязанный материал удаляется отмывкой. После отмывки активность определяемого вещества, связанного на поверхности лунки, проявляется добавлением субстрата (ТМБ). Интенсивность цветной реакции прямо пропорциональна количеству аналита в образце. Концентрацию определяют по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания веществ в калибровочных пробах. Интенсивность окраски продуктов иммуноферментных реакций количественно измеряли на планшетном ридере «Multiscan EX» Thermo Electron Corp. (Финляндия) при длине волны 450 нм.

Уровни таких параметров, как гликозилированный гемоглобин, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицериды (анализаторы биохимические АБХФк – 02 – «НПП-ТМ» (Би Ан), Россия и «Olympus AU-640», Германия; наборы производства Россия и Молдова) оценивали биохимическим методом.

VAC-терапия осуществлялась с помощью аппарата NP50H («HEACO LTD», Корея) в прерывистом режиме с вакуумным разрежением 125 мм. рт. ст. Первый сеанс VAC-терапии ран проводили на 2-е сутки после санации гнойного очага. Длительность сеанса 5-7 суток, при необходимости – смена контейнера.

Ультразвуковую обработку ран у пациентов основной группы проводили ультразвуковым аппаратом «Sonoca-180» фирмы Söring (Германия).

Обработку ран на стопе выполняли ультразвуковым диссектором «Sonoca-180» с рабочей частотой ультразвука $f=25$ кГц при амплитуде 140/150 мкм на зонде с площадью 15мм^2 величиной ускорения 10000g и интенсивностью от 200 до 1000 мВ/мм². В качестве рабочего раствора использовали 0,02% водный раствор хлоргексидина. Длительность сеанса не превышала 3–5 мин. Курс – 2-3 сеанса.

После механической обработки краев раны, промывания и санации раневой полости излучающие головки устанавливали по краям раны и проводили 7-8 сеансов воздействия низкоинтенсивным лазерным излучением. Продолжительность сеанса облучения от 8 до 15 мин – зависела от размеров раны. При длине волны излучения 940 нм мы применяли импульсное излучение: частота 1500 Гц, мощность от 6 до 8 Вт. Суммарная доза энергии за сеанс соответствовала дозе в 0,05-1,0 Дж/см².

Озонотерапию проводили с помощью аппарата «ОЗОН УМ-80», создающего озон-кислородную газовую смесь с концентрацией озона от 0,5 до

50 мг/л. Общую озонотерапию осуществляли путем барботирования физиологического раствора хлорида. Озонированный физиологический раствор хлорида натрия 200 мл вводили внутривенно при концентрации озона 4,8 мг/л, количество процедур - 8.

Для математической обработки данных применяли стандартные пакеты общепринятого программного обеспечения Microsoft Office Excel (2010) в среде операционной системы Windows 7, стандартные пакеты для статистического анализа данных «STATISTICA 10.0», (StatSoft, Inc., США), «IBM SPSS Statistics 21» (IBM Corporacion and other(s), 1989, 2012, США). Проектирование, построение и анализ полученных математических моделей осуществляли с применением пакетов для статистического анализа данных «STATISTICA 10.0» и «MedCalc 11.6».

Дизайн исследования. Все больные были разделены на четыре группы. Первую группу составили 134 (17,1(1,3)%) человека, для лечения которых применялась система VAC-дренирования. Для лечения пациентов второй группы, 142 (18,1(1,4)%) человека, применялась ультразвуковая кавитация (УЗ-кавитация) во время хирургической обработки ран. Третью группу составили 254 (32,5(1,7)%) пациента, для лечения которых применяли лазеротерапию и озонотерапию. В четвертую группу (контрольную) вошло 252 (32,2 (1,7)%) пациента, для лечения которых применялись стандартные схемы лечения. По знаковому критерию Z группы больных между собой сопоставимы.

Средний возраст больных составил 65,7(8,2) лет. Подавляющее большинство пострадавших составили мужчины – 412 (52,7(1,8)%) человек, женщин было 370 человек (47,3 (1,8)%). Преобладал диабет средней тяжести и тяжелый сахарный диабет, 178 пациентов (22,8 (1,5)%) и 536 человек (68,5 (1,7)%) соответственно.

Летальные исходы в работе не учитывались. Причинами смерти послужили сепсис, некорректируемая сопутствующая патология, послеоперационные осложнения.

Критериями включения в исследования были: наличие у пациентов сахарного диабета; синдрома диабетической стопы; наличие у пациентов раневого или язвенного дефекта на стопе; совершеннолетие пациентов; психическое здоровье. Критериями исключения являлись: здоровые люди; отсутствие раневого или язвенного дефекта на стопе; дети и подростки; психические заболевания.

Во всех группах больных проводилось проспективное рандомизированное исследование. Методология исследования построена на основе модели «случай-контроль». Все пациенты получали своевременную (с момента поступления) специализированную хирургическую помощь.

У больных всех групп операции на сосудах (стентирование, шунтирование сосудов и т.д.) выполнялись по показаниям и своевременно.

В работе была предпринята попытка осмыслить полученные результаты лечения больных в разных группах, вычленив наиболее значимые факторы, влияющие на исход лечения, оценить роль факторов роста и цитокинов на фоне применения различных лечебных программ.

На основании полученных результатов исследования была создана математическая прогностическая модель, позволяющая предположить с высоким процентом вероятности исход лечения, а также нейросетевая модель прогнозирования послеоперационных осложнений.

Результаты исследования и их обсуждение.

Сахарный диабет в стадии компенсации был у 76 пациентов (9,7 (1,0)%), стадии субкомпенсации – у 240 больных (30,7 (1,7)%), декомпенсированный сахарный диабет был у большинства больных – 466 человек (59,6 (1,7)%).

Ишемическая форма диабетической стопы была выявлена у 156 больных (19,9 (1,4)%), нейропатическая – у 290 пациентов (37,1 (1,7)%), смешанная – у 336 больных (43,0 (1,8)%).

Большая часть пациентов находилась в состоянии средней тяжести – 368 человек (47,1 (1,8)%), в тяжелом состоянии поступили 266 пациентов (29,0 (1,6)%), в относительно удовлетворительном состоянии – 148 больных (18,9 (1,4)%).

Всего патоморфологическому исследованию подверглись 162 пациента (20,7(1,5)%) от общего числа больных, которые были разделены на 4 группы в зависимости от типа лечебных программ. У данной выборки пациентов одномоментное закрытие раневого дефекта не представлялось возможным из-за геометрии и глубины раны. При гистологическом контроле течения раневого процесса в первой группе больных исследования проводили у 42 (31,3(2,1)%) пациентов, во второй группе – у 46 (32,4(2,4)%), в третьей – у 37 (14,5(5,0)%) и четвертой – у 37 (14,6(5,0)%) больных с СДС. Исследуемые группы были репрезентативны. На момент поступления в стационар на 1-2 и 8 сутки после лечения у всех обследованных пациентов с диабетической стопой морфологическому исследованию подвергали участки краев и центра ран, полученных после первичной хирургической обработки

У пациентов 1-й группы к 8-м суткам VAC-терапии лейкоцитарная инфильтрация краев ран была достоверно в 1,27 раза выше, чем при традиционном лечении (4-я группа) (в среднем 85,4% против 62,3%; $p=0,010$). В центральных отделах дна ран нейтрофилы регистрировали в 2,3 раза реже у больных после VAC-терапии ($Me=19,1\%$; [12,8:27,7]), чем у пациентов до лечения ($Me=43,8\%$, [37,2:52,9]), ($p=0,033$; U-критерий Манна-Уитни).

На дне ран пациентов 1-й группы в 2,38 раза чаще регистрировали фибробласты ($Me=15,5\%$; [7,3:21,8]), чем у таковых до лечения ($Me=6,5\%$; [2,8:12,6]), ($p=0,017$; U-критерий Манна-Уитни). Отношение удельных площадей тканевых элементов ЛИ:ПКВ:ОАВ:ГМЦР в области краев ран имело вид 47:14:13:26, а в области дна ран - 13:10:14:63, что подтверждает снижение

воспалительного процесса и доминирование грануляционной ткани с вновь образованными сосудами ГМЦР.

Использование во 2-й группе пациентов УЗ-кавитации сопровождалось сходными с 1-й группой структурными изменениями в тканях ран, однако сохранялись признаки гидропической трансформации дермы и встречались отдельные участки некротического детрита. Характерной была сходная картина нейтрофильной инфильтрации в краях и дне ран, где доминирующей популяцией были нейтрофилы (численность нейтрофилов в среднем в 1,25-1,41 раза превышала таковую до лечения ($p < 0,05$). В области краев ран увеличивалась численность фибробластов в 1,81 раза ($Me = 15,7\%$; [11,7:20,3]), чем у больных до лечения ($Me = 8,7\%$; [3,2:14,6]), $p = 0,025$, U-критерий Манна-Уитни). Однако формирование грануляций происходило на фоне увеличения удельной площади ОАВ, что может быть связано с повышенной проницаемостью сосудов ГМЦР. Данный факт подтверждают меньшая численность микрососудов при большем их среднем диаметре. Фибробласты дна ран наблюдались в 1,77 раза реже, чем у больных до лечения ($Me = 3,7\%$, МКР [2,2:4,8]), $Me = 6,5\%$; [2,8:12,6]), $p = 0,013$; U-критерий Манна-Уитни).

В группе больных, где использовали лазеро- и озонотерапию (3-я группа), сохранялись признаки лейкоцитарной инфильтрации краев раны и уменьшение ее в направлении дна ран. Однако степень развития грануляционной ткани была менее выраженной, чем в 1-й группе больных с VАС-терапией. В области дна ран нейтрофилы регистрировали в 2,1 раза реже у больных после лазеро- и озонотерапии ($Me = 20,8\%$; [11,4:30,3]), чем у пациентов до лечения ($Me = 43,8\%$; [37,2:52,9]), $p = 0,028$; U-критерий Манна-Уитни). Фибробласты выявляли чаще в области краев ран - в 3,81 раза ($Me = 33,2\%$; [17,7:49,5]), чем до лечения ($Me = 8,7\%$; [3,2:14,6]), $p = 0,019$; U-критерий Манна-Уитни). Характерным было доминирование популяции лимфоцитов над макрофагами в краях ран и сходно низкая численность лимфоцитов и макрофагов в области дна раны. Признаки эпителизации были наименее выраженными по сравнению с другими видами физического воздействия (1-я, 2-я группы) и встречались в 14% препаратов.

При использовании традиционного лечения, без применения методов физического воздействия на раневой процесс, (4-я группа) на 8 сутки в биоптатах тканей раны выявили скопление гемосидерина, локальные признаки острого воспаления, увеличение удельной площади грануляционной ткани в области краев ран в 41% препаратов. Лейкоцитарные инфильтраты в дерме краев раны сохранялись, однако снижалась численность нейтрофилов - в 1,36 раза ($Me = 48,2\%$; [37,9:57,9] против $Me = 65,7\%$; [56,4:70,8] до лечения), плазмоцитов - в 1,7 раз ($p = 0,046$), возрастал удельный вес макрофагов и лимфоцитов (соответственно в 3,86 и 2,2 раза, $p < 0,001$). Сравнительный анализ количества нейтрофилов в области дна раны продемонстрировал тенденцию к

незначительному увеличению у больных 4-й группы в 1,15 раза ($Me = 50,4\%$; [36,5:62,9]) по сравнению с таковой у больных до лечения ($Me = 43,8\%$, [37,2:52,9], $p=0,077$).

