

**СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДУ«ІНСТИТУТ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ
ім. В.Т.ЗАЙЦЕВА НАМН УКРАЇНИ»
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

НІКОЛАЄНКО АНДРІЙ СЕРГІЙОВИЧ

УДК 616.147.3-002.44-07-08:616.379-008.64

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТРОФІЧНИХ
ВИРАЗОК НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ
ДРУГОГО ТИПУ**

22 – «Охорона здоров'я»

222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ А.С. НІКОЛАЄНКО

Науковий керівник: **Дужий Ігор Дмитрович** доктор медичних наук, професор.

Суми – 2021

АНОТАЦІЯ

Ніколаєнко А.С. Оптимізація діагностики та лікування трофічних виразок нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет другого типу. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» (22 – Охорона здоров'я). Сумський державний університет МОН України, Суми, 2021. ДУ«Інститут загальної та невідкладної хірургії ім.В.Т.Зайцева НАМН України» Харків, 2021.

Цукровий діабет (ЦД) на даний період має тенденцію до збільшення в усьому світі. Найбільш частим і одним із найтяжких ускладнень ЦД є синдром діабетичної стопи, привалюючими проявами якого є розвиток трофічних виразок нижніх кінцівок. В основі яких мають місце порушення кровопостачання та іннервації тканин. Перебіг захворювання у більшості випадків має негативно прогресуючий характер розвитку виразок. Лікування таких хворих звичайно досить тривале і далеко не завжди ефективне. З цією метою застосовують місцеві засоби на тлі лікування ЦД, ангіопротекторів та інших препаратів загального впливу. Проте, нерідко таке лікування закінчується різними рівнями ампутацій нижніх кінцівок. Останнє визначає актуальність даної проблеми. З огляду на перелічене, метою роботи було вивчення неогістогенезу та особливості патогенезу виразкових дефектів нижніх кінцівок і на підставі чого підвищення ефективності лікування виразкових ускладнень у хворих на ЦД.

В основу дисертації покладено аналіз результатів лікування 105 хворих на ЦД, ускладнений синдромом діабетичної стопи, у відділенні судинної хірургії та опіковому відділенні Сумської обласної клінічної лікарні в період 2014 – 2019 років. З метою оцінки ефективності проведеного лікування хворі були розподілені на дві групи. В основну групу входило 55 хворих, яким проводили обстеження і лікування за запропонованою нами методикою, в основі якої було місцеве введення аутогенної плазми збагаченої тромбоцитами (АПЗТ). Групу

порівняння склали 50 хворих, які лікувалися згідно міжнародним рекомендаціям, яка включала: санацію рани, корекція вуглеводного обміну, антибіотикотерапія, розвантаження стопи за допомогою ортопедичних устілок. У процесі виконання роботи використовувалися клінічні, інструментальні, променеві, гістохімічні, гістологічні, бактеріологічні та статистичні методи дослідження. Оцінка епідермізації, ангіогенезу та запальної інфільтрації виразкового дефекту в зоні виразки проводилася шляхом гістологічного дослідження біопсійного матеріалу до та після лікування АПЗТ. Враховуючи наявність значної концентрації факторів росту в АПЗТ нами проводилися імуногістохімічні дослідження рецепторів до VEGF, який є фактором росту ендотелію судин, CD 31, який є маркером існуючих та новоутворених судин, Podoplanin, який є маркером росту лімфатичних судин.

У процесі морфологічних досліджень, в основній групі на тлі використання АПЗТ виявлено суттєву різницю в регенерації виразкового дефекту, а саме зменшення змішано-клітинної запальної інфільтрації, більш швидше розростання грануляційної тканини та епітелізація дефекту порівняно із хворими групи порівняння.

При імуногістохімічному дослідженні в основній групі встановлено більш щільнішу васкуляризацію регенеруючої тканини (CD 31–позитивні клітини). Виявлено, що судинна мережа представлена капілярами, венулами та артеріолами, які розміщувались у грануляційній тканині та по її периметру. Кількість рецепторів до Podoplanin значно переважала у зразках, отриманих у хворих основної групи, що достовірно візуалізувало лімфатичні судини.

Стимулюючий ангіогенний потенціал АПЗТ підтверджений наявністю ендотеліальної експресії рецепторів до VEGF у складі регенеруючої тканини у хворих основної групи. VEGF-позитивною була й частина клітин стромального компоненту регенерату у цій групі. На відміну від осіб групи порівняння, у яких кількість рецепторів до VEGF було значно меншою.

Основними клінічними та лабораторними показниками, на які ми звертали увагу при вивченні загоєння виразки були: інтенсивність запального

процесу (перифокальний набряк, гіперемія, підвищення температури тіла) поява грануляційної тканини, початок епітелізації. У перші 2 тижні лікування відмічалось зменшення інтенсивності запального процесу та активація росту грануляційної тканини, що сприяло загоєнню виразкового дефекту. В основній групі спостерігали швидше загоєння трофічної виразки на відміну від хворих групи порівняння. Критеріями для виписки хворих з відділення були такі: очищення трофічної виразки від гнійно-фібринних нашарувань, зменшення ознак запального процесу (набряк, гіперемія, місцеве підвищення температури тканин), ріст грануляційної тканини та початок епітелізації. Враховуючи отримані результати досліджень потрібно вважати, що використання АПЗТ при лікуванні діабетичних виразок нижніх кінцівок це ефективний, простий та безпечний метод лікування. За рахунок наявності факторів росту відбувається пришвидшення темпів епітелізації трофічних виразок.

Одним із завдань дисертаційної роботи було вивчення протеолітичної системи на прикладі нейтрофільної еластази у хворих на ЦД II типу ускладнений трофічними виразками. Наслідком проведених досліджень було виявлено, що рівень нейтрофільної еластази суттєво вищий у хворих із трофічними виразками у порівнянні з практично здоровими особами, що свідчать про суттєву активацію протеолітичної системи у процесі виразкоутворення, що потрібно враховувати при проведенні терапії. Також, було порівняно показники рівня нейтрофільної еластази у хворих обох груп на 20 день лікування. Та було виявлено, що зменшення рівня нейтрофільної еластази у основній групі відбувалося значно швидше ніж у групі порівняння, що свідчить про вплив АПЗТ на відповідну ланку патогенезу виразкового дефекту.

Ключові слова: нейропатична виразка, цукровий діабет, аутогенна плазма, нейтрофільна еластаза, фактори росту, регенерація, неоангіогенез.

SUMMARY

Nikolaienko A.S. Optimization Of Diagnostics And Treatment Of Trophic Ulcers Of The Lower Extremities In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. – Qualification scientific work on the manuscript rights.

The thesis submitted for the Doctor of Philosophy degree (PhD) in the specialty 222 – Medicine (22 – Health Care). Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, 2021. V. T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine State Institution, Kharkiv, 2021.

An upward trend in diabetes mellitus (DM) is visible throughout this period across the globe. The most common and serious complications of DM is diabetic foot syndrome, whose prevailing manifestation is the development of venous leg ulcers, based on devascularization and tissue innervation. The disease course in most cases is characterized by the adversely progressive pattern of ulcer development. The treatment of such patients is usually long-term and always ineffective. For this purpose, local remedies, vasoprotective and other general drugs are used in the treatment of DM. However, such treatment often results in various levels of lower extremity amputation. The latter determines the relevance of this problem. In consideration of the foregoing, the goal of this scientific work is to study the neohistogenesis and peculiarity of the pathogenesis of ulcerous defects of the lower extremities, and whereby to increase the effectiveness of treatment of ulcerative complications in patients with DM.

The thesis is based on the analysis of the results of treatment of 105 patients with DM complicated by diabetic foot syndrome in the Department of Vascular Surgery and Burn Department of the Sumy Regional Clinical Hospital in the period 2014-2019. In order to assess the effectiveness of the treatment, the patients were divided into two groups. The main group included 55 patients, who were examined and treated according to our proposed method, which was based on the local administration of autologous platelet-rich plasma (aPRP). The experimental group

consisted of 50 patients, who were treated according to the international recommendations, which included: wound debridement, carbohydrate metabolism regulation, antibiotic treatment, reduction in excess stress and pressure on foot, using corrective insoles. The work was conducted with the use of the clinical, instrumental, radiation, histochemical, histological, bacteriological and statistical research methods. The evaluation of epidermization, angiogenesis, and the inflammatory infiltration of ulcerous defect in the ulcer area was performed by conducting the histological examination of biopsy material before and after the aPRP treatment. Given the availability of a significant concentration of growth factors in aPRP, we conducted the immunohistochemical study of VEGF (Vascular endothelial growth factor) receptors, CD31 as a marker of existing and newly formed vessels, podoplanin as a marker of lymphatic vessel growth.

The morphological studies revealed in the main group, when using aPRP, a significant difference in the regeneration of the ulcerous defect, namely, a decrease in mixed cell inflammatory infiltration, faster over-growth of granulation tissue and epithelialization of the defect, compared to the patients of the experimental group.

The immunohistochemical study revealed the denser vascularization of regenerating tissue (CD31-positive cells) in the main group. It was found that vasculature was represented by capillaries, venules and arterioles located in the granulation tissue and along its perimeter. The number of podoplanin receptors significantly prevailed in the samples obtained from the patients of the main group that reliably visualized lymphatic vessels.

The stimulating angiogenic potential of aPRP was confirmed by the availability of endothelial expression of VEGF receptors in regenerating tissue in the patients of the main group. Some of the cells of the stromal component of the graft in this group were also VEGF-positive, in contrast to the patients of the experimental group, whose number of VEGF receptors was significantly lower.

The main clinical and laboratory parameters that we paid attention to when examining ulcer healing were: the intensity of the inflammatory process (perifocal edema, hyperemia, fervescence), the appearance of granulation tissue, the

commencement of epithelialization. In the first 2 weeks, the treatment was characterized by a decrease in the intensity of the inflammatory process and activation of granulation tissue growth, which contributed to the healing of the ulcerous defect. In the main group, the faster healing of trophic ulcers was observed in contrast to the patients of the experimental group. The criteria for discharge of patients from the Department were as follows: the detersion of trophic ulcers from fibrino purulent layers, reduction in the signs of the inflammatory process (edema, hyperemia, local increase in tissue temperature), growth of granulation tissue and the beginning of epithelialization. Given the research results obtained, it should be assumed that the use of aPRP in the treatment of diabetic ulcers of the lower extremities is an effective, simple and safe method of treatment. The availability of growth factors accelerates the rate of epithelialization of trophic ulcers.

One of the objectives of the thesis was to study a proteoclastic system on the example of neutrophil elastase in the patients with type 2 diabetes mellitus complicated by trophic ulcers. As a result of the studies conducted, it was found that the level of neutrophil elastase was significantly higher in the patients with trophic ulcers, compared to apparently healthy individuals that indicated the significant activation of the proteoclastic system during the ulcer formation, which should be taken into account during therapy. Moreover, the level of neutrophil elastase in the patients of both groups was compared on the 20th day of the treatment. It was found that a decrease in the level of neutrophil elastase in the main group occurred much faster than in the experimental group, which indicated the effect of aPRP on the corresponding component of ulcerous defect pathogenesis.

Key words: neuropathic ulcer, diabetes mellitus, autogenous plasma, neutrophil elastase, growth factors, regeneration, neoangiogenesis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Duzhiy ID, Nikolaienko AS, Popadynets VP, Kravets OV, Hresko IY, Holubnichyi SO, et al. Reparative processes features in trophic ulcers caused by diabetes mellitus with the use of platelet-rich plasma. *Wiad Lek.* 2020;73(10):2150-5. (Здобувач брав участь у обстеженні та лікуванні хворих, систематизував отримані результати та підготував роботу до друку).

2. Duzhiy ID, Popadynets VM, Nikolaienko AS, Lyndin MS, Sikora VV. Hypertensive ulcer of lower extremity (Martorell's syndrome): clinical case with the treatment improvement. *Bangl J of Med Science.* 2017 Aprl; 16(2):325-8. (Дисертанту належить проведення літературного пошуку та узагальнення отриманих результатів. Підготовка праці до друку).

3. Nikolaienko AS. Proteolytic system condition as in the case of neutrophil elastase in patients with trophic ulcers on the background of diabetes mellitus. *EUMJ*, 2020;8(4):346-350 (Здобувач брав участь у обстеженні хворих, систематизував отримані результати та підготував роботу до друку).

4. Дужий ІД, Ніколаєнко АС, Попадинець ВМ. Аналіз деяких показників захворювань периферійних артерій у Сумській області. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень* 2017;5(3):891-6. (Автором проведено огляд джерел літератури та їх детальний аналіз, підготовлено статтю до друку).

5. Дужий ІД, Ніколаєнко АС, Попадинець ВМ, Медведєва ІМ. Стан протеолітичної системи на прикладі нейтрофільної еластази у хворих із трофічними виразками артеріального та венозного генезу. *Серце і судини.* 2017; 4:108–111. (Здобувачу належить набір матеріалу, систематизація та аналіз результатів, підготовка матеріалів до публікації).

6. Дужий ІД, Ніколаєнко АС, Попадинець ВМ. Особливості біоценозу трофічних виразок на тлі цукрового діабету. *Харківська хірургічна школа.* 2019;1(94):225-7. (Здобувачу належить набір матеріалу, систематизація та аналіз результатів, підготовка матеріалів до публікації).

7. Дужий ІД, Попадинець ВМ, Романюк ОВ, Ніколаєнко АС, Кравець ОВ, Сікора ВВ, Линдін МС. Морфологічні особливості репаративного процесу в зоні трофічних венозних виразок нижніх кінцівок за умов застосування аутоплазми, збагаченої тромбоцитами. *Klinichna khirurgiia*. 2018 December;85(12):42-5. DOI: 10.26779/2522-1396.2018.12.42. (Здобувач брав участь у обстеженні та лікуванні хворих, систематизував отримані результати та підготував роботу до друку).

8. Duzhyi ID, Nikolaienko AS, Yasnikovskiy OM. Long-term consequences of the use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of patients with diabetic ulcers, and medical and social adaptation of such patients. *EUMJ*, 2020;8(4):339-345. (Дисертант проводив аналіз та узагальнення результатів лікування, підготував працю до друку).

9. Попадинець ВМ, Ніколаєнко АС, Кравець ОВ, Лохоня ІВ. Оцінка якості життя хворих на трофічні виразки венозного генезу. *Серце і судини*. 2018;1:92-4. (Дисертант проводив аналіз та узагальнення результатів лікування, підготував працю до друку).

10. Дужий ІД, Кисляков ВП, Голубничий СО, Попадинець ВМ, Ніколаєнко АС. До проблеми лікування трофічних виразок нижніх кінцівок. *Харківська хірургічна школа*. 2017;1(82):96–9. (Дисертант брав участь у обстеженні тематичних хворих, провів систематизацію отриманих результатів та підготував роботу до друку).

11. Дужий ІД, Попадинець ВМ, Кравець ОВ, Ніколаєнко АС. Особливості лікування венозних трофічних виразок з урахуванням їх мікрофлори. *Одеський медичний журнал*. 2019;2(160):48-50. (Здобувачу належить проведення літературного пошуку за темою статті, статті до друку).

12. Дужий ІД, Ніколаєнко АС, Попадинець ВМ, Голубничий СО, винахідники; Сумський державний університет МОН України, патентовласник. Спосіб лікування трофічних виразок нижньої кінцівки на тлі цукрового діабету. Патент України на корисну модель № 02970. 2019 Сер 27 Бюл. № 16.

(Здобувачу належить розробка, патентний пошук, оформлення та подача заявки).

13. Дужий ІД, Попадинець ВМ, Ніколаєнко АС, винахідники; Сумський державний університет МОН України, патентовласник. Спосіб лікування гіпертонічної виразки нижньої кінцівки (martorell's syndrome). Патент України на корисну модель № 02831. 2017 Сер 28 Бюл. № 16. (Здобувачу належить розробка, патентний пошук, оформлення та подача заявки).

14. Попадинець ВМ, Ніколаєнко АС, Медведєва ІМ, Дегтяренко ЮВ. Нейтрофільна еластаза як показник стану протеолітичної системи у хворих з трофічними виразками різного генезу. В: Погорєлов МВ, редактор. Перспективи розвитку медичної науки і освіти: збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету. 2017 Лист 16–7; Суми. Суми : СумДу; 2017, с. 99–100. (Автором проведено дослідження, опрацьовано результати, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).

15. Дужий ІД, Ніколаєнко АС, Попадинець ВМ. Нові підходи до лікування трофічних виразок на тлі цукрового діабету. В: Усенко ОЮ, редактор. XXIV З'їзд хірургів України. Збірник наукових робіт. 2018 Верес; 26–28; Клін. Хірургія; 2018, с. 344–5. (Автором проведено дослідження, опрацьовано результати, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).

