

© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.379-008.64-06:617.586-002-003.93

Е. Л. Зайцева, Л. П. Доронина, Р. В. Молчков, И. А. Воронкова, В. А. Митиш,
А. Ю. Токмакова

ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАЦИИ ТКАНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ И НЕЙРОИШЕМИЧЕСКОЙ ФОРМАМИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ России (дир. — академик РАН И. И. Дедов), Москва

Ключевые слова: сахарный диабет, хронические раны, местное лечение, терапия отрицательным давлением, репарация, иммуногистохимические маркёры, гистология

Введение. Хронические раневые дефекты нижних конечностей развиваются у четверти всех больных с сахарным диабетом (СД), что является причиной 20% случаев госпитализации этой группы и зачастую приводит к ампутации на уровне голени [14]. В течение 5 лет 50% из ранее оперированных нуждаются в ампутации контралатеральной конечности. Обычно течение хронических ран при диабете отличается большой длительностью, сложностью и высокой стоимостью лечения, неоднозначным терапевтическим прогнозом. Стандартные методы не всегда позволяют достичь заживления.

Известно, что при длительном и плохо контролируемом СД процесс заживления раневых дефектов замедлен как за счёт снижения уровня местных факторов роста, так и в связи с наличием поздних микро- и макрососудистых осложнений. Снижение периферической чувствительности, нарушение локальной микрогемодинамики, хроническая гипергликемия повышают риск формирования трофических язв и их последующего инфицирования [2].

Ключевую роль в замедлении процессов заживления играют гипергликемия и гликирование белков. Имеются данные о нарушении синтеза факторов роста [7], изменении процессов ангио-

генеза и аккумуляции коллагена, снижении барьерной функции эпидермиса и качества грануляционной ткани [6] у лиц с СД. Также отмечены дезорганизация процессов миграции и пролиферации кератиноцитов и фибробластов, снижение количества нервных волокон эпидермиса [11], дисбаланс между аккумуляцией компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и их ремоделированием с помощью матриксных металлопротеаз (ММР) [8].

Раневые дефекты при СД обычно отличаются более продолжительной фазой воспаления, снижением активности воспалительных клеток и замедлением перестройки ЭЦМ. Именно эти нарушения способствуют переходу раны из острой в хроническую [4].

Известно, что в фазе воспаления основными клетками, участвующими в процессе заживления, являются макрофаги, они продуцируют такие факторы роста как фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF), колониестимулирующий фактор роста (GM-CSF) [15]. Все они способствуют переходу раны в фазу заживления за счёт организации ЭЦМ и коллагеновой сети. При переходе раны в фазу пролиферации происходят снижение уровня макрофагов и миграция кератиноцитов в раневое ложе, взаимодействие между ММР, интегринами, цитокинами, в результате которого происходит продукция ЭЦМ [7].

Сведения об авторах:

Зайцева Екатерина Леонидовна (e-mail: zai.kate@gmail.com), Доронина Людмила Петровна (e-mail: doronina.l@mail.ru), Молчков Роман Вахтангович (e-mail: romanweschapuri@rambler.ru), Воронкова Ия Александровна (e-mail: iya-v@yandex.ru), Митиш Валерий Афанасьевич, Токмакова Алла Юрьевна (e-mail: alla-tokmakova@yandex.ru), ФГБУ «Эндокринологический центр», 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Уровень ММР существенно влияет на заживление раневых дефектов за счёт замедления перестройки ЭЦМ и формирования коллагеновой сети. Доказано, что высокий уровень ММР-9 в раневом экссудате является маркёром воспаления и нарушенного заживления ран при СД [10].

Установлено, что соотношение ММР-9 к тканевому ингибитору металлопротеазы-1 (TIMP-1) в экссудате снижалось в ходе эффективного лечения раневых дефектов у пациентов с СД 2-го типа в отличие от группы лиц с плохо заживающими язвенными дефектами, где этот показатель оставался повышенным [8, 13].

Терапия отрицательным давлением (вакуум-терапия, NPWT) — достаточно успешно применяемый метод лечения ран различного генеза. Считается, что отрицательное давление ускоряет процессы заживления.

Выдвинуты различные теории, объясняющие его эффективность: сокращение раны, стабилизация раневой среды (посредством удаления медиаторов воспаления и цитокинов), снижение бактериальной обсеменённости, уменьшение отёка за счёт удаления экссудата и стимуляция заживления посредством микродеформации клеток [12].

Однако полученные данные чаще всего базируются на единичных клинических случаях или лабораторных исследованиях.

Несмотря на уже известные положительные клинические эффекты вакуум-терапии, молекулярные механизмы влияния отрицательного давления на процессы репарации (в том числе и у лиц с СД) до конца неясны.

В литературе встречаются сведения о повышении плотности сосудов и экспрессии маркёра эндотелия сосудов CD31, снижении маркёра макрофагов (CD68) и лимфоцитов (CD45), что говорит о переходе раневого процесса в стадию эпителизации (по результатам иммуногистохимического исследования), а также клинически — заживление раневых дефектов у большинства пациентов к окончанию терапии отрицательным давлением [3].

Цель данной работы — оценить интенсивность репаративных процессов в мягких тканях нижних конечностей у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС) на фоне местного применения отрицательного

давления по сравнению со стандартной консервативной терапией.

Материал и методы. В исследование были включены 31 пациент (10 женщин и 21 мужчина) с нейропатической и нейроишемической формами (после реваскуляризации) СДС, которым была проведена хирургическая обработка раневого дефекта.

В качестве предоперационной подготовки к пластическому закрытию в течение (8±4) дней 13 больным (1-я группа) применяли терапию отрицательным давлением (–90...–120 мм рт. ст.) («ATMOS S 042 NPWT/VivanoTec», «ATMOS MedizinTechnik GmbH & Co.KG», Германия). Смену повязки проводили 1 раз в 3–4 дня с оценкой динамики размеров и состояния раны.

