

УДК 617.586-02:616.379-008.64-06]-089

ГОРОБЕЙКО М.Б., КРУШИНСЬКА З.Г.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

СИСТЕМНИЙ ОГЛЯД ЕФЕКТИВНОСТІ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ВИРАЗОК ЗА СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ З ПОЗИЦІЙ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Резюме. В роботі зроблено огляд різних методів місцевого лікування синдрому діабетичної стопи. Проведено аналіз робіт, дизайн і методи яких відповідають критеріям доказової медицини. Відзначено, що більшість досліджень були низької методологічної якості. Існують проблеми з чіткою оцінкою через різний ступінь компенсації цукрового діабету, супутньої патології (тобто гетерогенності клінічного матеріалу), що пов'язане з повільною реакцією виразок на різні методи терапії, а також із визначенням кінцевих точок контролю та лікування.

Ведення пацієнтів із діабетичними ураженнями нижніх кінцівок залишається однією з актуальних проблем медицини в усьому світі. Міжнародна робоча група з діабетичної стопи (International Working Group of the Diabetic Foot — IWGDF) видала перше керівництво з ведення цієї категорії хворих ще у 1999 р., проте щороку виникають нові підходи, які потребують підтвердження або спростування методами доказової медицини. Із 2005 р. IWGDF створювалися робочі групи з пошуку і систематизації доказової бази методів профілактики і лікування синдрому діабетичної стопи, у тому числі засобів механічного розвантаження стопи [1], підходів до ведення пацієнтів з остеомієлітом [2] і хронічними діабетичними виразками [3]. Перший систематичний огляд робочої групи із загоєння виразок стоп у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) був опублікований у 2008 р. [3]. Він був зроблений на підставі доказової бази, зібраної до грудня 2006 р. У 2012 р. цією ж робочою групою був опублікований оновлений огляд, що додатково містить інформацію про дослідження, виконані у грудні 2006 р. — червні 2010 р. [4]. Аналізувалися проспективні та ретроспективні контрольовані дослідження, опубліковані будь-якою мовою, в яких вивчалися різні методи загоєння хронічних виразок ніг в осіб віком понад 18 років із будь-яким (1-м або 2-м) типом ЦД. Ефективність втручань оцінювалася за клінічними критеріями, такими як термін загоєння, зменшення площі виразок, кількість та рівень ампутацій. Усього в огляд включили 43 публікації, а лікувальні методи і засоби, що в них вивчалися, поділили на десять категорій.

Гостра хірургічна обробка рани, вплив на ложе рани личинками м'ясної мухи та гідрохірургія

Вважається, що гостра хірургічна обробка рани з некректомією та використанням гіпертонічних пов'язок є найдієвішим та найдоступнішим методом лікування хронічних виразок. У більшості досліджень він використовується як метод контролю, з ним порівнюється ефективність інших методик.

В єдиному когортному дослідженні про використання личинок м'ясної мухи (*Lucilia surpina*), опублікованому з 2006 по 2010 р., невелика вибірка хворих не дозволила вірогідно встановити вплив ні на час загоєння, ні на частоту та рівень ампутацій порівняно зі стандартною хірургічною обробкою рани [5].

У невеликому (n = 41) відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні [6] використання гідрохірургічної системи Versajet скорочувало час хірургічної обробки порівняно з контрольною групою, проте переваги методу щодо прискорення загоєння виразок упродовж 12 тижнів не підтвердилися.

Антисептики та антисептичні пов'язки

У великому рандомізованому контрольованому дослідженні (n = 317) зі сліпою оцінкою результатів лікування [7] не було відмінностей у відсотках загоєння діабетичних виразок протягом 24 тижнів, у потребі в ампутаціях та частоті вторинного інфікування при використанні трьох засобів — стерильних пов'язок на під-

© Горобейко М.Б., Крушинська З.Г., 2015

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

ставі гідрофібрату карбоксиметилцелюлози (Aquacel®), пов'язок з йод-повідоном (Inadine®) і неадгезивних пов'язок (N-A®).

Відкрите рандомізоване контрольоване дослідження [8] не показало різниці між імпрегнованим сріблом перев'язочним матеріалом Aquacel Ag® та альгінатом за відсотками загоєних виразок на восьмому тижні, загальним часом загоєння та зміною площі виразок. Відмічався слабкий вірогідний ефект щодо зменшення глибини ран, але ця глибина оцінювалася неточним методом (за допомогою ватних тампонів). Результати цих двох досліджень разом із даними першого систематичного огляду [3] не підтверджують доцільності додаткових витрат на гідрофібратні перев'язочні матеріали для прискорення загоєння діабетичних виразок стопи.

Попередній огляд [3] містив дані трьох контрольованих досліджень про прискорення загоєння при використанні гідрогелів, але з 2006 р. нових досліджень із цими засобами виконано не було, тому їх місце у клінічній практиці залишається невизначеним.

У невеликому (n = 40) рандомізованому сліпому дослідженні [9] застосування екстракту кори дуба та крему з сульфадіазином срібла протягом шести тижнів вірогідно зменшувало площу виразок, але якість дослідження складно було оцінити через недостатність інформації, наданої авторами.

Використання місцевого протимікробного засобу (гранул тобраміцину) після трансметатарзальної ампутації стопи в нерандомізованому когортному дослідженні [10] порівняно з контрольною групою вірогідно зменшувало потребу в подальших хірургічних ревізіях рани, але оскільки дослідження було ретроспективним, цей ефект міг бути зумовлений іншими неврахованими впливами.

Єдине відкрите контрольоване рандомізоване дослідження з використання марлевих пов'язок із медом було невеликим за кількістю пацієнтів (n = 30), недосконалим за дизайном і не підтвердило переваг від застосування меду порівняно з йод-повідоновими пов'язками [11].