16. Duzhyi ID, Nikolaienko AS, Popadynets VM. Influence of the platelet-rich plasma on reparative processes in trophic ulcers, caused by diabetes mellitus. Topical issues of theoretical and clinical medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists. 2018 Oct 17–19; Sumy. Sumy State University; 2018, s. 38. (Автором проведено дослідження, опрацьовано результати, сформульовано висновки, підготовлено тези до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	13
ВСТУП.....	14
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.	
1.1 Епідеміологія цукрового діабету та його ускладнення в сучасному світі....	20
1.2 Синдром діабетичної стопи (визначення, особливості перебігу, класифікація).....	21
1.3 Особливості патогенезу та репаративних процесів трофічних виразок на тлі цукрового діабету.....	26
1.4 Сучасні підходи до діагностики хворих із трофічними виразками нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету.....	29
1.5 Методи лікування хворих з синдромом діабетичної стопи.....	33
1.6 Місце нейтрофільної еластази у патогенетичному ланцюгу синдрому діабетичної стопи.....	34
1.7 Місце аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами у сучасній медицині.....	35
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	
2.1 Характеристика об'єктів дослідження.....	40
2.2 Епідеміологія досліджених хворих.....	41
2.3 Загальноклінічні методи обстеження.....	44
2.4 Визначення стану протеолітичної системи крові (на прикладі нейтрофільної еластази).....	47
2.5 Променеві методи обстеження хворих.....	49
2.6 Інструментальні методи дослідження.....	50
2.7 Гістологічні дослідження тканин у зоні трофічних виразок.....	51
2.8 Імуногістохімічне дослідження виразок при синдромі діабетичної стопи...	52
2.9 Загальні методи лікування трофічних виразок.....	53
2.10 Методи лікування трофічних виразок у хворих основної групи із застосуванням аутоплазми, збагаченої тромбоцитами.....	54

2.11 Методи оцінки соціальної адаптації хворих.....	55
2.12 Методи статистичної обробки інформації.....	56

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

3.1 Загальноклінічні дослідження.....	57
3.2 Показники інтенсивності паління хворих у досліджених обох груп.....	63
3.3 Показники глікозильованого гемоглобіну.....	65
3.4 Вираженість діабетичної полінейропатії у хворих обох груп.....	67
3.5 Особливості біоценозу трофічних виразок.....	68
3.6 Клініко-біохімічні та інструментальні дослідження.....	71
3.7 Дослідження рівня нейтрофільної еластази сироватки крові досліджених обох груп	78
3.8 Гістологічне дослідження.....	79
3.9 Імуногістохімічні дослідження.....	85
3.10 Порівняльні результати лікування хворих обох груп.....	92
РОЗДІЛ 4. ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ВИКОРИСТАННЯ АПЗТ.	
4.1 Медико-соціальна адаптація.....	98
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.	
ВИСНОВКИ.....	111
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	113
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	114

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЦД-----	цукровий діабет
СДС-----	синдром діабетичної стопи
АПЗТ-----	аутологічна плазма, збагачена тромбоцитами
КПІ-----	кісточно-плечовий індекс
САТ-----	сistolічний артеріальний тиск
ЕЦМ-----	екстрацелюлярний матрикс
ММП-----	матриксна металопротеїназа
ППІ-----	пальце-плечовий індекс
НЕ-----	нейтрофільна еластаза
ОА-----	облітеруючий атеросклероз
ІГХ-----	імуногістохімія
ІК-----	індекс куріння
ІМТ-----	індекс маси тіла
НДР-----	нейропатичний дисфункціональний розрахунок
NPWT-----	negative pressure wound therapy
PEDIS-----	perfusion extent depth infection sensation
NDS-----	Neuropathic Disability Score
IWGDF-----	International working Group on the Diabetic Foot

ВСТУП

Актуальність теми.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з важливих медико-соціальних проблем сьогодення, яка торкається більшості економічно розвинених країн світу. Захворюваність на цю недугу постійно збільшується. За даними ВООЗ у 1980 році на ЦД хворіли 108 мільйонів дорослих у всьому світі, а у 2014 році 422 – мільйони [1]. За даними Міжнародної діабетичної федерації до 2035 року хворих на ЦД буде нараховуватись близько 592 мільйонів [2]. Захворювання небезпечне значною кількістю ускладнень, які поступово накопичуючись призводять до фатального наслідку. Одним із тяжких ускладнень поміж інших є синдром діабетичної стопи. Типовим його проявом є розвиток трофічних порушень, а згодом і виразок нижніх кінцівок. Поряд з іншими методами лікування даного ускладнення є хірургічне [6]. Оскільки хворі на ЦД мають значну кількість супутніх захворювань, застосування радикальних оперативних втручань у більшості випадків протипоказане. Консервативне лікування цих ускладнень базується на застосуванні препаратів місцевої дії та ангіопротекторів. Проте, ефективність такого лікування у більшості випадків незадовільна, та досить тривала. Порушення мікроциркуляції у нижніх кінцівках та наявність трофічних порушень за типом виразкової хвороби, що визначається інтегральним поняттям “діабетичної стопи”, значно знижує якість життя хворих, виокремлює їх із суспільного життя, що веде до суттєвих моральних, економічних та матеріальних витрат [6,7].

Застосування аутогенної плазми, збагаченої тромбоцитами (АПЗТ), яка містить різноманітні фактори росту, до яких відносять: тромбоцитарний фактор росту (PDGF), судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), трансформуючий фактор росту (TGF), тромбоцитарний фактор ангіогенезу (PDAF) та епідермальний фактор росту (EGF), та може стати перспективним напрямком у лікуванні таких ускладнень діабетичної стопи. За даними літератури фактори росту активують проліферацію клітин епідермісу та ендотеліоцитів,

стимулюють ангиогенез, синтез колагену та проліферацію фібробластів [89,90,91,92,93]. Концентрація факторів росту у АПЗТ значно підвищена і знайшла застосування у хірургії, стоматології, травматології, та косметології. АПЗТ при цьому застосовується з метою стимуляції регенерації тканин.

Актуальність проблеми

Патогенетичні ланцюги репаративних процесів при нейропатичних виразках на тлі лікування АПЗТ залишаються недостатньо вивченими [18]. Не існує запропонованої, оптимальної схеми лікування хворих на ЦД другого типу, ускладнений виразковою хворобою нижніх кінцівок. Не проведені порівняльні дослідження ефективності різних методів лікування хворих з виразковими дефектами нижніх кінцівок на тлі ЦД 2 типу. З огляду на перелічене актуальність питання щодо лікування нейропатичних виразок на тлі ЦД здається очевидною і вимагає від науковців розробки нових лікарських підходів з метою подолання цієї проблеми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у відповідності із науковою тематикою кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Медичного інституту Сумського державного університету і є частиною комплексної науково-дослідної роботи Медичного інституту Сумського державного університету «Вивчення стану здоров'я дитячого і дорослого населення Сумської області в умовах впливу соціальних, економічних, та екологічних факторів», державний реєстраційний № 0111U002098. Тема дисертації затверджена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол № 6 від 24.12.2020 року).

Мета дослідження.

Метою роботи було підвищення ефективності лікування хворих з нейропатичними виразками нижніх кінцівок на тлі ЦД 2 типу, що може попередити подальшу деструкцію глибоких тканин нижніх кінцівок, як наслідок їх ампутацію.

Завдання дослідження:

1. Уточнити вплив супутніх захворювань та інших чинників на розвиток нейропатичних виразок нижніх кінцівок на тлі ЦД 2 типу
2. Вивчити особливості протеолітичної системи на прикладі нейтрофільної еластази та коливання її показників при використанні аутогенної плазми збагаченої тромбоцитами (АПЗТ) у лікуванні хворих з нейропатичними виразками нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету 2 типу.
3. Уточнити характер морфологічних змін у зоні виразок нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет 2 типу.
4. Вивчити активність факторів росту (на прикладі фактора росту ендотелія судин – VEGF) та маркерів ангиогенезу (CD 31 і Podoplanine), у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений виразками нижніх кінцівок.
5. Вивчити безпосередню ефективність та віддалені результати застосування аутогенної плазми, збагаченої тромбоцитами (АПЗТ), у хворих на цукровий діабет 2 типу, ускладнений нейропатичними виразками нижніх кінцівок.

Об'єкт дослідження – нейропатична виразки діабетичного генезу.

Предмет дослідження – вплив аутогенної плазми, збагаченої тромбоцитами, на особливості репаративного процесу у хворих з нейропатичними виразками на тлі ЦД 2 типу.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, променеві, гістохімічні, гістологічні, бактеріологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

У процесі роботи уточнено вплив супутніх захворювань та деяких інших чинників на розвиток нейропатичних виразок нижніх кінцівок у хворих на ЦД 2 типу. Уточнено характер морфологічних змін у зоні виразкових дефектів у хворих на ЦД 2 типу.

Отримано подальший розвиток знань щодо змін складових протеолітичної системи (на прикладі нейтрофільної еластази) у хворих на ЦД 2 типу ускладнений нейропатичними виразками нейропатичного генезу.

Доповнено існуючі наукові знання відносно активності маркерів ангіогенезу та лімфангіогенезу у виразках нейропатичного генезу у хворих на ЦД 2 типу.

Вивчено можливості застосування АПЗТ у хворих з нейропатичними виразками на тлі ЦД 2 типу і доведена її ефективність на експресію рецепторів до факторів росту ендотелія (VEGF) та CD 31, Podoplanine, які являються маркерами ангіогенезу та лімфогенезу.

Практичне значення отриманих результатів.

Базуючись на отриманих даних щодо ролі протеолітичної системи та неогістогенезу у зоні виразок на тлі використання АПЗТ, нами розроблено методику лікування хворих на нейропатичні виразки на тлі ЦД 2 типу.

Порівняно результати традиційних методів лікування (за протоколами) і методики, запропонованої автором дисертаційного дослідження (Патент України на корисну модель № 02970. від 27.08.2019) у близький та віддалений санаційний період.

На підставі отриманих наукових даних щодо перебігу виразкового процесу нижніх кінцівок при синдромі діабетичної ступні та впливу на цей процес АПЗТ розроблена, апробована і втілена у життя методика лікування виразкових утворів нижніх кінцівок при синдромі діабетичної ступні. Результати досліджень впроваджено у клінічну практику опікового відділення та відділення судинної хірургії КНП СОР «Сумської обласної клінічної лікарні», хірургічному відділенні КУ«Сумської міської лікарні № 5», хірургічному відділенні № 2 ОКНП «Чернівецької лікарні швидкої медичної допомоги». Методика лікування діабетичної стопи втілена у програму занять та підготовки навчально-методичної літератури на кафедрі хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії медичного інституту СумДУ.

Особистий внесок здобувача.

Дисертант особисто виконав патентно-інформаційний пошук стосовно різних методів лікування хворих на ЦД, ускладнений розвитком виразкових порушень нижніх кінцівок за типом діабетичної стопи. Проаналізував дані літератури за вибраною темою дисертації, дослідив її актуальність, сумісно з науковим керівником визначив тему дисертаційної роботи, мету та завдання дослідження. Самостійно виконав комплекс діагностичних та лікувальних заходів, контролював лікувальний процес на всіх його етапах. Здійснив статистичне опрацювання та аналіз отриманих даних, сформулював висновки. З науковим керівником проведено обговорення висновків та практичних рекомендацій. У наукових публікаціях дисертант ґрунтовно висвітлив отримані в процесі виконання результати дисертаційної роботи.

Апробація матеріалів дисертації.

Основні результати дисертаційної роботи представлені на науково-практичних конференціях: Перспективи розвитку медичної науки і освіти: збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету (Суми, 2017); XXIV З'їзд хірургів України. Збірник наукових робіт (Київ, 2018); Topical issues of theoretical and clinical medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists (Суми, 2018). Дисертаційну роботу заслухано на засіданні кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Медичного інституту Сумського державного університету 03 листопада 2020 року.

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, зокрема 11 статей, з яких 8 – у наукових фахових виданнях України, 3 – статті які індексуються наукометричною базою Scopus, 3 тез у матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів, отримано 2 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена на 127 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналіз та обговорення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел (обсягом 14 сторінки). Робота містить 24 рисунків, 19 таблиць, список цитованої літератури із 122 найменувань (37 кирилицею і 85 латиницею).

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Епідеміологія цукрового діабету та його ускладнення в сучасному світі

Цукровий діабет (ЦД), а у повсякденному житті просто "діабет", це хронічне захворювання, що розвивається внаслідок порушення секреції підшлунковою залозою достатньої кількості інсуліну, та його ефективної дії в процесі засвоєння вуглеводів. Звичайно захворювання діагностується при виявленні підвищеного рівня глюкози крові [1]. За даними ВООЗ та Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF) численність хворих на ЦД у світі на 2019 рік становила 463 мільйонів осіб, у 2045 році дана цифра може зрости до 700 мільйонів осіб. Третину поміж них займають люди старші 65 років. У тому ж, 2019 році, на лікування цукрового діабету та його ускладнень у загальносвітовому масштабі було витрачено 760 млрд. доларів США [2]. За даними Центру медичної статистики МОЗ України станом на 1 січня 2016 року загальна кількість хворих на цукровий діабет в Україні становила 1 млн. 223 тис. 607 осіб. Майже 8,5 тисяч (8 424) поміж цих хворих були діти [3].

Відомі такі основні типи цукрового діабету: діабет 1 типу (інсулінозалежний), в основному буває наслідком деструкції β -клітин підшлункової залози. Цукровий діабет 2 типу (інсулінонезалежний), зумовлений переважною інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю, або з переважним дефектом секреції інсуліну з інсулінорезистентністю. Гестаційний цукровий діабет характеризується гіперглікемією під час вагітності [2]. Хворі на цукровий діабет мають підвищений ризик розвитку небезпечних для життя ускладнень і збільшують витрати на медичне обслуговування та знижують якість життя. За відсутності ефективного контролю і лікування всі типи цукрового діабету ведуть до деяких

тяжких ускладнень, наслідком яких є часті госпіталізації і рання смертність. Так, метаболічні порушення, які характерні для ЦД, призводять до генералізованого враження серцево-судинної системи, нирок, сітківки ока та нервової системи. З огляду на це ЦД буває причиною серцево-судинних захворювань (ССЗ), втрати зору, ниркової недостатності та враження судин, переважаючим чином нижніх кінцівок [4,5].

Одним із найтяжких місцевих ускладнень ЦД є синдром діабетичної стопи. Типовим проявом даного синдрому буває розвиток трофічних виразок нижніх кінцівок, що веде до зниження якості життя, втрати працездатності та значних фінансових витрат на лікування [6]. У процесі останнього значна питома вага належить хірургічному методу, який частіше застосовується для планового лікування і менш часто при ургентних ситуаціях. У 16-18% хворих на цукровий діабет розвиваються виразкові дефекти нижніх кінцівок. Розвиток гнійно-некротичних ускладнень на тлі виразок діабетичного генезу у 28 –75 % закінчуються виконанням різних видів ампутацій. Летальність поміж пацієнтів, які перенесли ампутацію в найближчі 5 років сягає 68%, що обґрунтовує актуальність даної проблеми [6,7].

1.2 Синдром діабетичної стопи (визначення, особливості перебігу, класифікація)

Згідно визначення ВООЗ синдром діабетичної стопи (СДС) – це інфікування, виразка і/або деструкція глибоких тканин стопи, пов'язана з неврологічними порушеннями і зниженням магістрального кровотоку в артеріях нижніх кінцівок різного ступеня тяжкості [8].

Наслідком метаболічних змін в організмі, які характерні для цукрового діабету розвивається ангіопатія судин, сенсомоторна і автономна нейропатія, які ведуть до порушень кровопостачання, чутливості та деформації стопи. Враховуючи зміни, що сприяють розвитку СДС, в клінічній практиці розрізняють такі його форми [9,10].

1. Нейропатичну, яка проявляється утворенням нейропатичної виразки з відсутністю больового синдрому та збереженням пульсації на периферійних артеріях, виникненням вогнищевих некрозів пальців, розвитком деформації суглобів – нейроостеоартропатії з утворенням патологічного суглоба Шарко.

2. Ішемічну форму СДС, яка характеризується вираженим больовим синдромом, атеросклеротичним враженням периферійних артерій нижніх кінцівок та розвитком гангрени.

3. Нейроішемічну форму СДС, що проявляється болем нижніх кінцівок у спокої, розвитком некрозу після локального, навіть не значного, стиснення і розвитком гангрени.

Обґрунтування патогенетичного лікування СДС важливе значення має систематизація виразкових дефектів з урахуванням усіх патогенетичних чинників типу ангіопатії, нейропатії, наявності інфекційного агента. У рутинній практиці для оцінки поширеності і глибини виразки на тлі цукрового діабету використовують класифікацію Вагнера (Wagner), за якою розрізняють шість класифікаційних ступенів синдрому:

0 ступінь – виразкові дефекти відсутні, але існують трофічні порушення за типом сухості шкіри, деформації пальців та інших кісткових та суглобових аномалій. Існує високий ризик розвитку трофічних виразок за рахунок деформації і підвищення плантарного тиску;

I ступінь – поверхневий виразковий дефект без ознак інфікування;

II ступінь – глибока, інфікована виразка з втягненням у процес сухожилків і фасцій, але без пошкодження кісткової тканини;

III ступінь – глибока виразка з втягненням у процес суглобів та кісткової тканини (гнійний артрит, флегмона, остеомієліт);

IV ступінь – обмежена гангрена (пальця чи відділу стопи);

V ступінь – гангрена всієї стопи.

Основним недоліком цієї класифікації є неврахування патогенетичних чинників і зосередження лише на глибині та поширеності патологічного процесу. На думку інших авторів класифікація має враховувати патогенетичні

ланки виразкового дефекту, наявність інфекційного ускладнення та оцінку динаміки загоєння.

Більш інформативною та практичною являється класифікація Техаського університету, яка включає як глибину ураження, так і наявність ішемії та інфекції (табл 1.1).

Таблиця 1.1

Класифікація діабетичних виразок Техаського університету

Стадія	Ступінь			
	Ступінь 0	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3
А – інфекція та ішемія відсутня	0A	1A	2A	3A
В – інфекція	0B	1B	2B	3B
С – ішемія	0C	1C	2C	3C
Д – інфекція та ішемія	0D	1D	2D	3D

Глибина виразки за даною класифікацією має 4 ступені, які позначаються літерою А : 0 – передвиразка без пошкодження епітелію; 1 – поверхнева виразка; 2 – виразка із залученням сухожилків або капсули суглоба; 3 – виразка, із залученням кісткової тканини, суглоба. Буквою В позначається наявність інфекції, буквою С наявність ішемії. Поєднання ішемії та інфекції позначається буквою Д [11].

У 2004 році запропонована і переглянута у 2011 році класифікація PEDIS. Р (perfusion) – зміни кровотоку нижньої кінцівки, Е (extent/size) – розмір дефекту тканин (виразки) стопи, D (depth / tissue loss) – глибину ураження анатомічних шарів стопи, І (infection) – ступінь вираженості інфекційного процесу, S (sensation) – порушення чутливості. Автори даної класифікації враховували не лише глибину ураження м'яких тканин, але й стан периферійного кровотоку, інервації та тяжкість інфекційного процесу.

Використання цієї класифікації надає детальну інформацію за стан ураженої ділянки лікарям різних спеціальностей, які займаються лікуванням хворих на СДС на різних етапах надання медичної допомоги (табл 1.2).