При бактериологическом контроле результаты бактериологического исследования раневого отделяемого были положительными у всех пациентов в данной выборке. При этом у 75 больных (46,3 (2,9)%) флора была представлена монокультурой. У 87 пациентов (53,7 (3,9)%) микробный пейзаж был представлен ассоциациями микроорганизмов. При изучении флоры, представленной монокультурой, было выявлено, что большинство идентифицированных микроорганизмов составили грамположительные микроорганизмы – 52 пациента (69,3 (5,3)%), среди которых чаще всего определялся золотистый стафилококк – 39 человек (75,0 (6,0)%). Кроме золотистого стафилококка также были отмечены зеленящий стрептококк – у 8 пациентов (15,4 (5,0) %) и эпидермальный стафилококк – у 5 человек (9,6 (4,1)%). Грамотрицательная монокультура была выделена у 23 больных (30,7 (5,3)%). В ряду грамотрицательных бактерий преобладали кишечная палочка – 11 случаев (47,8 (10,4)%) и протей – 12 случаев (52,2 (10,4)%). Микробный пейзаж смешанной флоры в основном был представлен ассоциациями микроорганизмов: золотистый стафилококк и кишечная палочка – 21 случай (24,1 (4,6) %), золотистый стафилококк и синегнойная палочка – 32 случая (36,8 (5,2) %), протей и синегнойная палочка – 12 случаев (13,8(3,7)%), золотистый стафилококк, протей и синегнойная палочка – 22 случая (25,3 (4,7)%).

До начала лечения раны во всех наблюдениях характеризовались высокой бактериальной обсемененностью (10^{7-8} КОЕ/1г ткани). Уменьшение уровня бактериальной обсеменённости тканей раны ниже критического (10^5 КОЕ/г) при лазеротерапии достигалось в среднем к 3-м суткам против 7-х суток при традиционных методах местного лечения ран ($p<0,001$); при УЗ-кавитации и VAC-терапии – к 5 суткам. На 7-е сутки лечения после курса лазеро- и озонотерапии (3 группа) пациенты с микробной колонизацией не встречались, степень бактериальной обсемененности ран пациентов 1-й, 2-й, 4-й групп составляла в среднем $10^2 - 10^3$ микробных клеток на 1 г ткани. При изучении динамики микробной обсемененности гнойного очага в ходе лечения выявлено, что под действием физических методов воздействия (лазеротерапии, УЗ-кавитации и VAC-терапии) быстрее происходит снижение его микробной обсемененности по сравнению с традиционными методами лечения ($p<0,001$). Наблюдаемый бактерицидный эффект оказался более выраженным при использовании лазеротерапии.

Рассмотрены результаты лечения 170 пациентов, которым были выполнены РВО на сосудах в условиях отделения сосудистой хирургии ДОКТМО. Все пациенты страдали сахарным диабетом, окклюзионно-стенотическими поражениями бедренно-подколенно-берцового сегмента, хронической ишемией нижних конечностей в стадии ишемических болей покоя

и наличием язвенно-некротических дефектов кожных покровов. Пациенты были разделены на 4 группы, в зависимости от типа подготовительных вмешательств перед пластическим закрытием дефекта. В первой группе было 45 человек, которым были выполнены РВО в объеме открытых и эндоваскулярных вмешательств, а впоследствии было показано и выполнено VAC-дренирование зоны язвенно-некротического дефекта. Для лечения второй группы, которая представлена 42 пациентами, применялась ультразвуковая кавитация во время хирургической обработки ран. Третью группу составили 43 больных, для лечения которых применяли лазеро- и озонотерапию. В четвертую группу, со стандартными схемами лечения, вошло 40 пациентов.

Возраст больных составлял от 52 до 82 лет (64,33(4,33)). Длительность заболевания сахарным диабетом составила от 0,2 до 36 лет (11,23 (5,65)). Уровень гликозилированного гемоглобина (Hb_{A1c}) составлял от 5,6 до 10,1 ммоль/л.

В первой группе оперировано 45 пациентов. Выполнено 28 открытых реконструктивных операций, 13 эндоваскулярных вмешательств, 4 гибридные реваскуляризирующие операции в объеме ангиопластики – стентирования и традиционного бедренно-подколенного шунтирования аутовеной.

Во второй группе оперировано 42 пациента. Выполнено 30 открытых реконструктивных операций, 10 эндоваскулярных вмешательств, 2 гибридные реваскуляризирующие операции в объеме ангиопластики + БПШ и ангиопластика + эндартерэктомия из НПА.

В третьей группе оперировано 43 пациента. Выполнено 27 открытых реконструктивных операций, 13 эндоваскулярных вмешательств, 3 гибридные реваскуляризирующие операции – РЭД (рентгенэндоваскулярная дилатация) подвздошных артерий со стентированием бедренно-берцовой артерии + аутовенозное шунтирование бедренно-берцового сегмента.

В четвертой группе оперировано 40 пациентов. Выполнено 29 открытых реконструктивных операций, 9 эндоваскулярных вмешательств, 2 гибридные реваскуляризирующие операции – РЭД берцовых артерий со стентированием бедренно-подколенной артерии + аутовенозное шунтирование бедренно-подколенного сегмента.

В 1-й группе пациентов, которым выполнялась VAC-терапия в сочетании с реконструкцией бедренно-подколенного сегмента, добились наилучших результатов – появления грануляций уже на 8,1(0,56) день, удовлетворительных показателей кровотока по данным УЗДГ и физикального обследования. Наглядно хуже результаты были в группе пациентов, которым были применены стандартные схемы лечения – средний срок появления грануляций составил 12,4 (0,56), что на 4 суток больше, чем в 1-й группе пациентов.

Среди наблюдавшихся больных с СДС сердечно-сосудистые нарушения и микрососудистые осложнения диабета были представлены с высокой частотой. Так, артериальная гипертензия имела место в 446 (57,0%) случаях, гипертрофия

левого желудочка – в 394 (50,4%), ИБС – в 359 наблюдениях (45,9%), причем перенесенный ИМ присутствовал в анамнезе у 244 (31,2%) больных. Различные формы хронической сердечной недостаточности имелись в 127 (16,2%) случаях, разные варианты фибрилляции предсердий – в 56 (7,1%), диабетическая нефропатия – в 257 (32,8%) и диабетическая ретинопатия – в 273 (34,9%) наблюдениях. Доли лиц со всеми перечисленными сердечно-сосудистыми и микрососудистыми поражениями, а также их выраженность статистически значимо возрастали от ишемической/нейропатической формы СДС к смешанной ее форме. Так, при смешанной форме СДС ИБС была в 78,6% наблюдений, перенесенный ИМ – в 41,9% наблюдений, что оказалось статистически значимо выше, чем при нейропатической форме – 38,3% и 26,2% соответственно, а также при ишемической форме СДС – 28,2% и 17,3% случаев, соответственно, все $p < 0,001$.

У репрезентативной группы из 367 лиц с СДС в работе выполнена оценка параметров липидного спектра крови. Отмечено, что уровни атерогенных показателей липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицериды, Аполипопротеин В и липопротеин (а)) статистически значимо увеличивались, а концентрации антиатерогенных фракций отчетливо снижались от ишемической формы СДС к нейропатической и, особенно, к смешанной, что можно интерпретировать как свидетельство важной роли липидных нарушений в патофизиологии язвенных поражений стоп при диабете. Так, уровни холестерина, ЛПНП при ишемической форме СДС составили 4,13 (0,76) ммоль/л, что оказалось ниже, чем при нейропатической форме – 4,32 (0,91) ммоль/л, и особенно при смешанной форме СДС – 4,84 (0,71) ммоль/л, $p < 0,001$.

Особый интерес представляют данные о наличии статистически значимой связи результатов хирургического лечения больных с СДС с наличием ИБС и с особенностями гиполипидемической терапии (Рисунок 1).

При всех вариантах хирургического лечения процент послеоперационных осложнений оказался статистически значимо ниже у больных, ранее не переносивших ИМ, в сравнении с теми, кто имел ИМ в анамнезе; у больных, получавших гиполипидемическую терапию, в сравнении с теми, кто этого лечения не принимал; а также у тех, кто получал умеренные / высокие дозы статинов в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой, в сравнении с теми, кто использовал низкие дозы статинов, все $p < 0,001$.

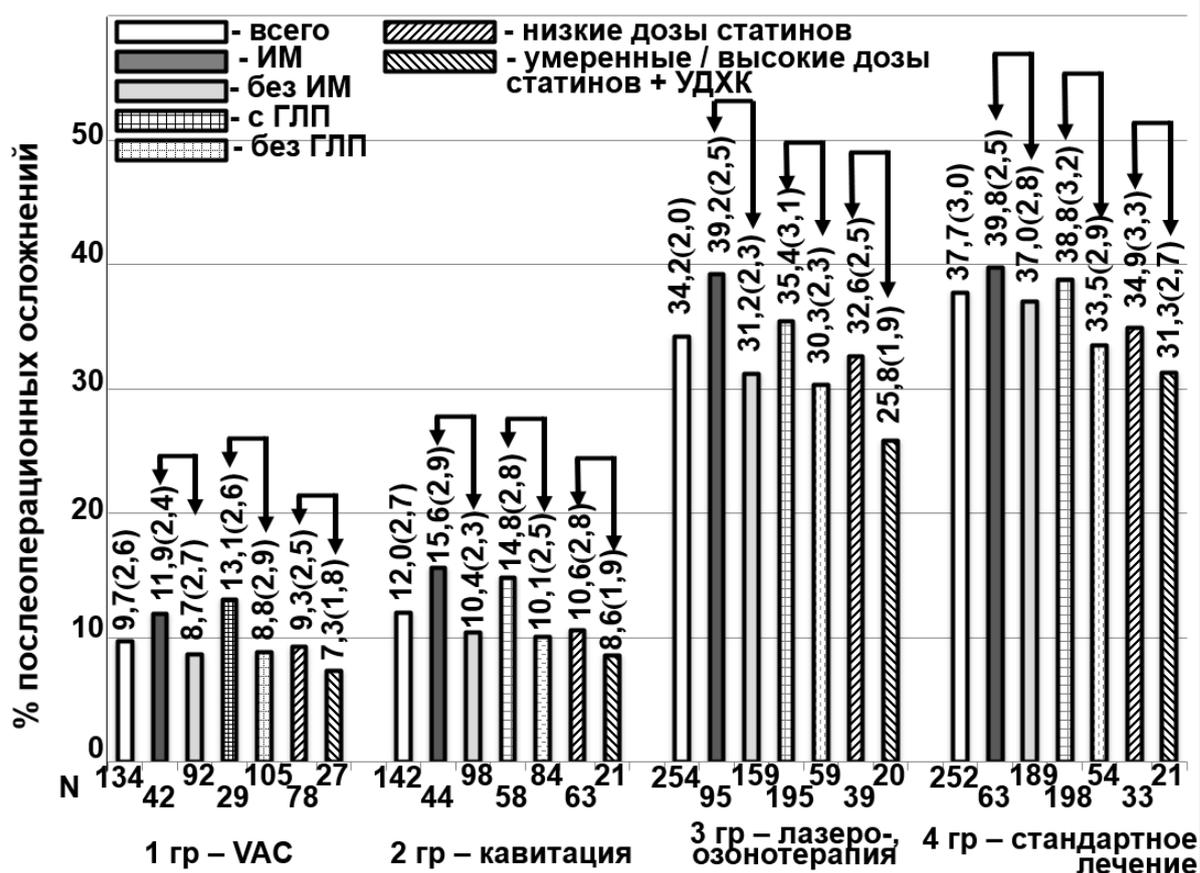


Рисунок 1- Процент послеоперационных осложнений у больных с СДС, получавших разное лечение, М(SD) стандартное отклонение; N - количество больных в каждой подгруппе

Следует отметить, что подобная зависимость результатов хирургического лечения при СДС была отмечена и от наличия фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности III функционального класса. Также определялось отчетливое увеличение процента послеоперационных осложнений при всех вариантах хирургического лечения от состояния функции почек – оба эти показателя статистически значимо увеличивались по мере снижения скорости клубочковой фильтрации от ≥ 60 к 30-59 и далее к < 30 мл/мин.