Пациенты 2-й группы — группы контроля (18 человек) находились на стандартной терапии (ежедневная смена атраматических повязок с жидкими антисептиками).

Критерием готовности раны к закрытию являлось заполнение её полости грануляциями на 75% и более. До и после местного лечения пациентам проводили забор биопсийного материала тканей раневого ложа с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, уровню контроля углеводного обмена, выраженности микрососудистых осложнений, форме СДС, площади и глубине раневых дефектов, состоянию кровотока в нижних конечностях. Группы незначительно отличались по стажу СД (таблица).

При анализе результатов гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов раневых

Клинико-лабораторная характеристика групп пациентов (M±m)

Показатель	1-я группа (n=13)	2-я группа (n=18)
Возраст, лет	55,3±12	59,2±9
Тип СД (1/2)	3/10	1/17
Длительность течения СД, лет	18,31±8,36	12,17±6,03
HbA1c, %	9,2±1,8	9,0±1,5%
ХС общ., ммоль/л	3,39±0,71	4,05±0,96
ЛПВП, ммоль/л	0,70±0,13	0,73±0,16
ЛПНП, ммоль/л	1,84±0,61	2,44±0,81
ТГ, ммоль/л	1,64±0,61	1,62±0,45
Гемоглобин, г/л	105,13±9,3	102,8±8,1
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	10,81±2,42	11,35±1,46
Белок общей сыворотки, г/л	64,3±4,2	65,2±3,7
СКФ (MDRD), мл/(мин·1,73 м ²)	78,3±32,0	86,0±33,0
Площадь, см ²	35,8±26	37,0±25
Глубина, см	4,05±2,79	3,57±1,8
Стадии по Wagner, количество пациентов:		
II	7 (54% пациентов)	7 (39% пациентов)
III	6 (46% пациентов)	11 (61% пациентов)
Оксигенация мягких тканей стопы, мм рт. ст.	33,7±17	32,1±17,8

Примечание. ХС — холестерин общий, ЛПВП, ЛПНП — липопротеиды высокой и низкой плотности, ТГ — триглицериды, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

дефектов, полученных после хирургической обработки и до начала предполагаемого лечения, установлено, что обе группы были также сопоставимы по состоянию репаративных процессов в мягких тканях. В обеих группах отмечались выраженный отёк, плохо организованный ЭЦМ, низкое содержание фибробластоподобных клеток и выраженный воспалительный инфильтрат ($p < 0,05$). По результатам иммуногистохимического (ИГХ) исследования до начала терапии отмечалось интенсивное окрашивание маркера макрофагов (CD68) и MMP-9, слабое окрашивание TIMP-1. Данные результаты подтверждают замедление процессов репарации в мягких тканях в обеих группах больных. Все лабораторные исследования образцов крови проводились по стандартным методикам на базе биохимической лаборатории ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ России (зав. отделением — А.В. Ильин).

Площадь раны определяли методом очерчивания контуров раны через прозрачную масштабную плёнку с последующим подсчётом площади внутри контура по специальным формулам («OpSite Flexgrid», «Smith and Nephew»).

Транскутанная оксиметрия выполнена на аппарате «Radiometer» (Дания). Датчики накладывали на расстоянии 0,5–1 см от краёв раны.

Морфологические исследования проведены в отделении патоморфологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ России (и.о. зав. отделением — канд. мед. наук Ф.М. Абдулхабирова). Морфологический анализ биопсийного материала включал гистологический и иммуногистохимический методы исследования до и после проводимого лечения.

Гистологические критерии воспаления, регенерации и состояния грануляционной ткани были оценены количественным методом согласно общепринятым принципам.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнили на иммуностейнере «Leica BOND-MAX». Характеристика использованных антител фирмы «Dako» — в стандартных разведениях с использованием положительного контроля. Применяли антитела к тканевому ингибитору металлопротеиназы-1 (TIMP-1), к матричной металлопротеиназе-9 (MMP-9), маркеру макрофагов CD68.

Оценку экспрессии цитоплазматических маркеров (TIMP-1, MMP-9, CD68) проводили полуколичественным методом: 1«+» — окрашивание единичных клеток (менее

30% клеток опухоли), 2«+» — 30–60% клеток опухоли, 3«+» — 60–90%, 4 «+» — более 90% клеток. Работа выполнена в дизайне простого рандомизированного сравнительного контролируемого исследования в параллельных группах. Рандомизацию проводили методом случайной выборки. Статистический анализ проведён с помощью программ Статистика 7.0 (StatSoft). Для сравнения количественных признаков использовали критерий Манна—Уитни, для качественных — точный критерий Фишера. Для описания признаков использовали среднее значение со среднеквадратичным отклонением. Корреляцию проводили по Спирмену. Нулевая гипотеза отвергалась при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. На рис. 1 представлена динамика клинического состояния раневых дефектов после (8±4) дней терапии.

По результатам транскутанной оксиметрии в 1-й группе зафиксировано более выраженное усиление локальной микрогемодинамики по сравнению с группой контроля ($p < 0,04$).

Важным критерием подготовки раны к пластическому закрытию является её заполнение грануляционной тканью более чем на 75%. У 95% пациентов 1-й группы сочные грануляции заполняли (89,1±17)% раневого дефекта. У 89% пациентов из группы контроля грануляции покрывали (54,3±18)% раневого ложа ($p < 0,05$).

Установлена корреляционная связь между длительностью вакуум-терапии и динамикой размеров ран. Разница площади язвенных дефектов имеет более высокую корреляцию как со значениями отрицательного давления, так и с длительностью вакуум-терапии (коэффициенты 0,34 и 0,55 соответственно).

В контрольной группе длительность терапии коррелировала с изменением площади и глубины ран с коэффициентами 0,18 и 0,46 соответственно (рис. 2, а, б).