Таблиця 1.2

Класифікація діабетичних виразок PEDIS

Показники	1 ступінь	2 ступінь	3 ступінь	4 ступінь
Perfusion – стан кровотоку	Без ознак ішемії	Не критична ішемія	Критична ішемія	
Extent – розмір см ²	Розміри вимірюються в см ² після хірургічної обробки виразки.			
Depth tissue loss – глибина дефекту тканин	Поверхнева виразка	Глибока виразка. Із ураженням м'язів, сухожилків, фасції	Глибока виразка. Із ураженням суглобів та кісткової тканини.	
Infection – інфекція	Без ознак інфекції	Слабо виражені ознаки місцевого запалення	Помірно виражені ознаки (абсцес, остеомієліт)	Наявність ознак системного запалення
Sensation – чутливість	Чутливість збережена	Втрата тактильної, вібраційної чутливості		

За даною класифікацією перший показник, що характеризує СДС – перфузія нижніх кінцівок (Р). Показник оцінюють за такими критеріями: пальпаторне визначення пульсації на дорсальній артерії стопи або на задній великогомілковій артерії; кісточно-плечовий індекс (КПІ), який представляє собою відношення систолічного артеріального тиску (САТ) на гомілкових артеріях на рівні середньої третини гомілки до САТ на плечовій артерії.

Для першої стадії виразкових дефектів за даною класифікацією характерна відсутність клінічних проявів у комбінації із одним з критеріїв.

Другу стадію виразкових дефектів характеризують симптоми або ознаки захворювання периферійних артерій, але без критичної ішемії нижніх кінцівок.

Третій стадії виразкових дефектів відповідають ознаки критичної ішемії, а саме: КПП – 0.00-0.40, бліді та прохолодні шкірні покриви нижніх кінцівок з трофічними змінами, біль в спокої.

Наступний показник за класифікацією PEDIS – розмір виразкового дефекту (E), який оцінюють після проведення некректомії у межах здорових тканин. Межею виразки вважають ділянку здорової тканини, яка оточує дефект.

Глибину дефекту (D) також оцінюють після проведення первинної хірургічної обробки рани. Перша стадія – поверхнева виразка, яка вражає всі шари шкіри, але не пенетрує інші структури стопи. Друга стадія – глибока виразка, яка втягує у патологічний процес фасції, м'язи та сухожилки. Третя стадія – залучення у процес цих тканин стопи, у тому числі кісток та суглобів. У випадку, коли за візуальною оцінкою виразка не поширюється за межі шкіри, але є клінічні прояви інфекції глибших шарів (абсцес, остеомієліт), дефект розцінюють як глибоку виразку.

Поширення інфекційного процесу (I) оцінюють таким чином. До першої стадії відносять випадки при відсутності симптомів інфекційного процесу. До другої стадії – коли інфекційний процес поширюється тільки на шкіру і поверхневі шари підшкірної клітковини без залучення більш глибоких шарів і ознак генералізації процесу (еритема і целюліт навколо виразки не більше 2 см). Третя стадія виразкового дефекту характеризується відсутністю генералізації процесу, проте з його поширенням глибше поверхневої фасції. Виразковий дефект проявляється абсцесом м'яких тканин стопи, гангrenoю, залучення м'язів, сухожилків, кісток, суглобів. До четвертої стадії відносять трофічні дефекти при генералізації інфекційного процесу, що супроводжується лихоманкою, ознобом, тахікардією, гіпотонією, лейкоцитозом, порушенням свідомості, вираженою гіперглікемією, ацидозом, азотемією. [12,13].

Наявність порушень тактильної чутливості (S) визначають за допомогою монофіламента і камертона з частотою 128 Гц (вібраційна чутливість). Монофіламент представляє собою ручку до якої фіксована нейлонова нитка. Пристрій притискають перпендикулярно до шкіри стопи. Сила тиску повинна

бути такою щоб нейлонова нитка зігнулась. Для дослідження вібраційної чутливості слід ударити по камертону та помістити його на кісткові виступи. При показнику камертона менше 6, підтверджують діагноз сенсорної нейропатії [14].

Використовуючи дану класифікацію ми маємо змогу максимально оцінити ступінь пошкодження тканин стопи враховуючи інфекційний агент, наявність нейропатії та порушення кровопостачання. З огляду на це, дана класифікація найбільш підходить для оцінки виразкових дефектів на тлі цукрового діабету.

1.3 Особливості патогенезу та репаративних процесів трофічних виразок на тлі цукрового діабету

За умов “типового” розвитку трофічних порушень виразка стопи звичайно проходить три фази патогенезу: запалення, проліферації та загоєння рани (реорганізації та утворення рубця). Фаза запалення перебігає в перші 5 днів утворення виразок і складається з двох послідовних періодів: судинних змін та очищення рани від некротичних тканин [15]. Після дії травмуючого агента і безпосереднього пошкодження кровоносних і лімфатичних судин відбувається короткочасний спазм судин з наступною дилатацією мікроциркуляторного русла. Втягнення у запальну реакцію біогенних амінів (гістамін, серотонін, брадикінін), а також системи комплементу призводить до стійкого розширення судин з наступною підвищеною проникністю судинної стінки. Цей процес призводить до згущення крові, стимуляції адгезії та агрегації тромбоцитів. Внаслідок переліченого відбувається тромбування капілярів і венул. Останнє веде до зниження перфузії тканин та порушення їхньої оксигенації у ділянці рани. Слідом за цим розвивається ацидоз тканин, порушення білкового та вуглеводного обміну. При розпаді клітинних білків внаслідок протеолізу вивільняються іони К та Н, підвищується онкотичний тиск, що веде до гіпергідратації тканин і їхнього набряку, навколо ранового дефекту [16]. Вважається, що активну участь у фазі протеолізу приймають простагландини,

які вивільняються з пошкоджених клітинних мембран. Окрім вазодилатаційного ефекту біологічно активні речовини сприяють пірогенній реакції, а разом з брадикініном призводять до больового синдрому. Лейкоцити, інфільтруючи тканини навколо зони некрозу, формують запальний лейкоцитарний вал, що відмежовує її від оточуючих непошкоджених тканин [17].

У період очищення сформованої рани від некротичних тканин найбільш істотну роль відіграють формені елементи крові. Нейтрофільні лейкоцити фагоцитують мікроорганізми, некротичні маси, виділяючи в процесі дії медіатори запалення. Однією з основних функцій макрофагів є виділення протеолітичних ферментів та фагоцитоз “зруйнованих ” некротичних тканин. Лімфоцити сприяють імунній відповіді на дію патологічного фактора [15,18]. Фазу запалення змінює фаза проліферації, яка триває декілька днів. У цей період активізується міграція фагоцитів і продукція екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) , що ініціює процеси неоангіогенезу. Основними клітинами даної фази запалення є кератиноцити, фібробласти і ендотеліальні клітини. Протягом наступного, досить тривалого періоду, рана проходить фазу реорганізації та формування рубця [19].

При гострих ранах в кожен фазу запалення біологічні і клітинні процеси йдуть паралельно, що не характерно для хронічного процесу, яким є запалення при СДС. Відомо, що процес загоєння хронічних рани діабетичного генезу часто уповільнюється в одній із описаних фаз, у зв'язку з цим процес загоєння уповільнюється [20].

Хронічна гіперглікемія призводить до розвитку метаболічних змін в тканинах. Окислювальний стрес призводить до зростання кількості вільних радикалів крові, що веде до пошкодження нервової тканини. Кінцеві продукти глікозилювання, які відкладаються у базальній мембрані судин звужують їх просвіт, що призводить до ангіопатії. При цьому розвивається дефіцит оксиду азота, що призводить до зменшення можливості вазодилатації та ендотеліальної дисфункції. Деякі автори вважають, що при тривалому та погано

контрольованому цукровому діабеті, внаслідок розвитку пізніх мікросудинних та макросудинних ускладнень, зменшується експресія місцевих факторів росту, що гальмує заживлення цих ран, які, власне, на цьому етапі запалення вже є виразками [21,22,23,24]. Останнім часом науковцями почали проводитися дослідження ролі цитокінів та факторів росту у процесі регенерації трофічних виразок [25,26]. Проте єдиної думки щодо значення даних речовин у процесі репарації виразок немає. Автори наголошують на недостатній кількості досліджень, які дали б змогу зробити чіткі висновки [27]. Дані висновки підтверджують актуальність теми для проведення дослідження.

Гіперглікемія призводить до порушення імунної відповіді, що значно підвищує ризик вторинного інфікування. Глікозилювання білків змінює їхню функцію і структуру, що являється одним із факторів розвитку ангіопатії. Важливу роль у процесі загоєння ран-виразок грають макрофаги, які вважаються ключовими учасниками клітинної репарації та в процесі очищення ран і виробленні цитокінів та факторів росту [28]. Поміж останніх, важливу роль відіграє тромбоцитарний фактор росту (PDGF), судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), трансформуючий фактор росту (TGF), тромбоцитарний фактор ангіогенезу (PDGF) та епідермальний фактор росту (EGF) [29,30]. У експерименті показано, що значна концентрація глюкози інгібує проліферацію культури людських фібробластів, ендотеліальних клітин і кератиноцитів шкіри мишей. Фібробласти при цьому втрачають чутливість до стимуляції факторами росту. В умовах надлишку глюкози ендотеліальні клітини і макрофаги людини, так само як і ендотеліальні клітини судин шкіри бика, виробляють більшу кількість матриксних металопротеїназ (ММП) [31]. Встановлено, що при трофічних виразках відбувається дезорганізація процесів міграції і проліферації кератиноцитів та фібробластів, зменшення кількості нервових волокон епідермісу, уповільнення репарації кісткової тканини, порушення балансу між акумуляцією компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) і їх ремоделювання за допомогою матриксних металопротеїназ (ММП) [26]. Автори відмічають, що процес загоєння виразок на тлі цукрового діабету є

вкрай складним і не до кінця вивченим. Отже, патологічні процеси до яких веде хронічна гіперглікемія впливають на судинну та нервову систему, що проявляється діабетичною нейропатією, діабетичною ангіопатією, остеоартропатією та збільшенням ймовірності приєднання інфекції. На думку [32,33] розуміння механізмів репарації допоможе пошуку шляхів лікування цієї групи хворих.

1.4 Сучасні підходи до діагностики хворих із трофічними виразками нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету

Діагностика СДС розпочинається, за більшістю авторів, зі збору скарг і анамнезу [34]. Враховуючи те, що діабетична нейропатія відмічається майже у 90% випадків у хворих на СДС, значна частина авторів при зборі скарг, перш за все, приділяє увагу встановленню порушенню чутливості стоп (відчуття заніміння, повзання мурашок) [34,35]. Інші автори рекомендують надавати важливе значення симптомам порушення кровопостачання, оскільки даний вид трофічних змін часто закінчується ампутаціями [6,36].

При оцінці тяжкості ішемічного ушкодження кінцівок рутинними неінвазійними методами є вимірювання кісточкового і пальцевого тиску з оцінкою кісточно-плечового індексу (КПІ) і пальце-плечового індексу (ППІ) [37]. Застосування цих тестів відіграє важливу роль на етапі первинної діагностики захворювань периферійних артерій, але має ряд суттєвих обмежень, а саме: за даними ряду дослідників, вимірювання КПІ у хворих на ЦД у багатьох випадках мало інформативне у зв'язку з наявністю медіакальцинозу при якому показники бувають у межах норми [38].

В останнє десятиліття значний розвиток отримала розробка високотехнологічних медичних приладів, заснованих на застосуванні різних датчиків для зняття практично будь-якого біологічного сигналу з одночасною їхньою комп'ютерною обробкою, що дозволяє своєчасно виставити показання щодо тактики лікування даного хворого [39,40]. Одним із таких методів є транскутанна оксиметрія – неінвазійний високотехнологічний і досить простий у клінічному застосуванні метод, який дозволяє визначити ступінь порушення

тканинної оксигенації в певному відділі нижньої кінцівки. Метод дозволяє встановити рівень порушення на виражене порушення кровотоку і необхідність проведення реваскуляризації кінцівки чи застосування консервативного лікування для загоєння виразкового дефекту [41,42,43]. Проте, висока вартість даних приладів та відсутність їх у лікарнях не може бути доступною для хворих усіх регіонів.

Обов'язковою умовою у діагностиці та лікуванні діабетичних ангіопатій нижніх кінцівок стало широке використання візуалізаційних методів обстеження артеріального русла. До цих методів відноситься ультразвукова доплерографія (УЗД судин), яка є доступною для хворих у більшості регіонів та дає змогу клініцисту виявити патологічні зміни в судинах. Багатозрізова спіральна КТ та рентгенконтрастна ангіографія дають змогу більш детально дослідити особливості артеріального русла нижніх кінцівок при ЦД, що являється важливою умовою при підготовці хворих перед реконструктивним оперативним втручанням на артеріях [44].

1.5 Методи лікування хворих з синдромом діабетичної стопи

За останні роки дещо змінилися підходи до лікування хворих на ЦД із наявністю СДС [4]. Згідно з рекомендаціями міжнародної робочої групи по діабетичній стопі (IWGDF 2015) принципи лікування ран при цукровому діабеті включають:

1. Усунення надмірного тканинного тиску у ділянці ураження стопи.
2. Відновлення артеріального кровотоку.
3. Контроль інфекції.
4. Корекція вуглеводного обміну і супутніх захворювань.
5. Місцеве лікування ран, основою якого є:
 - Регулярний моніторинг стану рани.
 - Очищення рани, в тому числі за допомогою скальпеля.
 - Вибір перев'язувального матеріалу, що забезпечує контроль ексудації і вологого середовища в рані.

- Використання місцевої терапії негативним тиском (negative pressure wound therapy – NPWT).
- Застосування гіпербаричної оксигенації при довгонебезаживаючих ранових дефектах.

6. Навчання хворих правилам догляду за ногами.

7. Профілактика рецидивів.

Однією із основних реваскуляризуючих операцій являється підколінно-гомільково-стопне (ультрадистальне) аутовенозне шунтування. Особливість операції полягає в тому, що дистальний анастомоз формується на задній великогомільковій артерії або тильній артерії стопи. Малоомількову артерію не використовують для дистального анастомозу, враховуючи закінчення артерії вище гомільково-ступневого суглобу та слабкий розвиток колатералей на стопі [45,46]. Наголосимо, що виконання таких операцій можливе лише в закладах високоспеціалізованої медичної допомоги, а враховуючи дистальний тип враження судинного русла при цукровому діабеті, такі оперативні втручання рідко ведуть до задовільних результатів [47].

Найбільш популярними та ефективними методами відновлення кровотоку нижніх кінцівок стали ендоваскулярні методи лікування (балонна ангіопластика, стентування). Дані методи лікування дають можливість втручань на артеріях стопи та гомілки, але кальцифікація і, як наслідок, регідність стінок артерій часто перешкоджає виконанню адекватної ангіопластики. Враховуючи дифузне атеросклеротичне враження у поєднанні з вираженим медіакальцинозом судинної стінки, що характерне для хворих на ЦД, судинні та ендоваскулярні хірурги стикаються з серйозними проблемами при проведенні як ендоваскулярної реваскуляризації, так і дистального шунтування. У цих хворих ризик технічної невдачі і ускладнень після операції підвищений [44,48,49]. Наведене підкреслює необхідність розробляти більш щадні та ефективні методи лікування хворих такого типу з урахуванням специфіки ураження тканин. [50 51, 51].

Останніми роками запропонована ангіосомна модель кровопостачання та реваскуляризації стопи. За даною моделлю артерії гомілки кровопостачають 6 анатомічних зон (ангіосом) стопи. Кожен ангіосом з'єднується між собою колатеральними артеріями, що має ключову роль в компенсації кровотоку при оклюзіях артерій гомілки [52, 53]. За цієї теорії, пряма реваскуляризація веде до відновлення кровопостачання через артерію в ділянці виразкового дефекту, та є більш ефективною, у порівнянні з непрямом реваскуляризацією яка відновлює кровоток через колатералі [54,55].

Проте, незважаючи на кардинальні підходи до лікування виразкових дефектів, які мають місце при СДС, лікарі не отримують бажаного ефекту, особливо за існування у більшості таких хворих обтяжуючих факторів. а саме: віком, супутніми захворюваннями, особливостями біоценозу виразкових дефектів, без чого, на нашу думку, лікування хронічних незаживаючих ран не можливе [56].

При консервативному лікуванні та у процесі підготовки до оперативного лікування згідно з останніми міжнародними настановами чисті виразки потрібно регулярно промивати чистою водою або фізіологічним розчином, підтримувати тепле вологе середовище для покращення загоєння ран [57].

Хірургічна обробка рани включає в себе видалення некротизованих тканин, ділянок гіперкератозу, нашарувань фібрину, що дозволяє усунути ґрунт для розвитку інфекції [58, 59]. У клінічній практиці застосовують різні методи обробки ран: хірургічний [57], фізичний [60], хімічний [59,61]. Консультантами міжнародної асоціації діабетичної стопи не рекомендується використовувати антимікробні пов'язки, а також середники, які змінюють біологію рани (продукти біоінженерії, фактори росту) із метою поліпшення загоєння, оскільки дані методи недостатньо вивчені [39, 57]. Незважаючи на це, деякі автори підкреслюють позитивний вплив препаратів факторів росту на репаративні процеси при трофічних виразках[62,63,64]. Спеціалістами асоціації діабетичної стопи не рекомендується використовувати засоби фізичного впливу на рану (магнітотерпія, ультразвук, височастотний струм) та ванни для ніг,

оскільки вони викликають мацерацію шкіри. [57]. В той же час, існують автори які є прихильниками цих методик [60].

Перспективним методом лікування виразок на тлі цукрового діабету вважається метод вакуумного впливу [65,66,67]. При цьому застосовується терапія негативним тиском (negative pressure wound therapy (NPWT)). Даний метод місцевого лікування сприяє очищенню та стимуляції загоєння ран. Використовується методика як для первинного лікування хронічних виразок, так і при консервативній терапії, та при підготовці рани до аутодермопластики. До основних ефектів пролонгованої дії негативного тиску на виразку відносяться: забезпечення вологого середовища в рані, дренажування – видалення надлишкового ексудату, видалення бактеріальної біоплівки та запобігання її утворенню на поверхні виразки, стимуляція репаративних процесів, швидке зменшення локального інтерстиціального набряку тканин [39,60,65]. Проте ця терапія не може використовуватися в якості монотерапії за наявності ранової інфекції. Однак включення вакуумного впливу в комплексну терапію інфікованої рани з антибактеріальною терапією та використанням сучасного перев'язувального матеріалу цілком виправдане [68].