Полученные данные о тесной взаимосвязи СДС с макрососудистыми и другими микрососудистыми осложнениями диабета, а также выявленная зависимость результатов послеоперационного лечения СДС от наличия и выраженности сердечно-сосудистых и почечных нарушений подчеркивают необходимость участия в лечебном процессе врачей различных специальностей, включая наряду с хирургом, сосудистым хирургом и ортопедом также кардиолога, нефролога, невролога, а при последующем наблюдении за больным обязательно и врача общей практики.

Исследование роли факторов роста в патофизиологических процессах репарации язвенных дефектов при СДС являются актуальными при различных методах лечения.

В исследование были включены 125 (15,8(1,5)%) пациентов с СДС от общего числа больных. В качестве контрольной группы были исследованы 30 человек, которые могли быть отнесены к категории здоровых лиц.

В зависимости от выбора методов лечения были выделены 4 группы: 1-я группа – с применением VAC-терапии (35 больных); 2-я группа (30 больных) – с УЗ-кавитацией; 3-я группа – с озono- и лазеротерапией (30 больных), 4-я группа (30 больных) – с традиционным консервативным лечением без применения методов физического воздействия на раневой процесс.

Уровень VEGFA у больных с СДС до лечения составил 690 (550; 800) мЕ/мл с min – 480, max – 2000, превышая в 8,65 раза контрольный уровень ($p < 0,001$), что было связано с длительным повреждением тканей стопы, прогрессирующей гипоксией и ишемией на фоне метаболических нарушений, связанных с диабетической микро- и макроангиопатией. Почти у половины больных с СДС (45,83 %) с медианными значениями HbA1c 8,8 (7,8-9,5) ммоль/л регистрировали 10-кратное превышение VEGFA по сравнению с контролем. После лечения больных с СДС содержание VEGFA достоверно уменьшалось до 210 (170;230) мЕ/мл, что было ниже в 3,3 раза по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,001$), но по отношению к группе контроля являлось достоверно увеличенным в 2,63 раза ($p < 0,001$), свидетельствуя о присутствии тканевой гипоксии, инициирующей продукцию VEGFA как патогенетического фактора развития СДС.

Дальнейший анализ роли VEGFA в динамике раневого процесса при лечении СДС с использованием методов физического воздействия был проведен с использованием методов непараметрической статистики (для множественных сравнений использовали критерий Kruskal-Wallis, для парных – критерий Mann-Whitney). Распределение показателей VEGFA пациентов с СДС на фоне лечения, установленное с помощью критерия Kruskal-Wallis, имело достоверные различия ($H=92,92$; $p < 0,001$) и демонстрировало наибольшие значения 435 (379;487,25) мЕ/мл в 4-й группе с традиционными подходами в лечении ран и достоверным превышением контрольного уровня в 5,45 раз ($p < 0,001$).

В 1-й, 2-й и 3-й группах применение методов физического воздействия в лечении ДЯС сопровождалось существенным снижением уровня VEGFA в 2,15, в 1,94 и в 2,8 раза ($p < 0,001$) соответственно, в сравнении с группой контроля (Рисунок 2).

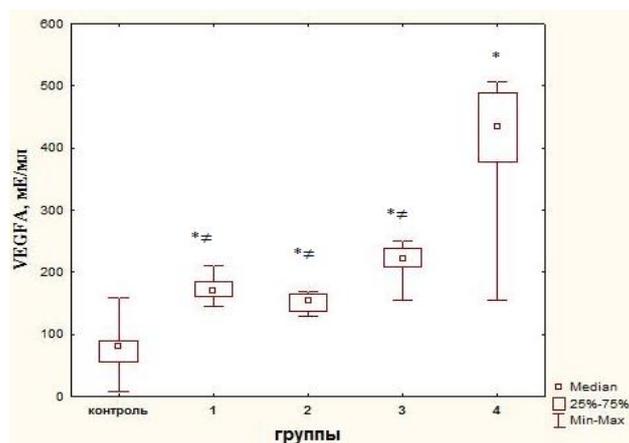


Рисунок 2- Содержание VEGFA (мЕ/мл) в сыворотке крови лиц контрольной группы и у пациентов с СДС в 1-4-й группах после лечения
Примечания: * и # достоверные различия при сравнении уровня VEGFA в 1-4-й группах с группой контроля и при сравнении с 4-й группой показателей VEGFA в 1-й – 3-й группах

Сравнение уровней VEGFA в 1-й, 2-й и 3-й группах с 4-й группой пациентов, показало его достоверное уменьшение в 2,55, 2,8 и 2 раза ($p < 0,001$), соответственно. Данный факт свидетельствовал о тенденции восстановления синтеза VEGFA до уровня, стимулирующего эффективный неоангиогенез и пролиферацию эндотелиальных клеток для увеличения диаметра сосудов и скорости кровотока, что вызывало уменьшение сроков заживления ран. Применение лазеро- и озонотерапии у больных 3-й группы в сравнении с 1-й и 2-й группами характеризовалось значимым превышением содержания VEGFA в 1,3 и 1,43 раза ($p < 0,001$) соответственно, и сопровождалось медленным заживлением ДЯС.

Таким образом, сокращению сроков заживления ран способствовало применение VAC-терапии и УЗ-кавитации за счет формирования грануляционной ткани, улучшения локальной гемодинамики и пролиферации покровного эпителия кожи. Результатом лечения явилось достоверное снижение уровня VEGFA в 4 раза ($p < 0,001$) по сравнению с периодом до лечения, при этом сохранялось его 2-кратное увеличение ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, что обеспечивало эффективный неоангиогенез и клеточную пролиферацию при заживлении ДЯС.

Уровень PDGF-BB в крови больных с СДС до лечения составил 57,8 (46,98;67,55) нг/мл, превышая в 2 раза ($p < 0,001$) содержание в контрольной группе. После лечения концентрация PDGF-BB в целом у пациентов с СДС достоверно увеличивалась до 72,83 (65,65;80,23) нг/мл, что было в 1,26 раза выше по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,001$), и достоверно увеличивалось в 2,58 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Это свидетельствует о постоянной стимуляции коагуляционного эффекта в

диабетической ране за счет дегрануляции тромбоцитов и гипоксии, стимулирующей синтез PDGF-BB для привлечения клеток, участвующих в регуляции процессов репарации.

Установлена связь распределения уровней PDGF-BB с методами лечения ДЯС у больных с СДС с помощью критерия Kruskal-Wallis ($H=35,36$; $p<0,001$). При этом сравнение содержания PDGF-BB между группами соответствовало общей тенденции – увеличению в 2,6 раза, 2,14 раза, 1,9 и 1,6 раза ($p<0,001$) в 1-4-й группах соответственно, по сравнению с контролем (Рисунок 3).

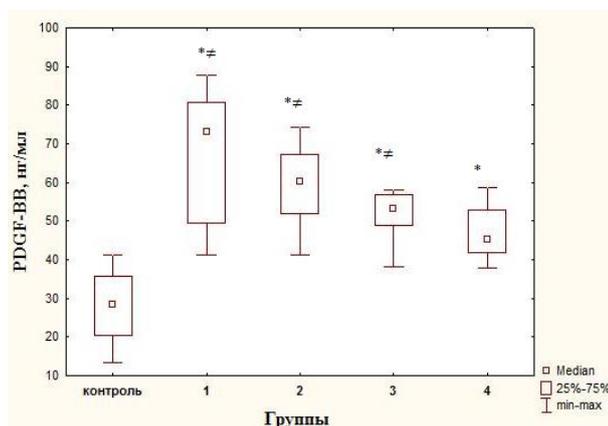


Рисунок 3- Содержание PDGF-BB (пг/мл) в сыворотке крови лиц контрольной группы и в 1-4-й группах пациентов с СДС после лечения
Примечания: * и # достоверные различия при сравнении уровня PDGF-BB в 1-4-й группах с группой контроля и при сравнении с 4-й группой показателей PDGF-BB в 1-й–3-й группах

В 4-й группе больных с СДС с традиционным лечением ран повышение уровня PDGF-BB в 1,6 раза ($p<0,001$) свидетельствовало о наименее выраженном стимулирующем влиянии данного фактора на процессы митогенеза и пролиферации фибробластов. При этом диабетические раны при лечении традиционными методами имели клинические проявления хронического воспаления с единичными грануляциями, расположенными по краям раны, дно раны выполнено отечной тканью темно-красного цвета с фибринозно-гнойными пленками. Максимальное значимое увеличение содержания PDGF-BB в 2,6 раза, 2,14 раза в группах с VAC-терапией и УЗ-кавитацией свидетельствовало о более активном развитии воспалительных реакций при лечении ДЯС и преобладающем влиянии при действии VAC-терапии в сравнении с другими методами дополнительного физического воздействия.

При исследовании влияния фактора роста TGF-1 β , обладающего мощным профиброгенным и иммунодепрессивным действием, на репарацию ран при СДС, вовлечении его в реакции воспаления, ангиогенеза, реэпителизации и

регенерации установлена зависимость содержания TGF-1 β от методов лечения ДЯС с помощью критерия Kruskal-Wallis (H=66,41; p<0,001).

В 1-й группе пациентов с СДС уровень TGF-1 β достоверно превышал контрольный – в 2,1 раза, во 2-й – в 1,87 раза, в 3-й – в 1,8 раза и в 4-й – в 1,5 раза (p<0,001), свидетельствуя об активном участии фактора роста в образовании грануляционной ткани, формировании межклеточного вещества с разрастанием коллагенового матрикса (Рисунок 4).