В іншому відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні [12] порівнювалися результати від зрошування інфікованих операційних ран ніг супероксидованим розчином (Dermasyn®) і 50% розчином йод-повідонон. Були показані вірогідні переваги Dermasyn® за відсотком загоєння ран на шостому місяці і загальним часом загоєння, але методологічна якість дослідження була низькою, не враховувалися побічні ефекти йод-повідонон.

Таким чином, на користь антисептичних перев'язочних матеріалів та аплікацій зібрано мало доказів щодо їх ефективності у загоєнні діабетичних виразок стоп.

Резекція хронічної рани

До попереднього систематичного огляду [3] увійшли результати єдиного дослідження, в якому отримали користь від повного висічення нейропатичних

виразок підошви стопи [13]. При підготовці оновленого огляду [4] не було знайдено нових досліджень у цьому напрямку.

Гіпербарична оксигенація

До попереднього огляду [3] увійшли дані деяких досліджень про зменшення потреби в ампутаціях кінцівок у пацієнтів із хронічними діабетичними виразками стопи при застосуванні системної гіпербаричної оксигенації. Найбільш доказовим було подвійне сліпе рандомізоване контрольоване, але невелике дослідження [14] за участю пацієнтів із ЦД та захворюваннями периферичних артерій, що не підлягали реконструктивній хірургії. Оновлений огляд [4] містить дані ще трьох досліджень. В одному з них ретроспективно аналізували результати лікування 42 хворих з інфікованими діабетичними виразками стопи, яких включили у дві групи: із проведенням менше десяти (група 1) або більше десяти (група 2) сеансів гіпербаричної оксигенації [15]. Між групами спостерігалися вірогідні відмінності у частоті загоєння (76,1 % у групі 2 проти 33,3 % у групі 1) та зменшенні потреби в ампутаціях на користь більш інтенсивного лікування. Але оскільки дослідження було ретроспективним, не можна виключити впливу на результати інших неврахованих чинників.

У другому дослідженні в групі хворих, які отримували гіпербаричну оксигенацію додатково до стандартного лікування діабетичних виразок стопи, загоєння без потреби в хірургічному втручанні відбулося в 66 % випадків (33 з 50 хворих) на противагу нульовому відсотку у контрольній групі [16]. Але це дослідження було відкритим і низької методологічної якості. Відкритість інформації про призначене лікування могла обумовити вищу оперативну активність у контрольній групі.

Третє дослідження було подвійним сліпим рандомізованим і високої методологічної якості [17]. Гіпербаричну оксигенацію в основній групі проводили у спеціальній багатомісній палаті (барокамері) по 85 хв на день, 5 днів на тиждень, протягом 8 тижнів. На відміну від інших досліджень у контрольній групі імітували плацебовплив: хворим проводили аналогічні за тривалістю сеанси терапії в одній і тій же палаті і під постійним тиском (2,5 атм.), але звичайним повітрям без підвищеного вмісту кисню. В результаті частота загоєння виразок на 12-й місяць становила в основній групі 25/48 (52 %) проти 12/42 (27 %) у контрольній (p = 0,03). В основній групі не було виконано жодної ампутації, в контрольній — одна нижче від коліна і дві менші. Звертає на себе увагу те, що в основну групу включали пацієнтів або без захворювань периферичних артерій (з адекватною дистальною перфузією кінцівок), або визнаних непридатними для виконання ревазуляризаційних операцій, на відміну від попереднього дослідження [14], в яке включалися лише неоперабельні хворі з критичною ішемією нижніх кінцівок. Незважаючи на критику цього дослідження [18], його результати досить обнадійливі щодо можливостей застосування методу гіпербаричної оксигенації, але є потреба повторити подібне дослідження з більш гли-

боким аналізом економічної ефективності і виділити субпопуляції хворих, які могли б отримати найбільшу користь від такого лікування.

Компресійна або вакуум-терапія

До попереднього систематичного огляду [3] увійшли результати єдиного рандомізованого контрольованого дослідження, в якому отримали вірогідну користь від компресійної терапії при післяопераційних ранах. Також було знайдено три дослідження місцевого впливу на рани негативним тиском, в одному з яких показана ефективність цього методу на післяопераційні рани. При підготовці оновленого огляду [4] знайдено ще три дослідження компресійної терапії і три дослідження вакуум-терапії.

У невеликому ($n = 18$) відкритому дослідженні [19] вивчалася ефективність 10 сеансів вакуумно-компресійної терапії тривалістю по 1 год чотири рази на тиждень протягом трьох тижнів додатково до стандартних процедур (контроль глікемії, хірургічна обробка ран, системна антибіотикотерапія, щоденні перев'язки) щодо групи контролю, де застосовувалися лише стандартні підходи. Відмічалася вірогідне зменшення площі діабетичних виразок в основній групі ($p = 0,024$ щодо контрольної), але вірогідність результатів обмежена через недосконалість дизайну. Крім того, слід враховувати той факт, що у дослідження не включали пацієнтів із нейропатією і втратою больової чутливості стоп.

У когортному дослідженні [20] ретроспективно аналізували ефективність переривчастої пневматичної компресії ніг (два тригодинних сеанси на день) порівняно зі стандартним веденням післяопераційних (переважно) ран у пацієнтів, визнаних непридатними для виконання ревазуляризаційних операцій. Частка пацієнтів (32 із 48 (63 %)) хворіли на ЦД. Частота повного загоєння ран становила 14/24 (58 %) в основній і 4/24 (17 %) у контрольній групі ($p < 0,001$); було виконано відповідно 10 і 20 ампутацій нижче від коліна ($p < 0,001$). Але у дослідженні було чимало недоліків: результати не аналізувалися окремо для підгруп хворих на ЦД та без такого, з хронічними виразками стопи та післяопераційними ранами; хворим дозволялося відмінити сеанси пневмотерапії; не повідомлялося про загальну тривалість лікування.