По данным гистологического исследования тканей раневых дефектов после лечения,

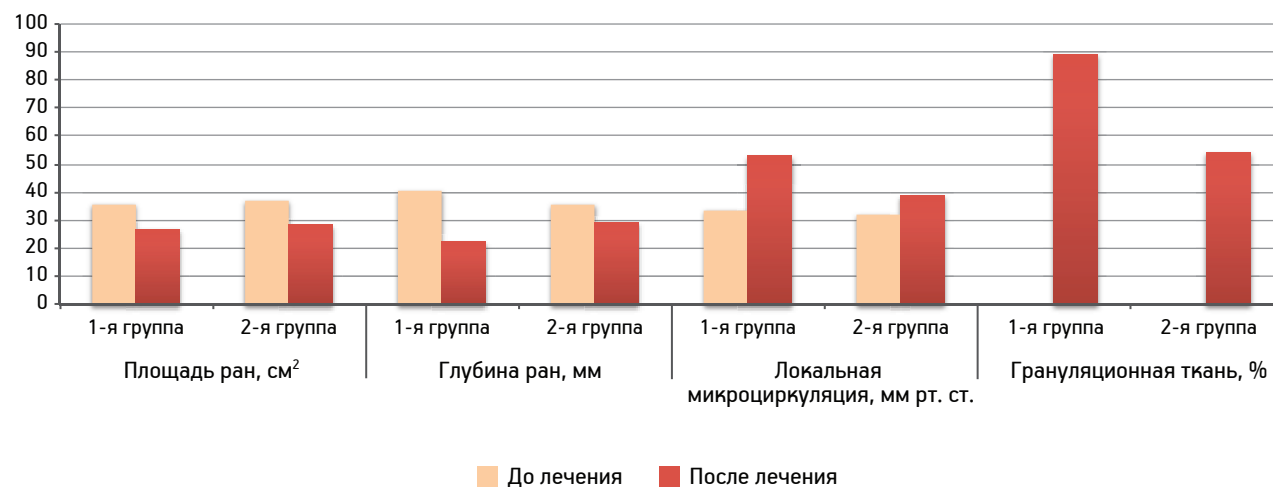


Рис. 1. Динамика состояния раневых дефектов на фоне лечения

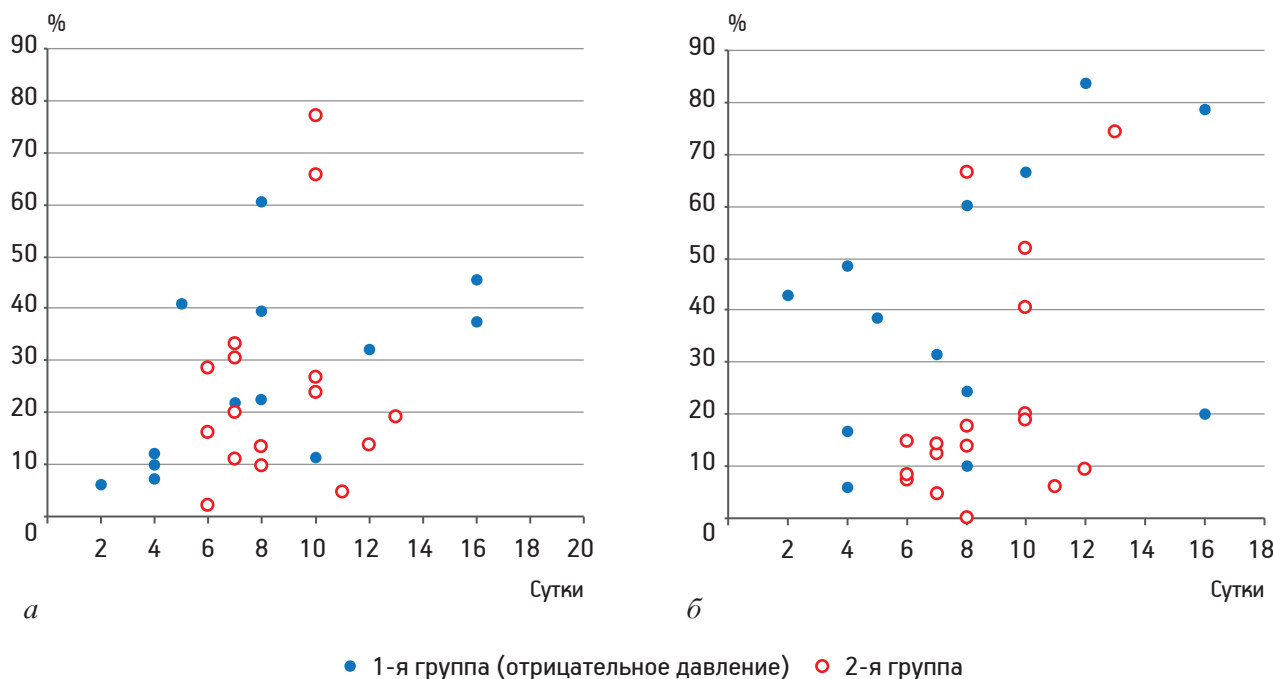


Рис. 2. Зависимость изменения площади язвы (%) (а) и глубины язвы (б) от длительности терапии

в 1-й группе отмечались существенное уменьшение отёка на 80% ($p < 0,05$), организация ЭЦМ ($p < 0,03$), исчезновение воспалительного инфильтрата на 90% ($p < 0,05$) и формирование здоровой грануляционной ткани ($p < 0,05$).

В ходе иммуногистохимического исследования отмечалось более выраженное снижение количества макрофагов в дерме (окрашивание CD68) ($p < 0,05$). В обеих группах было зафиксировано снижение уровня MMP-9. Однако соотношение MMP-9/TIMP-1 было ниже в 1-й группе ($p < 0,05$).

