

## СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СПОСОБАХ ЛЕЧЕНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Терехов А.Г., Ключева Е.Г.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Язвы диабетической стопы (ЯДС) являются распространенным осложнением сахарного диабета (СД), что является причиной повышения заболеваемости и смертности населения, а также существенного увеличения расходов на здравоохранение.

**Цель исследования** – провести анализ литературы и представить основные и дополнительные способы лечения ЯДС, применяемые на сегодняшний день.

**Материалы и методы.** Был проведен анализ литературы, индексируемой в базах данных Web of Science, Medline, Cinahl, Embase, ScienceDirect, PsycINFO, Web of knowledge, поисковой системе Google Scholar за период с 2018 по 2022 гг. Критерии включения: полнотекстовые публикации, исследования высокого методологического уровня. Критерии исключения: тезисы, авторефераты, диссертации, доклады.

**Результаты исследования.** Были обобщены и представлены в данной работе основные и дополнительные подходы к лечению ЯДС, а также указаны их преимущества и недостатки.

**Заключение.** К основным способам можно отнести первичную обработку раны (дебридмент), разгрузку пораженной зоны, наложение повязки, антибактериальную терапию, контроль и поддержку уровня глюкозы крови, реваскуляризирующие вмешательства. Дополнительно применяют кислородную терапию, факторы роста, терапию отрицательным давлением, физиотерапевтические и другие методы лечения. Учитывая преимущества и недостатки того или иного способа лечения, необходим комплексный и разнонаправленный подход к ведению пациентов с ЯДС.

**Ключевые слова:** заживление ран; трофическая язва; сахарный диабет; лечение язв; диабетическая стопа.

**Терехов Алексей Геннадьевич** – ассистент кафедры хирургических болезней № 1, очный аспирант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.Д. Мясникова, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0003-2073-7387. E-mail: [alexter4646@yandex.ru](mailto:alexter4646@yandex.ru) (автор, ответственный за переписку)

**Ключева Елена Геннадиевна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-3805-937X. E-mail: [kastamonu46@mail.ru](mailto:kastamonu46@mail.ru)

Сахарный диабет (СД) – это патология, поражающая миллионы людей во всем мире, и его глобальная распространенность быстро возросла за последние тридцать лет. Ожидается, что эта тенденция и дальше продолжит свой рост с нынешних 5,1% до 7,7% в 2030 году [1].

Одним из самых распространенных осложнений СД является появление язв диабетической стопы (ЯДС). Согласно международной федерации диабета, риск развития язв на стопах у человека с СД составляет около 25%. Распространенность данной патологии среди населения той или иной страны варьирует от 4 до 10%. Риск ампутации у людей с СД в 10-30 раз выше по сравнению с населением в целом, и ежегодно один миллион людей с диабетом подвергается ампутации нижних конечностей. Большинству ампутаций конечностей (85%) предшествует изъязвление стопы, а смертность после ампутации составляет 15-40% через 1 год и 39-80% через 5 лет [2].

При правильном лечении у больных сахарным диабетом в большинстве случаев (60-80%) язвы имеют положительную динамику заживления, от 10% до 15% этих язв остаются актив-

ными, а от 5% до 24% приводят к ампутации конечности примерно через 6-18 месяцев [3].

У 40% пациентов с ЯДС после лечения в течение одного года наблюдается рецидивирование данного заболевания, почти 60% имеют рецидив в течение трех-пяти лет [3].

### МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЯДС

В зависимости от патогенеза ЯДС делят на невропатические, ишемические или нейроишемические. Невропатические язвы стопы часто возникают на подошвенной поверхности стопы в областях с высоким давлением, например, в проекции головок плюсневых костей стопы. На их долю приходится более 50% язв диабетической стопы, и они часто безболезненны. Ишемические или нейроишемические язвы чаще встречаются на кончиках пальцев ног или боковой границе стопы [4].

ЯДС имеют сложный патогенез развития. Основными факторами являются диабетическая невропатия и заболевания периферических артерий (ЗПА), при этом травма является пусковым механизмом в возникновении ЯДС [5].

**Диабетическая невропатия.** Повышение уровня глюкозы крови инициирует окислительный стресс на нервных клетках, приводит к возникновению нейропатии, в результате чего поражаются нервные волокна чувствительного, двигательного и автономного типа. Нарушение целостности двигательных нейронов мышц стопы может привести к дисбалансу сгибателей и разгибателей, анатомическим деформациям, изъязвлениям кожи. Повреждение вегетативных нервов нарушает функции потовых желез, кожа стопы становится менее влажной, что приводит к трещинам эпидермиса и разрушению кожи. Из-за снижения периферической чувствительности больные могут не замечать имеющиеся язвы стопы [5].

Избыточное количество глюкозы крови приводит к изменениям в периферических артериях стопы. Дисфункция эндотелиальных клеток является важнейшим признаком нарушения микроциркуляции, так как приводит к снижению вазодилататоров, в частности синтеза оксида азота. Уровень тромбосана А2 в плазме повышается с последующей стойкой вазоконстрикцией и гиперкоагуляцией плазмы, что приводит к повышенному риску ишемии и изъязвления. В эндотелии отмечаются изменения пролиферации эндотелиальных клеток, утолщение базальной мембраны, повышение вязкости крови, изменение микрососудистого тонуса, пролиферация гладкомышечных клеток, снижение антиоксидантной способности и снижение локального ангиогенеза [6].

**Сосудистые заболевания.** Заболевания периферических сосудов чаще встречаются у больных сахарным диабетом, чем у людей без диабета. В 1990 году Фрамингемское исследование показало, что у женщин с диабетом вероятность отсутствия пульса на ногах в 1,5 раза выше, чем у женщин без диабета. Впоследствии исследование диабетической стопы показало, что от 18% до 39% пациентов с ЯДС имели признаки заболевания артерий. Хотя ишемия, вызванная заболеванием артерий, является основной причиной сосудистых заболеваний, опосредующих изъязвление, более поздние данные свидетельствуют, что как венозная недостаточность, так и микрососудистые изменения являются важными факторами [5].