У відкритому рандомізованому дослідженні [21] у пацієнтів із великими (3000 мм² — в основній та 2668 мм² — у контрольній групах) післяопераційними ранами стопи після ургентної розширеної резекції з приводу інфікованих діабетичних виразок проводилося лікування пневматичним масажем стоп (тиск повітря 100 кПа) сеансами по 15–20 хв, 5 днів на тиждень додатково до стандартних процедур. Масаж проводився на ділянках стоп та навколо ран, але не на ранових ложах. Відзначалося вірогідно швидше загоєння ран, що потребувало в середньому 58,1 дня в основній групі проти 82,7 дня в контрольній ($p = 0,001$), але дослідження було низької якості. Не повідомлялося про частоту загоєння ран, початкових даних щодо наявності нейропатії та артеріопатії; подано результати не всіх пацієнтів.

Оцінкою результатів лікування [22] показана ефективність вакуумної терапії щодо прискорення грануляції ран після трансметатарзальних ампутацій або ампутацій пальців стопи з приводу незагоєваних діабетичних виразок.

Інше дослідження вакуум-терапії було досить великим ($n = 342$) та методологічно коректним [23]. Включалися пацієнти з діабетичними виразками площею понад 2 см²; враховувалася тривалість виразок до включення в дослідження: у середньому 200 днів. Вакуум-терапія проводилася до загоєння виразок або протягом 16 тижнів додатково до стандартних процедур. У результаті повна епітелізація протягом 16 тижнів відбулася у 73 випадках із 169 (43,2 %) в основній групі і в 48 із 166 (28,9 %) — в контрольній ($p = 0,007$). Також відзначалося вірогідне зменшення площі виразок та менша частота ампутацій у пацієнтів, які отримували вакуум-терапію.

У когортному ретроспективному дослідженні [24] аналіз страхових звернень показав вірогідно меншу частоту ампутацій у пацієнтів, які отримували вакуум-терапію, порівняно з іншими методами лікування діабетичних виразок, але на результати могли вплинути інші невраховані фактори.

Таким чином, для визначення місця вакуум-терапії в рутинній практиці потрібні додаткові дослідження.

Засоби корекції біохімічних та клітинних процесів, пов'язаних із поганим загоєнням ран

До попереднього огляду [3] увійшли дані двох невеликих рандомізованих контрольованих досліджень, у яких була показана ефективність ліофілізованого колагену й ацелюлярного препарату з підслизової оболонки тонкої кишки свиней. Також до огляду включили декілька досліджень специфічних факторів росту і трансретіноєвої кислоти. Повідомлялося про позитивні результати великого дослідження тромбоцитарного фактору росту (бекаплерміну), хоча відомо також про велике дослідження з нейтральним результатом, що не було опубліковане. Єдине дослідження базового фактору росту фібробластів (bFGF) не продемонструвало його користі. У деяких ранніх роботах вказувалося на можливу ефективність епідермального фактору росту (EGF). Велике рандомізоване контрольоване дослідження перев'язочного матеріалу з відновленим колагеном (Promogran®), що, як передбачалося, здатний відновлювати баланс між матриксними металопротеїназами та їх тканинними інгібіторами, завершилося з нейтральним результатом. Метааналіз кількох високоякісних досліджень колонієстимулюючого фактору гранулоцитів (GCSF) виявив тенденцію до збереження кінцівок при його застосуванні у лікуванні інфікованих діабетичних виразок [25].

Пошук публікацій для оновленого огляду [4] не виявив нових досліджень GCSF, але були знайдені нові дослідження EGF, bFGF, ендотеліального фактору росту судин (VEGF), перев'язочного матеріалу з власти-

востями впливу на протеази, талактоферину, плівкового регенеративного матеріалу для стимуляції загоєння шкіри та препарату chrysalin (рузалатиду ацетат, ліганд місць зв'язування тромбіну).

У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні [26] вивчали ефективність аплікацій гелю рекомбінантного людського епідермального фактора росту (rhEGF) у загоєнні неішемічних діабетичних виразок, що виникли протягом останніх 2–3 тижнів. Хоча субаналіз у підгрупі пацієнтів із виразками площею понад 6 см² виявив вірогідні переваги rhEGF за відсотком загоєння, загалом результати дослідження були нейтральними.

Ще в одному подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні [27] за участю 149 хворих ін'єкції rhEGF в ділянки виразкування викликали вірогідно краще загоєння на другому тижні: 73,1 % грануляції при застосуванні дози 25 мкг і 70,8 % — при дозі 75 мкг проти 39,6 % у групі плацебо ($p = 0,00015$). Але на результати подальшого спостереження (повний курс терапії тривав 8 тижнів) вплинуло рішення етичного комітету, який наполіг на призначенні ін'єкцій rhEGF пацієнтам контрольної групи з третього тижня лікування. Тому для підтвердження ефективності rhEGF необхідні подальші дослідження.

У високоякісному подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні [28] за участю 150 хворих із неінфікованими діабетичними виразками площею менше 900 мм² застосування 0,01% розчину bFGF у формі спрею протягом восьми тижнів достовірно збільшувало відсоток пацієнтів, у яких площа виразок зменшилася більше ніж на 75 %, але цей результат був отриманий при включенні в статистичний аналіз лише пацієнтів, які виконали протокол дослідження (популяція PPT). Оскільки різниця втратила вірогідність при проведенні аналізу за наміром зробити втручання (популяція ITT), це дослідження скоріше підтвердило нейтральний результат попереднього [29]. До того ж при меншій дозі препарату (0,001% розчин) не продемонстровано клінічно видимого результату.