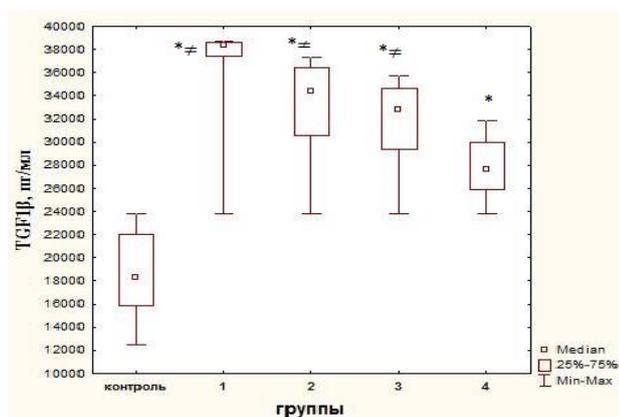


Рисунок 4- Содержание TGF-1 β (пг/мл) в сыворотке крови лиц контрольной группы и в 1-4-й группах пациентов с СДС после лечения

Примечания: * и \neq достоверные различия при сравнении уровня TGF-1 β в 1-4-й группах с группой контроля и при сравнении с 4-й группой показателей TGF-1 β в 1-й–3-й группах

Сравнение показателей TGF-1 β в 1-й, 2-й и 3-й группах с 4-й группой пациентов с СДС показало значимое превышение его уровня в 1,4–1,2 раза, что подтверждало эффективность применения дополнительных методов физического воздействия на восполнение раневого дефекта грануляционной тканью. Максимальное содержание TGF-1 β регистрировали в 1-й группе при применении VАС-терапии, что сопровождалось ускоренной пролиферацией фибробластов, дифференцировкой их в миофибробласты с сокращением раневого дефекта, синтезом коллагена и компонентов основного вещества соединительной ткани. Применение традиционного лечения ДЯС у пациентов в 4-й группе сопровождалось незначительным превышением содержания TGF-1 β и клинически проявлялось замедлением процесса заживления ран в виде отсутствия активно заполняющих раны грануляций и замедлению сокращения раны. Следующим этапом исследования являлось установление роли иммунорегуляторных цитокинов в патогенезе ДЯС и при лечении. При анализе показателей цитокинов как про- так и противовоспалительного действия у больных с СДС до начала лечения установлено существенное статистически достоверное увеличение в сравнении с группой контроля: INF γ – в 14,66 раз, IL-1 β – в 17,15 раз, TNF α – в 14,16 раз, IL-6 – в 6,7 раз, IL-10 – в 1,63 раза

($p < 0,001$). Наиболее значительной на развитие язвенно-некротического процесса при СДС была отмечена реакция цитокинов $INF\gamma$, $IL-1\beta$, $TNF\alpha$ и $IL-6$, что, вероятно, обусловлено включением защитной реакции на действие патогенных факторов раневого содержимого, активацией и привлечением в очаг воспаления нейтрофилов, тканевых базофилов, эозинофилов и моноцитов-макрофагов, стимуляцией синтеза острофазовых белков и т.д. Оценивая динамику содержания цитокинов после лечения в группе больных в целом при сравнении с результатами, полученными до лечения с помощью критерия Вилкоксона, обнаружено достоверное снижение уровня $INF\gamma$ – в 7,34 раза, $IL-1\beta$ – в 4,4 раза, $TNF\alpha$ – в 10,24 раза и $IL-6$ – в 3,2 раза ($p < 0,001$, для всех наблюдений). Достоверное увеличение продукции цитокина $IL-10$ после лечения в 2,9 раза ($p < 0,001$) указывало на усиление супрессорного действия на подавление иммунной реакции, что являлось отражением активации процессов пролиферации и заживления ран. Далее было проанализировано распределение цитокинов в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах больных с СДС после применения различных методов лечения ДЯС. Распределение показателей $INF\gamma$ в исследуемых группах, установленное с помощью критерия Kruskal-Wallis ($H=68,9$; $p < 0,001$), являлось статистически достоверным. Сравнение уровней $INF\gamma$ в 1-4-й группах с контрольным уровнем показало достоверное максимальное увеличение цитокина в 2,26 раза в 4-й группе с традиционным лечением ДЯС ($p < 0,001$) (Рисунок 5).

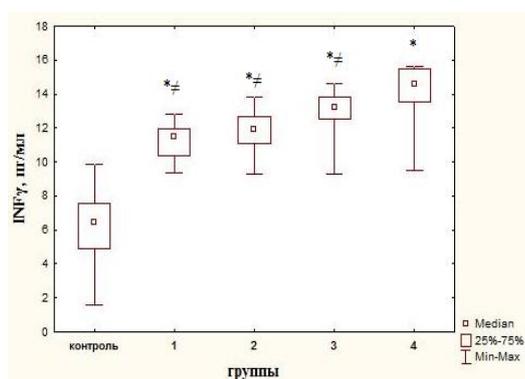


Рисунок 5- Содержание $INF\gamma$ (пг/мл) в контроле и в 1-4-й группах пациентов после лечения

*Примечания: * и \neq достоверные различия при сравнении уровня $INF\gamma$ в 1-4-й группах с группой контроля и при сравнении с 4-й группой показателей $INF\gamma$ в 1-й–3-й группах*

Значимые различия в содержании $INF\gamma$ между 4-й группой и 1-й, 2-й и 3-й группами демонстрировали снижение цитокина в 1,2-1,37 раза ($p < 0,001$). В 1-3-й группах больных содержание $INF\gamma$ статистически значимо превышало контрольный уровень в 1,78-2,06 раза ($p < 0,001$), что указывало на сохраняющуюся увеличенную фагоцитарную активность макрофагов в группе с

традиционным лечением и, следовательно, замедленное течение фазы гидратации и раневого процесса в целом.

Применение VAC-терапии и УЗ-кавитации сопровождалось практически равным синтезом $INF\gamma$ ($p=0,13$), что свидетельствовало об эффективном лечении ран данными методами с участием реакций клеточного иммунитета, активацией фагоцитоза макрофагами и процессов пролиферации фибробластов.

Аналогичная ситуация происходила и с цитокином $IL-1\beta$. Распределение показателей $IL-1\beta$ в 1-4-й группах по критерию Kruskal-Wallis являлось достоверным ($N=72,2$; $p<0,001$). На фоне лечения содержание $IL-1\beta$ увеличивалось в 3,5-5,5 раз в сравнении с контролем с максимумом в 4-й группе ($p<0,001$), указывая на пролонгированную выраженную реакцию неспецифической защиты с участием полиморфно-ядерных лейкоцитов при традиционном лечении ДЯС (Рисунок 6).

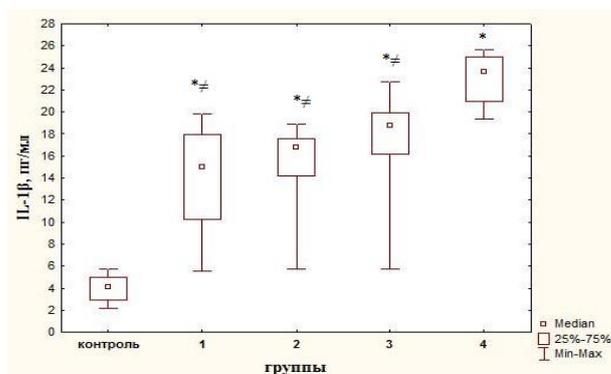


Рисунок 6- Содержание $IL-1\beta$ (пг/мл) в контроле и в 1-4-й группах пациентов после лечения

*Примечания: * и \neq достоверные различия при сравнении уровня $IL-1\beta$ в 1-4-й группах с группой контроля и при сравнении с 4-й группой показателей $IL-1\beta$ в 1-й–3-й группах*

В 1-й и 2-й группах превышение $IL-1\beta$ в 3,5 и 3,9 раз ($p<0,001$), по сравнению с контролем, свидетельствовало о купировании воспалительных реакций в ранах, переходом к стадии дегидратации с преобладанием профиброгенного влияния на пролиферацию эндотелия и фибробластов при активном участии макрофагов. Эффективность применения VAC-терапии и УЗ-кавитации подтверждалась отсутствием достоверного различия в содержании $IL-1\beta$ между группами ($p=0,57$). Применение лазеро- и озонотерапии сопровождалось увеличением $IL-1\beta$ в 1,25 раза ($p=0,008$) по сравнению с 1-й группой, что отражало медленное течение заживления ран с участием воспалительных клеток в процессах эксудации и эмиграции.

Распределение провоспалительного цитокина $TNF\alpha$ в группах после лечения, установленное с помощью критерия Kruskal-Wallis, являлось

статистически достоверным ($N=67,17$; $p<0,001$). Содержание $TNF\alpha$ в 1-4-й группах значимо превышало контрольный уровень в 1,6-3,9 раз (Рисунок 7).

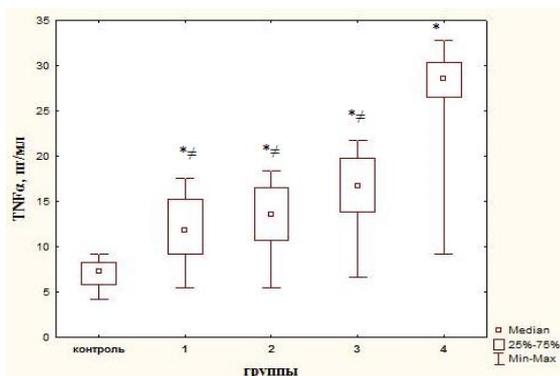


Рисунок 7- Содержание $TNF\alpha$ (пг/мл) в контроле и в группах пациентов после лечения

Примечания: * и # – достоверные различия при сравнении уровней $TNF\alpha$ в 1-4-й группах с группой контроля и при сравнении с 4-й группой показателей $TNF\alpha$ в 1–3-й группах

Максимальный подъем $TNF\alpha$ наблюдали в 4-й группе при сравнении с контролем (в 3,9 раза ($p<0,001$)), что указывало на активное течение альтеративно-экссудативной фазы воспаления в диабетических язвах, характерное для стадии гидратации раневого процесса. Применение VAC-терапии и УЗ-кавитации в 1-й и 2-й группах сопровождалось небольшим, но достоверным увеличением $TNF\alpha$ в 1,6-1,85 раза, что сопровождалось купированием воспалительного альтеративно-экссудативного компонента, демонстрируя эффективность лечения с переходом раневого процесса к стадии дегидратации и пролиферации. Применение лазеро- и озонотерапии в 3-й группе приводило к значимому повышению содержания $TNF\alpha$ в 2,3 раза ($p<0,001$) по сравнению с контролем, а также с 1-й ($p=0,003$) и 2-й группой ($p=0,024$), что указывало на более выраженные провоспалительные реакции с угнетением процесса очищения ран.

Установлена связь между показателями маркера провоспалительных реакций $IL-6$ и методами лечения ДЯС с помощью критерия Kruskal-Wallis со статистической достоверностью ($N=62,44$; $p<0,001$). Содержание $IL-6$ в 1-4-й группах значимо превышало контрольный уровень в 1,75-3,16 раз (Рисунок 8). Максимальное увеличение уровня $IL-6$ до 20,58 (17,94;22,9) пг/мл наблюдалось в 4-й группе с традиционным лечением.

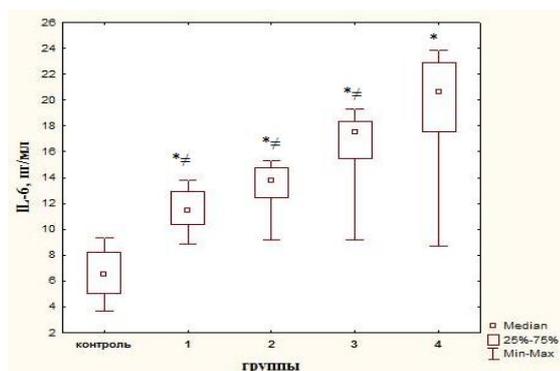


Рисунок 8- Содержание IL-6 (пг/мл) в контроле и в группах пациентов после лечения

Примечания: * и # – достоверные различия при сравнении уровней IL-6 в 1-4-й группах с группой контроля и при сравнении с 4-й группой показателей IL-6 в 1–3-й группах

Сравнение IL-6 в 1-2-й группах с показателями в 4-й группе показало достоверное снижение цитокина в 1,8 раза ($p < 0,001$) и 1,5 раза ($p < 0,001$), свидетельствуя об уменьшении активности стадии альтеративно-экссудативного воспаления, эндотелиального повреждения и эмиграции лейкоцитов. При этом в группе с VАС-терапией стабилизация воспалительного процесса проходила активнее, чем при УЗ-кавитации ($p = 0,005$). Реактивность, связанная с продукцией IL-6 в 3-й группе с лазеро- и озонотерапией выражалась в сохранении достаточно высокого уровня IL-6, превышающего значения в 1-й и 2-й группах, указывая на незначительное влияние на провоспалительные реакции при использовании данного метода физического воздействия. Небольшое, но достоверное снижение уровня IL-6 в 1,2 раза в 3-й группе, по сравнению с 4-й группой ($p < 0,001$), объяснялось позитивным лечебным эффектом лазеро- и озонотерапии на течение воспалительного процесса в ранах, но менее выраженным, чем при использовании VАС-терапии и УЗ-кавитации.

