

Оценка клинико-морфологических особенностей заживления язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы

© Е.Ю. Комелягина¹, Е.А. Коган², М.Б. Анциферов¹

¹ГБУЗ Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Цель. Провести сравнительную оценку клинико-морфологических параметров заживших и незаживших нейропатических язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы (СДС).

Материалы и методы. Были проанализированы 43 образца раневых дефектов при СДС, которые в зависимости от исхода течения заживления раны были разделены на две группы: группа 1 – биоптаты ран, заживших самостоятельно ($n=30$), группа 2 – биоптаты ран, не заживших самостоятельно ($n=13$). Анализировались следующие параметры: пол, возраст, уровень HbA_{1c} , длительность существования раны, своевременность обращения за специализированной медицинской помощью, степень выраженности диабетической периферической полинейропатии, наличие поздних осложнений сахарного диабета (СД), плантарная локализация раны, соотношение грануляционной ткани, некроза, фиброза, степень экспрессии Ki 67.

Результаты. Пациенты обеих групп не отличались по возрасту, уровню HbA_{1c} , степени выраженности поздних осложнений СД, плантарной локализации ран. Статистически значимые отличия получены по следующим параметрам: скорость обращения за специализированной медицинской помощью [50 vs 132 (дня), $p=0,03$]; наличие грануляционной ткани [61 ± 25 vs 32 ± 21 (%), $p=0,001$], фиброза [24 ± 24 vs 49 ± 22 (%), $p=0,002$], грануляции/фиброз [$7,5\pm 8,1$ vs $1,9\pm 4,6$ (%), $p=0,02$], степень экспрессии Ki67 [15 ± 8 vs 5 ± 6 (%), $p=0,001$]. В условиях одновременного влияния на заживление раны множества параметров основным являлся показатель содержания грануляций. Если их количество превышало 50%, то вероятность заживления составляла 1,0. Если грануляций содержалось менее 50%, то прогноз заживления определялся экспрессией Ki67. При уровне Ki67 > 7% вероятность заживления раны составляла 0,75, при уровне Ki67 ≤ 7% вероятность заживления составляла 0,17, а незаживления – 0,83.

Заключение. В условиях оказания специализированной помощи больным с СДС основным показателем, влияющим на прогноз заживления раны, являлась своевременность обращения больного за специализированной помощью. В многомерной модели заживления ключевым параметром являлось количество грануляционной ткани. При содержании грануляций в ране менее 50% прогноз определяется уровнем экспрессии Ki67.

Ключевые слова: сахарный диабет; синдром диабетической стопы; предикторы заживления язвенных дефектов; грануляции; фиброз; некроз; Ki67

Clinical and morphological characteristics of wound healing in diabetic foot syndrome

Elena Y. Komelyagina¹, Eugenia A. Kogan², Mikhail B. Antsiferov¹

¹State Moscow Endocrine Dispensary, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To assess the clinical and morphological characteristics of neuropathic diabetic foot ulcers (DFUn)

Materials and Methods: Forty-three specimens of DFUn were analysed. Depending on the outcome, samples were divided into 2 groups: group 1—healed ulcers (30 samples), group 2—unhealed ulcers (13 samples). The following characteristics were analysed: age, sex, glycated haemoglobin (HbA_{1c}), ulcer duration, time of admission to the specialised clinic, severity of neuropathy, presence of late complications, plantar localisation, percentage of necrotic tissue, granulation and fibrotic tissue and, Ki-67 expression.

Results. Patients were similar in age, HbA_{1c} , severity of late complications and plantar localisation. There was a significant difference in the time of admission to the specialised clinic [50 vs 132 days, $p = 0.03$], percentage of granulation [61 ± 25 vs 32 ± 21 %, $p = 0.001$] and fibrotic tissue [24 ± 24 vs 49 ± 22 %, $p = 0.002$], the granulation/fibrosis coefficient [7.5 ± 8.1 vs 1.9 ± 4.6 (%), $p = 0,02$] and expression of Ki-67 [15 ± 8 vs 5 ± 6 (%), $p = 0.001$] between groups. A multidimensional model revealed granulation tissue as the main parameter influencing healing. The probability of healing was 1.0 if the percentage of granulation tissue was <50%. If the percentage of granulation tissue was <50%, the prognosis of healing was determined by the expression of Ki-67. When Ki-67 levels were >7%, the probability of healing was 0.75. For Ki-67 levels ≤ 7%, the probability of healing was 0.17 and the probability of not healing was 0.83.

Conclusion. *The time at which a patient was admitted to the specialised clinic and the percentage of granulation tissue were key factors affecting the prognosis of wound healing in DFUn.*

Keywords: *diabetes mellitus; diabetic foot syndrom; predictors of neuropathic diabetic foot ulcers healing; granulation tissue; fibrosis; Ki67*

Синдром диабетической стопы (СДС) характеризуется наличием инфекции, язвы и/или деструкции глубоких тканей, связанных с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижней конечности различной степени тяжести [1]. В самом определении перечислены основные механизмы, приводящие к возникновению нарушения целостности кожных покровов. Эти же патофизиологические механизмы являются причиной длительных сроков заживления возникшей раны и хронического течения процесса. Комплекс лечебных мероприятий направлен на максимальное устранение факторов, препятствующих заживлению. Так, разгрузка пораженной конечности является ключевым компонентом терапии при плантарной локализации раны. Для заживления раны на фоне сниженного магистрального кровотока требуется его восстановление. Назначение системных антимикробных препаратов необходимо при наличии признаков инфекции, иначе процесс может достаточно быстро распространиться и привести к ампутации конечности и даже летальному исходу. Также нельзя недооценивать значимость местного лечения, включающего регулярное очищение раны от некротических тканей, использование перевязочного средства, соответствующего фазе течения раневого процесса. Как правило, в специализированных центрах по лечению больных с СДС всем больным назначается комплексное лечение, включающее в себя (при необходимости) все вышеперечисленные подходы, в соответствии со стандартом оказания помощи данной категории больных [2]. При этом особую актуальность принимает своевременность обращения пациентов за специализированной помощью. По мнению экспертов, этот компонент является одним из основных в профилактике ампутаций нижних конечностей у больных сахарным диабетом (СД) [3]. Между тем, даже в условиях оказания специализированной помощи, исходы и сроки заживления ран бывают различными. По нашим данным, в 16% случаев заживления ран не удается достичь в течение года [4]. В этой связи представляет интерес изучение клинико-морфологических особенностей заживших и незаживших язвенных дефектов.

Цель

Провести сравнительную оценку клинико-морфологических параметров заживших и не заживших нейропатических язвенных дефектов при СДС.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты, обратившиеся за помощью в отделение диабетической стопы

ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы». Критерии включения в исследование были следующими:

- пациенты с СД 1 или 2 типа (СД1 или СД2) старше 18 лет;
- подписанное информированное согласие;
- наличие нейропатического язвенного дефекта;
- отсутствие видимых клинических признаков инфекционно-воспалительного процесса;
- отсутствие признаков критической ишемии;
- способность и желание пациента выполнять рекомендации врача по лечению язвенных дефектов.

Всем пациентам проводилась оценка состояния магистрального кровотока и периферической чувствительности. Снижение магистрального кровотока нижних конечностей диагностировалось на основании пальпации тиббиальных артерий обеих нижних конечностей, ультразвуковой доплерографии и доплерометрии с оценкой состояния пульсовой волны. При необходимости выполнялись: 1. дуплексное сканирование артерий нижних конечностей; 2. транскутанная оксиметрия на пораженной конечности ($TcPO_2$). При уровне $TcPO_2 < 40$ мм рт.ст. пациент в исследование не включался. Состояние периферической чувствительности оценивалось по исследованию тактильной, болевой, вибрационной чувствительностей, а также отклонений коленных и ахилловых рефлексов. Для суммарной оценки этих параметров использовался нейропатический дисфункциональный счет (шкала НДС [5]).

Всем пациентам назначался комплекс мероприятий для лечения нейропатических язвенных дефектов с учетом локализации процесса, инфицированности и глубины ран. Соблюдение режима разгрузки являлось обязательным условием при плантарной локализации раны. При наличии признаков инфицирования язвенного дефекта назначались системные антибактериальные препараты с возможностью коррекции терапии на основании результатов микробиологического анализа. Выбор средств для местной терапии проводился с учетом фазы течения и особенностей раневого процесса. При уменьшении размеров раны $\leq 10\%$ от первоначальной площади за 12 нед [6], несмотря на проводимый комплекс лечебных мероприятий, пациентов направляли на консультацию к хирургу и ортопеду. В зависимости от состояния раны и деформации стопы выбирали вид хирургического вмешательства, включая ортопедическую коррекцию.

Морфологические методы исследования

Проводилась инцизионная биопсия из краев и центра раны после ее промывания физиологическим раствором и очищения от некротических масс. Скальпелем срезаля

верхний слой раны объемом до 0,5 см³, фиксировался в 10% нейтральном растворе формалина и заливался в парафин. Серийные парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Морфометрическим методом определялась относительная площадь некроза, грануляций и фиброза (%).

В качестве маркера пролиферации использовался ядерный белок Ki67, который экспрессируется в большинстве фаз митотического цикла и является универсальным маркером пролиферативной активности клеток. Согласно данным, полученным нами в предыдущих исследованиях, раневые дефекты длительностью менее года характеризуются значимо более высокой экспрессией Ki67 [7].

Иммуногистохимическая реакция изучалась по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в микроволновой печи. Блокирование эндогенной пероксидазы проводилось 3% перекисью водорода в депарафиновых срезах.

В качестве первичных специфических антител использовались антитела к Ki67 (Dako, Denmark, 1:100). Результаты иммуногистохимических реакций оценивались по содержанию окрашенных клеток (%) на 300 клеток грануляционной ткани, принятых за 100%.

Анализировались следующие параметры: клинические (возраст, уровень HbA_{1c}, длительность существования раны, степень выраженности диабетической периферической полинейропатии по уровню вибрационной чувствительности и шкале нейропатического дисфункционального счета (НДС), наличие поздних осложнений СД: пролиферативной ретинопатии, диабетической нефропатии в терминальной стадии, локализация язвенного дефекта), морфологические (соотношение грануляционной ткани, некроза, фиброза), иммуногистохимические (степень экспрессии Ki67).

Проводился анализ образцов, взятых в 2013–2015 гг. Состояние раны (заживление или не заживление) фиксировалось в сентябре 2016 г. Язвенные дефекты, находящиеся на стадии полной эпителизации, считались зажившими самостоятельно в результате проведенных консервативных лечебных мероприятий. Язвенные дефекты, не выполненные полностью эпителиальной тканью или зажившие после хирургического вмешательства (в обследуемой выборке – это различные виды ортопедической коррекции), считались не зажившими самостоятельно.

Статистическая обработка

При нормальном распределении данные представлены как средние со стандартным отклонением (M±SD), при неравномерном распределении – как медиана (Me), 25 и 75 перцентили (Q25; Q75). Сравнение двух независимых количественных переменных выполнялось при помощи U-критерия Манна-Уитни и теста χ^2 при качественных переменных. Разница считалась значимой при уровне $p < 0,05$. Для выявления прогностической значимости в многомерной модели применялся метод построения дерева решений.

Информация о соответствии нормам этики

Исследование одобрено протоколом ЛЭК ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ» №81 от 18.01.13 г.

Все участники исследования добровольно подписали информированное согласие.

Результаты

В исследовании приняли участие 39 пациентов с нейропатической формой СДС. Общее количество образцов составило 43 (у 4 пациентов были взяты материалы из двух ран с разной длительностью течения). В табл. 1 отражена клиническая характеристика обследованной группы пациентов с СД с нейропатическими язвенными дефектами.

Как представлено в табл. 1, пациенты, принявшие участие в исследовании, длительно страдали СД и имели средний уровень HbA_{1c} 8,1±1,5%. У всех больных были отмечены выраженные признаки периферической полинейропатии, в 28% случаев была диагностирована пролиферативная стадия диабетической ретинопатии. Из 7 пациентов с терминальной стадией диабетической нефропатии 5 человек (12%) получали лечение программным гемодиализом, двое других имели трансплантированную почку (5%). В подавляющем большинстве случаев язвенные дефекты располагались на плантарной поверхности. 30 язвенных дефектов (70%) зажили в результате проводимых консервативных мероприятий за период наблюдения. Следует обратить внимание на такой показатель, как длительность существования раны до обращения за специализированной помощью. Указанный параметр распределен крайне неравномерно. По этой причине данные представлены как медиана, 25 и 75 перцентили. Это означает, что 25% пациентов обращались за помощью в течение 3 недель, а 75% – в течение 2 месяцев.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованной группы пациентов с СДС

Количество пациентов, n	39
Количество образцов, n	43
СД1/СД2, n (%)	6/33 (16/84)
Возраст, годы (M±SD)	59±6
Пол (М/Ж), n (%)	30/13 (70/30)
Длительность СД, годы (M±SD)	14±8
Инсулинотерапия, n (%)	28 (65)
HbA _{1c} , % (M±SD)	8,1±1,5
Пролиферативная ретинопатия, n (%)	12 (28)
Терминальная стадия нефропатии, ХБП С4–5, n (%)	7 (17)
Нейропатический дисфункциональный счет (НДС), баллы (M±SD)	14±4
Вибрационная чувствительность (ВЧ), вольты (M±SD)	46±11
Длительность существования раны до обращения за специализированной помощью, дни [Me (Q25; Q75)].	43 (19; 111)
Плантарная локализация раны, n (%)	32 (74)
Количество заживших ран, n (%)	30 (70)

Таблица 2

Морфологическая характеристика образцов, полученных из язвенных дефектов у больных с нейропатической формой СДС

Количество пациентов, n	39
Количество образцов, n	43
Относительное содержание грануляционной ткани, %	51±27
Относительное содержание некротической ткани, %	17±21
Относительное содержание фиброзной ткани, %	32±26
Экспрессия Ki67, %	11±8

В табл. 2 представлены усредненные морфологические показатели образцов.

К особенностям морфометрии образцов язвенных дефектов при СДС можно отнести одновременное присутствие тканей, характерных для разных стадий репарации: высокий процент грануляций и фиброза, меньшее процентное содержание некроза. Это указывает на наличие признаков хронизации процесса заживления исследуемых язвенных дефектов.

В зависимости от исхода течения раневого процесса все образцы были разделены на 2 группы: группа 1 – биоптаты ран, заживших в результате проводимых лечебных мероприятий – 30 образцов, группа 2 – биоптаты ран, не заживших самостоятельно – 13 образцов. Сравнительная характеристика клинических параметров обеих групп представлена в табл. 3.

Пациенты обеих групп имели значимое различие по своевременности обращения за специализированной помощью. У больных группы 1 в среднем этот показатель составил 50 дней и у большинства пациентов не превышал 70 дней. При этом у больных группы 2 отмечен большой разброс данных. В этой группе были больные, которые обратились как через 2 недели, так и спустя 2,3 года (849 дней) от момента возникновения раны. Также в группе больных с зажившими язвами было статистически значимое большее количество мужчин ($p=0,04$).

Возраст, HbA_{1c} , частота тяжелых поздних осложнений (пролиферативная ретинопатия, терминальная стадия нефропатии), количество пациентов с плантарной локализацией ран не отличались между группами.

Как представлено в табл. 4, группа больных с зажившими ранами (группа 1) характеризовалась более высоким относительным содержанием грануляций и низкой выраженностью фиброза. Также был рассчитан коэффициент отношения грануляционной ткани (%) к фиброзной (%). У больных с зажившими ранами указанный коэффициент был в 4 раз выше, чем в группе с не зажившими самостоятельно ранами ($p=0,02$). Зажившие язвенные дефекты в 3 раза превосходили незажившие по уровню экспрессии Ki67.

Для выявления прогностически значимых факторов, способствующих заживлению ран в условиях одновременного влияния множества параметров, был применен метод «дерева решений». Данный метод позволяет построить модель, учитывающую влияние множества факторов на конкретное событие (в данном случае – заживление раны) и выбрать фактор или факторы, которые значимо влияют на него. При построении модели в качестве переменных, возможно, оказывающих влияние на вероятность заживления раны, были выбраны: тип СД, уровень HbA_{1c} , наличие ампутаций пальцев в анамнезе, локализация раны (плантарная и неплантарная), уровень вибрационной чувствительности; соотношение некротической ткани, грануляций, фиброза; уровень экспрессии Ki67 (%), длительность существования раны до обращения за специализированной помощью.

Согласно построенной модели, ключевым параметром является процентное содержание грануляционной ткани в образце. Если количество грануляций превышает 50%, то раны заживают в 100% случаев. В этой группе среднее значение экспрессии уровня Ki67 составило 15%.

Таблица 3

Сравнительная характеристика клинических параметров обследуемых групп пациентов

Параметр	Группа 1 (N=30)	Группа 2 (N=13)	p
Возраст, годы	58±5	61±6	0,08
Длительность существования раны до обращения за специализированной помощью, дни [Me; Q25, Q75]	50 (16; 70)	132 (14; 849)	0,03
HbA_{1c} , %	8,2±1,6	7,8±1,4	0,41
Вибрационная чувствительность, вольты	45±10	47±14	0,61
Нейропатический дисфункциональный счет (НДС), баллы	14 ± 4	15 ± 4	0,17
Пролиферативная ретинопатия, n (%)	9 (38)	3 (27)	0,2
Терминальная стадия нефропатии, n (%)	6 (20)	1 (8)	0,4
Плантарная локализация раны, n (%)	22 (73)	10 (77)	0,8

Таблица 4

Сравнительная микроскопическая оценка морфометрических и иммуногистохимических показателей исследуемых образцов язвенных дефектов при СДС

Параметр	Группа 1 (N=30)	Группа 2 (N=13)	p
Некроз, %	16±22	18±19	0,7
Грануляции, %	61±25	32±21	0,001
Фиброз, %	24±24	49±22	0,002
Грануляции, %/фиброз, %	7,5±8,1	1,9±4,6	0,02
Экспрессия Ki67, %	15±8	5±6	0,001

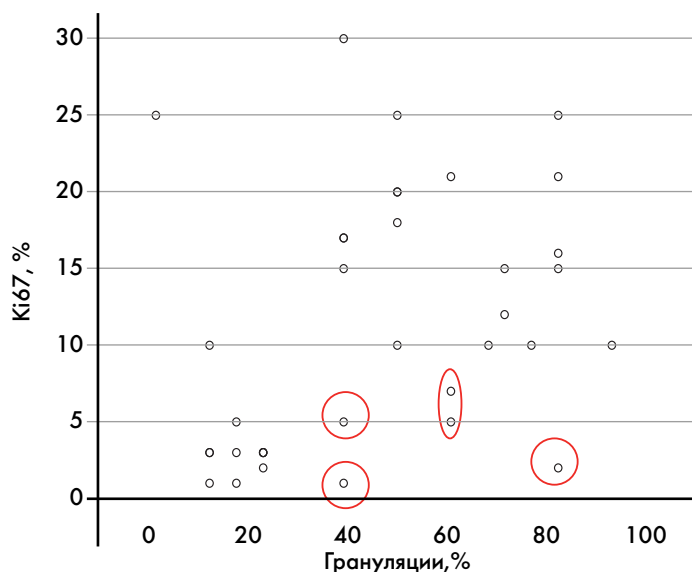


Рис. 1. Диаграмма рассеяния значений грануляционной ткани и Ki67

Если грануляций содержится менее 50%, то возможны следующие варианты: вариант 1 (при уровне $Ki67 > 7\%$) – вероятность заживления раны составляет 0,75; вариант 2 (при уровне $Ki67 \leq 7\%$) – вероятность незаживления раны очень высокая (0,83).

Экспрессия ядерного белка Ki67 тесно связана с количеством грануляционной ткани в образце. Коэффициент корреляции Пирсона между этими величинами составляет 0,6 ($p < 0,001$). На диаграмме рассеяния (рис. 1) показано соотношение уровней грануляций и Ki67. Следует отметить, что в ряде случаев достаточно высокое содержание грануляций (40–60%) сопровождалось низкими ($< 7\%$) значениями Ki67 (выделены красными овалами). Можно предположить, что в данном случае речь идет о так называемой «вялой» грануляционной ткани, которая имеет низкий репаративный потенциал.

Обсуждение

В клинической практике основным параметром адекватного процесса заживления раны является динамика ее размеров. Сокращение площади раны более чем на 50% за 4 недели считается хорошим прогностическим признаком того, что рана заживет за 12 недель [8].

Как указывалось выше, основными факторами, влияющими на заживление и его скорость (определяется по динамике размеров раны), являются: наличие инфекции, адекватность магистрального кровотока и соблюдение режима разгрузки. В данной работе мы не ставили целью выявление и анализ факторов, влияющих на скорость заживления ран. Первичной конечной точкой была констатация факта заживления в результате консервативных специализированных лечебных мероприятий.

Следует отметить, что большинство язвенных дефектов эпителизируется в течение года на фоне соблюдения стандартов оказания специализированной помощи, основанных на устранении вышеуказанных факторов. Так, средний показатель заживших язвенных дефектов

в различных странах Европы составляет 77% [9], в Германии колеблется от 57 до 93% в зависимости от состояния магистрального кровотока [10], в Великобритании – 66% [11]. По нашим данным (без учета состояния магистрального кровотока), количество заживших язвенных дефектов за год составляет 78%, а при нейропатической форме СДС – это 84% [12].

Однако в ряде случаев устранение всех вышеуказанных ситуаций не приводит к сокращению размеров и последующему заживлению язвенного дефекта. Наблюдается так называемая «стагнация» раны, когда врач не видит ни ухудшения, ни улучшения процесса заживления в течение длительного времени. По нашим наблюдениям, среди пациентов с нейропатической формой СДС этот показатель составляет 16% [12]. Именно данная категория больных является предметом научного интереса. Выявление и последующий анализ параметров, характерных для указанной категории язвенных дефектов, позволит своевременно оценить прогноз и дифференцированно подойти к лечению. При этом количество незаживших язвенных дефектов было более чем в два раза меньше, чем заживших. Это подтверждает тот факт, что отсутствие заживления при устранении основных факторов, влияющих на этот процесс, является скорее исключением, чем правилом.

Согласно полученным результатам, единственным клиническим параметром, отличающим пациентов с зажившими и незажившими язвенными дефектами, была скорость обращения за специализированной помощью. Следует отметить, что, по мнению экспертов, своевременность обращения за специализированной помощью является одним из основных принципов профилактики высоких ампутаций [3]. Этот показатель важен также с точки зрения заживления раны. В имеющихся публикациях отсутствуют данные о влиянии своевременности обращения за специализированной помощью на заживление ран.

Из анализируемых клинических параметров хроническая почечная недостаточность, возможно, могла оказывать влияние на заживление язвенных дефектов. Предварительный сравнительный анализ экспрессии Ki67 не выявил различий по этому показателю между пациентами с терминальной стадией ХБП и без таковой. В этой связи мы не стали выделять данных пациентов из общей группы. Кроме того, группы не отличались по количеству больных с данным осложнением.

В результате сравнительного анализа было выявлено, что ряд морфологических параметров (процентное соотношение грануляционной и фиброзной ткани, уровень экспрессии Ki67) достоверно отличались между группами. При этом основным показателем, определяющим самостоятельное заживление раны, является количество грануляционной ткани. Ведущая роль грануляций в процессе заживления подтверждена в ряде публикаций [13, 14]. По полученным нами данным, необходимое количество грануляций для заживления хронической раны составляет 50%. Но, помимо количества грануляций, важна способность ткани к пролиферации.

Для определения этого показателя был проанализирован уровень экспрессии индекса пролиферации по Ki67. Следует отметить, что этот параметр является универсальным маркером активности пролиферативного процесса и в основном применяется в онкологии. Мы решили проанализировать возможность использования этого параметра для прогноза заживления. В имеющихся публикациях нет данных об использовании Ki67 для прогноза заживления хронических ран. По полученным нами данным, для заживления раны индекс Ki67 должен превышать 7% (т.е. 7% грануляционной ткани должно пролиферировать для того, чтобы рана зажила). Учитывая универсальность ядерного белка Ki67 как маркера пролиферации, можно считать, что в случае использования оценки его количества в отношении прогноза заживления хронических ран он является суррогатным параметром.

К ограничениям исследования следует отнести небольшое количество образцов при большом количестве анализируемых параметров. Это создает определенные сложности для выбора многомерной модели оценки прогностической значимости различных характеристик. Кроме того, ряд величин отличаются большой вариабельностью – сроки обращения за специализированной помощью, сроки наблюдения за раной в условиях специализированной клиники, – что может оказывать влияние на полученные результаты и их интерпретацию. Однако следует отметить, что в реальной клинической практике крайне сложно подобрать пациентов с длительно не заживающими хроническими ранами при СДС, сопоставимыми по всем анализируемым параметрам.

Выводы

1. При оказании пациенту с СДС специализированной помощи основным показателем, влияющим

на прогноз заживления раневого дефекта, является своевременность обращения больного в специализированное лечебное учреждение.

2. Из множества параметров, одновременно влияющих на процесс заживления язвенных дефектов, ключевым является количество грануляционной ткани в ране.
3. Морфологический алгоритм для определения прогноза заживления включает следующие этапы:
 - оценка грануляций в ране (%). При уровне грануляционной ткани в образце >50% вероятность заживления составляет 1,0;
 - при содержании грануляций ≤50% рекомендуется определение уровня экспрессии Ki67. При уровне Ki67 >7% вероятность заживления составляет 0,75. При уровне Ki67 ≤7% вероятность незаживления составляет 0,8.

Дополнительная информация

Финансирование работы

Работа выполнялась за счет бюджета медицинской организации (ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»).

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Анциферов М.Б. – концепция, дизайн исследования, редактирование и окончательное утверждение статьи; Коган Е.А. – выполнение морфологических методов исследования, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование статьи; Комелягина Е.Ю. – концепция, дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста статьи.

Список литературы | References

1. Международное соглашение по диабетической стопе. – М.: «Берег»; 2000. [Mezhdunarodnoe soglashenie po diabetichekoy stope. Moscow: «Bereg»; 2000. (in Russ)]
2. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка. – 2015. – Т. 2. – №3 – С. 63-84. [Galstyan GR, Tokmakova AYU, Egorova DN, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome. Wounds and wound infections the prof. B.M. Kostyuchenok Journal. 2015;2(3):63-84. (in Russ)]
3. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. *Diabet Med.* 2008;25(6):700-707. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02445.x
4. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б., Волковой А.К., и др. Факторы, влияющие на заживление язвенных дефектов и его сроки при синдроме диабетической стопы. // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – Т. 14. – №1. – С. 73- 80. [Komelyagina EYu, Antsiferov MB, Volkovoy AK. Factors affecting time of ulcers healing in diabetic foot patients. *Endokrinologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2016;14(1):73-80. (in Russ)]
5. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Medicine.* 1998;15(6):508-514. doi: 10.1002/(sici)1096-9136(199806)15:6<508:aid-dia613>3.0.co;2-l
6. Tallis A, Motley TA, Wunderlich RP, et al. Clinical and economic assessment of diabetic foot ulcer debridement with collagenase: results of a randomized controlled study. *Clin Ther.* 2013;35(11):1805-1820. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.013
7. Комелягина Е.Ю., Коган Е.А., Анциферов М.Б. Клинико-морфологические параметры и маркеры репарации нейропатических язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №3. – С. 70-76. [Komelyagina EY, Kogan EA, Antsiferov MB. Clinical and morphological characteristics with markers of reparation in neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes mellitus.* 2015;18(3):70-76. (in Russ)]. doi: 10.14341/DM2015370-76
8. Sheehan P, Jones P, Caselli A, et al. Percent Change in Wound Area of Diabetic Foot Ulcers Over a 4-Week Period Is a Robust Predictor of Complete Healing in a 12-Week Prospective Trial. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1879-1882. doi: 10.2337/diacare.26.6.1879
9. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia.* 2008;51(5):747-755. doi: 10.1007/s00125-008-0940-0
10. Beckert S, Witte M, Wicke C, et al. A New Wound-Based Severity Score for Diabetic Foot Ulcers: A prospective analysis of 1,000 patients. *Diabetes Care.* 2006;29(5):988-992. doi: 10.2337/dc05-2431
11. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1784-1787. doi: 10.2337/dc06-0306

12. Комелягина Е.Ю., Волковой А.К., Сабанчиева Н.И., и др. Междисциплинарный подход к ведению больных с синдромом диабетической стопы. // *Клиническая медицина*. – 2016. – Т.94. – №2. – С.127-132. [Komelyagina EYu, Volkovoy AK, Sanbanchieva NI, et al. Multidisciplinary team approach for diabetic foot patients in an out-patient clinic. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;94(2):127-132. (in Russ)]
13. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(9):560-582. doi: 10.1089/wound.2015.0635
14. Fernandez-Montequin JI, Valenzuela-Silva CM, Diaz OG, et al. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Int Wound J*. 2009;6(6):432-443. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00641.x

Информация об авторах [Authors Info]

Комелягина Елена Юрьевна, к.м.н. [Elena Y. Komelyagina, MD, PhD]; адрес: 119034, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 37 [address: 37, Prechistenka st., Moscow, 119034 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.com/0000-0003-0798-0139>; eLibrary SPIN: 2847-1270; раб. тел.: 8-499-246-99-63, e-mail: komelelena@yandex.ru.

Коган Евгения Александровна, д.м.н., профессор [Eugenia A. Kogan, MD, PhD, Professor]; e-mail: koganevg@gmail.com. Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.com/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; раб. тел.: 8-499-246-65-73, e-mail: antsiferov@rambler.ru.

Цитировать:

Комелягина Е.Ю., Коган Е.А., Анциферов М.Б. Оценка клинико-морфологических особенностей заживления язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т.20. – №2. – С. 135-141. doi: 10.14341/7704

To cite this article:

Komelyagina EY, Kogan EA, Antsiferov MB. Clinical and morphological characteristics of wound healing in diabetic foot syndrome. *Diabetes mellitus*. 2017;20(2):135-141. doi: 10.14341/7704