Ще одне дослідження високої методологічної якості [30] за участю 54 пацієнтів із критичною ішемією нижніх кінцівок, з яких 38 мали діабетичні виразки стопи, показало ефективність двократних (на 0 і 28-й дні) внутрішньом'язових ін'єкцій 200 мкг плазмід — носіїв гена rhVEGF165. У підгрупі пацієнтів із діабетичними виразками в результаті проведеного лікування спостерігалось зменшення площі виразок більше ніж на 60 % у 7 із 21 хворих (33 %) на протигагу нульовому відсотку у контрольній групі ($p = 0,01$).

У невеликому відкритому дослідженні [31] за участі 40 пацієнтів із неінфікованими діабетичними виразками вірогідні результати прискорення загоєння і збільшення відсотка загоєння продемонстровано у термін 6 тижнів при застосуванні перев'язочного матеріалу з властивостями впливу на протеази, але статистичний аналіз проводився лише в популяції PPT.

Інше дослідження [32] показало можливу користь від одночасного застосування протеаз-модифікуючого

перев'язочного матеріалу з аутологічним концентратом тромбоцитів порівняно з використанням кожного з цих методів поодиночі, але дані дослідження були наведені не повністю, тому його інтерпретація утруднена.

Єдине плацебо-контрольоване дослідження талактоферину — рекомбінантного аналога людського протеїну грудного молока лактоферину — у формі гелю не підтвердило його ефективності у загоєнні діабетичних виразок [33].

У невеликому відкритому дослідженні порівнювали ефективність аплікацій плівкового ацелюлярного матриксу для стимуляції регенерації шкіри (Graftjacket) та пов'язок із мінеральною олією [34]. Відзначається статистично вірогідна перевага регенеративного матеріалу в аспектах частоти загоєння і кінцевої площі виразок, але не наведені дані про початкові розміри виразок. Інше дослідження регенеративної плівки також було низькоякісним і порівнювало однократну аплікацію матеріалу в комбінації із застосуванням імпрегнованих сріблом пов'язок зі стандартним лікуванням виразок [35]. В основній групі на 12-й тиждень спостерігалось вірогідно більше випадків загоєння виразок, але дослідження було відкритим, до того ж невідомо, що саме спричинило лікувальний ефект в основній групі.

Місцеве застосування препарату chrysalin (ліганд сайтів зв'язування тромбіну) вивчалось у рамках подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження [36] за участю 60 пацієнтів, із яких 35 мали виразки нижніх кінцівок діабетичного генезу. Через недостатнє наведення даних про характеристики пацієнтів та лікувальні стратегії, а також високий відсоток вибування пацієнтів із дослідження зробити висновки не вдалося, але частота загоєння ран на 20-й тиждень спостереження не відрізнялася між групами застосування двох доз chrysalin і плацебо.

Подвійне сліпе контрольоване дослідження місцевих аплікацій водного екстракту трави *Tinaspora cordifolia*, що застосовувався як імуномодулятор у 50 пацієнтів із великими діабетичними виразками стопи, завершилося з нейтральним результатом [37].

Застосування клітин, у тому числі тромбоцитів і стовбурових клітин

До попереднього огляду [3] увійшли дані п'ятьох досліджень тромбоцитарних дериватів, але всі вони були низької методологічної якості, хоча отримані результати свідчать на користь можливого позитивного ефекту. Роботи з вивчення можливостей застосування стовбурових клітин зводилися до неконтрольованих і обсерваційних досліджень. Оновлений огляд [4] містить інформацію ще про три дослідження.

Головною причиною обмеженого впровадження в практику тромбоцитарних концентратів є висока вартість вирощування аутологічних тромбоцитів. Група дослідників вивчала можливості клінічного застосування тромбоцитарної маси зі зразків крові, узятих з банку і сумісних за системою антигенів ABO та резус-фактором.

У рандомізованому контрольованому дослідженні [38] брали участь 100 пацієнтів з діабетичними виразками ніг тривалістю в середньому 12 тижнів. В основній групі після хірургічної обробки застосовували дворазові аплікації (з перервою у 3–4 дні) тромбоцитів з фібриногеном і тромбіном, у контрольній групі — лише фібриноген із тромбіном. Відмінності між групами на 12-й тиждень спостереження були вірогідними: частота загоєння 41 з 52 (79 %) в основній групі проти 22 з 48 (46 %) у контрольній ($p < 0,05$). З такою ж вірогідністю відмічені переваги застосування тромбоцитів в аспектах швидкості загоєння і зменшення площі виразок. Разом із тим публікація не містить точних даних про критерії включення, а з огляду на те, що у 38 із 52 пацієнтів основної групи до початку лікування була уражена кісткова тканина, частота загоєння здається завищеною.

У ретроспективному дослідженні типу «випадок — контроль» [39] аналізували результати аlogenної трансплантації людських фібробластів 55 пацієнтам із неінфікованими діабетичними виразками без тяжкої артеріопатії. На восьмий тиждень частота загоєння в основній групі становила 83 % ($n = 37$) порівняно з 50 % ($n = 18$) в контрольній ($p < 0,05$). Також вірогідними були відмінності у часі загоєння. Але на результати могла вплинути упередженість при відборі хворих для проведення трансплантації.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні зі сліпою оцінкою результатів [40] аутологічна пересадка клітин жирової тканини із закриттям дефектів шкіри плівковою адгезивною пов'язкою тегадерм зумовила вірогідно вищу частоту загоєння і менший час загоєння неішемічних неінфікованих діабетичних виразок на восьмий тиждень спостереження.