**Артериальная ишемия.** Диабет является известным фактором риска развития ЗПА, поэтому неудивительно, что ишемия влияет на развитие ЯДС. Ишемия, приводящая к ЯДС, чаще всего вызывается атеросклеротической окклюзией большеберцовых артерий. Кроме того, артериальная сосудистая сеть пациентов с диабетом недостаточно обеспечивает коллатеральное кровообращение вокруг дистальной глубокой

артерии бедра или коленей, что приводит к уменьшению поступления кислорода, питательных веществ и антибиотиков к дистальным отделам нижних конечностей. Пациенты с сахарным диабетом с меньшей вероятностью будут испытывать боль от хромоты, вторичной по отношению к их невропатии, что может привести к прогрессированию ишемии [6].

**Венозная недостаточность.** Диабет обычно ассоциируется с хронической венозной недостаточностью, но вызывает ли недостаточность изъязвление стопы, окончательно неизвестно. Исследования показали, что у пациентов с диабетом наблюдаются изменения венозной гемодинамики, которые могут способствовать возникновению отеков, что приводит к сокращению времени наполнения вен, потере артериовенозной реакции и повышению венозного давления, что свидетельствует о том, что отек при диабете возникает из-за повышенного артериального давления, которое передается в венозную систему. Кроме того, сообщалось о медиальном утолщении мелких вен у больных сахарным диабетом, что позволяет предположить, что имеющиеся микрососудистые венозные изменения также могут способствовать этому процессу. Таким образом, венозная гемодинамика и микрососудистые изменения связаны с отеком, который способствует образованию ЯДС [7].

**Микрососудистые изменения.** Диабет также вызывает изменения в микроциркуляторном русле, которые нарушают работу артерий, вен и капилляров и влияют на заживление ран. Структурные микрососудистые изменения, возникающие при диабете, включают утолщение базальной мембраны капилляров, уменьшение размера просвета капилляров и дегенерацию перицитов, что ухудшает расширение и сужение сосудов. Некоторые из этих эффектов могут быть обусловлены повышением уровня эндотелина 1 и экспрессией ADAMS-15 у больных сахарным диабетом. Такие факторы экспрессируются на эндотелии и, вероятно, способствуют ухудшению артериально-венозных соединений и стимуляции эндотелиальных клеток и воспаления. Кроме того, у пациентов с ЯДС эти микрососудистые изменения могут нарушать нормальный транспорт через стенку капилляров и способствовать локальному разрушению кровеносных сосудов и воспалению, что приводит к развитию ЯДС и ухудшает заживление ран [6].

## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Стандартная терапия включает в себя контроль и поддержку уровня глюкозы крови, первичную обработку раны (дебридмент), разгрузку

пораженной зоны, наложение повязки, антибактериальную терапию. При отсутствии должного эффекта прибегают к адъювантным методам лечения [8].

#### *Контроль и поддержка уровня глюкозы крови*

Рекомендуется оптимизировать уровень глюкозы в крови для улучшения заживления ран. Кокрейновский обзор (обновление IWGDF 2019 г.), оценивающий влияние целевых показателей уровня глюкозы крови при сахарном диабете 2 типа, показал, что адекватный контроль гликемии позволил снизить риск ампутации нижних конечностей на 35% [9].

#### *Первичная обработка раны*

Обработка раны играет важную роль в борьбе с раневой инфекцией, поскольку девитализированные ткани являются местом скопления бактерий, действуют как физический барьер для антибиотиков и ограничивают иммунный ответ, направленный на борьбу с инфекцией. Существуют основные виды обработки раны: хирургическая, аутолитическая, ферментативная, механическая и биологическая некрэктомия [10].

Хирургическая обработка раны подразумевает удаление всей некротической и девитализированной ткани «острым путем», что способствует образованию грануляций и реэпителизации. Является быстрой и эффективной и позволяет удалять большие объемы гиперкератоза и омертвевших тканей [11].

*Аутолитическая обработка.* Этот метод включает использование повязок, которые обеспечивают влажную среду в ране, чтобы защитные механизмы хозяина (нейтрофилы, макрофаги) очищали девитализированную ткань с помощью собственных ферментов организма [10].

Обработка раны с помощью гидрогелей. Гидрогели – это специализированные повязки, изготовленные из нерастворимых полимеров, которые связывают относительно большой объем воды. Механизм действия гидрогелевых повязок заключается в облегчении заживления ран путем аутолитической обработки. Аутолитическая обработка использует собственные ферменты организма и влагу для регидратации, смягчения и частичного переваривания девитализированных тканей. Для этого требуется влажная, хорошо васкуляризованная рана, чтобы создать оптимальные условия для протеолитических ферментов, разрушающих некротическую ткань. Аутолиз является высокоселективным, протекает без повреждения окружающей кожи [12].

Ферментативная обработка осуществляется с помощью различных ферментативных агентов, способных удалять некротический и шелу-

шающийся материал, не повреждая здоровые ткани [13].