Были изучены особенности репаративных процессов в мягких тканях нижних конечностей у 31 пациента с нейропатической и нейроишемической формами (после восстановления кровотока) СДС, получавших в периоперационном периоде терапию отрицательным давлением или стандартное лечение. Больные были сопоставимы по возрасту, стажу СД, выраженности микрососудистых осложнений СД, размерам и состоянию раневых дефектов, оксигенации мягких тканей.

По результатам гистологического исследования тканей раневых дефектов до лечения зафиксировано замедление репаративных процессов, что проявлялось выраженным межклеточным отёком, дезорганизацией ЭЦМ и выраженными воспалительными проявлениями ($p < 0,02$). Полученные данные совпадают с

результатами опубликованных ранее исследований, свидетельствующих о замедлении процессов заживления у пациентов с СД [2, 7, 11].

Установлено, что раны при нарушениях углеводного обмена характеризуются более продолжительной фазой воспаления, снижением активности воспалительных клеток и замедлением перестройки ЭЦМ. Именно эти нарушения способствуют переходу раны из острой в хроническую [4].

Известно, что у лиц с СД снижено количество продуцируемого коллагена, что приводит к замедлению сокращения размеров раны. Известно, что в фазе воспаления основными клетками, участвующими в процессе заживления, являются макрофаги, синтезирующие такие факторы роста, как фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF), колониестимулирующий фактор роста (GM-CSF) [15]. Они играют одну из ключевых ролей в переходе раны в фазу заживления за счёт организации ЭЦМ и коллагеновой сети. Когда фаза воспаления сменяется фазой пролиферации, происходят снижение уровня макрофагов и миграция кератиноцитов в раневое ложе, взаимодействие между MMP, интегринами и цитокинами, в результате чего происходит продукция ЭЦМ [7]. В ходе иммуногистохимического исследования мягких тканей ран отмечено повышенное количество макрофагов (высокий уровень

экспрессии CD68), повышение уровня MMP-9 и снижение уровня экспрессии TIMP.

Таким образом, полученные клинические и морфологические результаты свидетельствуют о хроническом течении раневого процесса. Можно предположить, что причиной замедления заживления является «застывание» ран в фазе воспаления,

что подтверждается результатами как гистологического, так и иммуногистохимического методов исследования. В литературе описаны положительные эффекты вакуум-терапии: клеточные (формирование грануляционной ткани), внеклеточные (усиление кровотока, уменьшение отека и снижение протеолитической активности раневой среды) и комплексные (очищение раны, контроль инфекции, возможность анализа полученного эксудата) [3].

На фоне лечения отрицательным давлением у пациентов удалось достигнуть сокращения площади и глубины раневых дефектов на $(26,6 \pm 17,2)$ и $(40,5 \pm 25,6)\%$ соответственно (по сравнению с исходными данными) в отличие от группы контроля, где данные показатели составляли $(23,5 \pm 19,4)$ и $(21,8 \pm 21,6)\%$ соответственно. Следовательно, можно говорить о более высокой эффективности отрицательного давления в сокращении размеров ран.

В ходе лечения в 1-й группе отмечался более интенсивный прирост грануляционной ткани, выстилающей раневое ложе. Данные клинические эффекты позволили выполнить следующий этап хирургического лечения у пациентов этой группы в более ранние сроки.

У пациентов 2-й группы, которым проводили ежедневные перевязки с антисептическими растворами, размеры раны сократились в меньшей степени, у 89% пациентов определялись низкое качество грануляций и обильная экссудация, что потребовало повторной хирургической обработки и увеличило сроки пребывания больных в стационаре (рис. 3, 4).



Рис. 3. Внешний вид раны до начала терапии (а), на 6-е сутки (б) терапии отрицательным давлением (-100 мм рт. ст.)

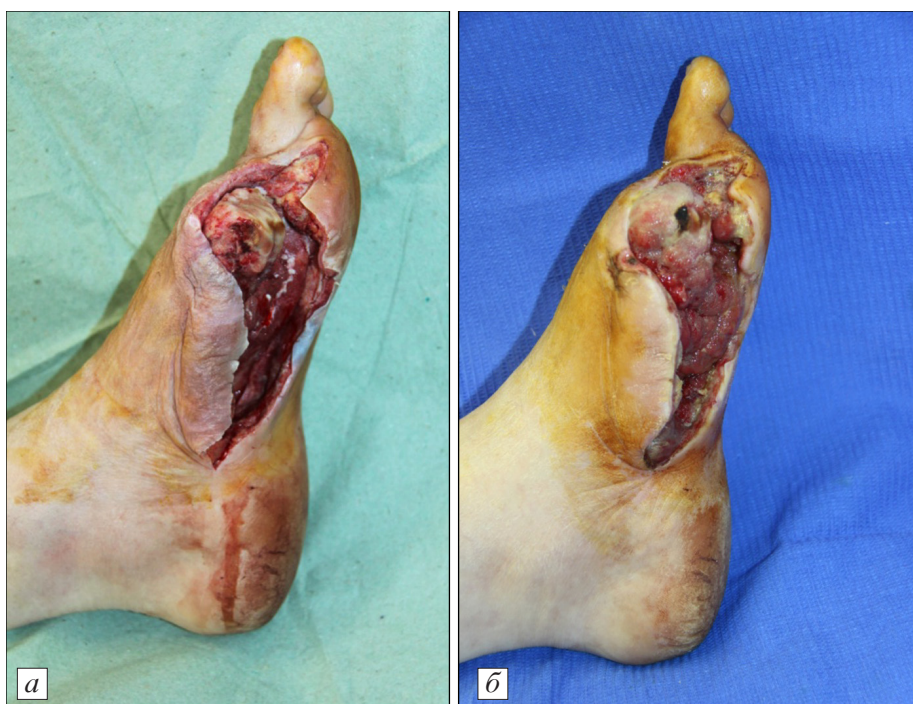


Рис. 4. Внешний вид раны до начала (а) и на 12-е сутки (б) стандартной терапии

По результатам транскутанной оксиметрии прирост парциального давления кислорода составил 23,2% (в группе контроля — 18%). Как известно, неоваскуляризация и усиление локальной гемодинамики являются важнейшими факторами, способствующими заживлению раневых дефектов. Так, исследование T.Dinh и соавт. продемонстрировало, что количество сосудов в дерме (по данным световой микроскопии) было выше в группе пациентов, чьи язвенные дефекты при СДС быстрее эпителизировались [5].