Штучна шкіра та трансплантація шкіри

У систематичному огляді 2008 р. [3] робоча група IWGDF відзначила ефективність застосування культури фібробластів шкіри, а також подвійної культури фібробластів і кератиноцитів у загоєнні чистих нейропатичних виразок, хоча доказовість досліджень була дещо ослаблена варіабельністю частоти загоєння в групах плацебо. В єдиному рандомізованому контрольованому дослідженні застосовувалися лише кератиноцити, але даних щодо їх ефективності було недостатньо. В огляді 2012 р. [4] увійшли ще два дослідження заміщення шкірних дефектів культурами клітин та одне дослідження шкірних трансплантатів.

У добре спланованому багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні [41] вивчали вплив подвійної культури фібробластів і кератиноцитів (APLIGRAFTM) на швидкість та відсоток загоєння неінфікованих нейропатичних виразок стопи. В контрольній групі імітували плацебо марлевими пов'язками з поліамідом і фізіологічним розчином. Дослідження було передчасно зупинене спонсором через причини, не пов'язані з безпекою, коли із запланованих 120 було рандомізовано 72 хворих. В основній групі частота загоєння на 12-й тиж-

день становила 51,5 проти 26,3 % у контрольній групі ($p = 0,049$), але вірогідність результату сумнівна, оскільки дослідження не було завершено.

У відкритому дослідженні [42] за участі 12 пацієнтів вивчали ефективність перев'язочного матеріалу — носія кератиноцитів, але через недосконалість дизайну та малу вибірку висновки зробити неможливо.

У дослідженні типу «випадок — контроль» [43] результати загоєння діабетичних виразок стопи у 50 пацієнтів, яким пересаджена шкіра, були вірогідно кращими, ніж у групі контролю, де імітували плацебо марлевими пов'язками з парафіном. Але методологічна якість дослідження була визнана низькою; об'єктивність результатів сумнівна, оскільки пацієнтам дозволялося самим обирати метод лікування.

Електричні, електромагнітні впливи, лазеротерапія, ударні хвилі та ультразвук

У систематичному огляді 2008 року [3] розглядалися повідомлення про застосування електричної стимуляції, ультразвуку, нормотермічної терапії, магніто- та лазеротерапії, але доказів ефективності будь-якого з цих впливів знайдено не було. Огляд 2012 року [4] містить дані чотирьох досліджень фізичних методів.

У когортному дослідженні площа виразок вірогідно зменшувалася під впливом ритмічної електростимуляції країв виразки 30-хвилинними сеансами через день протягом одного місяця [44]. Це дослідження було низькоякісним, до того ж результати, отримані на 30-й та 45-й дні спостереження, не підтвердилися на 60-й день. В іншому невеликому відкритому дослідженні [45] оцінювали ефект електростимуляції з імітацією плацебо локальним прогріванням інфрачервоною лампою. Хоча на четвертий тиждень загоєння виразок було вірогідно кращим в основній групі, мала вибірка і недосконалість дизайну ставлять під сумнів отримані результати.

Два дослідження були присвячені ударно-хвильовій терапії. У перше відкритим способом рандомізували 30 пацієнтів для проведення трьох сеансів ударно-хвильової терапії по краях виразок або плацебо-імітуючого впливу [46]. Відмінностей у відсотках загоєння виразок на 20-й тиждень не було, хоча серед небагатьох пацієнтів із загоєними виразками час епітелізації був вірогідно меншим в основній групі — в середньому 60,8 дня проти 82,2 дня у контрольній ($p < 0,001$). Високий рівень вірогідності при малій вибірці хворих ($n = 30$) може свідчити про некоректну статистичну обробку. В іншому відкритому дослідженні ефекти ударно-хвильової терапії оцінювали порівняно з гіпербаричною оксигенацією, що призначалася у контрольній групі [47]. Для оцінки результатів була обрана незвична комбінована кінцева точка — повне загоєння або покращення більше ніж на 50 %. За цією кінцевою точкою відмінності були високовірогідними на користь ударно-хвильової терапії ($p = 0,001$), але фактично результати були мінімальними: повне загоєння в 11 із 36 хворих основної групи проти 8 із 36 у контрольній; покращання у 21 із

36 проти 18 із 36. Повторна статистична обробка даних цього дослідження, що були докладно наведені у публікації, ставить під сумнів отримані результати.

Інша системна терапія

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні [48] терапія низькомолекулярним гепарином беміпарином (3500 МО на день у перші 10 днів, потім 2500 МО на день до трьох місяців) вірогідно збільшувала відсоток хворих, у яких розміри неускладнених виразок стопи зменшилися більше ніж на 50 %, хоча за вторинною кінцевою точкою (повне загоєння на третій місяць) вірогідних відмінностей не було: 35,1 проти 33,3 % у групі плацебо.

Головною метою невеликого відкритого дослідження [49] було вивчення впливу інфузій ілопросту (простациклін) на функцію ендотелію у пацієнтів із тяжкою периферичною ішемією і виразками стопи III–IV ступеня за Wagner, але також повідомлялася кількість ампутацій, що довелося виконати протягом 30 днів. Ілопрост призначався з розрахунку 0,5–2 нг/кг/хв в інфузіях тривалістю 6 год протягом 10 днів. Відмінностей між основною та контрольною групами за кількістю ампутацій не було.

У рандомізованому контрольованому дослідженні [50] пацієнтам із некротичними та гангренозними виразками, які потребували ампутації пальців стопи, призначали китайський трав'яний збір або плацебо перорально. Фітопрепарат не впливав на обидві кінцеві точки: час грануляції виразок до можливої пересадки шкіри та частоту ампутацій протягом чотирьох тижнів.

В іншому дослідженні [51] 21 пацієнта з діабетичними виразками стоп рандомізували у три групи: 1) прийом трав'яного екстракту ANGI-PARS™ перорально двічі на день + стандартна обробка ран; 2) ANGI-PARS™ перорально двічі на день + місцеве застосування цього ж препарату у формі гелю + стандартна обробка ран; 3) тільки стандартна обробка ран.