Важливим у лікуванні хворих на нейропатичні виразки стопи на тлі ЦД є забезпечення повного розвантаження ураженої кінцівки. Індивідуальна розвантажувальна пов'язка - Total Contact Cast – є найбільш ефективним методом для розвантаження ураженої зони стоп [69].

Останнім часом почали з'являтися роботи які направлені на виявлення біоценозу зони некрозу та травмованих ділянок [56,70]. Звертають увагу на цитологічний стан, ферментативний, наявність біологічно активних речовин, наявність рецепторів до останніх та до факторів росту [51,63]. На процеси регенерації тканин при синдромі діабетичної стопи впливають наявність полівалентного мікробного спектра збудників, що стимулюють утворення біоплівок, які знижують ефективність лікування [71]. Антибактеріальна терапія має ґрунтуватися на даних мікробіологічного дослідження, антибіотикограми, а також на клінічні ознаки у відповідь на емпіричну терапію. При

антибіотикотерапії перевага надається парентеральному введенню препаратів [72].

1.6 Місце нейтрофільної еластази у патогенетичному ланцюгу синдрому діабетичної стопи

В останнє десятиліття з'явилися роботи по вивченню протеолітичної системи при різних деструктивних процесах на прикладі ферменту нейтрофільної еластази (НЕ). НЕ відноситься до класу серинових протеїназ. [73,74,75]. Встановлено, що синтез НЕ відбувається на стадії росту гранулоцитів, а в кровоток поступають клітини з активними ферментами. Секрецію її здійснюють нейтрофіли після адгезії до ендотеліальних чи епітеліальних клітин, а також до елементів позаклітинного матриксу. [73]. Найбільша кількість НЕ визначається у нейтрофілах, незначні концентрації трапляється у моноцитах і Т-лімфоцитах, а також в ендотеліальних клітинах і гладком'язових клітинах судин. Відомо, що НЕ під час виділення з клітин після їх активації, бере участь в деградації матриксних білків – еластина, колагена, фібронектина, ламініна, протеогліканів. Роль перелічених білків у організмі розмаїта. Так, еластин представляє собою практично нерозчинний волокнистий білок позаклітинного матриксу. Це головний протеїн, що надає пружність волокнам судини і сприяє підтриманню еластичних властивостей різних тканин [76,77,78,79]. Окрім цього вважається, що НЕ виступає в організмі як регулятор запалення. При цьому в різних ситуаціях вона може виступати як прозапальний, так і як протизапальний агент. Крім того, встановлено, що НЕ руйнує ендотоксини ентеробактерій, наприклад, *E. coli*, зменшуючи їх патогенну дію [2,80]. У якості прозапального ефекту НЕ розглядається її здатність підсилювати запальні реакції. Описано індукуючий вплив НЕ на продукцію ІЛ-6, ІЛ-8, що являються представниками основних прозапальних цитокінів. Окрім цього НЕ може подавляти інтенсивність запальної реакції, приймає участь у протеолітичному руйнуванні багатьох розчинних протеїнів [76,81].

Вивчається зміна активності нейтрофільної еластази при різних патологічних станах. Значна частина цих робіт спрямована на дослідження фіброзного кістоzu, гострого респіраторного дистрес-синдрому [75], бронхоектазій, хронічних обструктивних захворювань легень [81], бульозної емфіземи, спонтанного пневмотораксу [82], туберкульозу легень і туберкульозу плеври (Дужий І.Д.) [83,84], артеріальної гіпертензії [76]. Маловивченим залишається питання стану протеолітичної системи у хворих на трофічні виразки [85].

1.7 Місце аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами у сучасній медицині

Останнім часом у якості субстрату, що насичений факторами росту, які активують репаративні процеси в тканинах, розглядається аутологічна плазма, збагачена тромбоцитами (АПЗТ). Така плазма представляє собою фракцію плазми з підвищеним вмістом в ній тромбоцитів, отриману з крові пацієнта. Отримують АПЗТ шляхом центрифугування венозної крові. Існують дані, за якими тромбоцити ініціюють загоєння рани шляхом вивільнення місцевих факторів росту. При діабетичній стопі перспективним напрямком у терапії виразкових уражень нижніх кінцівок може бути саме застосування факторів росту, АПЗТ, які містяться в α -гранулах тромбоцитів [86,87]. Історично відомо, що у 1905 році хірург Август Бір провів перший експеримент по використанню аутогемотерапії при лікуванні переломів, створюючи у тілі хворого штучні гематоми. Надалі неодноразово лікарі використовували аутогемотерапію для стимуляції захисних реакцій організму хворих при інфекційних захворюваннях, фурункульозі, хронічних запальних процесах [88].

Вважається, що α -гранул тромбоцитів містять фактори росту які, можна виділити. До таких факторів відносяться тромбоцитарний фактор росту (PDGF), тромбоцитарний епідермальний фактор росту (PDEGF), трансформуючий фактор росту (TGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF), тромбоцитарний фактор ангіогенезу (PDAF), епідермальний фактор росту (EGF). Встановлено, що тромбоцитарний фактор росту (PDGF) і епідермальний фактор росту (EGF)

являються провідними факторами, що впливають на міграцію фібробластів, проліферацію і синтез колагену [89,90,91,92,93]. Особливу зацікавленість у вивченні процесів загоєння діабетичних виразок викликає оцінка ролі фактора росту ендотелію судин (VEGF) відомо, що він стимулює ангіогенез і таким чином підвищує насичення тканин киснем (pO_2), що є одним із чинників нормального загоєння ран [94]. Зниження рівня фактора росту призводить до уповільнення процесу епітелізації [95]. Основними властивостями перелічених біологічно активних субстанцій являється активація проліферації клітин епідермісу та ендотеліоцитів, стимуляція ангіогенезу, синтез колагену та проліферація фібробластів. Вивільнення цих факторів ініціюється активацією тромбоцитів, які, у свою чергу, активуються речовинами-стимуляторами, такими як тромбін, хлорид кальцію та колаген [96,97]. Однак у роботі Н. Galkowska (2014) зафіксовано, що рівень експресії ендотелієм VEGF у хворих без діабету не відрізняється від хворих на ЦД. **Наведені результати підтверджують недостатнє висвітлення процесів регенерації трофічних виразок на тлі цукрового діабету** [18]. На відміну від справжніх мутагенів (канцерогени, іонізуюче випромінювання, недоокиснені радикали) фактори росту не впливають на спадковий хромосомний апарат клітин, їхня дія направлена на мембранні клітинні рецептори I і II типу, що сприяє прискоренню зростання і диференціювання здорових клітин попередників [88]. Доведено, що стимуляція регенеративних процесів тканин збагачено тромбоцитами плазми проявляється у випадках, коли концентрація тромбоцитів у ній досягає 1000000/мкл. За меншої концентрації стимулюючий ефект не проявляється. До цих пір не було доведено, що збільшення концентрації тромбоцитів понад 1.000.000 / мкл призводить до подальшої стимуляції регенерації.

З огляду на те, що плазму збагачену тромбоцитами, отримують з власної крові хворого, вона абсолютно безпечна з точки зору перенесення алергійних реакцій та інфекційних захворювань [98].

Враховуючи перелічене, знайшла АПЗТ подекуди застосування у травматології та спортивній медицині з метою оптимізації процесів репаративного osteo- і хондрогенезу. Застосування такої плазми поліпшило результати хірургічного лікування хворих з дефектами кісткової і хрящової тканин. Описують позитивний ефект внутрішньосуглобових ін'єкцій аутоплазми при порівнянні з традиційними методами лікування остеоартрозів великих суглобів [99,100,101,102]. Таке лікування дозволяло за короткий термін поліпшити функцію суглобів, зменшити больовий синдром, збільшити тривалість ремісії [103]. АПЗТ застосовують також у стоматології шляхом введення гелю в ділянку лунок видалених зубів та імплантаційній терапії. Виявлено, що в тих лунках, які заповнювалися АПЗТ у вигляді гелю, відзначалося покращення репарації кісткової тканини, скорочення терміну епітелізації. [104,105,106,107]. З метою омолодження шкіри та покращення регенеративної функції в лікуванні трофічних виразок плазму, збагачену тромбоцитами, використовують в косметології та хірургії [108,109,110,111].

Враховуючи універсальний механізм дії, даний метод може застосовуватися в різних галузях медицини. До переваг методики можна віднести її незначну вартість та безпечність проведення маніпуляції, враховуючи аутогенність плазми. Найбільш значущим стримуючим фактором для широкого втілення методики у повсякденну роботу лікарів є недостатня кількість досліджень, присвячених ефективності АПЗТ. Залишаються недостатньо вивченими шляхи репаративного процесу, не враховані особливості виразкового дефекту, його площа, особливості біоцинозу, наявність супутніх захворювань.

Резюме

Цукровий діабет характеризується хронічним перебігом, яке може призвести до різних тяжких ускладнень, що значно змінюють якість життя хворих і ведуть до частих госпіталізації і ранньої смертності. Одним із тяжких ускладнень ЦД є синдром діабетичної стопи. Типовим проявом останнього

буває розвиток трофічних виразок нижніх кінцівок, що веде до втрати працездатності, соціальної дезадаптації та значних фінансових витрат на лікування. Ускладнення такого типу розвиваються у 16-18% хворих на цукровий діабет. Якщо прийняти до відома, що у нашій державі кількість хворих на ЦД сягає понад 1200000 осіб, втрати з боку сімей і держави цілком зрозумілі. Оперативне втручання у таких хворих по відновленню кровопостачання нижніх кінцівок у більшості клінічних випадків протипоказані з огляду на наявність супутніх патологічних процесів. Наведене обґрунтовує актуальність та нагальну потребу у вивченні “актуально – консервативних” методик, та втілення їх у життя. Важливе значення при цьому має систематизація виразкових дефектів з урахуванням патогенетичних чинників, таких як ангіопатія, нейропатія, наявність інфекційного агента. Класифікація трофічних виразок при цукровому діабеті повинна враховувати наведені чинники, адже залежно від них має будуватися тактика і стратегія лікувального процесу. Найбільш зручною у клінічній практиці вважається класифікація PEDIS, яка дозволяє вже при першому знайомстві з хворим на ЦД, ускладнений СДС виробити тактику і розпочати активне лікування.

Враховуючи тривалість захворювання та неналежний контроль цукрового діабету, внаслідок розвитку мікро та макросудинних ускладнень, знижується експресія місцевих факторів росту, що знижує ефективність лікування. Останнім часом з метою змінити ситуацію у хворих на ЦД, ускладнений СДС, проводяться дослідження ролі цитокінів та факторів росту у процесі регенерації трофічних виразок при даному ускладненні. Проте єдиної думки щодо значення даних субстанцій у репарації виразкового дефекту досі немає. Діабетична мікро та макроангіопатія являється провідним фактором у формуванні синдрому діабетичної стопи. Останнім часом деяка кількість наукових робіт при СДС присвячена вивченню ферменту еластази, як регулятора запалення, яка у різних ситуаціях може виступати як прозапальний, чи протизапальний агент. Маловивченим залишається питання стану протеолітичної системи у хворих із трофічними виразками.

Згідно з останніми рекомендаціями міжнародної робочої групи з діабетичної стопи принципи лікування ран при цукровому діабеті включають усунення надмірного тиску в ділянці ураження стопи, відновлення артеріального кровотоку, контроль інфекції, корекцію вуглеводного обміну і супутніх захворювань. Місцеве лікування ран включає регулярний моніторинг стану рани, очищення рани, в тому числі за допомогою скальпеля, вибір перев'язувального матеріалу, що забезпечує контроль ексудації і рівень вологості рани, використання терапії негативним тиском (negative pressure wound therapy – NPWT) для лікування ран, застосування гіпербаричної оксигенації при довгонебезжизняючих ранових дефектах. Незважаючи на рекомендації, ефективність такого лікування недостатня.

Одним із методів покращення репаративних процесів тканин являється використання аутологічної, збагаченої тромбоцитами плазми. Цей метод знайшов застосування у травматології, стоматології, хірургії та косметології для стимуляції регенерації тканин. Тромбоцити ініціюють загоєння ран шляхом вивільнення місцевих факторів росту. При діабетичній стопі перспективним напрямком у терапії виразкових уражень нижніх кінцівок може бути застосування факторів росту, які містяться в α -гранулах тромбоцитів. Використання плазми, збагаченої тромбоцитами, у даний час знайшло застосування у косметології. До переваг методики можна віднести безпечне введення АПЗТ, враховуючи її аутогенність та незначну вартість. Доступність методу і його ефективність відкривають перспективи більш широкого застосування в лікуванні трофічних виразок на тлі цукрового діабету. Залишаються недостатньо вивченими шляхи репаративного процесу, не враховані особливості виразкового дефекту, його площа, тривалість існування, наявність супутніх захворювань. Вивченню цих питань і присвячене наше дисертаційне дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика об'єктів дослідження

У процесі виконання поставлених завдань нами було досліджено 105 хворих на ЦД 2 типу. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні судинної хірургії та опіковому відділенні Сумської обласної клінічної лікарні (СОКЛ) в період 2014 – 2019 років. Критеріями включення у дослідження була наявність у хворих цукрового діабету 2 типу, ускладненого синдромом діабетичної стопи (СДС), а саме – нейропатичною формою з виразкою. Підбір хворих ґрунтувався на класифікації PEDIS, яка була розроблена міжнародною робочою групою по діабетичній стопі (IWGDF) у 2004 році. Дана класифікація включала такі функціонально–анатомічні характеристики як perfusion, extent, depth, infection, sensatio. За цією класифікацією аббревіатура P (perfusion) означає стан кровотоку нижніх кінцівок, з огляду на це у дослідження включалися хворі без ознак ішемії тканин. Аббревіатура E (extent) означає розмір виразкового дефекту у см². Останній оцінюють після проведення некректомії у межах здорових тканин. У основну групу та у групу порівняння включалися хворі з трофічними виразками стопи площею від 5 до 10 см², та тривалістю виразкового дефекту понад 4 тижні. За аббревіатурою D (depth tissue loss) визначали глибину дефекту тканин. При цьому у дослідження включали хворих з ураженням м'яких тканин без пошкодження кісткової системи та суглобів. За аббревіатури I (infection) визначали наявність інфекційно–запального процесу. У дослідження включали хворих з помірно вираженими ознаками запалення та його поширення на шкіру і підшкірну клітковину без враження глибоких шарів та генералізації процесу. Аббревіатура S (sensatio) характеризує порушення чутливості. З огляду на це у дослідження були включені хворі з порушеннями чутливості у ділянці стоп.

Критеріями виключення хворих із дослідження була наявність тяжких супутніх захворювань онкологічного генезу, ішемічної хвороби серця в стадії

декомпенсації, наявність уражень кістково-суглобового апарату у ділянці виразки, ішемічна та змішана форма діабетичної стопи, наявність хронічних захворювань внутрішніх органів і систем у фазі загострення чи декомпенсації.

З метою оцінки ефективності проведеного лікування хворі були розподілені на дві групи. В основну групу входило 55 хворих, а у групу порівняння – 50. Усі хворі страждали на нейропатичні виразки на тлі цукрового діабету II типу. Хворим групи порівняння проводили лікування за стандартною схемою згідно з рекомендаціями міжнародної робочої групи по діабетичній стопі (IWGDF 2015) та протоколу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 року. Лікування хворих основної групи базувалося на наведених вище рекомендаціях, та корекцією місцевого лікування за запропонованою нами методикою з використанням аутогенної плазми збагаченої тромбоцитами [112]. Яке відрізнялося тим, що після очищення виразки виконували місцеві маніпуляції із застосуванням АПЗТ у ділянці виразки (Патент України на корисну модель № 02970. від 27.08.2019).

При визначенні площі виразкового дефекту використовувався метод Kundin. Довжину та ширину виразки вимірювали при цьому таким чином, щоб отримані величини були найбільшими та локалізувалися по перпендикулярним осям.

Розраховували площу виразки за формулою:

$$S = L \times W \times 0.785$$

де L – довжина виразки, W – ширина виразки, 0,785 – стала величина [113].

2.2 Епідеміологія досліджених хворих

Гендерний склад досліджених хворих був таким. У основній групі осіб чоловічої статі було 30 (54,5%), жіночої статі – 25 (45,4%). У групі порівняння осіб чоловічої статі було 27 (54%), осіб жіночої статі – 23 (46%) – ($p > 0,05$). Отже, за цим показником хворих були репрезентативні. Вік досліджених знаходився у межах 46 – 80 років, при середньому показнику складав $61,8 \pm 1,5$

років. Середній вік хворих основної групи та групи порівняння практично не відрізнявся, що дозволяє об'єктивно порівнювати отримані результати.

За віком та мешканням хворі обох досліджених груп мали такі характеристики. Хворих основної групи віком від 46 до 55 років, які проживали у місті було 9 (16,3%) осіб, мешканців сільської місцевості 4 (7,3%) особи (таблиця 2.1). У групі порівняння осіб віком від 46 до 55 років, які проживали у місті, було 4 (8%), а хворих, які проживали у сільській місцевості – 8 (16%) – (таблиця 2.2). Кількість міських хворих основної групи віком від 56 до 65 років було 11 (16%), а сільських хворих – 7 (12,7%) – ($p>0,05$). У групі порівняння осіб віком від 56 до 65 років, які проживали у місті, було 13 (26%), а хворих, які проживали у сільській місцевості, – 5 (10%) – ($p>0,05$). Хворих основної групи віком понад 66 років, які проживали у місті, було 15 (27,3%), а хворих, які проживали у сільській місцевості, – 9 (16,4%). У групі порівняння осіб віком понад 66 років, які проживали у місті, було 12 (24%), а хворих, які проживали у сільській місцевості, – 8 (16%).

Розподіл досліджених хворих за віком та мешканням представлений в таблицях 2.1 та 2.2.

Таким чином, у основній групі міських жителів віком від 46 до 55 років було дещо більше ніж сільських, різниця складала 9%, а у групі порівняння переважали сільські жителі – на 8%. В основній групі хворих, які проживали у місті віком від 56 до 65 років було більше ніж сільських на 7,3%, у групі порівняння хворих, які проживали в місті було більше на 16,0%. Поміж хворих віком понад 66 років у основній групі було більше міських жителів, ніж сільських, при різниці, яка складала 11%.