*Коллагенолитические ферменты (коллагеназы).* Коллагеназы специфически расщепляют коллаген, который является основным компонентом кожи. Их роль особенно важна во время восстановления поврежденной кожи при заживлении ран. В здоровой ткани макрофаги и фибробласты секретируют коллагеназу в месте повреждения ткани и способствуют заживлению ран путем удаления некротической ткани. При хронических ранах, как это наблюдается при ЯДС, секреция и активность эндогенных коллагеназ нарушаются, что приводит к недостаточному удалению некротической ткани. Процесс, посредством которого коллагеназа удаляет ткани, представляет собой ферментативную обработку. Бактериальная коллагеназа обладает уникальной способностью разрушать коллаген человека. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что механизм действия клостридиальной коллагеназы заключается в стимулировании миграции кератиноцитов. Кроме того, пептидные фрагменты стимулируют пролиферацию и миграцию кератиноцитов и фибробластов, тем самым способствуя заживлению ран. Мазь с клостридиальной коллагеназой (ССО) является наиболее распространенным средством, используемым для ферментативной обработки, содержит коллагеназы семейства металлопептидаз и получена из *Clostridium histolyticum*. Однако мазь не получила широкого распространения при лечении ЯДС, что может быть связано с длительным временем, необходимым для эффективной санации [12].

Ферментативная обработка является дорогостоящей и требует навыков для ее применения. Она показана специально для нейроишемических и ишемических язв, поскольку хирургическая обработка может быть чрезвычайно болезненной [11].

*Биологическая некрэктомия.* Этот тип обработки был разработан в последние годы с использованием стерильных личинок мясных мух вида *Lucilia sericata*. Лечение раны личинками снижает бактериальную нагрузку, разрушает внеклеточный матрикс, способствует миграции фибробластов и улучшает перфузию кожи, стимулирует развитие грануляционной ткани. Личиночная терапия подходит для лечения инфицированных язв, язв с обильным экссудатом и сухих гангренозных участков [14].

*Механическая обработка.* Гидрохирургия представляет собой форму механической обработки, в которой используется поток стерильного физиологического раствора под высоким давлением, направленным в раневой дефект [14].

Не существует достаточно доказательств, подтверждающих преимущество в использовании какого-то определенного метода. Хирургическая обработка ран остается предпочтительным способом санации ЯДС [15].

#### *Разгрузка пораженной зоны*

Разгрузка пораженной области является непереносимым условием для заживления подошвенных язв. Существуют различные методы разгрузки. Наиболее эффективным методом разгрузки, который является золотым стандартом, является индивидуальная разгрузочная повязка Total-Contact Cast (ТСС). Изготавливается из гипса или быстротвердеющих стеклопластиковых литых материалов, имеет относительно низкую стоимость. Показана для эффективной разгрузки язв, расположенных на передней или средней части стопы. ТСС противопоказана при язвах, расположенных на задней части стопы. Тяжелая ишемия стопы, глубокий абсцесс, остеомиелит и кожные заболевания также являются абсолютными противопоказаниями к использованию ТСС. Слепота, атаксия, ожирение и периодически возникающие отеки, обычно у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, являются относительными противопоказаниями к применению ТСС. При инфицированных язвах или язвах с выраженной экссудацией, требующих частой смены повязки, не следует применять ТСС (если только под областью язвы не сделано отверстие для осмотра и регулярной смены повязки). Проблемы, связанные с использованием ТСС, не являются редкостью, включают ссадины кожи, обычно на голени или пальцах ног, и связаны с плохо подобранной ТСС [16].

Существуют специальные съемные приспособления Removable Cast Walkers (RCW), разработанные для людей с диабетической стопой. Они имеют легкие, прочные полужесткие боковые стенки, которые помогают поддерживать конечность, обеспечивая при этом полную защиту кожи. Подошва имеет качающийся тип, что позволяет эффективно разгрузить переднюю часть стопы во время стояния и ходьбы. Основание стопы широкое, и в нем достаточно места для перевязочного материала. Преимущества RCW заключаются в том, что для их применения не требуется специальной подготовки, легко снимаются для обработки и перевязки раны. Кроме того, они могут использоваться пациентами с тяжелыми заболеваниями периферических артерий нижних конечностей и/или с гнойными заболеваниями стоп [17].

*Полуботинки.* Доступные в настоящее время разгрузочные полуботинки не подходят для заживления язв. Существуют полуботинки

для разгрузки либо передней части стопы, либо задней части стопы. Они в меньшей степени облегчают давление на пораженный участок стопы, чем литые ботинки, и их используют редко. В них трудно ходить, они часто вызывают боль в противоположной конечности, и пациенты с нестабильностью осанки не могут их использовать. Полуботинки показаны пациентам, которые не переносят другие разгрузочные устройства [16].

*Лечебная обувь.* Лечебная обувь и стельки являются альтернативными методами лечения ран, расположенных на передней части стопы, особенно изготовленные на заказ. Они могут снизить давление в месте изъязвления на 40-50%. Показаны пациентам, которые не переносят другие разгрузочные устройства [17].

*Другие методы разгрузки.* Постоянное использование костылей может помочь при разгрузке ран, расположенных в передней или средней части стопы. Использование инвалидной коляски является очень эффективным методом разгрузки, особенно если имеются большие раны или раны на пятке, а другие методы разгрузки не показаны. У многих пациентов с активными или рецидивирующими язвами язвы полностью заживали после обязательного длительного постельного режима по другим медицинским показаниям (например, после операции по поводу перелома бедра) [18].

#### *Местные перевязочные средства*

ЯДС разнообразны, поэтому нет универсальной повязки, которая бы подходила для всех типов ран. Основная цель повязки – создание влажной среды, способствующей грануляции, аутолитическим процессам, ангиогенезу. Также она должна подходить для удаления избыточного количества раневого экссудата. Существуют разные типы перевязочных средств, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [19].

*Марля.* Преимущества: низкая стоимость, доступность, подходит для гангренозных ран. Недостатки: прилипает к раневому ложу и может вызвать кровотечение при удалении; не создает влажную среду; имеет ограниченную поглощающую способность; обеспечивает слабую защиту от бактериального загрязнения; волокна могут быть включены в раневую ткань [19].

*Пленки.* Преимущества: полупроницаемы, (возможно проводить осмотр раны), прочные, образуют бактериальный барьер, требуют замены каждые 4-5 дней. Недостатки: используются только при плоских или поверхностных ранах; у некоторых пациентов возможно возникновение аллергии на клей в повязке [20].

**Губки.** Преимущества: подходят для язв с низким или высоким объемом экссудата, обеспечивают теплоизоляцию. Недостатки: впитывающая способность различных материалов в процессе использования может меняться; недостаточная доказательная база, подтверждающая их эффективность [19].

**Гидрогели.** Преимущества: эффективны, универсальны и просты в использовании; избирательно действуют на проблемный участок, без повреждения окружающей здоровой ткани; способствуют аутолизу и заживлению раны; уменьшают риск заражения; хорошо удаляют слизь и некротическую ткань из ран. Недостатки: не подходят для нейроишемических язв, при которых выделяется минимальное количество экссудата [20].

**Гидроколлоиды.** Преимущества: безопасны, обладают избирательным действием; хорошо подходят для некротических поражений с умеренным содержанием экссудата; могут использоваться с обувью; клейкая поверхность предотвращает скольжение; не требуют ежедневной смены повязки; недорогие. Недостатки: могут способствовать развитию анаэробной инфекции [21].

**Альгинаты.** Преимущества: являются хорошими абсорбентами экссудатов; могут использоваться при инфицированных язвах; некоторые обладают кровоостанавливающими свойствами. Недостатки: не подходят для нейроишемических язв, при которых выделяется минимальное количество экссудата; могут травмировать раневое ложе; могут высохнуть и образовать пробку в раневом ложе; требуется тщательное удаление с использованием большого количества физиологического раствора [21].

**Повязки с антимикробными свойствами (Сорбакт).** Преимущества: быстро и эффективно связывают раневые бактерии; поддерживают естественный процесс заживления ран; не вызывают развития бактериальной резистентности; показаны для инфицированных или сильно загрязненных язв с рыхлым основанием. Недостатки: высокая стоимость, недостаточная доказательная база [21].

**Повязки с медом.** Преимущества: обладают противовоспалительными и бактерицидными свойствами; уменьшают образование активных форм кислорода; ферментативная обработка; обладают регенераторными свойствами; показаны при всех типах язв, кроме гангренозной. Недостатки: повязки подходят только для поверхностных язв, недостаточная доказательная база [22].

**Повязки с активированным углем.** Преимущества: бактерицидная активность; уменьшают неприятный запах; показаны при инфициро-

ванных и сильно загрязненных язвах. Недостатки: высокая стоимость; при большом объеме экссудата может потребоваться вторичная перевязка; при язвах с небольшим количеством экссудата рекомендуется накладывать парафиновую повязку на раневую поверхность для предотвращения сухости [19].

**Микрофибра.** Преимущества: высокая поглощающая способность; используются во влажной среде; поглощают и удерживают микроорганизмы. Недостатки: дорогие; мало публикаций, подтверждающих эффективность [20].

**Повязка с октасульфатом сахарозы.** Преимущества: эффективна при лечении нейроишемических язв. Недостатки: высокая стоимость; нет доказанной эффективности при невропатии; неэффективна при лечении инфицированных язв; подходит для язв только с низкой и умеренной экссудацией [20].

Показания к применению повязки в зависимости от состояния раны:

- 1) здоровая гранулезная ткань – пленка, гидроколлоид, губка при наличии экссудата;
- 2) рыхлое основание, экссудат – альгинат, губка, микрофибра, Сорбакт;
- 3) рыхлое основание, некроз – гидрогели;
- 4) рыхлое основание, выраженный инфекционный процесс – альгинаты, Сорбакт, повязки с активным углем, медом или серебром;
- 5) сухая гангрена – повязка со спиртовым раствором или повидон-йодом;
- 6) нейроишемические язвы – повязка с октасульфатом сахарозы.

Доступен широкий спектр типов повязок, и некоторые из них в настоящее время изучаются. В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать какой-либо конкретный тип повязки [23].

#### Антибактериальная терапия

Раневая инфекция является предиктором длительного заживления ран и ампутации нижних конечностей. Своевременное распознавание инфекции и адекватная антибактериальная терапия диабетической стопы позволят снизить данные риски. И, наоборот, необоснованное лечение антибиотиками связано с рядом побочных эффектов, включая устойчивость к антибактериальным препаратам [24].

Рекомендовано начать антибактериальную терапию при наличии признаков воспалительного процесса (боль, эритема, локальное повышение температуры, отек) и/или при появлении гноя. Перед началом курса антибактериальной терапии необходимо провести микробиологическое исследование раны для определения чувствительности возбудителей к лекарственным препаратам. Антибактериальная терапия долж-

на быть направлена на аэробные грамположительные кокки при инфекциях легкой и средней степени тяжести. Тяжелые инфекции следует лечить антибиотиками широкого спектра действия. Рекомендуется проводить 1-2-недельный курс антибиотиков при легких инфекциях и 2-3 недельный при инфекциях средней и тяжелой степени тяжести. После устранения клинических признаков инфекционного процесса антибиотики необходимо отменить [25].

Легкая инфекция диабетической стопы: флуоксациллин или при аллергии на пенициллин, кларитромицин, эритромицин или доксициклин.

Умеренная или тяжелая инфекция диабетической стопы: флуоксациллин с гентамицином и/или метронидазолом; ко-амоксиклав с гентамицином или без него; ко-тримоксазол (при аллергии на пенициллин) с гентамицином и/или метронидазолом; цефтриаксон с метронидазолом [25].

При наличии синегнойной палочки по результатам микробиологического исследования: пиперацillin с тазобактамом; клиндамицин с ципрофлоксацином и/или гентамицином. При подозрении на MRSA: ванкомицин, тейкопланин, линезолид [24].

#### *Реваскуляризирующие вмешательства*

Пациентам с ЯДС при гемодинамически значимых стенозах и/или окклюзии артерий нижних конечностей необходимо проводить баллонную ангиопластику со стентированием или без [26].

#### *Адъювантные способы лечения*

При отсутствии эффекта на фоне проведения стандартной терапии необходимо использовать дополнительные способы лечения. К наиболее распространенным адъювантным способам лечения можно отнести: биоинженерные заменители кожи, энергетическую терапию, терапию отрицательным давлением, гипербарическую оксигенотерапию, факторы роста, терапию стволовыми клетками [27].

#### *Биоинженерные заменители кожи*

В настоящее время разработано множество заменителей кожи. Они подразделяются на матрицы, содержащие аллогенные клетки, матрицы с аутологичными клетками и матрицы без клеток. Матрицы, содержащие клетки, состоят из фибробластов, кератиноцитов и других живых клеток. Бесклеточные матрицы не содержат клеток, но служат каркасом внеклеточного матрикса для поддержки миграции фибробластов и реваскуляризации [28].

#### *Матрицы, содержащие аллогенные клетки.*

В эту группу входят Аплиграф (Apligraf) и Дермаграфт (Derma graft). Аплиграф – это аллогенный двухслойный культивированный эквивалент кожи, полученный из крайней плоти новорожденных. Механизм действия: действует как эпидермальный слой, содержащий кератиноциты и дермальный слой, содержащий фибробласты. Отличается от кожи человека тем, что в нем нет кровеносных сосудов, волосяных фолликулов, потовых желез. Дермаграфт – это криоконсервированный заменитель кожи, полученный из фибробластов кожи крайней плоти новорожденных, которые культивируются *in vitro* в биоабсорбируемую сетку. Клетки фибробластов остаются метаболически активными после имплантации, секретируют факторы роста коллагена кожи человека, матричные белки и цитокины, образующие заменитель кожи [29].

#### *Матрицы, содержащие аутологичные клетки.*

В эту группу входят Hyalograft 3D, Laserskin and TranCell. Они разработаны из клеток, взятых при биопсии кожи у самих пациентов. TranCell представляет собой полимер медицинского класса, содержащий 20% карбоновой кислоты, которая позволяет кератиноцитам прикрепляться и размножаться [29].

Ацеллюлярный дермальный матрикс (АДМ) используется в течение нескольких лет для заживления ран, восстановления тканей. Внеклеточный матрикс играет важную роль в заживлении ран, поскольку обеспечивает структурную поддержку при регенерации поврежденной ткани. Донорская кожа, которая децеллюляризована, сохраняет биологически активные вещества и действует как каркас для повторного заселения клеток хозяина. Считается, что он благоприятствует заживлению ран, способствуя васкуляризации и обеспечивая барьер для бактерий, и влажную среду раны, что увеличивает регенерацию клеток. GraftJacket – это аллотрансплантат, изготовленный из донорской кожи человека, который служит каркасом для клеточного и сосудистого роста в ранах [30].

Согласно Кокрановскому обзору биоинженерные заменители кожи, применяемые для лечения ЯДС, показали положительные результаты в заживлении ран по сравнению только со стандартным лечением. Существующей доказательной базы недостаточно для определения того, какой из биоинженерных заменителей кожи является лучшим [31].

#### *Энергетическая терапия*

*Электрическая стимуляция.* Электростимуляция ускоряет ангиогенез, синтез коллагена и миграцию кератиноцитов [32].

**Ударно-волновая терапия.** Считается, что экстракорпоральная ударно-волновая терапия (ESWT) стимулирует заживление ран, способствуя ангиогенезу, ускоряет иммунный ответ и пролиферацию фибробластов [32].

Электромагнитная терапия стимулирует и активирует физиологическое заживление за счет факторов, которые уменьшают окислительный стресс и воспаление, а также усиливают пролиферацию клеток, ответственных за восстановление тканей [33].

Лазерная терапия способствует уменьшению воспаления, стимуляции ангиогенеза и выработке компонентов внеклеточного матрикса, обладает антибактериальным эффектом [34].

Фототерапия вызывает фотохимические реакции, которые приводят к быстрому росту метаболической активности и росту клеток, вазодилатации и ангиогенезу [34].

#### *Терапия отрицательным давлением (ТОД)*

ТОД является новым методом лечения язв диабетической стопы. При данном способе лечения используется субатмосферное давление, создаваемое насосом, который соединен с эластичной оболочкой из пенопласта с открытыми ячейками, покрытой клеевой пленкой для поддержания закрытой среды, также соединен с контейнером для сбора раневых выделений и экссудата. Оптимальное субатмосферное давление для заживления ран составляет приблизительно 125 мм рт. ст. [35].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ТОД улучшает кровоток, уменьшает отек тканей и удаляет экссудат, провоспалительные цитокины и бактерии из области раны. Эти физиологические изменения способствуют развитию влажной раневой среды и могут увеличить скорость деления клеток и образования грануляционной ткани [36].

Эта терапия противопоказана пациентам с активной кровоточащей язвой. Следует также соблюдать осторожность у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, поскольку существует риск кровотечений. В настоящее время ТОД показана при сложных ранах диабетической стопы [35].

#### *Гипербарическая оксигенотерапия (ГБО)*

Имеются убедительные доказательства того, что фибробласты, эндотелиальные клетки и кератиноциты размножаются с более высокой скоростью в среде, богатой кислородом. Более того, лейкоциты наиболее эффективно убивают бактерии, когда их снабжают кислородом. Кислород в высоких концентрациях может ускорить заживление ран при диабете. Лечение гипербарической оксигенотерапией заключается в пе-

риодическом введении 100% кислорода. Он доставляется в камеру, где абсолютное давление повышается до 2-3 атм. Это длится от одного до двух часов. Полный курс обычно включает 30-40 таких сеансов. Этот метод обычно может быть реализован в многоместных камерах, где пациент дышит 100% кислородом через маску для лица [37].

#### *Факторы роста*

Одним из дополнительных направлений в лечении ЯДС является использование факторов роста. В настоящее время в большей степени изучены: фактор роста тромбоцитов (PDGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF) [38].

Фактор роста тромбоцитов (PDGF) стимулирует заживление ран и способствует образованию грануляционной ткани. При повреждении тканей высвобождение PDGF стимулирует движение макрофагов и фибробластов к месту повреждения. Это также важно при формировании грануляционной ткани. Считается, что его действие стимулирует фибробласты вокруг раны к размножению и миграции в область раны. Фибробласты участвуют в формировании внеклеточного матрикса, который активирует клетки, образующие грануляционную ткань, и, следовательно, заживление раны [39].

Основной фактор роста фибробластов (bFGF) был первоначально обнаружен в 1974 году как вещество в экстракте гипофиза крупного рогатого скота, обладающее способностью стимулировать рост, а полная аминокислотная последовательность bFGF была определена в 1980 годах. bFGF способствует делению клеток и играет важную роль в хемотаксисе и ангиогенезе [38].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является одним из группы сигнальных белков, которые стимулируют васкулогенез и ангиогенез. VEGF действует на эндотелиальные клетки, моноциты, Т-клетки в очагах воспаления, стимулируя ангиогенез. В результате действия VEGF происходит усиленная миграция провоспалительных клеток и цитокинов к местам повреждения, что способствует грануляции и заживлению ран [39].

Эпидермальный фактор роста (EGF) активирует мезенхимальные и эпителиальные клетки, стимулирует ангиогенез и восстановление эпидермиса после травмы. Он действует аутокринным и паракринным образом на соответствующие рецепторы [40].

В 2015 году был проведен Кокрейновский обзор 28 рандомизированных контрольных испытаний 11 различных экспериментальных факторов роста. Метаанализ отметил недоста-

точность доказательств для рекомендации или опровержения использования факторов роста при лечении ЯДС. PDGF является единственным рекомбинантным фактором роста цитокинов, одобренным для лечения ЯДС в качестве местной терапии [40].

#### Терапия стволовыми клетками

Терапия на основе стволовых клеток стала перспективным направлением для лечения ЯДС. Стволовые клетки синтезируют и секретируют цитокины, которые способствуют рекрутированию клеток, иммуномодуляции, ремоделированию внеклеточного матрикса, ангиогенезу и нейрорегенерации, что способствует заживлению ран [41].

Некоторые предварительные исследования показывают, что применяемые местно аутологичные культивируемые клетки костного мозга могут излечивать хронические раны человека, которые не поддаются другим методам лечения, включая факторы роста и биоинженерные заменители кожи [42].

Таким образом, в течение последних десятилетий проведено большое количество фундаментальных и клинических исследований, в ходе которых были разработаны новые способы лечения ЯДС, включая факторы роста, биоинженерные заменители кожи, стволовые клетки, что позволило сократить сроки заживления ран. Несмотря на это, все еще существует значительный разрыв между текущими и желаемыми результатами лечения ЯДС, поэтому возникает необходимость проводить дальнейшие исследования для определения эффективности стандартных вмешательств и разработки практических рекомендаций по их применению, основанных на фактических данных. Также необходимо продолжить разрабатывать новые методы лечения, что позволило бы снизить количество ампутаций нижних конечностей, являющихся следствием (более 80% случаев) длительно не заживающей ЯДС, улучшить качество жизни пациентов, и тем самым снизить смертность населения.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pérez-Panero A.J., Ruiz-Muñoz M., Cuesta-Vargas A.I., González-Sánchez M. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):e16877. DOI: 10.1097/md.00000000000016877
2. Foot problems in diabetes. In: Bilous R., Donnelly R., Idris I. *Handbook of Diabetes*. Wiley, 2021. P. 189–195. DOI: 10.1002/9781118976074.ch21
3. Chan K.S., Lo Z.J. Wound assessment, imaging and monitoring systems in diabetic foot ulcers: A systematic review. *Int Wound J*. 2020;17(6):1909–1923. DOI: 10.1111/iwj.13481
4. Monteiro-Soares M., Boyko E.J., Jeffcoate W., Mills J.L., Russell D., Morbach S., Game F. Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 (Suppl 1):e3272. DOI: 10.1002/dmrr.3272
5. Aldana P.C., Cartron A.M., Khachemoune A. Reappraising Diabetic Foot Ulcers: A Focus on Mechanisms of Ulceration and Clinical Evaluation. *Int J Low Extrem Wounds*. 2020;1534734620944514. DOI: 10.1177/1534734620944514
6. Soyoye D.O., Abiodun O.O., Ikem R.T., Kolawole B.A., Akintomide A.O. Diabetes and peripheral artery disease: A review. *World J Diabetes*. 2021;12(6):827–838. DOI: 10.4239/wjd.v12.i6.827
7. Nicoletti C. Diabetic Foot – Clinical. In: Tecilazich F., editor. *Microvascular Disease in Diabetes*. Wiley, 2020. P. 157–72. DOI: 10.1002/9781119309642.ch11
8. Vas P.R.J., Edmonds M.E. Approach to a new diabetic foot ulceration. In: Boulton A.J.M., Rayman G., Wikich D.K. *The Foot in Diabetes*. Wiley, 2020. P. 481–93. DOI: 10.1002/9781119445821.ch30b
9. Bus S.A., Lavery L.A., Monteiro-Soares M., Rasmussen A., Raspovic A., Sacco I.C.N., van Netten J.J.; International Working Group on the Diabetic Foot. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 (Suppl 1):e3269. DOI: 10.1002/dmrr.3269
10. Moore Z., Avsar P., Wilson P., Mairghani M., O'Connor T., Nugent L., Patton D. Diabetic foot ulcers: treatment overview and cost considerations. *J Wound Care*. 2021;30(10):786–791. DOI: 10.12968/jowc.2021.30.10.786
11. Dayya D., O'Neill O.J., Huedo-Medina T.B., Habib N., Moore J., Iyer K. Debridement of Diabetic Foot Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021. DOI: 10.1089/wound.2021.0016
12. De Francesco F., De Francesco M., Riccio M. Hyaluronic Acid/Collagenase Ointment in the Treatment of Chronic Hard-to-Heal Wounds: An Observational and Retrospective Study. *J Clin Med*. 2022;11(3):537. DOI: 10.3390/jcm11030537
13. Shoham Y., Shapira E., Haik J., Harats M., Egozi D., Robinson D., Kogan L., Elkhathib R. et al. Bromelain-based enzymatic debridement of chronic wounds: Results of a multicentre randomized controlled trial. *Wound Repair Regen*. 2021;29(6):899–907. DOI: 10.1111/wrr.12958
14. Greene E., Avsar P., Moore Z., Nugent L., O'Connor T., Patton D. What is the effect of larval therapy on the debridement of venous leg ulcers? A systematic

- ic review. *J Tissue Viability*. 2021;30(3):301–309. DOI: 10.1016/j.jtv.2021.05.005
15. Eriksson E., Liu P.Y., Schultz G.S., Martins-Green M.M., Tanaka R., Weir D., Gould L.J., Armstrong D.G. et al. Chronic wounds: Treatment consensus. *Wound Repair Regen*. 2022;30(2):156–171. DOI: 10.1111/wrr.12994
16. Al Khalifa A., Al Khalifa M., Khan R.M., Awoke A., Cherry A., Halai M., Daniels T.R. Offloading Plantar Pressures in Healthy Adults: Stirrup Cast vs Total Contact Cast. *Foot Ankle Int*. 2022; 10711007211064623. DOI: 10.1177/10711007211064623
17. Samuelson K.L., Kiefer C.T., Wu S.C., Crews R.T. Changing Perspectives: Offloading a Patient With a Diabetic Foot Ulcer as Opposed to Offloading a Diabetic Foot Ulcer. *Foot Ankle Spec*. 2021;14(4):347–351. DOI: 10.1177/1938640020975620
18. Dalla Paola L., Carone A., Valente M., Palena M., Scavone G. Surgical OFF-LOADING of the diabetic foot. *J Clin Orthop Trauma*. 2021 Jan 22;16:182–188. DOI: 10.1016/j.jcot.2021.01.005
19. Григорьян А.Ю., Терехов А.Г. Венозные трофические язвы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;(1):73–80 [Grigoryan A.Y., Terekhov A.G. Modern concept about trophic venous ulcers. *Khirurgiia (Mosc)*. 2022;(1):73–80 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia20201173
20. Liang Y., He J., Guo B. Functional Hydrogels as Wound Dressing to Enhance Wound Healing. *ACS Nano*. 2021. DOI: 10.1021/acsnano.1c04206
21. Holloway S., Harding K.G. Wound dressings. *Surgery (Oxford)*. 2022;40(1):25–32. DOI: 10.1016/j.mpsur.2021.11.002
22. Bonsignore G., Patrone M., Martinotti S., Ranzato E. "Green" Biomaterials: The Promising Role of Honey. *J Funct Biomater*. 2021;12(4):72. DOI: 10.3390/jfb12040072
23. Bishop A. Wound assessment and dressing selection: an overview. *Br J Nurs*. 2021;30(5):S12–S20. DOI: 10.12968/bjon.2021.30.5.S12
24. Kruszewska K., Wesolowska-Gorniak K., Czarkowska-Paczek B. A Comparative Analysis of Antibiotic Usage in Diabetic Foot Infections Against Healing Time. *J Foot Ankle Surg*. 2021;60(5):902–907. DOI: 10.1053/j.jfas.2020.05.024
25. Małeckı R., Klimas K., Kujawa A. Different Patterns of Bacterial Species and Antibiotic Susceptibility in Diabetic Foot Syndrome with and without Coexistent Ischemia. *J Diabetes Res*. 2021;2021:9947233. DOI: 10.1155/2021/9947233
26. Forsythe R.O., Apelqvist J., Boyko E.J., Fitridge R., Hong J.P., Katsanos K., Mills J.L., Nikol S. et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(Suppl 1):e3279. DOI: 10.1002/dmrr.3279
27. Aldana P.C., Khachemoune A. Diabetic Foot Ulcers: Appraising Standard of Care and Reviewing New Trends in Management. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(2):255–264. DOI: 10.1007/s40257-019-00495-x
28. Holl J., Kowalewski C., Zimek Z., Fiedor P., Kaminiski A., Oldak T., Moniuszko M., Eljaszewicz A. Chronic Diabetic Wounds and Their Treatment with Skin Substitutes. *Cells*. 2021;10(3):655. DOI: 10.3390/cells10030655
29. Tavakoli S., Klar A.S. Bioengineered skin substitutes: Advances and future trends. *Appl Sci (Basel)*. 2021;11(4):1493. DOI: 10.3390/app11041493
30. Tchanque-Fossuo C.N., Dahle S.E., Lev-Tov H., West K.I.M., Li C.S., Rocke D.M., Isseroff R.R. Cellular versus acellular matrix devices in the treatment of diabetic foot ulcers: Interim results of a comparative efficacy randomized controlled trial. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019;13(8):1430–1437. DOI: 10.1002/term.2884
31. Abstracts: 31 St annual meeting of the wound healing society SAWC-spring/WHs meeting San Antonio convention center, San Antonio, Texas, USA, may 7-10, 2019. *Wound Repair Regen*. 2019;27(3): A1–40. DOI: 10.1111/wrr.12711
32. Chen Z., Chen Z.Y., Liu W.H., Li G.S. Electric Stimulation as an Effective Adjunctive Therapy for Diabetic Foot Ulcer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Skin Wound Care*. 2020;33(11): 608–612. DOI: 10.1097/01.ASW.0000695784.82605.1e
33. Lv H., Liu J., Zhen C., Wang Y., Wei Y., Ren W., Shang P. Magnetic fields as a potential therapy for diabetic wounds based on animal experiments and clinical trials. *Cell Prolif*. 2021;54(3):e12982. DOI: 10.1111/cpr.12982
34. Dos Santos Mendes-Costa L., de Lima V.G., Barbosa M.P.R., Dos Santos L.E., de Siqueira Rodrigues Fleury Rosa S., Tatmatsu-Rocha J.C. Photobiomodulation: systematic review and meta-analysis of the most used parameters in the resolution diabetic foot ulcers. *Lasers Med Sci*. 2021;36(6):1129–1138. DOI: 10.1007/s10103-020-03192-y
35. Saunders C., Nherera L.M., Horner A., Trueman P. Single-use negative-pressure wound therapy versus conventional dressings for closed surgical incisions: systematic literature review and meta-analysis. *BJS Open*. 2021;5(1):zraa003. DOI: 10.1093/bjsopen/zraa003
36. Poteet S.J., Schulz S.A., Povoski S.P., Chao A.H. Negative pressure wound therapy: device design, indications, and the evidence supporting its use. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(2):151–160. DOI: 10.1080/17434440.2021.1882301
37. Lalieu R.C., Brouwer R.J., Ubbink D.T., Hoencamp R., Bol Raap R., van Hulst R.A. Hyperbaric oxygen therapy for nonischemic diabetic ulcers: A systematic review. *Wound Repair Regen*. 2020;28(2):266–275. DOI: 10.1111/wrr.12776
38. Pangui H.L., Amal M., Haraj N.E., Aziz S.E., Chadli A. Growth factors in trophic disorders in diabetics. *Endocr abstr*. 2021; DOI: 10.1530/endoabs.73.aep347
39. Stessuk T., Ribeiro-Paes J.T., Colpas P.T., Martins Alves P.C., Rehder J., Bosnardo C.A.F., Guilaumon A.T., Forte A. et al. A topical cell therapy approach for diabetic chronic ulcers: Effects of mesenchymal stromal cells associated with platelet-rich plasma. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(10):2669–2678. DOI: 10.1111/jocd.13321
40. Dixon D., Edmonds M. Managing Diabetic Foot Ulcers: Pharmacotherapy for Wound Healing. *Drugs*. 2021 Jan;81(1):29–56. DOI: 10.1007/s40265-020-01415-8

41. Lopes L., Setia O., Aurshina A., Liu S., Hu H., Isaji T., Liu H., Wang T. et al. Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: a review of preclinical and clinical research. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):188. DOI: 10.1186/s13287-018-0938-6
42. Li Y., Ye Z., Yang W., Zhang Q., Zeng J. An Update on the Potential of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Cutaneous Diseases. *Stem Cells Int.* 2021;2021:8834590. DOI: 10.1155/2021/8834590

Поступила в редакцию 07.02.2022

Подписана в печать 21.03.2022

**Для цитирования:** Терехов А.Г., Ключева Е.Г. Современное представление о способах лечения трофических язв у пациентов с сахарным диабетом (обзор литературы). *Человек и его здоровье.* 2022;25(1):35–44. DOI: 10.21626/vestnik/2022-1/05

## CURRENT UNDERSTANDING OF THE TREATMENT OF TROPHIC ULCERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW)

© Terekhov A.G., Klyueva E.G.

**Kursk State Medical University (KSMU)**

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

Diabetic foot ulcers are a common complication of diabetes mellitus (DFU), which causes an increase in morbidity and mortality of the population, as well as a significant increase in health care costs.

**Objective of the study** is to analyze the literature and present the main and additional methods of treating DFU used today.

**Materials and methods.** The literature indexed in Web of Science, Medline, Cinahl, Embase, ScienceDirect, PsycINFO, Web of knowledge, Google Scholar search system for the period from 2018 to 2022 was analyzed. Exclusion criteria: theses, abstracts, dissertations, reports.

**Results.** The main and complementary approaches to the treatment of DFU, as well as their advantages and disadvantages, have been summarized and presented in this paper.

**Conclusion.** Primary wound care (debridement), unloading of the affected area, bandaging, antibiotic therapy, blood glucose control and maintenance, and revascularisation interventions are among the main methods. In addition, oxygen therapy, growth factors, negative pressure therapy, physiotherapy and other treatments are used. Considering the advantages and disadvantages of one treatment or another, an integrated and multidirectional approach to the management of patients with DFU is necessary.

**Key words:** wound healing; trophic ulcer; diabetes mellitus; treatment of ulcers; diabetic foot.

**Terekhov Alexey G.** – assistant lecturer of the Department of Surgical Diseases No. 1, full-time post-graduate student of the Department of Operational Surgery and Topographic Anatomy named after A.D. Myasnikov, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2073-7387. E-mail: (correspondence author)

**Klyueva Elena G.** – Cand. Sci. (Med.), assistant lecturer of the Department of Clinical Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3805-937X. E-mail:

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

### SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 07.02.2022

Accepted 21.03.2022

**For citation:** Terekhov A.G., Klyueva E.G. Current understanding of the treatment of trophic ulcers in patients with diabetes mellitus (literature review). *Humans and their health.* 2022;25(5):35–44. DOI: 10.21626/vestnik/2021-4/05