Распределение показателей IL-10 в группах пациентов с различными методами лечения, установленное с помощью критерия Kruskal-Wallis, являлось статистически достоверным ($H = 83,28$; $p < 0,001$). Содержание IL-10 в 1-4-й группах значимо превышало контрольный уровень в 1-й группе в 5,48 раз, во 2-й – в 4,1 раза, в 3-й – в 3,83 раза, в 4-й – в 3,35 раза (Рисунок 9).

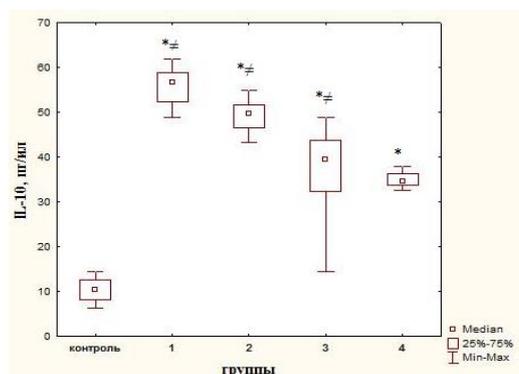


Рисунок 9- Содержание IL-10 (пг/мл) в контроле и в группах пациентов после лечения

*Примечания: * и # – достоверные различия при сравнении уровней IL-10 в 1-4-й группах с группой контроля и при сравнении с 4-й группой показателей IL-10 в 1–3-й группах*

Содержание IL-10 в 4-й группе с традиционным лечением ран отличалось менее выраженными значениями по сравнению с группами с применением методов физического воздействия в лечении ДЯС. Так, в 1-й и 2-й группах уровень IL-10 достоверно превышал показатели 4-й группы в 1,64 и 1,44 раза ($p < 0,001$). Межгрупповые сравнения величин IL-10, проведенные с помощью критерия Mann-Whitney, показали существенные отличия уровня цитокина в 1-й группе ($p < 0,001$), что отражало наиболее активное участие протективных противовоспалительных механизмов в патогенезе воспаления в раневых дефектах при назначении VАС-терапии. Применение УЗ-кавитации, лазеро- и озонотерапии также сопровождалось увеличением IL-10, но имело достоверно меньшие значения по сравнению с 1-й группой ($p < 0,001$).

Решение задачи многофакторной классификации послеоперационных осложнений строилось на входных данных, представленных набором факторных признаков для каждого пациента, а выходных – результатом предсказания вероятности возникновения послеоперационных осложнений. Для этого использовалась нейронная сеть на основе моделей класса «Sequential» из библиотеки для глубокого обучения «Keras», реализованная на программном языке «Python» третьей версии. Для обработки и анализа данных использовалась библиотека для поддержки высокоуровневых математических функций, предназначенных для работы с многомерными массивами «Numpy». Модель строилась на данных 782 историй болезни.

Варианты возможных послеоперационных осложнений, включенные в модель, были представлены следующими признаками: гематома, раневая инфекция, некроз окружающих тканей, кровотечение из раны.

Для компилирования модели искусственной нейронной сети был использован оптимизатор «adam» с применением функции потерь «категориальная кросс-энтропия».

обучение модели искусственной нейронной сети осуществлялось на заранее подготовленном наборе данных с размером пакета обучения равным 8-й и 64-й эпохам. Для оценки чувствительности, специфичности и точности предсказаний был использован тестовый набор данных. Нейросетевая модель прогнозирования послеоперационных осложнений у больных сахарным диабетом с язвенно-некротическим поражением нижних конечностей, включала следующие признаки: тип диабета, степень по Вагнеру, пол и тяжесть состояния пациента при поступлении. После введения входных параметров модели (Рисунок 10) быстро формируется результат прогнозирования в виде расчета условных вероятностей для каждого типа исходов (0–4).

```
Результаты:  
Вероятность гематомы: 0.15643495  
Вероятность раневой инфекция: 0.48119965  
Вероятность некроза окружающих тканей: 0.3085282  
Вероятность расхождения краев раны: 0.04967407  
Вероятность кровотечений из раны: 0.0041630995
```

Рисунок 10- Пример вывода результатов прогнозирования

На основании проведенных расчетов параметров модели чувствительность ее составила 82,5% (95%ДИ:79,5-85,3), специфичность – 85,1%(95%ДИ:75,5-94,7) и точность – 82,0% (95%ДИ:80,1-83,9). Исходя из значений чувствительности и специфичности, была построена характеристическая кривая (ROC-кривая), величина площади под которой (AUC) составила 0,890. На Рисунке 11 представлены ROC-кривая для модели ИНС, полученная с помощью методики построения ROC-curved в модуле статистической программы «IBM SPSS Statistics 21.0».

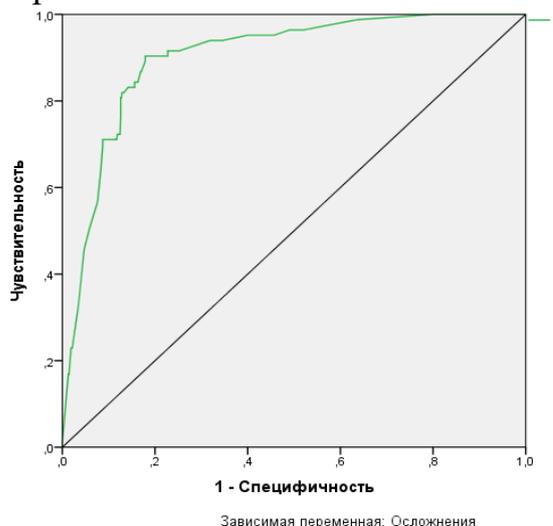


Рисунок 11- ROC-кривая для модели ИНС

По площади модель ИНС составила 0,890, что соответствует показателю «высокое качество».

Для решения задачи прогнозирования исходов лечения были построены несколько математических моделей. В качестве входных предикторов были выбраны параметры соматического и хирургического анамнеза – всего 14 факторов, которые либо присутствовали у больного (признак равен 1), либо отсутствовали (признак равен 0), либо выражены количественными или порядковыми показателями.

Была поставлена задача прогнозирования нормального протекания лечебного процесса (прогнозируемая переменная принимает значение «1») и неблагоприятного протекания лечебного процесса с последующей инвалидизацией (прогнозируемая переменная принимает значение «2»). Модель строилась на данных 782 историй болезни. Выходную переменную «исход лечения» обозначали через «ИЛ».

На начальном этапе создания модели была построена многомерная логистическая модель на всех 14-ти входных переменных с применением метода пошагового принудительного включения всех переменных. Затем при помощи метода пошагового выборочного включения были отобраны 5 переменные («Тип СД», «Тяжесть состояния пациента при поступлении», «Количество койко-дней», «Наличие осложнений», «Инсулиноterapia»). В завершении моделирования методом пошагового исключения было отобрано всего 3 переменные («Тип СД», «Тяжесть состояния пациента при поступлении», «Количество койко-дней»). Выходную переменную «исход лечения» обозначали через «ИЛ».

После оценки модели на предмет качества прогнозирования была выбрана модель «ИЛ» 2, обладающая наилучшими прогностическими способностями из всех анализируемых моделей. Модель 2 обладает чувствительностью (Se) 98,8% (95%ДИ: 97,9 - 99,5), специфичностью (Sp) 84,4% (95%ДИ:75,4-91,7).

Расчет статистик и оценка остатков моделей с применением метода расчета критерия Дарбина-Уотсон и сериальной корреляции остатков выявил, что коэффициент Дарбина-Уотсон принимал значение 1,95 для 2-й модели, которая практически не отличается от 1-й модели (1,907), при этом коэффициент сериальной корреляции был на уровне 0,015 (в 1-й модели 0,0289). Это подтверждает гипотезу, которая указывает на отсутствие автокорреляции остатков и факторных признаков в модели 2.

Результаты расчета коэффициентов модели представлены в Таблице 1. Абсолютные величины коэффициентов регрессии позволили расположить предикторы в ряд по убыванию их относительного вклада (β -коэфф.) в прогнозирование итоговой переменной логистического регрессионного уравнения: «Количество койко-дней» > «Наличие осложнений» > «Инсулиноterapia» > «Тяжесть состояния пациента при поступлении» > «Тип СД»: |0,936|> |0,569|> |0,537|> |0,406|> |0,001|.

Таблица 1. Основные параметры и коэффициенты логистической многофакторной модели (на 5 входных признаках)

Показатели итоговых статистик	Усл. Обозн.	β – коэфф.	Станд. ошиб. β	В-коэфф. ф.	ст.ош. В	Стат. Вальда	р-знач.
Тип СД	X1	0,001	0,0001	-19,42	0,014	0,00	0,000
Тяжесть состояния при поступлении	X2	0,406	0,059	-0,90	0,019	25,95	0,000
Количество койко-дней	X3	0,936	0,016	-0,07	0,002	14,57	0,000
Наличие осложнений	X4	0,569	0,111	-0,56	0,026	5,03	0,007
Инсулинотерапия	X5	0,537	0,116	-0,62	0,021	4,62	0,043
Константа	C	-	-	43,674	-	-	-

Анализ качества модели указывает на достаточно высокие прогностические способности многофакторной логистической модели на 5-ти признаках, при этом без ухудшения основных регрессионных показателей. Исходя из таблицы можно сделать вывод, что наличие данных X3, X4, X5 в рамках предложенной модели не приводит к ухудшению достоверного прогноза показателя «ИЛ».

Таким образом, многофакторные логистические модели показали высокую чувствительность при прогнозировании показателя «исход лечения», при этом уменьшение числа входных признаков до 5-ти не снижают прогностические способности модели по отношению к исходу заболевания, что позволяет говорить об эффективности снижения сложности модели за счет выделения наиболее значимых признаков.

Процесс верификации модели предполагает проверку точности прогнозирования зависимого предиктора на независимом тестовом множестве. Для оценки эффективности модели из исходного множества данных (782) было случайно выбрано 129 случаев для контрольного множества и 42 случая – для тестового множества.

В результате проведенных расчетов с применением регрессионного уравнения модели 2 на контрольном множестве (множество, которое включалось в общую совокупность для расчета разных видов моделей) было отнесено к классу «0» 33 случая из 34 или 97,1%, а к классу «1» – 92 случая из 95 или 96,8%. При этом количество ложноположительных случаев при прогнозировании составило 3,2%, а ложноотрицательных случаев – 2,9%. При

выполнении прогнозирования на тестовом множестве были получены следующие показатели: отнесено к классу «0» 21 случай из 22 или 95,5%, а к классу «1» – 19 случаев из 20 или 95,0%. Количество ложноположительных случаев при прогнозировании составило 5,0%, а ложноотрицательных – 4,5%.