Следствием улучшения микрогемодинамики можно считать существенное уменьшение отёка, организацию ЭЦМ, практически полное исчезновение воспалительного инфильтрата и

формирование здоровой состоятельной грануляционной ткани, достоверно более выраженные в 1-й группе ($p < 0,05$), что подтверждается результатами гистологического и иммуногистохимических исследований (рис. 5).

По результатам ИГХ, в 1-й группе зафиксировано более выраженное снижение содержания макрофагов, что говорит о переходе раневого процесса из фазы воспаления в фазу пролиферации. Сходные результаты были получены F.Bassetto и соавт. (рис. 6), где к 7-м суткам терапии отрицательным давлением отмечалось существенное снижение маркера макрофагов CD68 [1].

Известно, что MMP-9 и TIMP-1 непосредственно участвуют в формировании ЭЦМ. Эти коллагеназы продуцируются эндотелиальными

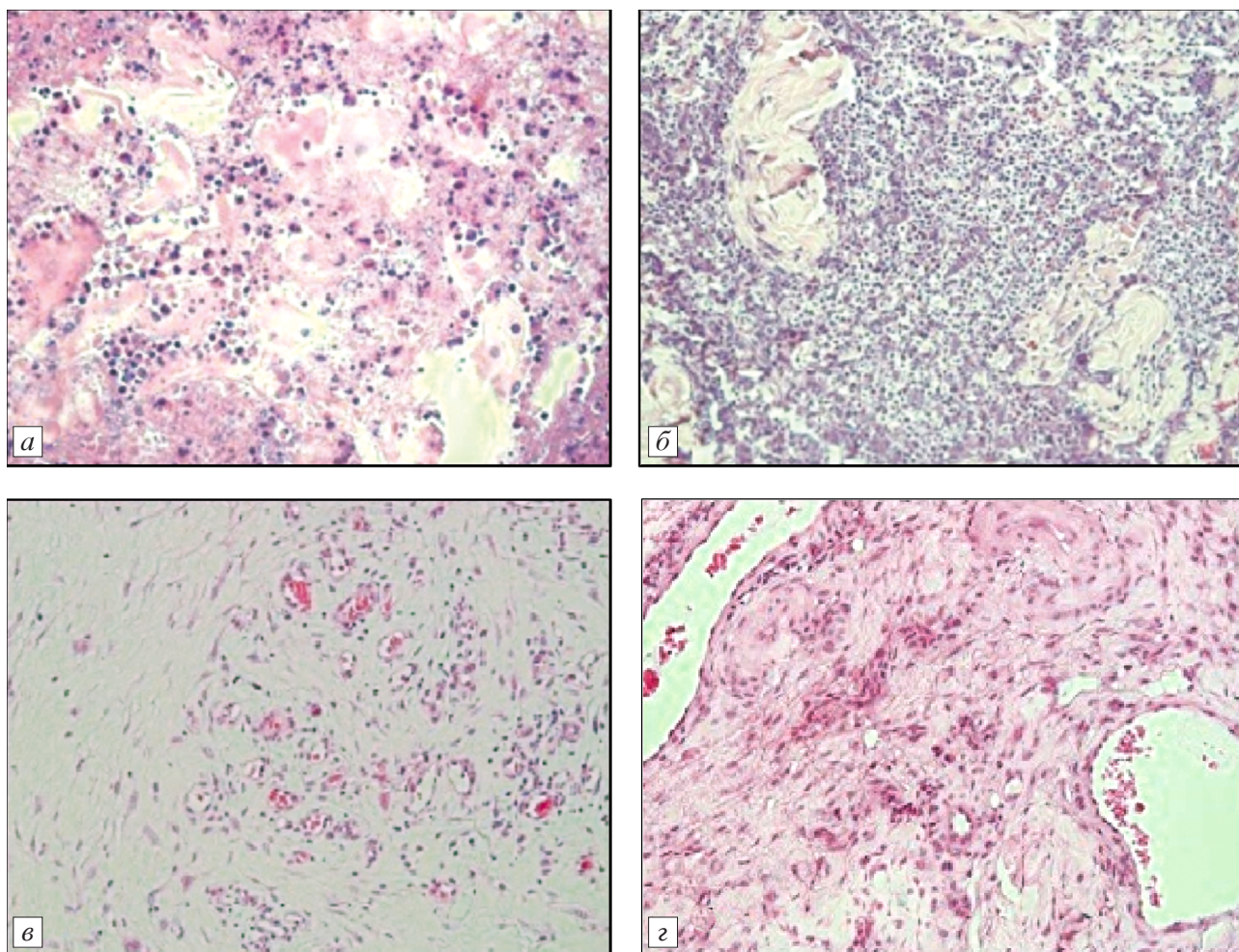


Рис. 5. Гистологическая картина мягких тканей области раневых дефектов до (а, б) и после (в, г) лечения.