У групі порівняння кількісно також переважали жителі міст з різницею у 8%. Причиною більшої кількості хворих, які проживали у містах, на нашу думку, може бути краща організація медичної допомоги у містах і значно гірша у сільській місцевості, що і спонукає до неналежного ставлення сільського населення до свого здоров'я. Проте кількість осіб обох груп які проживали у

міській та сільській місцевості суттєво не відрізнялися, що робить досліджені групи репрезентативними та дає право порівнювати отримані результати.

Таблиця 2.1

Характеристика хворих за віком і мешканням у основній групі (n=55)

Вік у роках			Місце проживання				
	Місто		Село		Р місто і село	Усього	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%		Абс. к-ть	%
46-55 років	9	16.3	4	7.3	p>0,05	13	23.7
56-65 років	11	20	7	12.7	p>0,05	18	32.7
Старше 66 років	15	27.3	9	16.4	p>0,05	24	43.6
Р 46-55 і 56-65	p>0,05		p>0,05				
Р 46-55 і >66	p>0,05		p>0,05				
Р 56-65 і >66	p>0,05		p>0,05				
Усього	35	63.6	20	36.4		55	100

Таблиця 2.2

Характеристика хворих за віком і мешканням у групі порівняння (n=50)

Вік у роках			Місце проживання				
	Місто		Село		Р місто і село	Усього	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%		Абс. к-ть	%
46-55 років	4	8	8	16	p>0,05	12	24
56-65 років	13	26	5	10	p<0,05	18	36
Старше 66 років	12	24	8	16	p>0,05	20	40
Р 46-55 і 56-65	p<0,05		p>0,05				
Р 46-55 і >66	p<0,05		p>0,05				
Р 56-65 і >66	p>0,05		p>0,05				
Усього	29	58	21	42		50	100

З метою встановлення ризиків можливого розвитку трофічних порушень у досліджених хворих на ЦД 2 типу ми провели ряд антропометричних досліджень, а саме: вимірювання маси тіла та зросту хворих. На підставі отриманих даних обчислювали індекс маси тіла (ІМТ) досліджених. Розрахунок останнього проводили за формулою:

$$I = m / h^2$$

де m маса тіла хворих у кг., h – зріст у метрах, За одиницю виміру був – кг/м². Індекс маси тіла до 16 кг/м² – оцінювався як виражений дефіцит маси тіла; у межах 16 –18,5 кг/м² – як недостатня маса тіла; у межах 18,5–24,9 кг/м² – нормальна маса тіла; у межах 25–29,9 кг/м² – надлишкова маса тіла; у межах 30–34,9 кг/м² – ожиріння першого ступеня; у межах 35–39,9 кг/м² – ожиріння другого ступеня; при 40 кг/м² і більше – ожиріння третього ступеня.

При зборі анамнезу звертали увагу на тривалість та інтенсивність куріння, оскільки відомо, що вона сприяє розвитку більшості судинних захворювань різних органів і систем на мікроциркуляторному рівні, що й може вести до різноманітних трофічних порушень [114]. Проявами таких порушень можуть бути і зміни при синдромі діабетичної стопи. Інтенсивність куріння визначали шляхом розрахунку індексу куріння (ІК) за формулою:

$$IK = \frac{\text{кількість викурених цигарок за добу} \times \text{стаж куріння}}{20}$$

де ІК – індекс куріння (пачко-років); стаж куріння – тривалість куріння у роках; 20 – кількість цигарок у одній пачці.

2.3 Загальноклінічні методи обстеження

У процесі виконання роботи нами оцінювалися скарги хворих, анамнез та дані фізикального обстеження. При зборі скарг враховували наявність, характер і локалізацію больового синдрому, чинники, що зменшують біль, дальність безбольової хоби, уточнювали локалізацію: уся кінцівка, гомілка, стопа, пальці. Тривалість болю після навантаження. Інтенсивніт навантаження яке веде до

розвитку больового синдрому. Прискіпливо оцінювалися порушення чутливості у ділянці стоп, а саме: зниження тактильної та больової чутливості, наявність заніміння чи судом. Визначали давність та тривалість тих чи інших ознак, вплив на них медикаментозних засобів. Уточнювали лікувався хворий з приводу захворювань нижніх кінцівок чи ні. Визначали з приводу яких захворювань лікувався взагалі, які були безпосередні та віддалені наслідки лікування. Вивчали особливості лікування і відношення хворого до лікування, а саме: дотримання хворим дієти, режиму праці і відпочинку, своєчасності прийому спеціальних препаратів, санаторно-курортного лікування. Приділялася належна увага тривалості захворювання на ЦД. Уточнювали термін появи перших проявів ускладнення та особливості попереднього лікування.

При фізикальному обстеженні визначали конституцію хворого (астенік, нормостенік, гіперстенік). Детально вивчали стан органів грудної клітки, черевної порожнини. Визначали наявність відхилень при фізичному дослідженні серця і легень. Звертали увагу на наявність серцевих шумів, хрипів над легеньми. Вивчали стан артеріального системного тиску, частоту і характер пульсу. Обов'язково виконували електрокардіограму після чого хворих консультовали із терапевтом, а за потреби – з кардіологом.

Вивчалися показники функції зовнішнього дихання шляхом проведення спірографія на апараті «Spiritos-3000» та «Metatest-1». При цьому встановлювали типи порушень зовнішнього дихання та ступінь дихальної недостатності. Рестриктивний тип мав місце при ЖЄЛ $< 80\%$ належних величин; ОФВ $> 70\%$ належних величин; індексі Тіффно (відношення ОФВ₁: ЖЄЛ $\times 100$) $> 70\%$. Такий тип порушень зумовлений зменшенням об'єму функціонально спроможної паренхіми легень, що зумовлено стисненням легені ззовні за рахунок ексудату, трансудату, крові чи запавшої грудної стінки внаслідок травми або оперативного втручання. Обструктивний тип констатували при ЖЄЛ $> 80\%$ належних величин; ОФВ $< 70\%$ належних величин; індексі Тіффно $< 70\%$. Даний тип змін зумовлений порушенням

прохідності повітря бронхами за рахунок запального процесу в них чи спазму внаслідок порушення іннервації трахеобронхіального дерева.

При огляді і вивченні стану нижніх кінцівок звертали увагу на колір і температуру шкірних покривів, характер і симетричність овоłosіння, наявність трофічних змін (зміна кольору шкіри, наявність виразки, тріщин, подряпин, крайових некрозів, абсцесу). Приділяли увагу гіперкератозу, до якого відносили потовщення рогового шару епідермісу, кістковим деформаціям за типом нейроостеоартропатії Шарко, яка характеризується деструкцією одного або декількох суглобів стопи. Проводилося пальпаторне визначення пульсації магістральних артерій нижніх кінцівок, а саме: стегновій, підколінній, задній великогомілкової артерії і артерії тилу стопи.

У лабораторії КНП СОР Сумської обласної клінічної лікарні під керівництвом к.б.н Медведєвої І.М. виконувалися клінічні дослідження крові за типовими методиками (довідник "Медицинские лабораторные технологии" під редакцією А.І Карпіщенко, 1999р.). При цьому визначали рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів, еритроцитів та тромбоцитів за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора «ERBA Elite 3» з використанням реактивів «ERBA Lachema» (Чехія). Швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ) вимірювали приладом «ШОЕ-метр ПР-3». З метою встановлення рівня загальнозапального стану і реактивності організму вираховували лейкоцитарний індекс інтоксикації за Кальф-Каліфом:

$$\text{ЛІІ} = \frac{(4\text{М} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1)}{(\text{Л} + \text{М}) \times (\text{Е} + \text{Б} + 1)}$$

де М – мієлоцити, Ю – юні (метамієлоцити), П – палочкоядерні нейтрофіли, С – сегментоядерні нейтрофіли, Пл – плазматичні клітини, Л – лімфоцити, М – моноцити, Е – еозинофіли, Б – базофіли. В нормі ЛІІ становить $1,0 \pm 0,5$ [115]. В біохімічному аналізі крові визначали: загальний білок, загальний білірубін, АлАТ, АсАТ, креатинін, сечовину. При оцінці ризику ангіопатії при ЦД важливими є показник загального холестерину, який вимірювали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора «Roche /

Hitachi Cobas c 311» (Швейцарія) та використовували реактиви «Roche Diagnostics» (Німеччина). Обов'язковим було, дослідження коагулограми (протромбіновий індекс, фібриноген, активований частковий тромбoplastиновий час, тромбіновий час) за допомогою автоматичного оптичного коагулометра «STEELLEX M 200» з використанням відповідних реактивів «Steellex» (Китай), оскільки, показники цієї системи можуть змінюватися на тлі діабетичної ангіопатії та впливати на перебіг захворювання.

Визначали показники глюкози крові та глікозильованого гемоглобіну, які є важливими при оцінці вуглеводного стану організму. Рівень глікозильованого гемоглобіну вважається діагностичним критерієм ЦД та важливим показником ефективності терапії хворого. Згідно даних літератури [116] рівень глікозильованого гемоглобіну $< 7,0$ – показник компенсації при якому ризики розвитку ангіопатії мінімальні. Рівень $7,1-7,5$ – показник субкомпенсації, та $>7,5$ – декомпенсація. При значеннях глікозильованого гемоглобіну $7,1$ і $>7,5$ ризик розвитку ангіопатії значно зростає.

Показники глюкози досліджувалися за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Cobas c311, а рівень глікозильованого гемоглобіну визначався за допомогою автоматичного аналізатора Bio Rad D10.

Бактеріальне дослідження виразкового дефекту з визначенням чутливості до антибіотиків проводили у день госпіталізації хворих. З цією метою сухим тампоном забирали матеріал з поверхні виразки від центру до периферії. Чутливість до антибіотиків визначали автоматичним мікробіологічним аналізатором Vitek 2 Compact.

2.4 Визначення стану протеолітичної системи крові (на прикладі нейтрофільної еластази)

Нейтрофільна еластаза відіграє значну роль у запальних процесах та деструкції тканин незалежно від їх етіології. З огляду на це вивчення особливостей протеолізу при виразкових процесах нижніх кінцівок на прикладі нейтрофільної еластази і впливу її на перебіг хвороби є актуальною проблемою,

яка становить практичний і теоретичний інтерес. На підставі висновків, щодо ролі нейтрофільної еластази у процесах запалення і деструкції тканин, отриманих на кафедрі хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії медичного інституту СумДУ, та приймаючи до уваги дані літератури [117] ми вивчали рівень цього ферменту у всіх досліджених хворих. Дослідження крові на еластазу проводилося у лабораторії Сумської обласної клінічної лікарні. У процесі дослідження відбирали з ліктьової вени кров у пробірку у кількості 5 мл. Для отримання сироватки пробірку центрифугували при 1500 об/хв протягом 20 хвилин. Шляхом змішування 2,8 мл трисНСІ буферу та 0,15 мл 1,18 % розчину ВОС з 0,05 мл досліджуваної сироватки, розведеної 1:30, визначали активність еластази у термостатованій кюветі ($t = 30^{\circ}\text{C}$). На однопроменевому спектрофотометрі при довжині хвилі 347,5 нм. щохвилини протягом 4 хвилин після змішування інгредієнтів визначали зміну оптичної щільності проби. За такою ж методикою визначали оптичну щільність контрольної проби, де замість сироватки хворого брали 0,05 мл фізіологічного розчину. За лінійним ходом реакції вимірювали приріст щільності відносно контрольної проби.

Обирали максимальний рівень з-поміж 4 показників і проводили розрахунок рівня лейкоцитарної еластази за формулою:

$$\frac{\Delta \times 0,652 \times 30}{1 \times 0,05}$$

де Δ максимальний приріст оптичної щільності зразка за 1 хвилину; 0,652 – емпірично виведена константа; 30 – ступінь розведення досліджуваної сироватки; 1 – час, протягом якого вимірюють приріст оптичної щільності у хвилинах; 0,05 – кількість досліджуваної сироватки у мл. Активність лейкоцитарної еластази вимірювали у нмоль/хв $\times$ мл. У здорових людей контрольної групи середній рівень лейкоцитарної еластази дорівнював 75 нмоль/хв $\times$ мл [118].

2.5 Променеві методи обстеження хворих

Обов'язковим методом обстеження тематичних хворих вважали променеві дослідження. Традиційна рентгенографія використовувалася для дослідження кісток гомілок та стоп у двох проекціях за допомогою цифрової діагностичної рентгенівської системи GMM OPERA T90 Sharp (Італія). При цьому оцінювали наявність чи відсутність остеомієліту, остеолізу суглобових поверхонь, патологічних переломів.

Для виключення ішемічної форми синдрому діабетичної ступні та оцінки стану судинного русла усім хворим виконувалося ультразвукове дуплексне ангіосканування за допомогою апарату «ACUSON Sequoia 512» (Siemens Medical Solutions, USA) із датчиками 5 і 7–9 МГц та визначали кісточно-плечовий індекс (КПІ). Дослідження проводили у теплій кімнаті в положенні хворого на спині. При вимірюванні артеріального тиску на плечі використовували доплерівський датчик. Після цього вимірювали артеріальний тиск на нижніх кінцівках. Манжетку локалізували та роздували в зоні нижньої третини гомілки, а датчик встановлювали в ділянці задньої великогомілкової артерії у проекції медіальної кісточки або на тильній артерії ступні, що допомогло отримання чіткого доплерівського сигналу. При випусканні повітря із манжетки фіксували рівень систолічного артеріального тиску. При розрахуванні КПІ показник систолічного артеріального тиску у ділянці кісточки ділиться на показник систолічного тиску отриманий на плечі. В нормі КПІ коливається в межах 0,9–1,3. Збільшення даного показника свідчить за ригідність артерій, які погано піддаються компресії, що відмічається при медіасклерозі Менкеберга. Зменшення КПІ свідчить за наявність ішемії нижніх кінцівок.

Оцінку прохідності артерій оцінювали при продольному та поперечному скануванні з використанням двохмірного зображення у В-режимі кольорового дуплексного ангіосканування. Досліджувався стан судинної стінки (комплекс інтима-медіа), а саме: локалізація, протяжність, ступінь та характер стенозу чи оклюзії. З метою виявлення вираженості обструктивного процесу в артеріях

нижніх кінцівок проводили спектральний аналіз. За основу брали дані якісної та кількісної оцінки доплерографічної кривої, які характеризують кровоток у досліджуваних артеріях нижніх кінцівок.

2.6 Інструментальні методи дослідження

З метою діагностики діабетичної полінейропатії окрім переліченого вивчали рівень ураження периферійної нервової системи. Оцінку вираження симптомів діабетичної нейропатії проводили за допомогою шкали нейропатичного дисфункціонального розрахунку (НДР) – Neuropathic Disability Score (NDS) [Young M.J. 1986]. Шкала враховує результати дослідження колінного та ахілового рефлексів, а також температурної, больової, тактильної та вібраційної чутливості. Дослідження сухожилкових рефлексів виконували у стандартних положеннях хворого за допомогою неврологічного молоточка. Наявність порушень тактильної чутливості визначали за допомогою 10 г монофіламенту. При цьому останній притискали перпендикулярно до шкіри стопи у різних її відділах, з таким зусиллям щоб нейлонова нитка зігнулась. Оцінка результату проби відносно проста. Хворий відчуває тиск монофіламенту, або не відчуває, що і свідчить за порушення тактильної чутливості. Порушення вібраційної чутливості оцінювали за допомогою камертона 128 кГц. Ударяючи по камертону, помістивши його на кісткові виступи, ми оцінювали наявну вібраційну чутливість. На обох браншах камертона є клиноподібна шкала з поділками від 1 до 8. При ударі по камертону вібрація утворює оптичну ілюзію і подвоює зображення шкал. У процесі зменшення амплітуди вібрації роздвоєння поступово зникає. При проведенні дослідження лікар концентрує увагу на одній із двох бранш камертона. Хворий при цьому прикриває очі, а коли перестає відчувати вібрацію, повідомляє про це лікарю, який фіксує показники шкали. Рівень показників менше 6, підтверджує діагноз сенсорної нейропатії. Дослідження больової чутливості здійснювали за допомогою голки. Притискаючи останню до шкіри у різних точках стопи хворому ставили питання щодо наявності чи відсутності больових відчуттів [14]. При

інтерпритації результатів тактильної, больової, температурної чутливості присвоювалися бали залежно від рівня порушення: 0 балів—порушень немає, 1 бал – ділянка пальців, 2 бали – середина стопи, 3 бали – рівень кісточок, 4 бали – середина гомілки. Оцінки вібраційної чутливості характеризувалася так: 0 балів – порушень немає, 1 бал – є порушення вібраційної чутливості. Кількісна оцінка ахілових і колінних рефлексів здійснюється наступним чином: 0 балів – без патологічних змін, 1 бал – знижені рефлекси, 2 бали – відсутні рефлекси. Після оцінки інтенсивності порушень кожного з параметрів бали складали. Отриманий результат характеризував тяжкість неврологічних порушень. Сума результатів нейропатичного дисфункціонального розрахунку на рівні до 4 балів відповідає початковим неврологічним змінам (субклінічна стадія), при сумі 5-13 балів фіксують помірну нейропатію, 14-28 балів визначають виражену нейропатію.

2.7 Гістологічні дослідження тканин у зоні трофічних виразок

З метою гістологічного дослідження виразок хірургічним шляхом забирали їхній вміст (біоптат) до та після завершення лікування. Забір матеріалу проводили на межі здорової та виразкової тканини. Отриманий матеріал фіксували у 10 % забуферному нейтральному розчині формаліну протягом доби. За допомогою спиртів проводили дегідратацію матеріалу після чого його поміщали у парафін. Парафінові зрізи завтовшки 5×10^{-6} м, фарбували гематоксиліном та еозином [119]. У процесі світлооптичних морфологічних досліджень препаратів ми ставили перед собою завдання виявити різницю в регенерації виразкового дефекту, а саме: вивчити рівень епітелізації виразкового дефекту, дозрівання грануляційної тканини, зменшення запальної інфільтрації.