На шостий тиждень спостерігалось вірогідне зменшення площі виразок щодо початкових даних у групах 1 і 2, але не в контрольній групі. Міжгрупові відмінності не підлягали статистичній обробці. Методологічна якість дослідження низька.

Внутрішньовенні інфузії цього ж препарату курсом 28 днів призначалися в іншому невеликому і недосконалomu дослідженні [52]. Високовірогідне зменшення площі виразок на четвертий тиждень щодо початкових даних спостерігали в основній групі на відміну від групи плацебо, але на результат могло вплинути те, що розміри виразок до лікування були вірогідно меншими в основній групі (479,9 мм² проти 766 мм²).

Обговорення

Результати лікування багатьох пацієнтів із діабетичними виразками стопи залишаються незадовільними, що змушує лікарів постійно випробовувати нові методи і засоби загоєння. Важливо, щоб вони були ретельно оцінені методами доказової медици-

ни, а ті методи, що не мають доказів ефективності, не застосовувалися на практиці. Висновки з оновленого систематичного огляду Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи 2012 р. [4] схожі на висновки 2008 р. [3]: за винятком гіпербаричної оксигенації та, можливо, вакуумної терапії у даний час зібрано мало доказів для того щоб рекомендувати застосування всіх інших розглянутих методів та засобів для загоєння виразок. Цей висновок кореспондується з результатами Кокранівського огляду [53] та систематичного огляду комітету з розробки клінічних настанов Національного інституту здоров'я і клінічного удосконалення Великої Британії [54].

При аналізі доказової бази у цій сфері зіткнулися з певними труднощами: кількість контрольованих досліджень була малою, більшість із них — низької методологічної якості. Градація методологічної якості досліджень у систематичних оглядах базується перш за все на оцінці дизайну, але важливе значення має не лише задекларований дизайн, а й якість самого процесу проведення дослідження. Патогенетична складність такої патології, як декомпенсований ЦД, часта наявність супутніх захворювань та факторів ризику (а значить, гетерогенність клінічного матеріалу), повільне реагування діабетичних виразок на будь-які лікувальні впливи зумовлюють проблеми з розробкою дизайну досліджень. Актуальним залишається питання вибору первинних критеріїв ефективності лікування (кінцевих точок). Найважливішими клінічними критеріями є факти загоєння виразок, терміни загоєння, уникнення ампутацій і виживання хворих, але все це не обов'язково може бути результатом застосування конкретного лікувального втручання. Певні види терапії або перев'язки можуть справляти стимулюючий вплив на процеси загоєння ран протягом лише невеликого проміжку часу порівняно з тривалим, багатотижневим періодом ведення хворих. Якщо втручання спрямоване лише на один із механізмів загоєння, можливо, що воно дійсно справляє свій вплив, але він може бути настільки непомітним, що його не встигають виявити й оцінити у терміни проведення дослідження. Антибіотикотерапія доцільна при лікуванні інфікованих виразок, але може не покращити загоєння через наявність інших критичних факторів, таких як виражена периферична гіпоперфузія.

З іншого боку, сурогатні кінцеві точки, такі як зміна вигляду ранового ложа, зменшення площі виразок, можуть краще відображати результат досліджуваного втручання, але не настільки важливі для клінічного прогнозу. Звертає на себе увагу те, що в багатьох дослідженнях, які включила до систематичних оглядів робоча група IWGDF, використовувалася класифікація ран за Wagner, що на сьогодні більшістю експертів у цій сфері визнана неточною і не рекомендується для використання. У майбутніх клінічних дослідженнях слід користуватися більш сучасними і точними методами оцінки діабетичних виразок стопи, такими як класифікація Техаського університету, PEDIS і SINBAD [55].