При сравнении доли ложноположительных случаев для контрольного и тестового множеств с помощью применения углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса) с двусторонней критической областью ($T=0,44$, число степеней свободы $k=54$) статистически значимого отличия не выявлено при $p=0,662$.

При проведении сравнения доли ложноотрицательных случаев для двух множеств с помощью углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса) с двусторонней критической областью ($T=0,28$, число степеней свободы $k=113$) статистически значимого отличия также не выявлено при $p=0,780$.

Таким образом, статистически значимых различий между показателями удельного веса ложноположительных и ложноотрицательных случаев на контрольном и тестовом множестве не выявлено.

При прогнозировании вероятности заживления диабетических язв в зависимости от методов физического воздействия у больных с СДС мы применяли модель Кокса (Cox Proportional Hazards Model), для построения которой были включены 125 пациентов. В качестве входных предикторов были выбраны факторы роста TGF-1 β , PDGFBB и VEGF. За период 60 дней была оценена частота возникновения комбинированной конечной точки (ККТ), которая характеризует время наступления выздоровления (заживление язв на стопе). В зависимости от выбора методов лечения исследуемые больные были выделены в 4 группы: 1-я группа – с применением VAC-терапии (35 больных); 2-я группа (31 больной) – с применением УЗ-кавитации; 3-я группа (31 больной) – с озono- и лазеротерапии и 4-я группа (28 больных) – с традиционным лечением без применения методов физического воздействия на раневой процесс.

Результаты расчета базовых значений модели показали, что показатель – 2Log правдоподобия (-2LL) для базовой модели без предикторов составил 641,829. Значение этого показателя для модели с предикторами было значимо ниже (-2LL=632,833, $X^2=8,995$, $p<0,029$), то есть предложенная модель обладает большей предсказательной способностью по сравнению с базовой.

Результаты расчетов коэффициентов модели, шанс (риск) наступления события ККТ представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Результаты множественного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска развития комбинированной конечной точки (заживления язв) у пациентов в исследуемых группах

Предиктор	В	Стд.Ош-ка (SE)	Вальд (Wald)	ст.сво б. (df)	р	Exp(B)	95,0% CI для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
TGF-1 β	0,001	0,0001	2,292	1	0,130	1,000	1,000	1,000
PDGFBB	0,035	0,013	7,751	1	0,005	1,036	1,011	1,062
VEGF	0,001	0,0002	0,028	1	0,867	1,000	0,995	1,004

Фактором, имеющим независимое влияние на шансы достижения ККТ в исследуемых группах согласно таблице 2, является предиктор PDGFBB, у которого уровень значимости 0,005 при величине критерия Вальда – 7,751.

Для других предикторов TGF-1 β и VEGF уровень значимости и величина критерия Вальда не приводят к повышению шансов благополучного исхода лечения или снижению риска увеличения времени наступления ККТ.

Итоговое математическое выражение для расчета шансов наступления благополучного исхода будет выглядеть следующим образом:

$$H(T) = h_0 * \exp(0,001 * TGF-1\beta + 0,035 * PDGFBB + 0,001 * VEGF + A_{se},$$

где H(T) – шансы для пациента во время t; h_0 – базовый (априорный) шанс; A_{se} – обобщенная стандартная ошибка коэфф. В.

На Рисунке 12 представлены кривые кумулятивной вероятности наступления исхода лечения (для построения применялся метод Каплана-Мейера) в 4-х группах больных в зависимости от варианта физического воздействия на раневой процесс. Визуально можно отметить, что прогноз более благоприятный у пациентов в 1-й группе, тогда как у пациентов 2-й и 3-й групп прогноз менее благоприятный и практически не отличается в этих группах, а в 4-й группе прогноз еще менее благоприятен, чем во 2-й и 3-й группах.

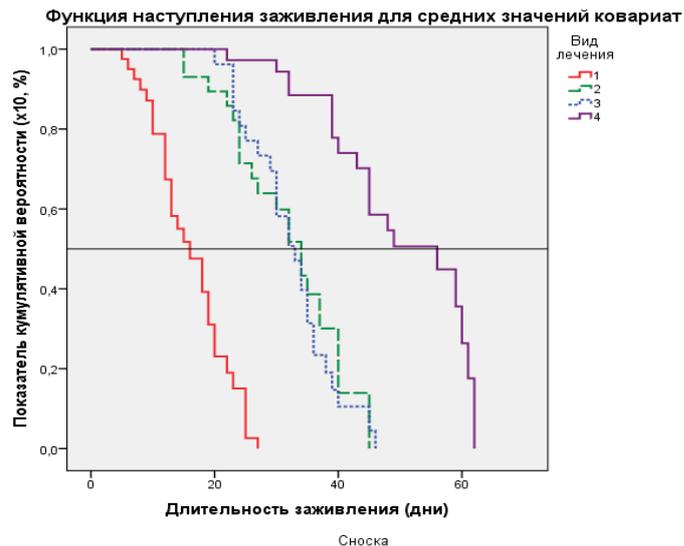


Рисунок 12- График кумулятивной вероятности, что ККТ случится в течение периода наблюдения в зависимости от вида лечения

Согласно проведенному анализу кумулятивной вероятности у больных 1-й группы, медиана наступления ККТ (заживления язвенного дефекта конечности у 50% наблюдаемых в группе пациентов) была достигнута на протяжении 19 (ДИ:15 - 22) дней, а в группе 2 и 3 медиана наступления ККТ составила 31(95%ДИ:25 - 35) день и 35(95%ДИ:32 - 39) дней соответственно. В 4-й группе медиана наступления ККТ составила 56(95%ДИ:49 - 59) дней.

На завершающем этапе исследования нами проведена оценка эффективности результатов лечебной тактики с учетом прогноза исхода лечения.

В первой группе пациентов оперативное лечение выполнялось в два этапа, прооперировано было 100% больных. Первым этапом выполнялась первичная/вторичная хирургическая обработка раны с наложением аппарата VAC-дренирования. На втором этапе VAC-аппарат снимался, выполнялась одна из видов пластик для закрытия раны. Во второй группе также было прооперировано 100% пациентов, первичная/вторичная обработка раны дополнялась ультразвуковой кавитацией, после чего предпринималась попытка закрытия раны. В третьей и четвертой группах большая часть пациентов, $78,0 \pm 2,1\%$ и $87,7 \pm 2,1\%$ соответственно, были прооперированы. Консервативно было пролечено $22,0 \pm 2,6\%$ больных в третьей группе и $12,3 \pm 2,1\%$ в четвертой группе больных.

В группе больных с VAC-терапией ранние послеоперационные осложнения наблюдались у 13 ($9,7 \pm 2,6\%$) больных, во второй группе (УЗ-кавитация) – у 17 ($12,0 \pm 2,7\%$) пациентов, в третьей группе больных (лазеро- и озонотерапия) – 87 ($34,2 \pm 2,0\%$) осложнений, в контрольной группе пациентов (традиционное лечение) – 95 осложнений ($37,7 \pm 3,0\%$), $p < 0,001$ (Таблица 3).

Таблица 3- Распределение больных по количеству осложнений, (абс. /%, P±m)

Группы больных	Осложнения
Первая группа (n=134)	13 / 9,7±2,6 (95%ДИ:4,7- 14,7)
Вторая группа (n=142)	17 / 12,0±2,7 (95%ДИ:6,6-17,3)
Третья группа (n=254)	87 / 34,2±2,0 (95%ДИ:28,4-40,1)
Четвертая группа (n=252)	95 / 37,7±3,0 (95%ДИ:31,7- 43,7)
Всего (n=782)	212 / 27,1±2,6 (95%ДИ:24,0- 30,2)

Средняя продолжительность стационарного лечения в группе с VАС-терапией и УЗ-кавитацией составила 29,7±3,8 и 23,0±3,4 койко-дней соответственно. В группе с использованием лазеро-, озонотерапии и в группе с традиционным лечением средний койко-день был несколько выше – 39,2±3,7 и 45,7±3,8, $p < 0,001$ соответственно (Таблица 4).

Таблица 4- Койко-дни по группам больных, P±m)

Группы больных	Средний койко-день
Первая группа (n=134)	29,7±3,8
Вторая группа (n=142)	23,0±3,4
Третья группа (n=254)	39,2±3,7
Четвертая группа (n=252)	45,7±3,8

Применение VАС-терапии, УЗ-кавитации, лазеро- и озонотерапии способствует скорейшему очищению ран, сокращению площади раневых дефектов, позволяет в более короткие сроки, чем при традиционном лечении, уменьшить или ликвидировать воспалительный процесс, стимулирует развитие грануляционной ткани и ускоряет процесс эпителизации.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе на основании клинических, инструментальных, патоморфологических, иммуноферментных методов исследования автором решена научная проблема: на основании наиболее патогенетически значимых предикторов и созданной математической прогностической модели исхода лечения была доказана необходимость применения обоснованной тактики лечения больных с СДС, что имеет важное значение для теоретической и практической медицины.

1. В исследуемых группах у больных преобладал сахарный диабет средней и тяжелой степени тяжести: 178 пациентов (22,8 (1,5)%) и 536 человек (68,5 (1,7)%) соответственно. Сахарный диабет в стадии компенсации был выявлен у 76 пациентов (9,7 (1,0)%), в стадии субкомпенсации – у 240 больных (30,7 (1,7) %), декомпенсированный сахарный диабет – у 466 человек (59,6 (1,7)%). Ишемическая форма диабетической стопы была выявлена у 156 больных (19,9 (1,4)%), нейропатическая – у 290 пациентов (37,1 (1,7)%), смешанная – у 336 больных (43,0 (1,8)%).
2. По данным морфологического исследования установлено, что после VАС-терапии грануляционная ткань достигала максимального развития в области дна ран ($p=0,001$), а в краях ран встречалась в 1,75 раза чаще (в среднем 47,5%, $p=0,009$), чем до лечения (27,1%). Лейкоцитарная инфильтрация краев ран в 1-й группе в 1,27 раза превышала таковую при традиционном лечении (4-я группа) (в среднем 85,4% против 62,3%; $p=0,010$). Репаративные процессы при использовании VАС-терапии являлись наиболее эффективными по сравнению с другими методами лечения. Уменьшение уровня бактериальной обсеменённости тканей раны ниже критического (10^5 КОЕ/г) при лазеротерапии достигалось в среднем к 3-м суткам против 7-х суток при традиционных методах местного лечения ран ($p<0,001$); при УЗ-кавитации и VАС-терапии – к 5 суткам. На 7-е сутки лечения после курса лазеротерапии (3-я группа) пациенты с микробной колонизацией не встречались, степень бактериальной обсемененности ран пациентов 1-й, 2-й, 4-й групп составляла в среднем $10^2 - 10^3$ микробных клеток на 1 г ткани.
3. На фоне VАС-терапии в сочетании с реконструкцией бедренно-подколенного сегмента установлено раннее появление грануляций на 8,1(0,56) сутки с удовлетворительными данными кровотока в сравнении со сроками при традиционном лечении ран – 12,4 (0,56) сутками ($p<0,001$), УЗ-кавитации – 9,2 (0,56) ($p=0,006$), лазеро-, озонотерапии – 10,1 (0,56) ($p=0,008$).
4. Сердечно-сосудистые нарушения представлены: артериальная гипертензия (57,0% случаев), ишемическая болезнь сердца (45,9%), перенесенный инфаркт миокарда (31,2%), хроническая сердечная недостаточность (16,2%),

фибрилляция предсердий (57,1%), диабетическая нефропатия (32,8%). Частота встречаемости данных нарушений, а также их выраженность статистически значимо возрастала от ишемической, нейропатической формы СДС к смешанной форме. Применение комплекса гиполипидемической терапии с урсодезоксихолевой кислотой способствовало снижению частоты осложнений.