2.8 Імуногістохімічне дослідження виразок при синдромі діабетичної стопи

При проведенні імуногістохімічного (ІГХ) дослідження ми використовували специфічні антитіла з метою візуалізації клітинних компонентів у досліджуваних мікроскопічних препаратах.

Враховуючи значний вплив на темпи загоєння особливостей кровопостачання регенеруючої тканини та вивільнення VEGF, нами проведено імуногістохімічне (ІГХ) дослідження рецепторів до CD 31 (клон – 1A10, розведення 1:50), який є маркером існуючих та новоутворених судин; Podoplanine (клон – 4D5aE5E6, розведення 1:200), що є маркером лімфатичних судин та VEGF (polyclonal, розведення 1:200), який є фактором росту ендотелію судин. ІГХ реакція включала виготовлення зрізів тканин завтовшки 5×10^{-6} м, стандартну їх депарафінацію та зневоднення у ксилолі і спиртах у знижуючих концентраціях, термічне демаскування антигенів у водяній бані «ВБ-4» (97-98⁰С), візуалізацію реакцій антиген-антитіло з використанням системи детекції «UltraVision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen» («Thermo scientific», США), яка включала блокування ендогенної пероксидази перекисем водню, блокування неспецифічного фонового сигналу «Ultra V block», посилення реакції «Primary Antibody Amplifier Quanto» та фінальна візуалізація діамінобензидином з дозобарвленням ядер гематоксиліном Маєра.

Світлооптичне дослідження тканин виразкового дефекту проводилися за допомогою мікроскопа «Carl Zeiss Primo Star» з цифровою камерою «Zeiss AxioCam ERs 5s» та програмним забезпеченням «ZEN 2 (blue edition)». Інтенсивність експресії фактора росту ендотелію судин VEGF, що стимулює ангіогенез і таким чином підвищує насичення тканин киснем (pO₂), оцінювали напівкількісним методом, враховували кількість та інтенсивність структур за таким рівнем: 1 – слабо позитивна реакція, 2 – помірно позитивна реакція, 3 – сильно позитивна реакція.

За наявності рецепторів до CD 31 (маркер новоутворених судин) та Podoplanine (маркер лімфатичних судин) вважали, що такі фактори в організмі

досліджуваного хворого при ускладненні синдромом діабетичної стопи існують. Вони є показником інтенсивності рівня ангіогенезу, лімфангіогенезу та мікроваскулярної щільності, що являється індикатором позитивного ефекту дії АПЗТ. При цьому можуть бути два варіанти: дані фактори існували в організмі до лікування, або ці фактори з'явилися в організмі хворого в процесі лікування чи опісля такого. Отже, трофічні порушення і виразкові дефекти теоретично мають шанси до зворотного розвитку, на тлі відновлення ангіогенезу та лімфогенезу, тобто до активації процесу заживлення. І навпаки, за відсутності рецепторів факторів росту в організмі хворого можливості загоєння виразкових дефектів практично відсутні чи, принаймні, зведені до нуля.

2.9 Загальні методи лікування трофічних виразок

Лікування хворих групи порівняння (II група), у яку увійшло 50 досліджених, проводилося за стандартною схемою згідно з рекомендаціями міжнародної робочої групи по діабетичній стопі (IWGDF 2015) та протоколу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 року, яка включала санацію виразки шляхом її обробки антисептичними розчинами та виконання некректомії, забезпечення контролю ексудації та вологого середовища виразки, для покращення очищення виразкового дефекту. Одночасно проводили корекцію вуглеводного обміну (цукрознижуючі препарати), антибіотикотерапію шляхом призначення препаратів, до яких збережена чутливість виділеної із виразкового дефекту мікрофлори. У більшості випадків призначали цефалоспорини, фторхінолони та метронідазол. В усіх випадках проводили розвантаження стопи за допомогою ортопедичних устілок. Патогенетичне та симптоматичне лікування проводили згідно з клінічним перебігом запального процесу.

2.10 Методи лікування трофічних виразок у хворих основної групи із застосуванням аутоплазми, збагаченої тромбоцитами

Лікування хворих основної групи, в яку увійшло 55 осіб, у яких стандартний комплекс лікування за їхньою письмовою згодою був доповнений застосуванням АПЗТ. Венозну кров хворого забирали безпосередньо перед маніпуляцією в об'ємі 60 мл. АПЗТ отримували шляхом двохетапного центрифугування. На першому етапі час центрифугування складає 15 хвилин за режиму 1000 об/хв., після якого у пробірках виявляється трифракційний шар. Нижня частина останнього представлена еритроцитами, середня – лейкоцитарно-тромбоцитарною сумішшю, верхня – плазмою крові. Два верхні шари збирали шприцом в окремі вакуумні пробірки. На цьому етапі отримують суміш плазми з відносно низькою концентрацією тромбоцитів.

На другому етапі пробірки із сумішшю верхнього і середнього шарів центрифугують у режимі 1500 об/хв. протягом 10 хвилин. У центрифугаті утворюються 2 шари. Верхній шар, що має солом'яно-жовте забарвлення з незначним вмістом тромбоцитів видаляється. Нижній шар зі збагаченою тромбоцитарною плазмою, що має блідо-рожеве забарвлення залишається для використання. Нижній шар збирається в окремий стерильний шприц. Ця фракція містить максимальну кількість тромбоцитів і була застосована у лікувальному процесі. АПЗТ активували 10% розчином CaCl_2 з розрахунку 4 краплі на 1 мл. плазми [120].

У першу фазу раньового процесу виразку очищали від гнійно-некротичних нашарувань за допомогою некректомії та використання сорбуючих раньових пов'язок. В другу фазу раньового процесу (фаза репарації) використовували АПЗТ. У попередньо підготовлену виразку, активовану плазму підшкірно вводили по периметру нейропатичної виразки на відстані 10 мм від її межі по 0,2 мл у кількості 5-10 ін'єкцій. Ін'єкції проводили на 5, 10 та 20 добу лікування. Дану методику доповнювали місцевими аплікаціями АПЗТ, які виконувалися з інтервалом у 2 дні протягом 15 діб (Патент України на корисну модель № 02970. від 27.08.2019).

2.11 Методи оцінки соціальної адаптації хворих

При вивченні ефективності лікування був застосований адаптований нами опитувальник EuroQol EQ-5D-5L [121,122], який дає змогу оцінити якість життя хворих та медико-соціальну адаптацію. Опитувальник включав чотири пункти запитань та відповідно чотири пункти відповідей, залежно від ступеня вираженості скарг. Такими запитаннями були: рівень рухливості хворого, особливості догляду за собою, відношення до повсякденної діяльності, наявність тривоги (депресії).

Рухливість вивчали за такими ознаками: хворий не має проблем з пересуванням пішки; хворий має незначні скарги – комфортне пересування до 200 метрів; хворий має помірні скарги – комфортне пересування до 100 метрів; хворий має серйозні проблеми при пересуванні пішки; хворий не здатний пересуватися пішки. Враховуючи, що нами вивчалися нейропатичні виразки, більшість хворих не відчували больового синдрому, лише деякі з них відмічали гіперестезії в ділянці ступні. З огляду на це больовий синдром не враховували як показник соціальної адаптації.

Догляд за собою для хворого не створює проблем при самотійному митті та одяганні; створює незначні проблеми при самотійному митті чи одяганні, створює помірні проблем при самотійному митті та одяганні, створює серйозні проблеми за яких хворий лише частково може за собою доглядати, або не може за собою доглядати.

Відношення до повсякденної діяльності включає роботу, навчання, участь у справах сім'ї та дозвілля на такому рівні: відсутність проблем, незначні проблеми, помірні проблеми, серйозні проблеми та надзвичайно серйозні проблеми. Стан тривоги чи депресії кваліфікували так: хворий не відчуває тривоги чи депресії, хворий відчуває незначну тривогу, хворий відчуває помірну тривогу чи депресію, хворий відчуває інтенсивну депресію, хворий відчуває надзвичайно сильну депресію, загальну загальмованість мислення, постійну тривогу.

Окрім цього, за даним опитувальником визначали шкалу, яка характеризує загальний стан здоров'я хворих з позначками від 0 до 100. Показник на рівні 0 – відповідає найгіршому стану здоров'я, а 100 – відповідає найкращому стану здоров'я. Хворим пропонували самостійно відмітити у наведеній шкалі стан свого здоров'я. Опитування хворих обох груп проводилося через 12 – 15 місяців після виписки із стаціонару. Зворотній зв'язок у основній групі досліджених був позитивним від 47 хворих, а у групі порівняння – 45 хворих.

2.12 Методи статистичної обробки інформації

Одержані цифрові дані проведених досліджень обробляли на комп'ютері з використанням програмного забезпечення Graph Pad® 6.0 на базі операційної системи Windows 8.

Відповідно до критерію Колмогорова-Смірнова виконували перевірку гіпотези про нормальність розподілу. При детальному аналізі відмінностей між вибірками використовували параметричний t-критерій Стьюдента. Значення $p < 0,05$ (менше 5%) вважалося статистично значущим при порівнянні цифрових результатів всіх використаних методів. Для отримання даних достовірності відмінностей використовувалися критерії (χ^2) Пирсона і (F) Фішера, також post hoc tests з розрахунком критерія (q) Newman-Keuls tests.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Загальноклінічні дослідження

Під нашим спостереженням в обох групах було 105 хворих на ЦД 2 типу. В основній групі вивчено 55 хворих, у групі порівняння – 50 хворих.

Значна кількість досліджених була зареєстрована у осіб найбільш досвідченого і активного працездатного віку, а саме: в основній групі у межах 46-55 років було 9 (16,3%) осіб чоловічої статі, 4 (7,3%) – жіночої. У групі порівняння в зазначених межах було 8 (16%) осіб чоловічої статі та 4 (8%) особи жіночої статі. У віці 56-65 років в основній групі було 11 (20%) хворих чоловічої статі та 7 (12,7%) – жіночої. У групі порівняння поміж досліджених було 10 (20%) хворих чоловічої статі та 8 (16%) – жіночої. Загалом, у працездатному віці в основній групі знаходилася 31 (56,4%) особа, а у групі порівняння – 30 (60%) осіб, що підтверджує важливість удосконалення способів діагностики і лікування хворих на цю недугу, оскільки сприятиме соціальному благополуччю в індивідуальному та суспільному масштабах. Загалом у віці 66 років і більше в основній групі було 24 (43,6%) особи, у групі порівняння – 20 (40%) осіб. А саме: в основній групі 10 (18,2%) осіб чоловічої статі, і 14 (25,4%) – жіночої статі. У групі порівняння було 9 (18%) хворих чоловічої статі та 11 (22%) – жіночої статі. Із наведених цифр бачимо, що суттєвої різниці за віком та статтю поміж досліджених груп не було, що дає право порівнювати отримані результати у досліджених обох груп (таблиця 3.1).

Хворих, молодших 46 років, в обох групах не було. Всього осіб чоловічої статі в основній групі було 30 (54,5%), у групі порівняння – 27 (54%). Осіб жіночої статі – 25 (45,4%) і 23 (46%) відповідно. Дані цифри підтверджують репрезентативність досліджених груп.

Таблиця 3.1

Віковий та гендерний склад досліджених

Вік Хворих	Основна група (n=55)				Група порівняння (n=50)				р	р	Усього	
	чоловічої статі		жіночої статі		чоловічої статі		жіночої статі		чолові чої статі	жіночо ї статі	абс. к- ть	%
	абс. к- ть	%	абс. к- ть	%	абс. к- ть	%	абс. к- ть	%				
46-55 років	9	16,3	4	7,3	8	16,0	4	8,0	p>0,05	p>0,05	26	24,8
56-65 років	11	20,0	7	12,7	10	20,0	8	16,0	p>0,05	p>0,05	36	34,3
Старше 66 років	10	18,2	14	25,4	9	18,0	11	22,0	p>0,05	p>0,05	43	40,9
р вік 46-55 і 56-65	p>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05					
р вік 46-55 і >66 років	p>0,05		p<0,01		p>0,05		p<0,05					
р вік 56-65 і >66 років	p>0,05		p<0,05		p>0,05		p>0,05					
Усього	30	54,5	25	45,4	27	54,0	23	46,0	p>0,05	p>0,05	105	100

Оскільки тривалість захворювання має суттєве значення у розвитку ускладнень і особливостях лікування захворювання ми її представили у таблиці 3.2.

До 10 років на цукровий діабет хворіли 3 (5,5%) досліджених основної групи і 4 (8%) – групи порівняння. Загалом же в обох групах такий термін перебігу цукрового діабету зафіксовано у 7 (6,6%) досліджених.

Найбільш часто у наших хворих тривалість діабету була у межах 11-20 років. А саме: поміж хворих основної групи вона встановлена у 34 (61,8%) осіб, а поміж хворих групи порівняння – у 30 (60%). Отже, вплив різноманітних обмінних порушень в організмі хворих обох груп практично мав однакові наслідки, що робить обидві групи досліджених репрезентативними. Разом з тим цей термін перебігу захворювання, з огляду на значну кількість трофічних

порушень у зоні нижніх кінцівок, можна вважати “терміном ризику” щодо розвитку виразкових ускладнень нижніх кінцівок. З іншого боку даний термін демонструє скільки робочих днів “вирвано” із якісного і суспільного життя досліджених з метою лікування – 61%.

Таблиця 3.2

Розподіл досліджених обох груп за тривалістю ЦД

Тривалість захворювання	Основна група (n=55)		Група порівняння (n=50)		Р основна і група порівняння	Усього (n=105)	
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%		абс. к-ть	%
До 10 років	3	5,5	4	8	$p>0,05$	7	6,6
11-20 років	34	61,8	30	60	$p>0,05$	64	61
Більше 20 років	18	32,7	16	32	$p>0,05$	34	32,4
Р <10 і 11-20	$p<0,001$		$p<0,001$				
Р <10 і >20	$p<0,001$		$p<0,01$				
Р 11-20 і >20	$p<0,01$		$p<0,01$				
Усього	55	100	50	100		105	100

При перебігу цукрового діабету понад 20 років частота ускладнень у досліджених обох груп була значно меншою: 18 (32,7%) та 16 (32,0%) відповідно. Бачимо, що кількість хворих у цей термін з ускладненнями була

меншою ніж у попередній термін, проте і цей період потрібно вважати ризиковим для розвитку ускладнень, вивченню якого присвячена дана робота. За наведеною таблицею ми можемо зробити висновки, що більшість хворих обох груп хворіли на цукровий діабет даного типу більше 10 років, що і є, на нашу думку, одним із основних ризиків, розвитку трофічних виразок нижніх кінцівок (93,4 %)

Розподіл досліджених хворих за показниками індексу маси тіла представлений у таблиці 3.3. Нормальний показник ІМТ у осіб основної групи мав місце у 13 (23,6%) досліджених та у 11 (22%) хворих групи порівняння ($p>0,05$), що підкреслює презентабельність вивчених груп хворих.

Таблиця 3.3

Показники індексу маси тіла хворих основної групи і групи порівняння

Індекс маси тіла у кг/м ²	Основна група (n=55)		Група порівняння (n=50)		Р основна і група порівняння	Усього	
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%		абс. к-ть	%
18,5–24,9 – нормальний	13	23,6	11	22,0	$p>0,05$	24	22,9
25–29,9 – надлишкова маса тіла	20	36,4	21	42,0	$p>0,05$	41	39,0
30–34,9 – ожиріння першого ступеня	14	25,4	13	26,0	$p>0,05$	27	25,7
35–39,9 – ожиріння другого ступеня	6	11,0	4	8,0	$p>0,05$	10	9,5
40 і більше – ожиріння третього ступеня	2	3,6	1	2,0	$p>0,05$	3	2,9
Усього	55	100	50	100		105	100

Надлишкова маса тіла спостерігалася у 20 (36,4%) осіб основної групи та у 21 (42%) хворого групи порівняння ($p>0,05$). Ожиріння першого ступеня зафіксоване у 14 (25,4%) хворих основної групи та у 13 (26,0%) хворих групи порівняння ($p>0,05$).

Ожиріння другого ступеня мало місце у 6 (11,0%) хворих основної групи та у 4 (8%) хворих групи порівняння ($p>0,05$).

Ожиріння третього ступеня виявлено у 2 (3,6%) хворих основної групи та у 1 (2%) хворого групи порівняння ($p>0,05$). Загалом поміж осіб основної групи надлишкова маса тіла різного ступеня зафіксована у 42 (76,4%) досліджених, а у групі порівняння – у 39 (78,0%) осіб ($p>0,05$).

З огляду на перелічене можна стверджувати, що групи досліджених хворих були співставні, а надлишкова маса тіла була у них фактором ризику щодо розвитку трофічних порушень нижніх кінцівок, оскільки вона зафіксована у більшості досліджених: 76,4– 78,0% відповідно до основної групи та групи порівняння. Отже, більшість хворих обох груп мали надмірну вагу, або різні ступені ожиріння. За наявності надлишкової маси тіла важко собі уявити, щоб така особа не мала якихось супутніх захворювань чи ускладнень основного патологічного процесу, що буде показано далі.

Отже, у процесі дослідження було встановлено, що кожний із досліджених обох груп мав щонайменше одне, а іноді і більше супутніх захворювань. Не виключено, що ці захворювання також були наслідком цукрового діабету, проте вони, у свою чергу, не могли не вплинути на розвиток і подальший перебіг синдрому діабетичної стопи (СДС). З огляду на розвиток різноманітних метаболічних порушень. Структуру встановлених супутніх захворювань представлено у таблиці 3.4

Захворювання, які супроводжували перебіг ЦД, ми розташували, враховуючи їхню частоту поміж хворих кожної із груп. Так, ішемічна хвороба серця поміж хворих основної групи виявлена у 54 (98,2%) осіб, а поміж хворих групи порівняння – у 48 (96%) досліджених ($p>0,05$).