а — поверхностный лейкоцитарно-некротический слой, состоящий преимущественно из лейкоцитов, детрита сливающихся клеток грануляции, выраженный межклеточный отёк; б — поверхностный слой представлен некротическим детритом, лимфоидными элементами разной степени зрелости, колониями микроорганизмов; в — через 10 дней NPWT — уменьшение количества клеток воспаления, уменьшение отёка, увеличение количества капилляров, увеличение количества волокон с формированием полей волокнистой и соединительной ткани; г — после 11 дней стандартного лечения — уменьшение отёка и клеток воспалительного инфильтрата; сохраняется межклеточный отёк, присутствуют клетки воспаления, сосуды с периваскулярным отёком. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: а — 200; б–г — 400

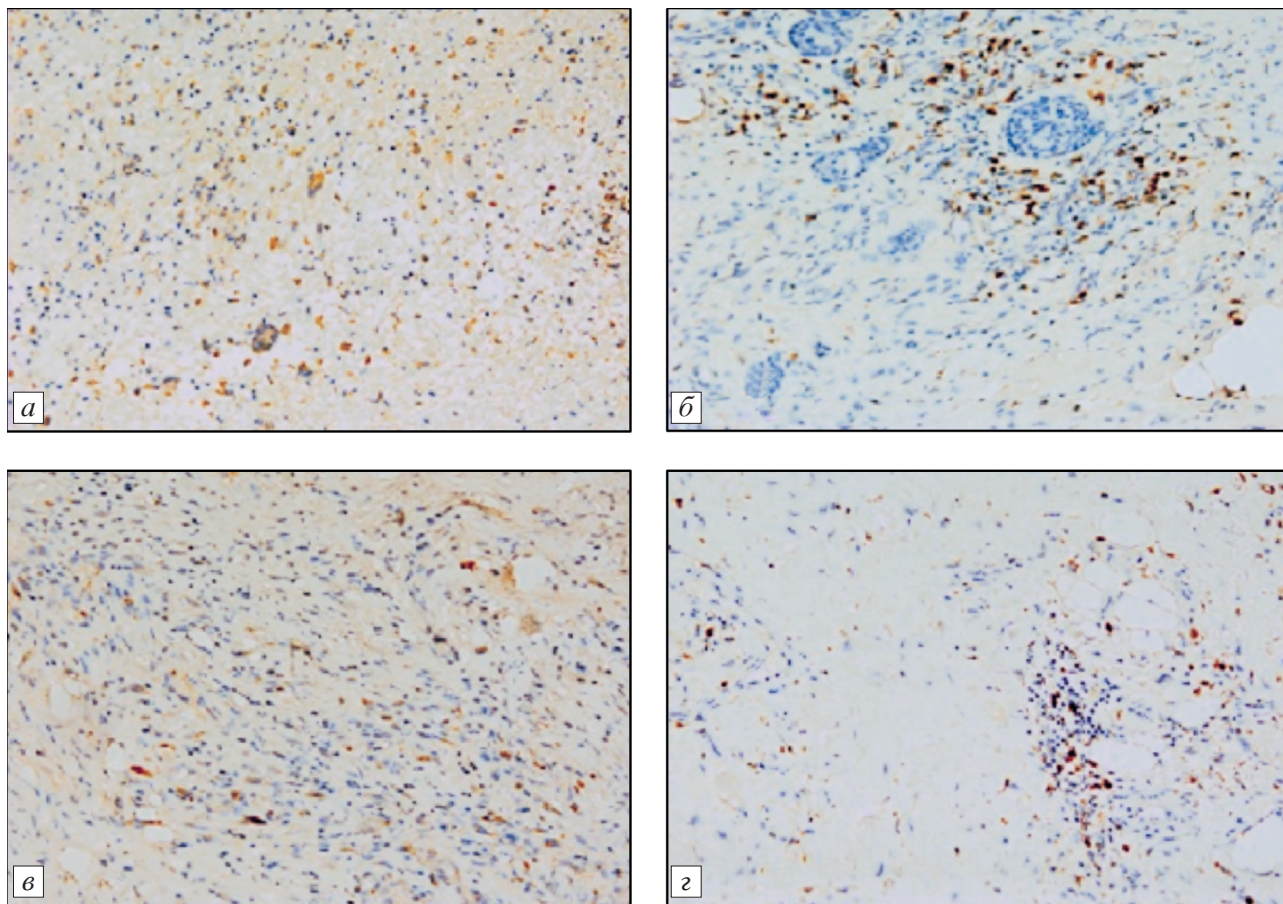


Рис. 6. Иммуногистохимическая картина экспрессии маркера макрофагов CD68.

а — группа NPWT; б — группа контроля; в — 10-й день лечения отрицательным давлением; г — 11-й день стандартного лечения в группе контроля (ув.200). а, б — до лечения в обеих группах определяется интенсивная экспрессия CD68; в, г — через 10 дней лечения отрицательным давлением количество макрофагов снизилось (Ув. 200) в большей степени, чем на 11-й день стандартного лечения в группе контроля

клетками и фибробластами и участвуют в формировании ЭЦМ и в дальнейшем — рубцовой ткани [10, 13]. У лиц с раневыми дефектами нижних конечностей и СД соотношение MMP-9/TIMP-1 повышено и является одной из причин замедленного заживления ран [9]. В настоящем исследовании в обеих группах была зафиксирована тенденция к снижению уровня MMP-9, соотношение MMP-9/TIMP-1 было меньше в 1-й группе ($p < 0,05$). Можно сделать вывод о том, что на фоне местного применения отрицательного давления происходит лучшая организация ЭЦМ.

М. Muller и соавт. [13] в своей работе предлагают использовать соотношение MMP-9/TIMP-1 в качестве индикатора эффективности заживления ран при СДС. Z. Li и соавт. [9] в своей работе описали, что соотношение MMP-9/TIMP-1 в раневой жидкости снижалось в ходе успешно проводимого лечения раневых дефектов у лиц с СД 2-го типа в отличие от группы пациентов, чьи трофические язвы плохо поддавались

консервативному лечению (этот показатель у них оставался повышенным). T. Dinh и соавт. [5] получили аналогичные результаты: активность MMP-9 была значимо повышена у пациентов с плохим заживлением раневых дефектов при СДС по сравнению с группой без СДС и группой, где язвенные дефекты хорошо поддавались консервативному лечению (рис. 7, 8).