5. Выявлены реакции факторов роста в виде снижения уровня VEGFA в 1-2-й группах в 4-4,5 раза ($p < 0,001$), 3-й группе – в 3,11 раза ($p < 0,001$), в 4-й группе – в 1,55 раза ($p < 0,001$); в 1-й группе превышения PDGF-BB – в 1,3 раза ($p < 0,001$); увеличения TGF- 1β в 1,5 раза ($p < 0,001$), во 2-й – в 1,36 раза ($p < 0,001$) и в 3-й – в 1,3 раза ($p < 0,001$), что указывало на стимулирующее влияние VAC-терапии и УЗ-кавитации на процессы эффективного ангиогенеза, митогенеза и фиброгенеза в репарации диабетических язв стопы.
6. Исследование иммунорегуляторных цитокинов у больных с СДС показало достоверное увеличение уровней INF γ в 14,66 раз, IL- 1β – в 17,15 раз, TNF α – в 14,16 раз, IL-6 – в 6,7 раз, IL-10 – в 1,63 раза ($p < 0,001$). После комплексного лечения установлены максимальные различия при VAC-терапии с достоверным снижением INF γ в 8,2 раза, IL- 1β – в 4,93 раза, TNF α – в 8,82 раза, IL-6 – в 3,82 раза ($p < 0,001$) и повышение IL-10 в 3,62 раза ($p < 0,001$).
7. В результате проведенной исследовательской работы была создана искусственная нейронная сеть с четырьмя слоями, которая может использоваться для прогнозирования возникновения послеоперационных осложнений у больных с СДС и основана на следующих входных признаках: тип диабета, степень по Вагнеру, пол и тяжесть состояния пациента при поступлении. На основании проведенных расчетов параметров модели чувствительность ее составила 82,5% (95%ДИ:79,5-85,3), специфичность – 85,1% (95%ДИ:75,5-94,7) и точность – 82,0% (95%ДИ:80,1-83,9).
8. Разработана математическая модель прогнозирования исхода лечения язвенно-некротических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом. Установлено, что наилучшими прогностическими способностями обладает модель с чувствительностью $> 98,8\%$ (95%ДИ: 97,9 - 99,5) и специфичностью $> 84,4\%$ (95%ДИ: 75,4- 91,7), построенная на 5-ти входных признаках («Тип СД», «Тяжесть состояния пациента при поступлении», «Количество койко-дней», «Наличие осложнений», «Инсулинотерапия»).
9. Согласно проведенному анализу кумулятивной вероятности у больных 1-й группы медиана наступления ККТ (заживления язвенного дефекта конечности у 50% наблюдаемых в группе пациентов) была достигнута на протяжении 19 (ДИ:15 - 22) дней, а в группе 2 и 3 медиана наступления ККТ

составила 31 (95%ДИ:25 - 35) день и 35 (95%ДИ:32 - 39) дней соответственно. В 4-й группе медиана наступления ККТ составила 56(95%ДИ:49 - 59) дней.

10. Установлено повышение эффективности разработанных патогенетически обоснованных лечебных программ, о чем свидетельствовали сокращение средней длительности стационарного лечения в группе с VАС-терапией, УЗ-кавитацией и лазеро-, озонотерапии до $29,7\pm 3,8$, $23,0\pm 3,4$ и $39,2\pm 3,7$ койко-дней в сравнении с традиционным лечением $45,7\pm 3,8$; $p < 0,001$. Уменьшение частоты ранних послеоперационных осложнений наблюдалось: в группе с VАС-терапией у 13 ($9,7\pm 2,6\%$) пациентов, в группе с УЗ-кавитацией – у 17 ($12,0\pm 2,7\%$) пациентов, в группе с лазеро- и озонотерапией – 87 ($34,2\pm 2,0\%$) в сравнении с группой с традиционным лечением, где осложнения выявлены у 95 ($37,7\pm 3,0\%$) пациентов, $p < 0,001$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Адекватное хирургическое лечение больных с синдромом диабетической стопы должно основываться на принципе дифференцированного подхода с учетом максимально возможного количества лабораторных и инструментальных обследований.
2. Основным методом лечения больных с синдромом диабетической стопы является рациональная первичная/вторичная хирургическая обработка раны с использованием современных средств физико-химического воздействия.
3. На фоне восстановленного магистрального кровотока в максимально ранние сроки целесообразно проводить хирургическую обработку раны, включающую закрытие тканевых дефектов, поскольку это позволит сохранить опорную функцию конечности, предупредить развитие гнойно-септических осложнений.
4. Медикаментозная терапия больных с синдромом диабетической стопы периодах должна носить комплексный поливалентный характер.
5. Изучение клинико-лабораторного материала позволяет уверенно прогнозировать исход лечения.
6. Прогнозирование послеоперационных осложнений у больных диабетической стопой должно основываться на предложенной нейросетевой модели с учетом следующих признаков: тип диабета, степень по Вагнеру, пол и тяжесть состояния пациента при поступлении.
7. Прогнозирование исхода лечения должно основываться на предложенной математической модели с учетом наиболее важных предикторов («Тип СД», «Тяжесть состояния пациента при поступлении», «Количество койко-дней», «Наличие осложнений», «Инсулинотерапия»).
8. Лечение диабетических язв стопы с применением высокотехнологичных методов лечения (вакуумной терапии, ультразвуковой кавитации,

современных интерактивных перевязочных материалов, современных способов пластического закрытия) должно носить дифференцированный характер.

9. Вакуумную терапию, ультразвуковую кавитацию, лазеротерапию, подавляющие развитие бактериальных биопленок, можно использовать в качестве методов, успешно дополняющих традиционное лечение пациентов с осложненными формами синдрома диабетической стопы и рекомендовать для осуществления высокоэффективного комплексного лечения.

ПЕРЕЧЕНЬ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

1.Гринцов, А. Г. Непрямая лимфотропная антибактериальная терапия в комплексном лечении осложненных форм диабетической стопы [Текст] / А. Г. Гринцов, **Ю.Г.Луценко** // Университетская клиника. – 2021. – № 4 (41). – С. 134–138. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.*

2.**Луценко,Ю.Г.**Комплексное лечение раневых дефектов у больных с синдромом диабетической стопы [Текст] / Ю. Г. Луценко, В. Б. Ахрамеев // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 89–96. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы, подготовлена статья в печать.*

3.**Луценко,Ю.Г.**К вопросу о лечении диабетической стопы [Текст] / Ю. Г. Луценко, В. Б. Ахрамеев // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – Т. 7, № 1. – С. 132–135. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.*

4.**Луценко,Ю.Г.**Использование интерактивных перевязочных материалов в комплексном лечении больных сахарным диабетом с язвенно-некротическими поражениями нижних конечностей [Текст] / Ю. Г. Луценко, В.Б. Ахрамеев // Университетская клиника. – 2022. – № 3 (44). – С.102–104. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы, подготовлена статья в печать.*

5.**Луценко,Ю.Г.**Некоторые аспекты диагностики и комплексного лечения диабетической ангиопатии нижних конечностей [Текст] / Ю. Г. Луценко, Н. К. Базиян-Кухто // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2022. – № 1. – С. 48–52. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы, подготовлена статья в печать.*

6.Анализ эффективности вариантов комплексного лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей, ассоциированной с сахарным диабетом [Текст] / Н. К. Базиян-Кухто, А. А. Иваненко, А. П. Кухто, М. В.

Василенко, **Ю.Г.Луценко**, В.В.Грядущая, В.С.Телешов // Архив клинической экспериментальной медицины. – 2022.– Т.31, № 1.– С.35–40. *Соискателем выполнен подбор материалов.*

7.**Луценко,Ю.Г.**Применение дермального эквивалента в лечении диабетических язв стопы [Текст] / Ю. Г. Луценко // Архив клинической экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 31, № 1. – С. 64–68. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.*

8.**Луценко,Ю.Г.**Комплексный подход к лечению сосудистой дисфункции у больных синдромом диабетической стопы [Текст] / Ю. Г. Луценко, В. Б. Ахрамеев, А. Б. Матийцев // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 86–90. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.*

9.**Луценко,Ю.Г.**Опыт применения ультразвуковой кавитации у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей [Текст] / Ю. Г. Луценко // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – Т.7, № 4. – С. 108–112. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы, подготовлена статья в печать.*

10.**Луценко,Ю.Г.**Эффективность применения вакуум-терапии в лечении больных синдромом диабетической стопы [Текст] / Ю. Г. Луценко, А. Г. Гринцов // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2022. – Т. 7, № 4. – С. 113–118. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы, подготовлена статья в печать.*

11.Санирующие и пластические этапы реконструктивно- восстановительных операций на сосудах у пациентов с критической ишемией нижних конечностей [Текст] / Н. К. Базиян-Кухто, Э. Я. Фисталь, А. А. Иваненко, А. П. Кухто, **Ю.Г.Луценко**, М. В. Калачёв, П. О. Скорик // Вестник гигиены и эпидемиологии: Научно-практический журнал. – 2022. – Т. 26, № 1. – С. 67–71. *Соискателем выполнен подбор материалов.*

12. Вакуум-терапия в лечении пациентов с гнойно-некротическими осложнениями критической ишемии нижних конечностей [Текст] / Н. К. Базиян-Кухто, Э. Я. Фисталь, А. П. Кухто, **Ю.Г.Луценко** // Торсуевские чтения. Научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2022. – № 3 (37). – С. 43–48. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов.*

13.Гибридные операции в лечении пациентов с многоуровневым поражением артерий нижних конечностей [Текст] / Н. К. Базиян-Кухто, А. А. Иваненко, А. П. Кухто, Ф. С. Попивненко, **Ю.Г.Луценко**, В. Ю. Авраменко, В. С. Телешов // Вестник гигиены и эпидемиологии: Научно-практический журнал.