Таблиця 3.4

Супутні захворювання у досліджених хворих обох груп

Захворювання	Основна група (n=55)		Група порівняння (n=50)		Р основна і група порівняння	Усього (n=105)	
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%		абс. к-ть	%
Ішемічна хвороба серця	54	98,2	48	96,0	$p>0,05$	102	97,1
Гіпертонічна хвороба	48	87,3	42	87,0	$p>0,05$	90	85,7
Виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки в стадії ремісії	12	21,8	9	18,0	$p>0,05$	21	20
Сечокам'яна хвороба	7	12,7	5	10,0	$p>0,05$	12	11,4
Остеоартроз колінних суглобів	4	7,3	3	6,0	$p>0,05$	7	6,7
Хронічний бронхіт	14	25,4	12	24	$p>0,05$	26	24,7

Наукове і, відповідно, практичне значення мав сам факт враження коронарних судин у хворих на ЦД 2 типу, ускладнений трофічними порушеннями нижніх кінцівок. Тобто, ці два ускладнення (ішемічна хвороба і СДС) супроводжували, практично, кожного хворого на ЦД, що дає підстави за наявності одного з них відшукувати чи чекати на появу інше, оскільки лікування таких хворих, за нашими уявленнями повинно бути у значній мірі узагальненим. Гіпертонічна хвороба мала місце у 48 (87,3%) хворих основної групи і у 42 (87,0%) хворих групи порівняння ($p>0,05$), що зумовлює необхідність порівнювати отримані результати у досліджених обох груп. Поряд із цим підкреслимо, що майже у всіх хворих на гіпертонічну хворобу була й ішемічна хвороба серця, яку у даному процесі можна вважати своєрідною

пролонгацією гіпертонічної хвороби. З огляду на це, трофічні порушення нижніх кінцівок можуть бути наслідком аналогічних процесів у артеріальному руслі інших відділів людського організму. Отже, гіпертонічну хворобу потрібно розглядати як один із ризиків розвитку трофічних порушень стопи, а ішемічні порушення міокарда – як один із вказівників розвитку локальних судинних порушень у ділянці ступні. Виразкова хвороба шлунку та 12-палої кишки у стадії ремісії спостерігалася у 12 (21,8%) хворих основної групи та у 9 (18%) хворих групи порівняння ($p > 0,05$). Сечокам'яна хвороба зафіксована у 7 (12,7%) хворих основної групи та у 5 (10%) досліджених групи порівняння ($p > 0,05$). Остеоартроз колінних суглобів спостерігався у 4 (7,3%) хворих основної групи та у 3 (6%) хворих групи порівняння ($p > 0,05$). Хронічний бронхіт був у 14 (25,4%) хворих основної групи та у 12 (24%) досліджених групи порівняння ($p > 0,05$).

З огляду на наведене бачимо, що практично усі досліджені нами хворі мали по декілька супутніх захворювань, які у певній мірі можна вважати хворобами – супутниками цукрового діабету і, відповідно, його ускладнень. З іншого боку, порушуючи нормальний гомеостаз в організмі ці хвороби у свою чергу можуть бути базовими для розвитку трофічних порушень нижніх кінцівок і навіть маркерами їх розвитку.

3.2 Показники інтенсивності паління хворих у досліджених обох груп

Вивчаючи вплив паління на стан хворих було встановлено, що поміж 30 осіб чоловічої статі основної групи не палили лише 4 (13,3%) особи, а з 25 осіб жіночої статі не палила 21 (84%) досліджена. У групі порівняння поміж 27 осіб чоловічої статі не палили 5 (18,6%), а поміж 23 осіб жіночої статі не палили 20 (87%). Отже, в основній групі кількість осіб чоловічої статі, які не палять, було значно менше, ніж осіб жіночої статі, при різниці у 6,5 разу – ($p < 0,05$). У групі порівняння кількість осіб чоловічої статі які не палять була меншою, ніж поміж осіб жіночої статі 4,7 разу – ($p < 0,05$). Загалом, кількість хворих в обох групах які не палили склала 50 (47,6%) осіб. Поміж досліджених чоловічої статі у основній групі з незначним рівнем інтенсивності паління (0,1 – 20 пачко–років)

було 9 (30%), а поміж осіб жіночої статі з такою інтенсивністю паління в основній групі було 4 (16%). У групі порівняння осіб чоловічої статі з незначним рівнем інтенсивності паління (0,1 – 20 пачко–років) було виявлено 8 (29,6%), а поміж осіб жіночої статі з такою інтенсивністю паління було 3 (13%). Загалом, кількість хворих обох груп з незначним рівнем інтенсивності паління (0,1 – 20 пачко–років) становила 24 (22,9%). Поміж осіб у вивчених групах кількісна різниця не була суттєвою, що дає право для їхнього порівняння.

Найбільшу кількість осіб чоловічої статі основної групи відносили до хворих з інтенсивним рівнем паління (20,1 – 40 пачко–років), кількість яких становила 14 (46,7%). У групі порівняння чоловіків з інтенсивним рівнем паління була 12 (44,4%). У той же час поміж дослідженими групами (основної і порівняння) кількісно цей показник не відрізнявся ($p>0,05$). Осіб жіночої статі, ні у основній групі, ні у групі порівняння з інтенсивним рівнем паління не було (таблиця 3.5).

Загалом, кількість хворих обох груп з інтенсивним рівнем паління (20,1 – 40 пачко–років) становила 26 (24,7%) осіб, що підтверджує ризик розвитку СДС за цієї злочинної звички.

Таблиця 3.5

Інтенсивність паління поміж хворих обох груп

Індекс паління (пачко-років)	Основна група (n=55)				Група порівняння (n=50)				Р	Р	Усього (n=105)	
	чоловічої статі (n=30)		жіночої статі (n=25)		чоловічої статі (n=27)		жіночої статі (n=23)		чоловічої статі	жіночої статі	абс. к-ть	%
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%				
0	4	13,3	21	84	5	18,6	20	87	$p>0,05$	$p>0,05$	50	47,6
0,1 – 20 Незначний	9	30	4	16	8	29,6	3	13	$p>0,05$	$p>0,05$	24	22,9
20,1 – 40 Інтенсивний	14	46,7	–	–	12	44,4	–	–	$p>0,05$	-	26	24,7
Понад 40 Надмірний	3	10	–	–	2	7,4	–	–	$p>0,05$	-	5	4,8

У основній групі поміж осіб чоловічої статі з надмірною інтенсивністю паління (понад 40 пачко–років) було виявлено 3 (10%). У групі порівняння осіб чоловічої статі з надмірною інтенсивністю паління було 2 (7,4%) досліджених. ($p>0,05$). Осіб жіночої статі ні в основній групі, ні у групі порівняння з надмірним рівнем паління не було. Загальна кількість хворих обох груп з надмірним рівнем паління (понад 40 пачко–років) виявлена у 5 (4,8%) досліджених. У основній групі хворих разом палили 30 осіб (54,5 %), а у групі порівняння 25 осіб (50%), що підтверджує репрезентативність обох груп і можливість її порівняння ($p>0,05$). (Рис.3.1).

Графік наочно демонструє вплив паління на розвиток СДС поміж досліджених обох груп. Наочність підкреслюється майже однаковою кількістю цих осіб в обох клінічних групах.

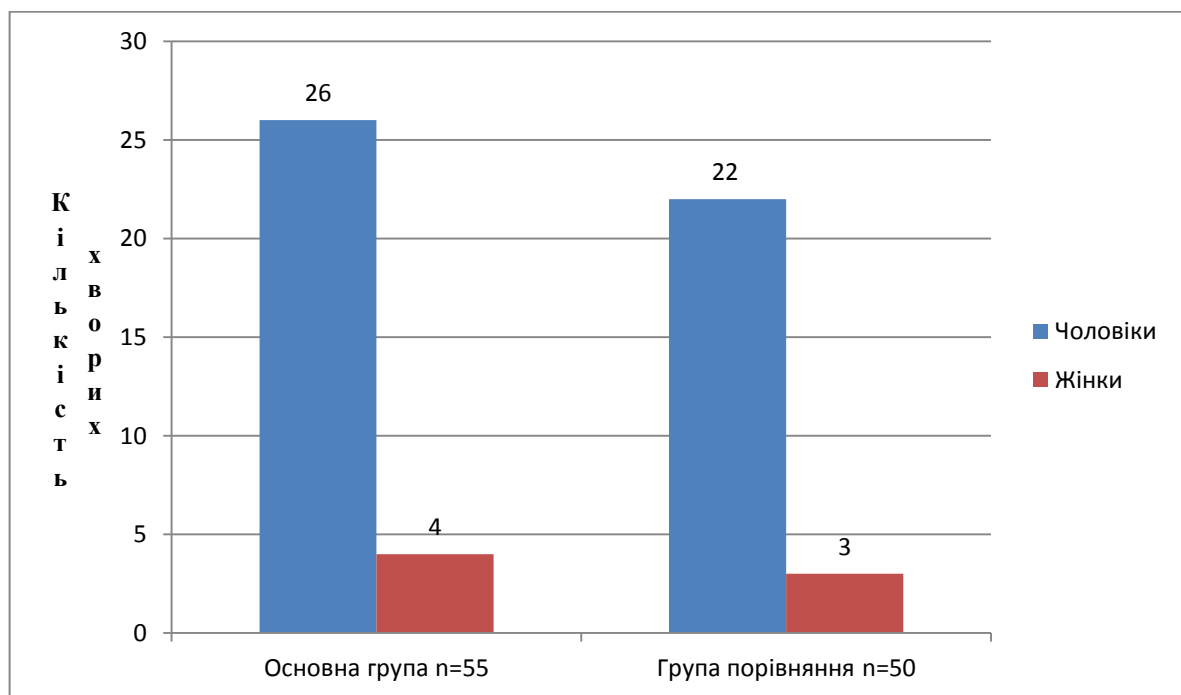


Рис.3.1. Графік інтенсивності паління поміж хворих обох груп

3.3 Показники глікозильованого гемоглобіну.

У процесі дослідження хворі обох груп були розподілені за рівнем глікозильованого гемоглобіну та рівнем компенсації (таб.3.6) Так, поміж хворих основної групи з рівнем глікозильованого гемоглобіну $< 7,0$ – (показник

компенсації) було 24 (43,6%) особи, а у групі порівняння – 21 (42%). Загалом, кількість хворих обох груп з компенсованим рівнем глікозильованого гемоглобіну встановлено у 45 (42,8%) осіб. Поміж хворих основної групи на рівні субкомпенсації (7,1-7,5) було у 4 (7,3%) особи. Поміж досліджених групи порівняння з таким рівнем глікозильованого гемоглобіну була така ж 4 кількість – (8%) особи. Загальна кількість хворих обох груп із субкомпенсованим рівнем глікозильованого гемоглобіну встановлена у 8 (7,7%) досліджених. Кількість хворих основної групи з рівнем глікозильованого гемоглобіну на рівні декомпенсації ($>7,5$) мала місце у 27 (49,1%) осіб, тобто більше, ніж на рівні компенсації на 5,5%.

Таблиця 3.6

Рівень глікозильованого гемоглобіну у групах

Рівень компенсації	Основна група (n=55)		Група порівняння (n=50)		Р основна і група порівняння	Усього (n=105)	
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%		абс. к-ть	%
Компенсація $< 7,0$	24	43,6	21	42,0	$p>0,05$	45	42,8
Субкомпенсація 7,1-7,5	4	7,3	4	8,0	$p>0,05$	8	7,7
Декомпенсація $>7,5$	27	49,1	25	50,0	$p>0,05$	52	49,5
Р компенсація і субкомпенсація	$P<0,001$		$P<0,001$				
Р компенсація і декомпенсація	$p>0,05$		$p>0,05$				
Р субкомпенсація і декомпенсація	$P<0,001$		$P<0,001$				

У групі порівняння досліджених із глікозильованим гемоглобіном на цьому рівні була у 25 (50%) осіб, що більше, ніж на рівні компенсації на 8%. Загалом, кількість хворих обох груп з декомпенсованим рівнем глікозильованого гемоглобіну встановлена у 52 (49,5%) осіб. Поєднавши цю кількість хворих із кількістю хворих з субкомпенсованим процесом (8 хворих)

бачимо, що загальна кількість хворих із тяжким перебігом ЦД встановлена у 60 (57,14%) осіб. Враховуючи це, розуміємо, що метаболічні розлади могли бути причиною порушень трофіки і разом з іншими патогенетичними факторами сприяють виразкуванню відповідних відділів ступні.

3.4 Вираженість діабетичної полінейропатії у хворих обох груп

У процесі відбору з метою дослідження хворих обох груп було діагностовано діабетичну полінейропатію з різним ступенем вираженості неврологічних змін. З таблиці 3,7 бачимо, що у основній групі хворих зміни на рівні 0 – 4 за шкалою нейропатичного дисфункціонального розрахунку (НДР) мали місце у 12 (21,8%) осіб, а у групі порівняння – у 10 (20%). У хворих обох груп відмічалось порушення тактильної чутливості, що характеризувалися, як початкові нейропатичні зміни. Враховуючи ці показники бачимо, що навіть за початкових неврологічних змін існують досить значні ризики щодо утворення трофічних виразок ступні. Загальна кількість таких змін була встановлена у 22 (20,9%) осіб.

Найбільша кількість хворих із СДС була у осіб з помірними нейропатичними змінами на рівні 5 – 13 балів за шкалою НДР. У основній групі хворих такі зміни мали місце у 40 (72,7%) хворих, у групі порівняння – у 38 (76,0%) хворих. Поміж досліджених з помірними неврологічними змінами відмічалися більш значні неврологічні порушення, а саме: порушення вібраційної чутливості, зниження м'язової сили та рефлексів. Загальна кількість таких хворих в обох групах у 78 (74,3%) осіб. Кількість досліджених з вираженою нейропатією на рівні 14 – 28 балів за шкалою НДР встановлена у 5 (4,8%) хворих. У основній групі хворих з такими показниками було зареєстровано у 3 (5,5%) досліджених, у групі порівняння – у 2 (4%) осіб. Ця група хворих характеризувалася практично повною відсутністю чутливості ступні та значним зниженням м'язової сили та рефлексів.

Таблиця 3.7

**Вираженість діабетичної нейропатії за шкалою нейропатичного
дисфункціонального розрахунку (НДР) – Neuropathic Disability Score (NDS)
у хворих обох груп**

Бали (НДР)	Основна група (n=55)		Група порівняння (n=50)		Р основна і група порівняння
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%	
0–4 (початкові зміни)	12	(21,8%)	10	(20,0%)	p>0,05
5-13 (помірна нейропатія)	40	(72,7%)	38	(76,0%)	p>0,05
14-28 (виражена нейропатія)	3	(5,5%)	2	(4,0%)	p>0,05
Р 0-4 і 5-13	P<0,001		P<0,001		
Р 0-4 і 14-28	P<0,05		P<0,05		
Р 5-13 і 14-28	P<0,001		P<0,001		

Головне, на що звертаємо увагу, практичну ідентичність дисфункціональних змін у хворих обох груп, що підтверджує правомірність порівняння отриманих результатів. З іншого боку, порушення чутливості ступні, аж до її відсутності може провокувати появу різноманітних ускладнень які й стають підґрунтям розвитку виразок, які при поєднанні інфекції прогресують.

3.5 Особливості біоценозу трофічних виразок

Одним із негативних чинників, що призводять до ускладненого перебігу трофічних порушень нижніх кінцівок на тлі ЦД 2 типу буває нашарування інфекційних агентів. До цього призводять порушення кровопостачання та інервації нижніх кінцівок, а також зниження імунітету і місцевого бар'єрного

захисту за рахунок зменшення фагоцитарної активності нейтрофілів та підвищення протеолітичної активності за рахунок нейтрофільної еластази (3.7) призводить до активації патогенної мікрофлори навіть у випадках незначного травмування шкірних покривів. На процеси регенерації тканин при синдромі діабетичної ступні особливо впливає наявність полівалентного мікробного спектра збудників, що спричиняє до формування їх колоній за типом утворення патологічних біоплівки, які знижують ефективність як місцевого, так і загального лікування. Зважаючи на це, у процесі лікування таких хворих необхідно враховувати особливості мікробної контамінації. Бактеріальне дослідження виразкового дефекту з визначенням чутливості до антибіотиків проводили у день госпіталізації хворих. Результати бактеріального дослідження представлені у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Особливості біоценозу виразок ступні у хворих обох груп

Назва збудника	Основна група (n=55)		Група порівняння (n=50)		Р основна і група порівняння	Усього (n=105)	
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%		абс. к-ть	%
Staphylococcus aureus	24	43,6	21	42,0	p>0,05	45	42,8
Escherichia coli	9	16,4	8	16,0	p>0,05	17	16,2
Pseudomonas aeruginosa	8	14,5	7	14,0	p>0,05	15	14,3
Klebsiella pneumoniae	5	9,1	4	8,0	p>0,05	9	8,6
Proteus vulgaris	2	3,6	2	4,0	p>0,05	4	3,8
Enterococcus species	3	5,4	2	4,0	p>0,05	5	4,8
Усього	51	92,7	44	88,0	p>0,05	95	90,5
Відсутність бактеріальної флори	4	7,8	6	12,0	p>0,05	10	9,5

Сухим тампоном забирали матеріал з поверхні виразки від центру до периферії. Чутливість до антибіотиків визначали автоматичним мікробіологічним аналізатором Vitek 2 Compact. Результати дослідження

визначали через 72 години після забору матеріалу. У хворих основної групи була виявлена така мікрофлора: *Staphylococcus aureus* – у 24 (43,6 %) хворого, *Escherichia coli* – у 9 (16,4 %). *Pseudomonas aeruginosa* зафіксовано у 8 (14,5%) осіб, *Klebsiella pneumoniae* – у 5 (9,1%), *Proteus vulgaris* – у 2 (3,6%), *Enterococcus species* – у 3 (5,4%). У 4 (7,8%) хворих мікробного засіменіння не виявлено.

У хворих групи порівняння виявлено подібний стан біоценозу: *Staphylococcus aureus* – у 21 (42,0 %) хворих, *Escherichia coli* – у 8 (16,0%), *Pseudomonas aeruginosa* – у 7 (14,0 %), *Klebsiella pneumoniae* – у 4 (8,0 %), *Proteus vulgaris* – у 2 (4,0 %), *Enterococcus species* – у 2 (4,0 %). У 6 (12,0%) хворих мікробного засіменіння не виявлено.

Таким чином, мікробний спектр у досліджених обох груп суттєво не відрізнявся, що робить групи досліджених співставними (Рис.3.2).

Отже, результати дослідження свідчать за полімікробний характер біоценозу діабетичних виразок.