Список литературы

1. Bus S.A., Valk G.D., van Deursen R.W. et al. The effectiveness of footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in diabetes: a systematic review // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2008. — 24 (Suppl. 1). — S162-180.
2. Lipsky B.A. New developments in diagnosing and treating diabetic foot infections // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2008. — 24 (Suppl. 1). — S66-71.
3. Hinchliffe R.J., Valk G.D., Apelqvist J. et al. A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2008. — 24 (Suppl. 1). — S119-144.
4. Game F.L., Hinchliffe R.J., Apelqvist J., Armstrong D.G., Bakker K., Hartemann A., Löndahl M., Price P.E., Jeffcoate W.J. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2012. — 28 (Suppl. 1). — 119-141.
5. Paul A.G., Ahmad N.W., Ariff A.M., Saranum M., Naicker A.S., Osman Z. Maggot debridement therapy with *Lucilia cuprina*: a comparison with conventional debridement in diabetic foot ulcers // *Int. Wound. J.* — 2009. — 6. — 39-46.
6. Caputo W.J., Beggs D.J., DeFede J.L., Simm L., Dharma H. A prospective randomised controlled trial comparing hydrosurgery debridement with conventional surgical debridement in lower extremity ulcers // *Int. Wound. J.* — 2008. — 5. — 288-294.
7. Jeffcoate W.J., Price P.E., Phillips C.J. et al. Randomised controlled trial of the use of three dressing preparations in the management of chronic ulceration of the foot in diabetes // *Health Technol. Assess.* — 2009. — 13. — 1-86.
8. Jude E.B., Apelqvist J., Spraul M., Martini J. Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers // *Diabet. Med.* — 2007. — 24. — 280-288.
9. Jacobs A.M., Tomczak R. Evaluation of Bensal HP for the treatment of diabetic foot ulcers // *Adv. Skin. Wound Care.* — 2008. — 21. — 461-465.
10. Krause F.G., de Vries G., Meakin C., Kalia T.P., Younger A.S. Outcome of transmetatarsal amputations in diabetics using antibiotic beads // *Foot Ankle Int.* — 2009. — 30. — 486-493.
11. Shukrimi A., Sulaiman A.R., Halim A.Y., Azril A. A comparative study between honey and povidone iodine as dressing solution for Wagner type II diabetic foot ulcers // *Med. J. Malaysia.* — 2008. — 63. — 44-46.
12. Piaggese A., Goretti C., Mazzurco S. et al. A randomized controlled trial to examine the efficacy and safety of a new super-oxidized solution for the management of wide postsurgical lesions of the diabetic foot // *Int. J. Low. Extrem. Wounds.* — 2010. — 9. — 10-15.
13. Piaggese A., Schipani E., Campi F. et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial // *Diabet. Med.* — 1998. — 15. — 412-417.
14. Abidia A., Laden G., Kuhan G. et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised controlled trial // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2004. — 27. — 513-518.
15. Chen C.E., Ko J.Y., Fong C.Y., Juhn R.J. Treatment of diabetic foot infection with hyperbaric oxygen // *Int. J. Low. Wounds.* — 2010. — 9. — 10-15.
16. Duzgun A.P., Satir H.Z., Ozozan O., Saylam B., Kulah B., Coskun F. Effect of oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers // *J. Foot Ankl. Surg.* — 2008. — 47. — 515-519.
17. Löndahl M., Katzman P., Nilsson A., Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes // *Diabetes Care.* — 2010. — 33. — 998-1003.
18. Lipsky B.A., Berendt A.R. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot wounds: has hope hurdled hype? // *Diabetes Care.* — 2010. — 33. — 1143-1145.
19. Akbari A., Moodi H., Ghiasi F., Sagheb H.M., Rashidi H. Effects of vacuumcompression therapy on healing of diabetic foot ulcers: randomized controlled trial // *J. Rehabil. Res. Dev.* — 2007. — 44. — 631-636.
20. Kavros S.J., Konstantinos T.D., Turner N.S., et al. Improving limb salvage in critical ischaemia with intermittent pneumatic compression: a controlled study with 18 month follow-up // *J. Vasc. Surg.* — 2008. — 47. — 543-549.
21. Mars M., Desai Y., Gregory M.A. Compressed air massage hastens healing of the diabetic foot // *Diabetes. Technol. Ther.* — 2008. — 10. — 39-45.
22. Sepulveda G., Espindola M., Maureira A. et al. Negative-pressure wound therapy versus standard wound dressing in the treatment of diabetic foot amputation. A randomised controlled trial // *Cirurg. Espanola.* — 2009. — 86. — 171-177.
23. Blume P.A., Walters J., Payne W., Ayala J., Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuumassisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers // *Diabetes Care.* — 2008. — 31. — 631-636.
24. Frykberg R.G., Williams D.V. Negativepressure wound therapy and diabetic foot amputations // *J. Am. Podiatr. Assoc.* — 2007. — 97. — 351-359.
25. Cruciani M., Lipsky B.A., Mengoli C., de Lalla F. Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections // *Diabetes Care.* — 2005. — 28. — 454-460.
26. Viswanathan V., Pendsey S., Sekar N., Murthy G.S.R. A phase II study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human epidermal growth factor (REGEN-D™ 150) in healing diabetic foot ulcers // *Wounds.* — 2006. — 18. — 186-196.
27. Fernandez-Montequin J.I., Valenzuela-Silva C.M., Diaz O.G. et al. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebocontrolled, double-blind study // *Int. Wound. J.* — 2009. — 6. — 432-443.
28. Uchi H., Igarashi A., Urabe K. et al. Clinical efficacy of basic fibroblast growth factor (bFGF) for diabetic ulcer // *Eur. J. Dermatol.* — 2009. — 19. — 461-468.
29. Richard J.L., Parer-Richard C., Daures J.P. et al. Effect of fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Care.* — 1995. — 18. — 64-69.
30. Kusumanto Y.H., Van Weel V., Mulder N.H. et al. Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischaemia: a double-blind randomized trial // *Human Gene Her.* — 2006. — 17. — 683-691.
31. Lázaro-Martínez J.L., García-Morales E., Beneit-Montesinos J.V., Martínez-de-Jesús F.R., Aragón-Sánchez F.J. Randomized comparative trial of a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers // *Cirurg. Espanola.* — 2007. — 82. — 27-31.
32. Kakagia D.D., Kazakos K.J., Xarchas K.C. et al. Synergistic action of protease-modulating matrix and autologous growth factors in healing of diabetic foot ulcers. A prospective ran-

- domized trial // *J. Diabetes Complications*. — 2007. — 21. — 387-391.
33. Lyons T.E., Miller M.S., Serena T. et al. Talactoferrin alfa, a recombinant human lactoferrin promotes healing of diabetic neuropathic ulcers: a phase 1/2 clinical study // *Am. J. Surg.* — 2007. — 193. — 49-54.
34. Brigido S.A. The use of an acellular dermal regenerative matrix in the treatment of lower extremity wounds: a prospective 16-week pilot study // *Int. Wound J.* — 2006. — 3. — 161-167.
35. Reyzelman A., Crews R.T., Moore L. et al. Clinical effectiveness of an acellular dermal regenerative tissue matrix compared to standard wound management in healing diabetic foot ulcers: a prospective, randomised, multicentre study // *Int. Wound J.* — 2009. — 6. — 196-208.
36. Fife C., Mader J.T., Stone J. et al. Thrombin peptide Chrysalin stimulates healing of diabetic foot ulcers in a placebocontrolled phase I/II study // *Wound Repair. Regen.* — 2007. — 15. — 23-34.
37. Purandare H., Supe A. Immunomodulatory role of *Tinospora cordifolia* as an adjuvant in surgical treatment of diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled study // *Indian. J. Med. Sci.* — 2007. — 61. — 347-355.
38. Jeong S.-H., Han S.-K., Kim W.-K. Treatment of diabetic foot ulcers using a blood bank concentrate // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2010. — 125. — 944-952.
39. Seung-Kyu H., Hyon-Surk K., Woo-Kyung K. Efficacy and safety of fresh fibroblast allografts in the treatment of diabetic foot ulcers // *Dermatol. Surg.* — 2009. — 35. — 1342-1348.
40. Seung-Kyu H., Hong-Ryul K., Woo-Kyun K. The treatment of diabetic foot ulcers with uncultured, processed lipospi- rate cells: a pilot study // *Wound Rep. Reg.* — 2010. — 18. — 342-346.
41. Edmonds M. Apligraf in the treatment of neuropathic dia- betic foot ulcers // *Int. J. Low Extrem. Wounds.* — 2009. — 8. — 11-18.
42. Moustafa M., Bullock A.J., Creagh F.M. et al. Rando- mized, controlled, singleblind study on use of autologous kerati- nocytes on a transfer dressing to treat onhealing ulcers // *Regen. Med.* — 2007. — 2. — 887-902.
43. Mahmoud S.M., Mohamed A.A., Mahdi S.E., Ahmed M.E. Split-skin graft in the management of diabetic foot ulcers // *J. Wound Care.* — 2008. — 17. — 303-306.
44. Margara A., Boriani F., Obbialero F.D., Bocciotti M.A. Frequency rhythmic electrical modulation system in the treatment of diabetic ulcers // *Chirurgia.* — 2008. — 21. — 311-314.
45. Petrofsky J.S., Lawson D., Berk L., Suh H. Enhanced heal- ing of diabetic foot ulcers using local heat and electrical stimulation for 30 min three times a week // *J. Diabetes.* — 2010. — 2. — 41-46.
46. Moretti B., Notamicola A., Maggio G. et al. The manage- ment of neuropathic ulcers of the foot in diabetes shock wave thera- py // *BMC Musculoskelet Disord.* — 2009. — 10. — 54-61.
47. Wang C.J., Kuo Y.R., Wu R.W. et al. Extracorporeal shockwave treatment for chronic diabetic foot ulcers // *J. Surg. Res.* — 2009. — 152. — 96-103.
48. Rullan M., Cerdà L., Frontera G., Masmiquel L., Llobera J. Treatment of chronic diabetic foot ulcers with bemparin: a randomized, triple blind, placebo-controlled, clinical trial // *Dia- bet. Med.* — 2008. — 25. — 1090-1095.
49. Sert M., Soydas B., Aikimbaev T., Tetiker T. Effects of ilo- prost (a prostacyclin analogue) on the endothelial function and foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial disease // *Int. J. Diabetes Metab.* — 2008. — 16. — 7-11.
50. Leung P.C., Wong M.V., Wong W.C. Limb salvage in ex- tensive diabetic foot ulceration: an extended study using a herbal supplement // *Hnk. Kng. Med. J.* — 2008. — 14. — 29-33.
51. Bahrami A., Kamali K., Ali-Asgharzadeh A. et al. Clini- cal applications of oral form of ANGI PARSTM and in combina- tion with topical form as a new treatment for diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial // *DARU.* — 2008. — 16 (Suppl 1). — S41-48.
52. Larijani B., Heshmat R., Bahrami A. et al. Effects of intrave- nous Semelil (ANGIPARS™) on diabetic foot ulcers healing: a multi- center clinical trial // *DARU.* — 2008. — 16 (Suppl. 1). — S35-40.
53. Edwards J., Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers // *Cochrane Syst. Rev.* — 2010. — Issue 1, Art. No.: CD003556.
54. NICE clinical guidelines. Diabetic foot problems: inpatient management of diabetic foot problems. Prepublication check [http://www.nice.org.uk/nicemedia. live/11989/52429/52429.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11989/52429/52429.pdf) Accessed 6th February 2011.
55. Karthikesalingam A., Holt P.J., Moxey P., Jones K.G., Thompson M.M., Hinchliffe R.J. A systematic review of scoring systems for diabetic foot ulcers // *Diabet. Med.* — 2010. — 27. — 544-549.

Отримано 29.04.15 ■

Горобейко М.Б., Крушинская З.Г.
Украинский научно-практический центр эндокринной
хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей
МЗ Украины, г. Киев

СИСТЕМНЫЙ ОБЗОР ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Резюме. В работе сделан обзор различных методик местного лечения синдрома диабетической стопы. Проведен анализ работ, дизайн и методы которых отвечают критериям доказательной медицины. Отмечается, что большинство исследований имело низкие методологические качества. Существуют проблемы с четкой оценкой из-за разной степени компенсации сахарного диабета, сопутствующей патологии (то есть гетерогенности клинического материала), что связано с медленной реакцией язв на различные методики терапии, а также с определением конечных точек контроля и лечения.

Horobeiko M.B., Krushynska Z.H.
Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine
Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of
Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

SYSTEMATIC REVIEW OF THE EFFECTIVENESS OF TOPICAL TREATMENT FOR ULCERS IN DIABETIC FOOT SYNDROME FROM THE PERSPECTIVE OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

Summary. The paper presents an overview of different methods of topical treatment for diabetic foot syndrome. The analysis of publications, design and methods of which match the criteria of evidence-based medicine, has been carried out. It is noted that most of the studies were of poor methodological quality. There are problems with a clear assessment because of the different degree of compensation of diabetes mellitus, comorbidity (i.e. heterogeneity of clinical material) that is associated with the slow response of ulcers to the various methods of treatment, as well as with the definition of endpoints for control and treatment.