Вакуум-терапия может влиять на заживление ран, ингибируя протеазы, однако на сегодняшний день однозначных данных о том, какой эффект преобладает при лечении отрицательным давлением (синтез факторов роста или ингибирование протеаз), нет [15]. Несмотря на небольшой объём выборки больных, на основании полученных данных, можно утверждать, что терапия отрицательным давлением эффективно влияет на репаративные процессы в мягких тканях нижних конечностей у лиц с нарушенным углеводным обменом и может служить методом выбора при

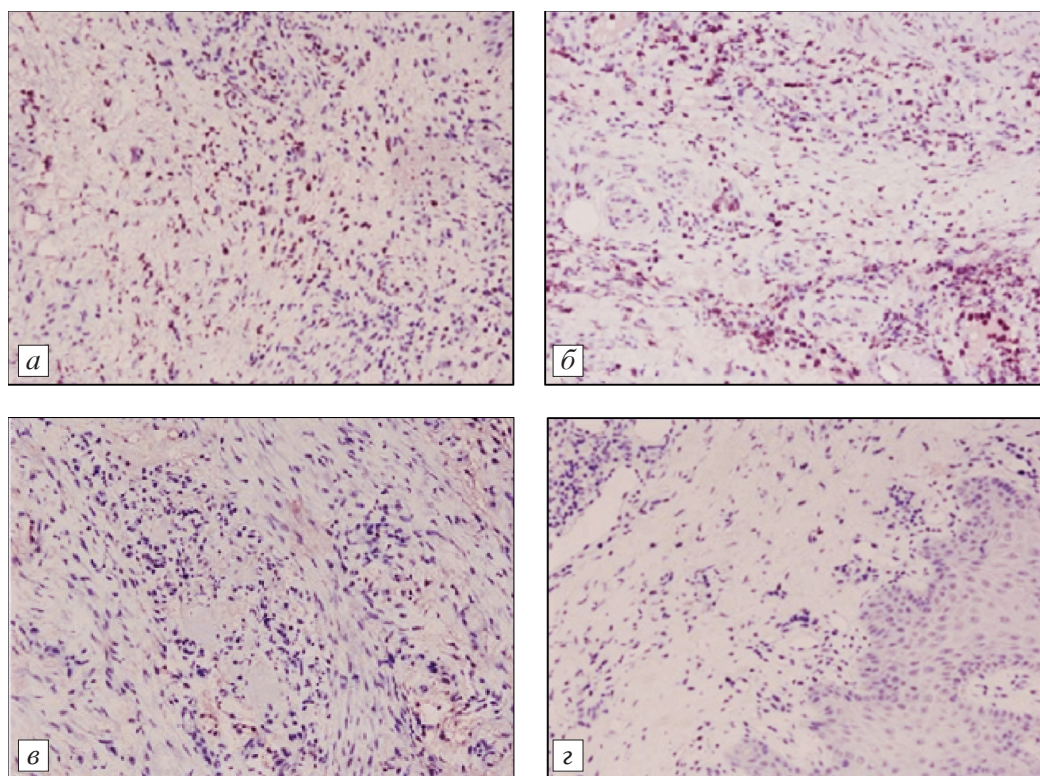


Рис. 7. Иммуногистохимическая картина экспрессии MMP-9.

а — группа NPWT; *б* — группа контроля (интенсивная экспрессия MMP-9 в исследуемых образцах ткани из раневого дефекта до лечения); *в* — после 8 дней лечения отрицательным давлением (значительное снижение экспрессии MMP-9); *г* — после 10 дней стандартного лечения (отсутствие экспрессии MMP-9). Ув.200

под-

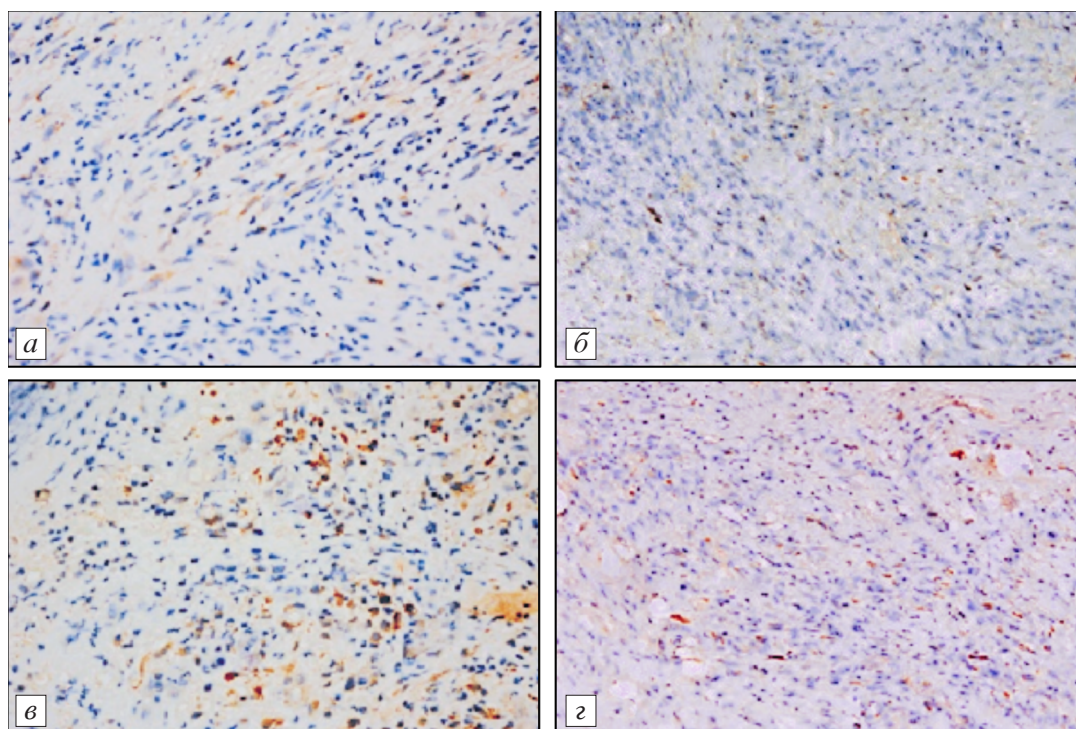


Рис. 8. Иммуногистохимическая картина экспрессии TIMP-1.

а — группа NPWT; *б* — группа контроля (слабая экспрессия в обеих группах до лечения); *в* — на 10-й день лечения отрицательным давлением — зафиксировано увеличение количества клеток, экспрессирующих TIMP-1 в большей степени, чем в группе контроля на 11-й день (*г*). Ув.200

готовке к последующим этапам хирургического лечения.

Однако в настоящий момент количество данных об отдалённых результатах проведённого лечения недостаточно, что требует продолжения исследований.

Выводы. 1. Местное использование отрицательного давления (–90...–120 мм рт. ст.) ведёт к более быстрому уменьшению глубины раневых дефектов у лиц с различными клиническими формами СДС, что позволяет раньше переходить к следующему этапу лечения.

2. Лечение отрицательным давлением (–90...–120 мм рт. ст.) достоверно повышает локальную оксигенацию мягких тканей, что способствует ускорению процессов заживления раневых дефектов у лиц с нейропатической и нейроишемической формами СДС.

3. Вакуум-терапия ускоряет переход раневого процесса из фазы воспаления в фазу пролиферации, что выражается в снижении количества клеток воспалительного инфильтрата, уменьшении отёка и организации ЭЦМ по результатам световой микроскопии, и снижении маркера макрофагов CD68, по данным иммуногистохимического исследования.

4. Под влиянием NPWT достоверно уменьшается активность MMP-9 и повышается синтез тканевого ингибитора металлопротеаз-1, что вызывает ускорение организации ЭЦМ и формирования качественной грануляционной ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зайцева Е.Л., Токмакова А.Ю. Вакуум-терапия в лечении хронических ран // Сахарный диабет. 2012. № 3. С. 45–49.
2. Зайцева Е.Л., Токмакова А.Ю. Роль факторов роста и цитокинов в репаративных процессах в мягких тканях у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2014. № 1. С. 57–62.
3. Basseto F., Lancerotto L., Salmaso R. et al. Histological evolution of chronic wounds under negative pressure // J. of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. 2012, № 65. P. 91–99.
4. Boulton A., Cavanagh P., Raymann G. New and alternative treatments for diabetic foot ulcers: hormones and growth factors // The foot in diabetes, 4th edition. John Wiley & sons, Ltd, 2006. P. 214–221.
5. Dinh T., Tecilazich F., Kafanas A. et al. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration // Diabetes. 2012. Vol. 61, № 1. P. 2937–2947.
6. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot // Lancet. 2005. № 366. P. 1736–1743.
7. Galkowska H., Wojewodzka U., Olszewski W.L. Chemokines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in margin of chronic diabetic foot ulcers // Wound repair and Regen. 2006. № Vol. 14. P. 558–565.

8. Gibran N.S., Jang Y.-C., Isik F.F. et al. Diminished neuropeptide levels contribute to the impaired cutaneous healing response associated with diabetes mellitus // J. Surg. Res. 2002. Vol. 108. P. 122–128.
9. Li Z., Guo S., Yao F., Zhang Y., Li T. Increased ratio of serum matrix metalloproteinase-9 against TIMP-1 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers // J. Diabetes Complications. 2013. № 27. P. 380–382.
10. Liu Y., Min D., Bolton T. et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers // Diabetes Care. 2009. Vol. 32, № 1. P. 117–119.
11. Maruyama K., Asai J., Li M. et al. Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing // Am. J. Pathol. 2007. Vol. 170. P. 1178–1191.
12. Morykwas M.J., Simpson J., Pungner K. et al. Vacuum-assisted closure: state of basic research and physiologic foundation // Plast. Reconstr. Surg. 2006. Vol. 117. P. 121S–126S.
13. Muller M., Trocme C., Lardy B. et al. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: The ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing // Diabetic Medicine. 2008. Vol. 4, № 25, № 4. P. 419–426.
14. Singh N., Armstrong D.C., Lipsky B.A. Prevention foot ulcers in patients with diabetes // Jama. 2005. Vol. 293, № 2. P. 217–228.
15. Werner S., Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines // Physiol. Rev. 2003. № 83. P. 835–870.

Поступила в редакцию 16.06.2014 г.

Е.Л. Зайцева, Л.П. Доронина, Р.В. Молчков,
Л.А. Воронкова, В.А. Митиш, А.Ю. Токмакова

FEATURES OF ANGENESIS AGAINST THE BACKGROUND OF NEGATIVE PRESSURE WOUND THERAPY IN PATIENTS WITH NEUROPATHIC AND NEUROISCHEMIC FORMS OF DIABETIC FOOT ULCERS

Endocrinological Research Centre of Russian Public Health Ministry, Moscow

The authors analyzed clinical (size, tissue oxygenation), histological (light microscopy) and immunohistochemical (CD68, MMP-9, TIMP-1) features of reparative processes of soft tissue of lower extremities in patients with diabetes mellitus against the background of vacuum therapy in comparison with standard local treatment. Patients (31 cases) with diabetic foot ulcers were followed-up after surgical debridement and before plastic closure of the wound. During perioperative period 13 patients obtained the negative pressure wound therapy (NPWT of 90–120 mmHg) and 18 patients had the standard care. Given results supported higher efficacy of NPWT as compared with standard local care. The therapy caused rapid reduction of wound and its depth, increased local microcirculation and reduced inflammation. These data were confirmed by the histological and immunohistochemical studies. The high efficacy of the method of local treatment could significantly reduce the time of wound preparation for the next step of surgical treatment.

Key words: diabetes mellitus, diabetic foot ulcers, local treatment, negative pressure wound therapy, reparation, immunohistochemical markers, histology