– 2022. –Т. 26, № 2. – С. 145–147. *Соискателем выполнен подбор материалов.*

14. Ключевые аспекты медикаментозной терапии в сосудистой хирургии [Текст] / Н. К. Базиян-Кухто, А. А. Иваненко, А. П. Кухто, **Ю.Г.Луценко**, В. Ю. Авраменко, В. С. Телешов // Вестник гигиены и эпидемиологии: Научно-практический журнал. – 2022. – Т.26, № 2. – С. 155–159. *Соискателем выполнен подбор материалов.*

15. Гибридные реконструктивно-восстановительные операции на сосудах при острых тромбозах [Текст] / Н. К. Базиян-Кухто, А. А. Иваненко, А. П. Кухто, Ф. С. Попивненко, **Ю.Г.Луценко**, В. С. Телешов // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 31, № 4. – С. 307–309. *Соискателем выполнен подбор материалов*

16.**Луценко, Ю.Г.**Оптимизация аутодермопластики у больных с синдромом диабетической стопы [Текст] / Ю. Г. Луценко, А. Б. Матийцев // Торсуевские чтения. Научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии. – 2022. – № 3 (37). – С. 39–42. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.*

17.**Луценко,Ю.Г.**Патоморфологические особенности течения репаративных процессов у больных синдромом диабетической стопы [Текст] / Ю. Г. Луценко, Д. Р. Сычева // «Новообразование» (Neoplasm). – 2022. – Т. 14, № 4 (39). – С. 169–172. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы*

18.**Луценко,Ю.Г.**Эффективность применения лазеротерапии у больных диабетической стопой [Текст] / Ю. Г. Луценко, А. Г. Гринцов, А.Б. Матийцев // Лазерная медицина. – 2022. – Т. 26, № 3-4. – С. 26–32. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.*

19.**Луценко,Ю.Г.**Анализ лечения больных с диабетической остеоартропатией [Текст] / Ю. Г. Луценко, М. В. Слаблюк, И. С. Карабак // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2022. – Т. 26, № 2. – С. 142–144. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.*

20.**Луценко,Ю.Г.**Решение задачи многоклассовой классификации осложнений при помощи нейронной сети у больных сахарным диабетом с язвенно-некротическим поражением нижних конечностей [Текст] / Ю.Г. Луценко, Д.Ю. Луценко // Информационные технологии в управлении и экономике. – 2022. – № 2. – С. 66–72. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы, подготовлена статья в печать.*

21.**Луценко,Ю.Г.**Концептуальные вопросы лечения диабетической стопы [Текст] / Ю. Г. Луценко, В. Б. Ахрамеев, А. Б. Матийцев // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2022. – № 2.– С.18– 21. *Соискателем*

выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.

22. **Луценко, Ю. Г.** Особенности иммунного статуса у больных диабетической остеоартропатией и возможности их коррекции [Текст] / Ю. Г. Луценко, В. Б. Ахрамеев, А. Б. Матийцев // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2022. – № 3. – С. 58–61. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.*

23. **Луценко, Ю. Г.** Математическое прогнозирование исхода заболевания у больных сахарным диабетом с язвенно-некротическим поражением нижних конечностей [Текст] / Ю. Г. Луценко, С. М. Тетюра // Архив клинической экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 31, № 3. – С. 249–255. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы, подготовлена статья в печать.*

24. Лечение гнойно-некротических ран мягких тканей у больных сахарным диабетом с избыточной массой тела [Текст] / **Ю. Г. Луценко**, В. Б. Ахрамеев, А. Б. Матийцев, М. В. Слаблюк, И. С. Карабак // Вестник гигиены и эпидемиологии: Научно-практический журнал. – 2022. – Т. 26, № 3. – С. 285–289. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.*

25. **Луценко, Ю. Г.** Опыт применения раневых покрытий в комплексном лечении осложненных форм диабетической стопы [Текст] / Ю. Г. Луценко, А. Г. Осипов // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: Сб. научных трудов. – 2022. – Вып. 4 (172). – С. 195 – 200. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы, подготовлена статья в печать.*

26. **Луценко, Ю. Г.** Роль васкулоэндотелиального фактора роста в лечении осложненных форм синдрома диабетической стопы [Текст] / Ю. Г. Луценко, М. С. Кишеня // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2022. – № 4. – С. 18–25. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.*

27. **Луценко, Ю. Г.** Регуляторная роль факторов роста в репарации ран у больных диабетической стопой [Текст] / Ю. Г. Луценко, М. С. Кишеня // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2023. – Т. 1, № 1. – С. 108–112. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы, подготовлена статья в печать.*

28. **Луценко, Ю. Г.** Иммунопатологические аспекты синдрома диабетической стопы [Текст] / Ю. Г. Луценко, М. С. Кишеня // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2023. – Т. 7, № 4. – С. 128–132. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.*

29. **Луценко, Ю. Г.** Прогнозирование послеоперационных осложнений у больных с диабетической стопой с применением искусственных нейронных

сетей [Текст] / Ю.Г. Луценко, С.М. Тетюра // Архив клинической экспериментальной медицины.– 2023.– Т.1, №1.– С. 337–342. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы, подготовлена статья в печать.*

30.**Луценко,Ю.Г.**Комплексное лечение пациентов с диабетическими дистальными нейропатиями [Текст] / Ю. Г. Луценко, В. Б. Ахрамеев, А. Б. Матийцев // Архив клинической экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 1, № 1. – С. 320–321. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.*

31.Игнатенко, Г. А. Особенности сердечно-сосудистых нарушений у больных диабетической стопой [Текст] / Г.А. Игнатенко, **Ю.Г. Луценко**, А.Э. Багрий // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 24–30. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы, подготовлена статья в печать.*

32.Багрий, А.Э. Некоторые аспекты артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности у больных синдромом диабетической стопы [Текст] / А. Э. Багрий, Г. А. Игнатенко, **Ю.Г. Луценко** // Архив клинической экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 32, № 1. – С. 52–58. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.*

33.**Луценко,Ю.Г.**Клинико-лабораторные аспекты эффективности лимфостимулирующих технологий в комплексном лечении синдрома диабетической стопы [Текст] / Ю.Г. Луценко, А.Б. Матийцев, Ю.Г. Абрамова // Архив клинической экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 32, № 2. – С. 61–65. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.*

34.**Луценко,Ю.Г.**Этиопатогенез и современные аспекты лечения диабетических язв стопы. Обзор литературы [Текст] / Ю. Г. Луценко // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2023. – № 1. – С. 71–80. *Соискателем выполнен подбор материалов, проведен анализ результатов, сформулированы выводы.*

Работы апробационного характера

35.**Луценко,Ю.Г.**Лазеротерапия в комплексном лечении трофических язв у больных сахарным диабетом [Текст] / Ю. Г. Луценко, Г. Г. Пилюгин, А. Г. Осипов // XII Съезде хирургов России, 7-9 октября 2015 г. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 641–642.

36.Гринцов, А. Г. Лечение больных с нейро-ишемической формой диабетической стопы [Текст] / А. Г. Гринцов, **Ю.Г.Луценко**, В. Б. Ахрамеев // XXVII Всероссийский симпозиум по эндокринной хирургии с участием эндокринологов (Калининские чтения), 28-29 сентября 2017 г. – Симферополь, 2017. – С. 54–55.

37. **Луценко, Ю. Г.** Опыт лечение ран у больных с синдромом диабетической стопой [Текст] / Ю. Г. Луценко // Университетская клиника. – 2021. – Приложение II (Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь», 11-12 ноября 2021 г.). – С. 294.
38. **Луценко, Ю. Г.** Опыт применения вакуум-терапии в лечении больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими поражением нижних конечностей [Текст] / Ю. Г. Луценко, Н. К. Базиян-Кухто // Материалы 5-й Международный научно-практический конгресс «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции», 21-23 ноября 2022 г. – Москва, 2022. – С. 139.
39. **Луценко, Ю. Г.** Комплексное лечение больных с гнойно - некротическими формами диабетической стопы при сочетанном применении физических методов [Текст] / Ю. Г. Луценко, А. Б. Матийцев // III съезд хирургов ПФО, 7 октября 2022 г. – Нижний Новгород, 2022. – С. 128.
40. **Луценко, Ю. Г.** Патоморфологические особенности течения репаративных процессов у больных синдромом диабетической стопы [Текст] / Ю. Г. Луценко, Д. Р. Сычёва // Университетская клиника. – 2022. – Приложение. Ч. 2 (Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь», 15-16 декабря 2022 г.). – С. 30.
41. **Луценко, Ю. Г.** Роль ультразвуковой кавитации при лечении больных диабетической стопой [Текст] / Ю. Г. Луценко // Университетская клиника. – 2022. – Приложение. Ч. 2 (Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь», 15-16 декабря 2022 г.). – С. 31
42. **Луценко, Ю. Г.** Роль озонотерапии в комплексном лечении больных синдромом диабетической стопы [Текст] / Ю. Г. Луценко, В. Б. Ахрамеев, А. Б. Матийцев // Университетская клиника. – 2022. – Приложение. Ч. 2 (Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь», 15-16 декабря 2022 г.). – С. 32.
43. **Луценко, Ю. Г.** Значение васкулоэндотелиального фактора роста в лечении диабетических язв стопы [Текст] / Ю. Г. Луценко // Материалы I Международной научно-практической конференции «Современный взгляд на проблемы внутренней медицины», 1 декабря 2022 г. – Курск, 2022. – С. 66.
44. **Луценко, Ю. Г.** Лазерные технологии в лечении больных с гнойно - некротическими формами диабетической стопы [Электронный ресурс] : стендовый доклад / Ю. Г. Луценко, В. Б. Ахрамеев, А. Б. Матийцев // Материалы XXXII Российского симпозиума по хирургической эндокринологии («Калининские чтения»), 30 сентября – 1 октября 2022 г. – Челябинск, 2022. – Режим доступа: <https://disk.yandex.ru/i/KYjlu-Ee38z9Zg> (дата обращения: 08.06.2023).

Объекты интеллектуальной собственности:

45. **Луценко Ю.Г.** Способ прогнозирования послеоперационных осложнений у больных с синдромом диабетической стопы / Ю.Г. Луценко, И.Б. Андриенко // Свидетельство о рацпредложении № 6639 от 29.06.2023г.

46. **Луценко Ю.Г.** Способ прогнозирования исхода лечения у больных сахарным диабетом с язвенно-некротическим поражением нижних конечностей / Ю.Г. Луценко, И.Б. Андриенко // Свидетельство о рацпредложении № 6641 от 29.06.2023г.

47. **Луценко Ю.Г.** Способ прогнозирования заживление диабетических язв стопы в зависимости от методов физического воздействия с учетом факторов роста / Ю.Г. Луценко, И.Б. Андриенко // Свидетельство о рацпредложении № 6643 от 29.06.2023г.

Монографии

48. Чуков, А.Б. Диабетические поражения стоп (синдром диабетической стопы) / А.Б. Чуков, **Ю.Г. Луценко**, А.В. Стефаненко. – Текст: непосредственный // Сахарный диабет: руководство для врачей / Г. А. Игнатенко, А. Э. Багрий, А. А. Оприщенко [и др.]. – Донецк: РБ Позитив, 2022. – Гл. 22. – С. 511–539.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

БПШ – бедренно-подколенное шунтирование
ГМЦР – гемомикроциркуляторное русло
ДИ – доверительный интервал
ДЯС – диабетические язвы стоп
ИМ – инфаркт миокарда
ИНС -искусственная нейронная сеть
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – исход лечения
ЛИ – лейкоцитарная инфильтрация
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
НПА – наружная подвздошная артерия
ОАВ – основное аморфное вещество
ПКВ – пучки коллагеновых волокон
РВО – реконструктивно-восстановительных операции
РЭД – рентгенэндоваскулярная дилатация
СД – сахарный диабет
СДС – синдром диабетической стопы
УЗ – ультразвук
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УНЛК – учебно-научно-лечебный комплекс
EGF – эпидермальный фактор роста
FGF – фактор роста фибробластов
HbA1c – гликозилированный гемоглобин
Ig – иммуноглобулин
IGF – инсулиноподобный фактор роста
IL – интерлейкин
PDGF – тромбоцитопроизводный фактор роста
ROC – диаграмма операционной характеристики
TGF – трансформирующий фактор роста
TNF – фактор некроза опухолей
VAC – vacuum assisted closure – вакуумная аспирационная терапия
VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста