

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.61+617.586]-02:616.379-008.64]-085

Г. Ю. Страхова, А. Ю. Токмакова, Г. Р. Галстян

ОСОБЕННОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ И НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

К настоящему времени в научной литературе накоплен большой объем сведений о проблемах профилактики и лечения поздних осложнений сахарного диабета, которые во многом определяют продолжительность и качество жизни больных. Одним из наиболее тяжелых осложнений является синдром диабетической стопы (СДС) — комплекс патологических изменений периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, представляющих непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы. Трофические язвы нижних конечностей регистрируются в течение жизни 15–20% всех больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов [1, 3]. При этом добиться первичного заживления дефекта удается только в 63–81% случаев. У 85% пациентов длительно незаживающие вследствие генерализации инфекционного процесса и/или нарушения кровоснабжения раны приводят к развитию гангрены и последующим ампутациям [4, 10, 18].

Среди факторов, повышающих риск развития раневых дефектов и препятствующих их заживлению, особенно важно выделить диабетическую нефропатию (ДН), которая регистрируется у 82,7% пациентов с СДС, причем у 16% — на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) [2]. В связи с выраженными микрососудистыми нарушениями, в том числе и поражением *vasa nervorum*, у больных с ДН происходит более значительное, по сравнению с пациентами без ДН, снижение всех видов чувствительности [38]. Установлено, что на всех стадиях ДН отмечается усиление моторной нейропатии. Это ведет к слабости и атрофии внутренних мышц стопы, нарушению баланса между флексорами и экстензорами, проявляющегося пролапсом головок плюсневых костей, и, как следствие, к повышению плантарного давления, что повышает риск образования раневых дефектов в области стоп [30]. Сопутствующая ДН пролиферативная ретинопатия вызывает снижение остроты зрения, что в сочетании с потерей защитной чувствительности затрудняет адекватный уход за стопами и приводит к повышенной травматизации кожи при их обработке [8, 53]. Гипопротеинемия и отеки нижних конечностей у больных с ХПН также способствуют возникновению хронических раневых дефектов и замедлению их заживления [2, 23]. Отеки приводят к существенному увеличению размеров стопы и изменению упруго-эластических свойств ее тканей, повышая вероятность возникновения потертостей в местах сдавливания обувью, а также препятствуют нормальной вазомоторике и формированию адекватного воспалительного отве-

та на повреждение. Это может играть определенную роль в снижении способности к элиминации инфекционного агента [2]. Анемия, развивающаяся вследствие ДН, обуславливает гипоксию тканей, что увеличивает продолжительность заживления ран. Уже на стадии микроальбуминурии регистрируются артериальная гипертензия и дислипидемия, которые ускоряют развитие атеросклероза артерий нижних конечностей [36, 53]. Кроме того, в ряде случаев ХПН имеются ограничения в проведении адекватной антибактериальной терапии, что в условиях нарушенного кровотока значительно повышает риск развития гангрены и связанной с ней ампутации конечности. Известно, что частота ампутаций нижних конечностей у пациентов с ХПН в 10 раз выше, чем в общей популяции больных сахарным диабетом [25, 45, 67, 68]. Выживаемость больных с СДС и нарушенной азотовыделительной функцией почек достоверно ниже, чем пациентов без ДН [22, 47, 50].

Помимо язвенных дефектов, в симптомокомплекс диабетической стопы входит диабетическая нейроостеоартропатия — асептическое деструктивное поражение скелета конечностей, ассоциированное с диабетической нейропатией. Возможно, что нарушения обмена кальция и вторичный гиперпаратиреоз, имеющиеся при ХПН, могут вносить существенный вклад в развитие данной патологии.

Широкая распространенность язвенных поражений нижних конечностей у пациентов с ДН, длительность их эпителизации, склонность к рецидивированию, недостаточная эффективность существующих консервативных методов лечения привлекают внимание врачей разных специальностей и заставляют искать новые подходы к терапии, что позволит в перспективе отсрочить или полностью избежать хирургического лечения, приводящего к инвалидизации больного. В данном обзоре мы попытались обобщить опыт консервативного лечения СДС у больных с ДН, представленный в современной литературе.

В 1999 г. в Нидерландах принято Международное соглашение по диабетической стопе, согласно которому основными принципами терапии больных с поражениями нижних конечностей на фоне сахарного диабета являются: компенсация углеводного обмена, разгрузка пораженного участка, коррекция возможной ишемии, борьба с инфекцией, санация раневого дефекта, использование атравматичных перевязочных средств [19].

Сначала рассмотрим общие факторы, препятствующие закрытию дефекта, и возможные пути их

устранения. Основными причинами незаживления раны служат нагрузка на пораженную конечность, ишемия мягких тканей нижних конечностей и раневая инфекция [1].

Нагрузка на пораженную конечность

Целый ряд исследований показал, что большинство язвенных дефектов стоп локализируются в местах максимальной вертикальной нагрузки [2, 13]. К ним относится проекция головок плюсневых костей и пятка. Снижение болевой и проприоцептивной чувствительности приводит к тому, что рана остается незамеченной и больной продолжает ходить. Это ведет к дальнейшей травматизации раны и делает невозможным ее заживление. Поэтому важнейшим условием закрытия трофической язвы является полное устранение воздействия нагрузки на рану. Даже несколько шагов в течение дня могут серьезно замедлить ее заживление [17]. Метод разгрузки выбирается индивидуально, в зависимости от локализации язвы, физической активности пациента и других индивидуальных факторов. Используются как строгий постельный режим и кресло-каталка, так и разгрузочный "полубашмак", костыли, иммобилизирующая повязка [3].

Ишемия мягких тканей нижних конечностей

Ишемические дефекты наиболее часто развиваются на фоне недостаточного кровотока вследствие окклюзии артерий голени. При нейропатических поражениях может возникнуть вторичная ишемия из-за сдавления тканей в основании раны и закрытия капилляров. В результате поражения автономного звена периферической нервной системы происходит нарушение трофики миоцитов сосудистой стенки, сопровождающееся отложением кальция, следствием чего является медиакальциноз артерий голени. В результате артерия становится ригидной трубкой с фиксированным диаметром. Это создает предпосылки для развития "функциональной" ишемии, вызывающей гипоксию тканей в ситуациях, требующих увеличения объемного кровотока, например, при воспалении [7, 37]. Сопутствующий хронической ране инфекционный процесс ведет к осаждению нейтрофилов на стенках и в просвете артериол и венул, что усугубляет недостаток кровоснабжения [7, 57].

Такие внешние факторы, как гипотермия, стресс или боль могут повышать симпатический тонус и ухудшать перфузию ткани. Снижение уровня кислорода нарушает фагоцитарную способность лейкоцитов, препятствует продукции коллагена, замедляет эпителизацию.

В ряду терапевтических методов, применяемых при лечении облитерирующего атеросклероза, на первом месте стоят эндоваскулярные вмешательства (баллонная ангиопластика, стентирование) и шунтирование. Выбор операции зависит от локализации и протяженности окклюзии. Наряду с реваскуляризацией, для улучшения перфузии тканей используют и медикаментозные средства: антиагреганты, препараты простагландина E₁, низкомолекулярные гепарины, гликозоаминогликаны. Те-

рапия включает также обязательный отказ от курения, поддержание нормогликемии, лечение артериальной гипертензии, коррекцию гиперлипидемии и гипергомоцистеинемии.

Раневая инфекция

Помимо ишемии, значительно повышают риск ампутации нижних конечностей также инфекционные осложнения [16]. Различные микроорганизмы определяются практически во всех хронических ранах. У больных сахарным диабетом, в связи со снижением иммунитета, появление в ране вирулентной флоры ведет к выраженному и продолжительному воспалительному ответу. Происходит перманентная продукция воспалительных медиаторов типа простагландина E₂, тромбоксана и постоянный приток нейтрофилов, которые выделяют цитолитические ферменты и свободные радикалы кислорода. Локальный тромбоз и накопление вазоконстрикторных метаболитов усиливают тканевую гипоксию, что способствует размножению бактерий и вызывает дальнейшую деструкцию ткани. Быстрая пролиферация мелких сосудов ведет к формированию хрупких грануляций, а уменьшение количества фибробластов ассоциируется с нарушением продукции коллагена [24].

Диагностировать инфекцию в хронической ране может быть трудно, так как переход от стадии колонизации к стадии развернутой раневой инфекции почти незаметен. Однако существует одна общая особенность всех инфицированных ран — неспособность к заживлению, часто с прогрессивным ухудшением состояния дефекта. К внешним признакам поверхностной инфекции относят: отсутствие заживления, развитие рыхлых хрупких или обильных ярко-красных грануляций, увеличение количества экссудата, появление новых очагов некроза в основании раны. Признаками глубокой инфекции являются боль в области раны, увеличение размеров язвы, повышение местной температуры, зона гиперемии шириной более 1—2 см, обнажение костных структур [31]. Для более точной диагностики раневой инфекции используют бактериологическое исследование биоптата ткани или соскоба с поверхности язвы.

Назначение системных антибиотиков не всегда приводит к коррекции бактериального обсеменения раны, особенно у пациентов с сопутствующим нарушением функции почек. Для борьбы с инфекцией могут быть использованы и другие методы, включающие повышение защитных сил организма, хирургическую обработку и санацию раны, использование местных антисептиков и антибиотиков [57].

Хирургическая обработка позволяет удалить из раны некротизированные ткани, фибрин и другие вещества, являющиеся потенциальным субстратом для развития микроорганизмов, что усиливает местную иммунную защиту, вызывает высвобождение тканевых цитокинов и факторов роста, ослабляет инфекционный процесс [48].

Антисептики, используемые для местного применения, не должны обладать токсическим действием на грануляционную ткань и фибробласты. Таковыми являются: йодпovidон, хлоргексидин.

дин, мирамистин, диоксидин. При поверхностных раневых дефектах с ограниченной инфекцией могут применяться местные антимикробные средства.

В связи с ростом бактериальной резистентности особое внимание заслуживают медикаменты для местного лечения ран, в состав которых входит ионизированное серебро. Это вещество имеет широкий спектр антибактериальной активности и в настоящее время входит в состав целого ряда перевязочных средств, включающих губки, альгинаты кальция, гидроколлоиды, гидрофобные и повязки на сетчатой основе [59].

При генерализации раневой инфекции, появлении панникулита, распространяющегося на расстояние более 1 см от краев раны, вовлечении глубоко лежащих структур, развитии общеклинических признаков инфекции (лихорадка, ухудшение общего состояния пациента) должна назначаться системная антибактериальная терапия.

При ХПН, вследствие снижения экскреции антибиотика почками, происходит накопление препарата в крови, что приводит к усилению основного эффекта одновременно с увеличением числа побочных и токсических проявлений. Усиление основного действия обусловлено также уменьшением связывания лекарственного препарата с альбумином крови. Поэтому у больных ХПН предпочтительнее использовать антибиотики, которые метаболизируются печенью и не нуждаются в коррекции дозы [3, 5]: левомицетин, оксациллин, диклоксациллин, новобиоцин, фузидин, макролиды, рифампицин, линкомицин, амфотерицин, метронидазол. Такие препараты, как тобрамицин, ванкомицин, цефалоспорины, метициллин, фторхинолоны, требуют существенного уменьшения дозы. Наиболее нефротоксичны и способны нарушить остаточную функцию почек: гентамицин, неомицин, тетрациклины, стрептомицин, пролонгированные сульфаниламиды, нитрофураны, неграм, невиврамон. Эти препараты не должны использоваться для лечения больных с ДН. Оптимальным является подбор антибактериальной терапии по результатам бактериологического исследования.

При ХПН степень усиления основного действия лекарств обратно пропорциональна уровню остаточной функции почек, поэтому доза препарата определяется в соответствии с клиренсом креатинина. Для подсчета интервала между разовыми терапевтическими дозами используют следующую формулу [5]:

$$t_{\text{хпн}} = T1/2_{\text{норм}} \cdot 100/\text{клиренс креатинина},$$

где $t_{\text{хпн}}$ — интервал между разовыми терапевтическими дозами, ч; $T1/2_{\text{норм}}$ — нормальный период полувыведения препарата, ч.

Предпочтительным является парентеральный путь введения лекарства, так как у больных с нарушенной функцией почек пероральный прием антибиотиков в высоких дозах легко приводит к дисбактериозу, эрозивному повреждению слизистой желудочно-кишечного тракта с риском кровотечений, нередко массивных. При выборе терапии пероральными антибиотиками их целесообразно со-

четать с блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов и средствами, нормализующими кишечную флору.

Методы оценки раневых дефектов

Несмотря на разнообразные подходы к общей патогенетической терапии СДС, принципы местного лечения хронических ран различной этиологии во многом схожи. Однако анализ данных литературы не позволяет сформировать единое мнение о методах оценки состояния раны [29]. До настоящего времени не стандартизирована терминология, используемая для описания дефектов, не достигнуто согласие в выборе параметров, контролируемых в ходе лечения.

Для удобства клиницистов в 2004 г. было предложено ведение медицинской документации пациентов с хроническими раневыми дефектами по системе MEASURE, включающей следующие ключевые параметры оценки раны: размер (длина, ширина, глубина и площадь), экссудат (количество и качество), внешний вид (основание раны, тип ткани и ее количество), болевой синдром (характер и интенсивность боли), деструкция (наличие или отсутствие), мониторинг (регулярный контроль всех параметров), край (состояние краев раны и окружающей кожи) [6, 39]. Эта система позволяет стандартизировать терминологию, используемую для описания местного статуса, и может применяться при проведении сравнительных исследований эффективности того или иного метода терапии с точки зрения доказательной медицины.

Местное лечение раневого дефекта

В последнее время взгляды на тактику местного ведения хронических ран претерпели значительные изменения. Многие авторы предлагают разделить хронические раны на "заживающие" и "незаживающие", т. е. те, для которых имеющиеся на сегодняшний день стандартные методы лечения неэффективны [26, 28]. В этом случае рекомендуют использовать новые передовые технологии, к которым относят препараты на основе факторов роста, повязки с ингибиторами металлопротеиназ, ауто-трансплантацию, а также дополнительные методы терапии (электростимуляцию, ультразвуковую кавитацию, воздействие вакуумом и др.) [27]. Для своевременного выявления подобных пациентов и точной оценки предполагаемой эффективности терапевтических мероприятий необходимо использовать объективные и стандартизированные методы мониторинга процесса заживления ран.

Следует подчеркнуть, что успех использования даже высокотехнологичных современных перевязочных средств достигается только в том случае, если они накладываются на хорошо подготовленное и очищенное раневое основание. Оптимальная подготовка раны требует полного удаления всех нежизнеспособных тканей, создания баланса влажности. Кожные трансплантаты не приживаются, если уровень микроорганизмов в ране более $1,0 \cdot 10^6$ колониеобразующих единиц на 1 г ткани [15].

Несколько лет назад была сформулирована новая концепция обработки раны, главным принципом которой является перевод хронической раны в острую путем удаления как некротических тканей, так и фенотипически измененных клеток края и основания раны и продуцируемого ими экссудата [57]. Для того чтобы объяснить необходимость подобной обработки, важно понять молекулярные процессы, участвующие в закрытии раны.

Процессы заживления хронических и острых ран во многом отличаются. Для хронических дефектов характерны неправильное ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, неспособность к реэпителизации и удлинение воспалительной стадии [20, 56, 63]. Гиперпролиферация эпидермиса краевой зоны препятствует нормальной миграции клеток по поверхности раневого основания, вероятно, вследствие ингибирования апоптоза в клеточных популяциях кератиноцитов и фибробластов. Фибробласты, выделенные из краев хронических язв, утрачивают способность к пролиферации и показывают сниженный ответ на экзогенное применение факторов роста [41, 52]. Другим важным различием является уровень воспалительных цитокинов. В острых ранах он достигает своего пика через несколько дней с момента травмы и затем, при отсутствии инфекции, возвращается к исходно низким значениям. В хронических ранах он постоянно нарастает [61]. Экссудат незаживающей раны имеет низкий уровень факторов, стимулирующих пролиферацию клеток, — пептидоподобного тромбоцитарного фактора роста, интерлейкина-6 и трансформирующих факторов роста. Кроме того, в нем обнаружены сниженное содержание глюкозы и повышенная протеолитическая активность, что способствует замедлению эпителизации и заживления.

По данным R. Lobmann [42, 43], концентрация матриксных металлопротеиназ (ММП) в хронических диабетических язвах достоверно выше, чем в острых: ММП-1 — в 65 раз, ММП-2 — в 3 раза, ММП-2 — в 6 раз, ММП-8 — в 2 раза и ММП-9 — в 14 раз. Экспрессия тканевого ингибитора металлопротеиназы (ТИМП-2) в 2 раза ниже. Более высокая концентрация матриксных металлопротеиназ и сериновой протеазы в экссудате хронической раны вызывает перманентную деструкцию ткани, что ведет к расщеплению или распаду межклеточного вещества, необходимого для реэпителизации, и, следовательно, препятствует ее закрытию [32, 33, 64]. Кроме того, протеазы могут разрушать факторы роста и цитокины, необходимые для заживления [11, 58, 60].

Выявление повышенных уровней воспалительных цитокинов и протеаз в хронических ранах, наряду с низкой митогенной активностью и слабым клеточным ответом, и привело к созданию концепции, которая утверждает, что при лечении хронических ран должна быть воспроизведена молекулярная среда острой раны. Именно обработка раны способствует ее переходу из состояния хронической в острую, приводит к активации эндогенных процессов регенерации тканей.

Таким образом, местное лечение должно включать постоянную обработку и очищение раны, контроль уровня экссудата и устранение бактериаль-

ного дисбаланса, чему способствует использование современных перевязочных средств [14]. Выбор перевязочного материала определяется типом раны, отсутствием или наличием местного воспаления, количеством экссудата и фазой раневого процесса. Смена повязки должна быть безболезненной и атравматичной для растущего эпителия, грануляционной ткани и интактной кожи по краю раны. Кроме того, повязка должна обладать высокой абсорбирующей способностью и предотвращать мацерацию краев раны, поддерживать влажную среду в ране, обеспечивать адекватный газо- и термообмен, препятствовать вторичному инфицированию раны. Следует отметить, что на сегодняшний день не существует перевязочных материалов, удовлетворяющих всем требованиям сразу. Поэтому на разных стадиях раневого процесса применяют средства, обладающие различными свойствами.

В настоящее время, в связи с прогрессом в изучении биохимических и морфологических особенностей раневого процесса, появились новые высокотехнологичные перевязочные материалы, применение которых способствует ускорению заживления хронических язв. Например, доказана эффективность и безопасность использования аппликаций тромбоцитарного фактора роста в виде геля для стимуляции закрытия упорно незаживающих ран [65]. Проводятся исследования эффективности использования коллагенсодержащих препаратов и ингибиторов ММП [9, 21, 32, 46, 62]. Имеются данные, что уменьшению активности ММП и ускорению заживления раны способствуют также средства, изменяющие уровень pH, и повязки с некристаллическим серебром [50, 56, 66].

Правильное и своевременное использование современных перевязочных материалов позволяет ускорить процесс заживления раневых дефектов нижних конечностей, значительно снизить риск ампутаций и уменьшить затраты на лечение больных с СДС. Однако, несмотря на появление новых средств местной терапии раны, положительный результат может быть достигнут только при их сочетании с эффективным общим лечением пациента. Не следует также забывать об адекватной разгрузке пораженной конечности и повышении комплаентности больного путем его обучения [3, 4, 14].

Заключение

Таким образом, у больных с ДН, особенно на стадии ХПН, более высокий риск развития язвенных дефектов стоп, последующих ампутаций и смертности. Однако консервативное лечение этих пациентов и сохранение опорной функции стопы могут быть высокоэффективными, хотя и требуют дальнейшей разработки и анализа [35, 46, 54]. Гангрена и высокие ампутации могут и должны быть предотвращены [12, 23, 55].

Данная группа больных нуждается в более тщательном наблюдении, обязательном обучении правилам ухода за стопами, обеспечении профилактической подиатрической помощью и при необходимости индивидуальной ортопедической обувью [40, 49, 55]. Учитывая то, что заживление язвенных дефектов стоп у них ограничено множеством фак-

торов, требуется мультидисциплинарный подход в лечении. Выбор терапевтической стратегии должен учитывать также социально-экономические условия и способность больного следовать рекомендациям врача [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики, лечения поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом: Сборник лекций для врачей. — М., 2003.
2. Бреговский В. Б., Зайцев А. А. и др. // Поражение нижних конечностей при сахарном диабете. — СПб., 2004. — С. 17–43.
3. Дедов И. И., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю., Удовиченко О. В. Синдром диабетической стопы. Пособие для врачей. — М., 2003.
4. Международное соглашение по диабетической стопе. — М., 2000.
5. Николаев А. Ю., Милованов Ю. С. // Лечение почечной недостаточности: Руководство для врачей. — М., 1999. — С. 363.
6. Токмакова А. Ю., Страхова Г. Ю., Галстян Г. Р. // Сахарный диабет. — 2005. — № 1. — С. 42–48.
7. Храмылин В. Н. // Синдром диабетической стопы: Метод. пособие для самоподготовки слушателей циклов усовершенствования врачей. — Ярославль, 2005. — С. 13.
8. Шестакова М. В. // Диабетическая нефропатия: механизмы развития, клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей / Под ред. И. И. Дедова. — М., 2003. — С. 8–16.
9. Agren M. S., Mirastschijski U., Karlsmark T., Saarialho-Kere U. K. // Exp. Dermatol. — 2001. — Vol. 10, N 5. — P. 337–348.
10. Albrant D. H. // Am. J. Pharm. Assoc. — 2000. — Vol. 40, N 4. — P. 467–474.
11. Armstrong D. G., Jude E. B. // J. Am. Pediatr. Med. Assoc. — 2002. — Vol. 92, N 1. — P. 12–18.
12. Bernard G. J., Brad C. A., Berns J. S., Powe N. R. // Kidney Int. — 2004. — Vol. 65, N 2. — P. 613–620.
13. Boulton A. J. // Diabet. Med. — 1998. — Vol. 15. — Suppl. 4. — P. S57–S59.
14. Bouza C., Munoz A., Amate J. M. // Wound Repair Regen. — 2005. — Vol. 13, N 3. — P. 218–229.
15. Browne A. C., Vearncombe M., Sibbald R. G. // Ost. Wound Mgt. — 2001. — Vol. 47, N 10. — P. 44–49.
16. Calle-Pascual A. L. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 9. — P. 1686–1689.
17. Cavanagh P., Ulbrecht J., Caputo G. // The Diabetic Foot / Eds J. Bowker, M. Pfeifer. — 6-th Ed. — St Louis, 2001. — P. 125–195.
18. Chipchase S. Y., Treece K. A., Pound N. et al. // Diabet. Med. — 2005. — Vol. 22, N 9. — P. 1258–1266.
19. The Consensus of diabetic foot Supplement. — Amsterdam, 2003.
20. Cook H., Davies K. J., Harding K. G., Thomas D. W. // J. Invest. Dermatol. — 2000. — Vol. 115, N 2. — P. 225–233.
21. Cullen B. et al. // Wound Repair Regen. — 2002. — Vol. 10, N 1. — P. 16–25.
22. Cusick M. et al. // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, N 3. — P. 617–625.
23. Deery H. G. 2-nd, Sangeorzan J. A. // Infect. Dis. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 15, N 3. — P. 953–981.
24. Dow G., Browne A., Sibbald R. G. // Ost. Wound Mgt. — 1999. — Vol. 45, N 8. — P. 23–27; 29–40.
25. Eggers P. W., Gohdes D., Pugh J. // Kidney Int. — 1999. — Vol. 56, N 4. — P. 1524–1533.
26. Enoch S., Harding K. // Wounds. — 2003. — Vol. 15, N 7. — P. 213–229.
27. Falanga V. // Wound Repair Regen. — 2000. — Vol. 8, N 5. — P. 347–352.
28. Falanga V. // EWMA J. — 2004. — Vol. 4, N 2. — P. 11–13.
29. Falangan M. // Br. J. Nurs. — 1997. — Vol. 6, N 1. — P. 6–11.
30. Fernando D. J., Hutchison A., Veves A. et al. // Diabet. Med. — 1991. — Vol. 8, N 3. — P. 223–225.
31. Gardner S. E., Frantz R. A., Doebbeling B. N. // Wound Repair Regen. — 2001. — Vol. 9, N 3. — P. 178–186.
32. Ghatnekar O., Persson U., Willis M. // J. Wound Care. — 2002. — Vol. 11, N 2. — P. 70–74.
33. Gillard J. A., Reed M. W. R., Buttle D. et al. // Wound Repair Regen. — 2004. — Vol. 12, N 3. — P. 295–304.
34. Greener B., Hughes A. A., Bannister N. P., Douglass J. // J. Wound Care. — 2005. — Vol. 14, N 2. — P. 59–61.
35. Griffiths G. D., Wieman T. J. // Arch. Surg. — 1990. — Vol. 125, N 12. — P. 1567–1569.
36. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. // J. Diabet. Complicat. — 1998. — Vol. 12, N 4. — P. 193–196.
37. Hosokawa K., Kuriyama S., Astumi Y. et al. // Ther. Apheres. Dialys. — 2005. — Vol. 9, N 2. — P. 161–166.
38. Jarmuzewska E. A., Mangoni A. A. // J. Intern. Med. — 2005. — Vol. 258, N 1. — P. 38–44.
39. Keast D. H., Bowering K., Evans A. W. et al. // Wound Repair Regen. — 2004. — Vol. 12. — Suppl. 3. — P. S1–S17.
40. Lawrence A. // EDTNA ERCA J. — 2004. — Vol. 30, N 3. — P. 153–156.
41. Lerman O. Z., Galiano R. D., Armour M. et al. // Am. J. Pathol. — 2003. — Vol. 162, N 1. — P. 303–312.
42. Lobmann R., Ambrosch A., Schultz G. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 7. — P. 1011–1016.
43. Lobmann R., Schultz G., Lehnert H. // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, N 2. — P. 461–471.
44. Logar C. M., Pappas L. M., Ramkumar N., Beddhu S. // BMC Nephrol. — 2005. — Vol. 6, N 1. — P. 3.
45. Margolis D. J., Allen-Taylor L. A., Hoffstad O., Berlin J. A. // Wound Repair Regen. — 2005. — Vol. 13, N 3. — P. 230–236.
46. Marston W. A., Usala A., Hill R. S. et al. // Wound Repair Regen. — 2005. — Vol. 13, N 3. — P. 243–247.
47. Morbach S., Quante C., Ochs H. R. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 9. — P. 1689–1690.
48. Mulder G. D., Vande Berg J. S. // J. Am. Pediatr. Med. Assoc. — 2002. — Vol. 92, N 1. — P. 34–37.
49. Neil J. A., Knuckey C. J., Tanenberg R. J. // Nephrol. Nurs. J. — 2003. — Vol. 30, N 1. — P. 39–43.
50. O'Hare A. M., Feinglass J., Reiber G. E. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15, N 2. — P. 427–434.
51. Paddock H. N., Schultz G. S., Perrin K. J. U. et al. // Wound Repair Regen. — 2002. — Vol. 10. — P. A45.
52. Pratsinis H., Giannouli C., Zervolea I. et al. // Wound Repair Regen. — 2004. — Vol. 12, N 3. — P. 374–383.
53. Ratzmann K. P., Drzimalla E., Raskovic M. // Med. Klin. — 1994. — Bd 89, N 9. — S. 469–472.
54. Richbourg M. J. // EDTNA ERCA J. — 1998. — Vol. 24, N 4. — P. 4–10.
55. Ritz E., Koch M., Fliser D., Schwenger V. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 2. — P. B80–B83.
56. Stamenkovic I. // J. Pathol. — 2003. — Vol. 200, N 4. — P. 448–464.
57. Schultz G. S., Sibbald R. G., Falanga V. et al. // Wound Repair Regen. — 2003. — Vol. 11, N 2. — Suppl. — P. S1–S28.
58. Schultz G. S., Mozingo D., Romanelli M., Claxton K. // Wound Repair Regen. — 2005. — Vol. 13, N 4. — Suppl. — P. S1–S11.
59. Sibbald R. G., Williamson D., Orsted H. L. et al. // Ost. Wound Mgt. — 2000. — Vol. 46. — P. 14–35.
60. Trengrove N. J., Stacey M. C., Macauley S. et al. // Wound Repair Regen. — 1999. — Vol. 7, N 6. — P. 442–452.
61. Trengrove N. J., Bielefeldt-Ohmann H., Stacey M. C. // Wound Repair Regen. — 2000. — Vol. 8, N 1. — P. 13–25.
62. Veves A. et al. // Arch. Surg. — 2002. — Vol. 137, N 7. — P. 822–827.
63. Wall S. J., Bevan D., Thomas D. W. et al. // J. Invest. Dermatol. — 2002. — Vol. 119, N 1. — P. 91–98.
64. Watelet J. B., Claeys C., Cauwenberge P. V., Bachert C. // Wound Repair Regen. — 2004. — Vol. 12, N 4. — P. 412–418.
65. Wieman T. J., Smiell J. M., Su Y. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 5. — P. 822–827.
66. Wright J. B., Orsted H. L., Burrell R. E. // 11-th Conference of the European Wound Manag. Assoc. — Monpele, 2001. — P. 35.
67. Yasuhara H., Naka S., Yanagie H., Nagawa H. // Wld J. Surg. — 2002. — Vol. 26, N 11. — P. 1360–1364.
68. Young B. A., Maynard C., Reiber G., Boyko E. J. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 2. — P. 495–501.

Поступила 09.10.06