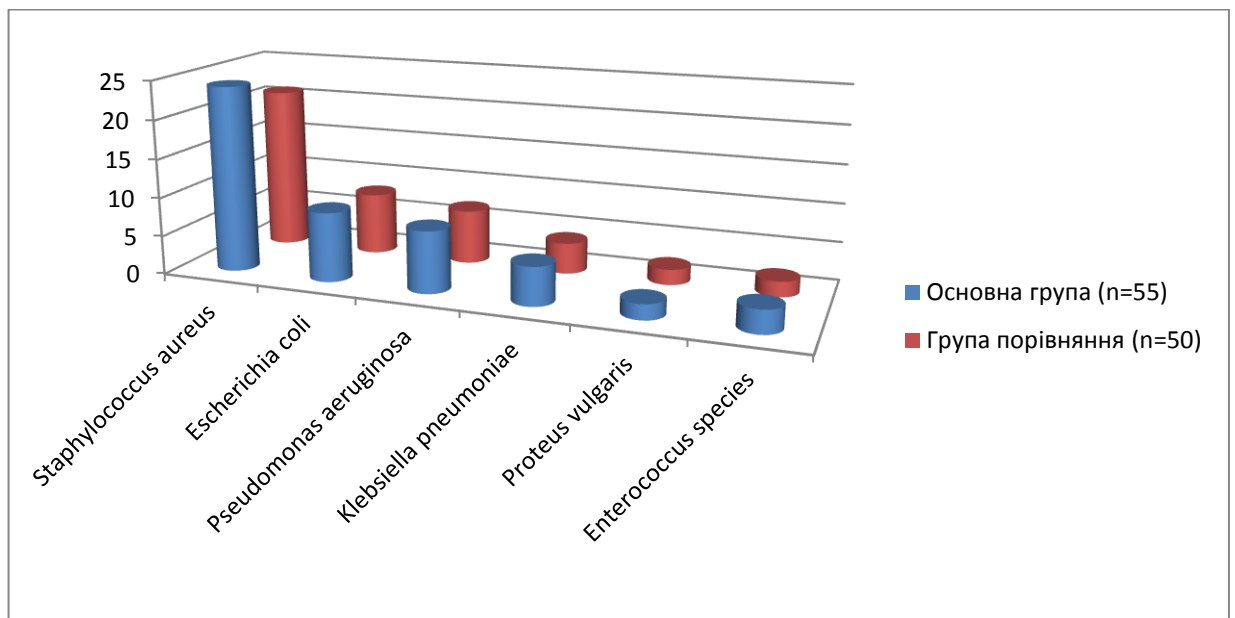


Рис.3.2. Графік стану біоценозу виразок ступні у хворих обох груп

Таким чином, поміж виявленої мікрофлори переважали грампозитивні мікроорганізми – 52,6 %, а саме: переважно золотистий стафілокок виявлено у – 93,3 %. Грамнегативна флора висівалась у 47,4 % хворих. В основному вона

була представлена *Escherichia coli* (37,7 %). У хворих з тривалістю ускладнення до 6 місяців спектр мікроорганізмів був представлений у вигляді монокультури. Таких досліджених було 18 (32,7 %). У хворих з наявністю виразкових дефектів, тривалість яких понад 1 рік, бактеріологічне дослідження виявило тенденцію до наростання частоти виділення асоціацій мікроорганізмів. Так, у 28 (50,9 %) досліджених основної групи було виявлено 2 збудника. У 9 (16,4 %) виявлено 3 і більше. У групі порівняння спектр мікроорганізмів у вигляді монокультури був у 16 (32 %). У 26 (52 %) досліджених виявлено 2 збудника і у 8 (16 %) виявлено 3 і більше збудників.

У процесі бактеріологічного дослідження усім хворим проводилося визначення чутливості до антибіотиків. У 49 (89,1%) хворих основної групи та у 42 (84,0%) хворих групи порівняння зберігалася чутливість до антибіотиків групи фторхінолонів II–III поколінь. Незахищені пеніциліни проявили найменшу активність до виявлених мікроорганізмів.

Таким чином, мікробна контамінація виразок на тлі цукрового діабету характеризувалася полімікробним характером, що свідчило за необхідність включати у комплекс лікувальних заходів антибіотикотерапії. Антибактеріальна терапія призначалася з урахуванням чутливості виділених мікроорганізмів з рани. Отримані дані стосовно чутливості мікрофлори до антибіотиків підтверджують доцільність застосування антибіотиків групи фторхінолонів II–III поколінь у якості базових препаратів.

3.6 Клініко-біохімічні та інструментальні дослідження

У перший день госпіталізації усім хворих виконувалося стандартне клінічне дослідження капілярної крові з визначенням рівня гемоглобіну, лейкоцитів, лейкоцитарної формули, швидкості зсідання крові та розрахунком показника лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) за Кальф-Каліфом. Повторно таке дослідження виконувалося у динаміці на 5 та на 10 добу перебування у стаціонарі. Отримані результати наведені у таблиці 3.9.

У процесі проведеного дослідження було виявлено, що у хворих обох груп спостерігалася збільшення загальної кількості лейкоцитів. Так, у хворих

основної групи рівень лейкоцитів у першу добу був ($10,7 \pm 0,42 \times 10^9/\text{л}$), на 5 добу ($9,1 \pm 1,32 \times 10^9/\text{л}$), на 10 добу даний показник був у межах норми ($7,5 \pm 1,24 \times 10^9/\text{л}$). У групі порівняння динаміка змін рівня лейкоцитів мало відрізнялася від показників основної групи. Рівень лейкоцитів у першу добу був ($10,2 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$), на 5 добу ($9,7 \pm 1,31 \times 10^9/\text{л}$), на 10 добу він зменшувався до норми ($7,8 \pm 0,34 \times 10^9/\text{л}$). Збільшена кількість лейкоцитів у хворих обох груп відбувалася за рахунок збільшення відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів, юних нейтрофілів та мієлоцитів. Так, поміж хворих основної групи у першу добу рівень паличкоядерних нейтрофілів був ($7,92 \pm 1,33\%$) з подальшим зменшенням показника вже на 5 добу до ($6,2 \pm 1,39\%$) та їх динамічною нормалізацією на 10 добу перебування хворих у стаціонарі ($4,75 \pm 0,25\%$).

Показник рівня паличкоядерних нейтрофілів у групі порівняння достовірно не відрізнявся. Так, у першу добу їхня кількість становила ($7,42 \pm 1,73\%$), на 5 добу – ($5,83 \pm 0,30\%$) з нормалізацією показника на 10 добу ($4,68 \pm 0,25\%$). У хворих основної групи у першу добу рівень юних нейтрофілів становив ($0,19 \pm 0,05\%$) з подальшим його зменшенням вже на 5 добу ($0,07 \pm 0,07\%$) та на 10 добу – до ($0,1 \pm 0,04\%$). Показник рівня юних нейтрофілів у групі порівняння достовірно не відрізнялися, а саме: у першу добу їх рівень становив ($0,18 \pm 0,05\%$), на 5 добу ($0,08 \pm 0,05\%$), а на 10 добу – ($0,1 \pm 0,06\%$). Характер кількісних змін інших показників наведений у таблиці (3.10). Прискорення ШОЕ зафіксовано у хворих обох груп: у осіб основної групи її рівень у першу добу становила ($21,3 \pm 2,5$ мм/год), на 5 добу ($17,3 \pm 1,18$ мм/год), на 10 добу ($11,6 \pm 1$ мм/год). У хворих групи порівняння рівень ШОЕ у першу добу становив ($20,4 \pm 1,4$ Г/л), на 5 добу ($17,7 \pm 3,3$ Г/л), на 10 добу – ($12,3 \pm 1,2$ Г/л). Отже, достовірної різниці показника ШОЕ поміж досліджених груп не було.

Таблиця 3.9

Характер змін загальних аналізів крові у хворих обох груп

Лабораторні показники	Групи хворих						Р основна і група порівняння		
	Основна група (n=55)			Група порівняння (n=50)					
	1 доба	5 доба	10 доба	1 доба	5 доба	10 доба	1 доба	5 доба	10 доба
Гемоглобін, г/л	131,7±1,2	130,1±0,32	133,7±1,7	132,2±1,5	132,5±0,14	132,7±1,25	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Лейкоцити 10 ⁹ /л	10,7±0,42	9,1±1,32	7,5±1,24	10,2±1,2	9,7±1,31	7,8±0,34	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Паличко ядерні нейтрофіли, %	7,92±1,33	6,2±1,39	4,75±0,25	7,42±1,73	5,83±0,30	4,68±0,25	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Сегменто ядерні нейтрофіли, %	65,37±0,84	64,96±0,82	63,83±1,28	66,19±1,22	65,36±0,79	63,92±1,42	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Юні нейтрофіли	0,19±0,05	0,07±0,07	0,1±0,04	0,18±0,05	0,08±0,05	0,1±0,06	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Мієлоцити	0,13±0,04	0	0	0,14±0,02	0	0	p>0,05	-	-
Базофіли, %	0,08±0,05	0,06±0,03	0,03±0,05	0,09±0,05	0,06±0,02	0,03±0,04	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Еозинофіли, %	1,34±0,21	1,31±0,89	1,75±0,42	1,29±0,34	1,32±0,27	1,34±0,31	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Лімфоцити, %	20,68±0,76	20,42±0,98	22,72±0,98	20,2±0,21	20,34±1,23	22,28±0,76	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Моноцити, %	5,28±0,17	6,49±0,27	7,38±0,37	5,18±0,32	7,48±0,32	6,89±0,37	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ШОЕ, мм/год	21,3±2,5	17,3±1,18	11,6±1,2	20,4±1,4	17,7±3,3	12,3±1,2	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЛПІ ум. одиниць	2,39±0,28	1,72±0,18	1,39±0,27	2,31±0,17	1,73±0,23	1,41±0,22	p>0,05	p>0,05	p>0,05

При вивченні лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛПІ), що відображає рівень ендогенної інтоксикації, ми виявили, що у хворих основної групи у першу добу у середньому він досягав 2,39±0,28 умовних одиниць (у.о), на 5 добу відмічалася тенденція до його зниження – 1,72±0,18 у.о, з нормалізацією

на 10 добу – $1,39 \pm 0,27$ у.о. У хворих групи порівняння у першу добу ЛПІ становив $2,31 \pm 0,17$ у.о, на 5 добу відмічалася його зниження до $1,73 \pm 0,23$ у.о, з нормалізацією на 10 добу – $1,41 \pm 0,22$ у.о.

З огляду на те, що даний показник є маркером ендогенної інтоксикації він під впливом антибіотикотерапії в обох групах змінювався приблизно однаково. Проте він у повній мірі не відображав стан трофічних змін нижніх кінцівок. За відсутності змін у зоні виразку хворих обох груп, трофічні зміни мали суттєві відмінності. У хворих основної групи вони наближалися до вилікування (за діаметром виразки та її епітелізації), а у хворих групи порівняння вони були далекі до завершення.

Таким чином, на підставі отриманих даних встановлено, що хворі обох груп при госпіталізації мали лейкоцитоз за рахунок палочкоядерного зсуву нейтрофілів та підвищення рівня лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) за Кальф-Каліфом, що свідчило за наявність ендогенної інтоксикації. Остання на нашу думку була викликана потужними протеолітичними процесами у виразці, які поєднувалися з інтенсивним гнійно-запальним процесом зумовленим інфекцією, що підтверджувалося високим рівнем еластази у поєднанні з лейкоцитозом, ШОЕ (3.7). Власне інтоксикація була зумовлена всмоктуванням вмісту виразки у складі денатурованих білків.

Біохімічні дослідження венозної крові проводилися усім хворим у першу добу госпіталізації з вивченням основних показників (таблиця 3.10)

З таблиці видно, що мали місце незначні зміни біохімічних показників у хворих обох груп, що характеризувались помірними коливаннями у межах нормальних величин. Звертає увагу підвищення рівнів глюкози крові у хворих основної групи $8,8 \pm 0,21$ ммоль/л, та групи порівняння $8,4 \pm 0,37$ ммоль/л. Інші біохімічні показники крові, окрім глюкози, не мали специфічних змін і, відповідно, можуть використовуватися лише як допоміжні маркери.

Таблиця 3.10

Деякі біохімічні показники крові у хворих досліджених груп

Групи хворих	Білок загальний	Холестерин загальний	Білірубін загальний	АЛАТ	АсАТ	Креатинін	Сечовина	Глюкоза крові
Основна група (n=55)	73,9 ±0,21	5,54±1,25	11,52 ±0,38	31,92 ±0,78	33,48 ±0,42	85,7±2,17	6,12 ±0,18	8,8 ±0,21
Група порівняння (n=50)	75,7 ±0,16	5,39±1,39	11,43 ±0,35	32,6 ±1,34	33,36 ±1,83	86,4±1,14	5,98 ±0,12	8,4 ±0,37
Значення Р між основної і групою порівняння	P<0,01	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Характер змін у згортаючій-протизгортаючій системах крові вивчалася у досліджених обох груп. наведений у таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Стан згортаючої системи крові у хворих досліджених груп

Групи хворих	Фібриноген, г/л	АЧТЧ, с	Протромбіновий індекс, %	Тромбіновий час, с	Тромбоцити 10 ⁹ /л
Основна група (n=55)	5,8±1,2	29,4±1,25	96,9±1,37	10,2 ±0,78	274,3 ±2,4
Група порівняння (n=50)	5,4±1,7	28,3±1,17	97,3±1,21	10,6 ±1,34	269,6 ±2,7
Значення Р між основної і групою порівняння	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

На підставі отриманих даних бачимо, що хворі обох груп мали підвищений рівень фібриногену, який практично не відрізнявся між групами. Рівень інших показників коагулограми, а саме: протромбінового індексу,

активованого часткового тромбопластинового часу, тромбінового часу та тромбоцитів були в межах нормальних показників чи спостерігалися їхні поодинокі незначні відхилення, які практично не відрізнялися у досліджених обох груп. Незначне підвищення рівня фібриногену було свідченням загально-запальної реакції організму хворих на виразковий процес, який у всіх хворих мав інфікований характер.

Дослідження показників зовнішнього дихання проводилися усім хворим у першу добу госпіталізації. Залежно від порушення аеродинаміки у бронхіальному дереві, що визначається зменшенням об'єму легеневої паренхіми, яка приймає участь у оксигенації крові, , а разом з ним визначалась і дихальна недостатність (табл. 3.12), (табл. 3.13).

Таблиця 3.12

Тип порушень вентиляції

Групи хворих			Основна n=55	Порівняння n=50	Р основна і група порівняння	Усього n=105
Порушенням вентиляції легень	Норма	Абс	41	38	p>0,05	79
		%	74,6	76		75,2
	Обструк- тивний тип	Абс	14	12	p>0,05	26
		%	25,4	24		24,8
	Рестриктивний тип	Абс	—	—	-	—
		%	—	—		—
	Змішаний	Абс	—	—	-	—
		%	—	—		—

З таблиці бачимо, що без порушень вентиляційної функції легень у хворих обох груп було 79 (75,2%) осіб. У основній групі не було порушення зовнішнього дихання у 41 (74,6%) особи. У групі порівняння даний показник складав 38 (76%) осіб. Обструктивний тип порушення вентиляції легень трапився у 14 (25,4%) осіб основної групи і у 12 (24 %) осіб – групи порівняння ($p>0,05$). Загалом обструктивний тип виявлено у 26 (24,8 %) досліджених обох груп. Рестриктивного типу порушення зовнішнього дихання у хворих обох груп не виявлено. Порушення вентиляції легень у деяких хворих вело до розвитку дихальної недостатності. Так, I ступінь дихальної недостатності спостерігався у 5 (9%) хворих основної групи та у 4 (8 %) хворих групи порівняння ($p>0,05$).

Таблиця 3.13

Типи дихальної недостатності

Групи хворих			Основна n=55	Порівняння n=50	Р основна і група порівняння	Усього n=105
Дихальна недостатність	Норма	Абс	50	46	$p>0,05$	96
		%	91	92		91,4
	I ступінь	Абс	5	4	$p>0,05$	9
		%	9	8		8,6
	II ступінь	Абс	–	–	-	–
		%	–	–		–
	III ступінь	Абс	–	–	-	–
		%	–	–		–

3.7 Вивчення рівня нейтрофільної еластази сироватки крові у досліджених обох груп

Оскільки нейтрофільна еластаза відіграє значну роль у розвитку запальних процесів та деструкції тканин, лізисі матриксних білків, головним чином колагену, еластину, фібриногену, протеогліканів, її рівень не може не впливати на особливості перебігу запальних процесів. З огляду на це, ми вивчали її рівень у досліджених обох груп вже при госпіталізації. Отримані результати наведені у таблиці 3.14.

З метою об'єктивізації результатів вивчення рівня еластази дане дослідження було проведене у 30 добровольців – (практично здорових людей середній вік яких коливався у межах 58 – 62 років), – з метою мати контрольний показник у мешканців нашого регіону. Нами встановлено, що її медіанний рівень становив $71,2 \pm 3,7$

Таблиця 3.14

Показники нейтрофільної еластази у досліджених обох груп

Група	Кількість хворих	Рівень НЕ нмоль/хв * мл при госпіталізації	Рівень НЕ нмоль/хв * мл на 20 добу лікування	Р до і після лікування
	(n)	(M±m)	(M±m)	
I група	55	$272,4 \pm 4,2$	$93,2 \pm 1,7$	$p < 0,01$
II група	50	$274,2 \pm 3,2$	$164,1 \pm 2,03$	$p < 0,01$
Контрольна група	30	$71,2 \pm 3,7$		
Р I група і II група		$p > 0,05$	$p < 0,01$	
Р I група і контрольна група		$p < 0,01$	$p < 0,01$	
Р II група і контрольна група		$p < 0,01$	$p < 0,01$	

У процесі дослідження встановлено, що рівень нейтрофільної еластази у хворих основної групи коливався у межах 268 – 276 нмоль/(хв × мл), а середній

рівень ферменту становив $272,4 \pm 4,2$ нмоль/(хв $\times$ мл), що перевершувало контрольний показник ($71,2 \pm 3,7$) у 3,8 разу ($p < 0,01$). Показник нейтрофільної еластази у досліджених групи порівняння коливався у межах 269 – 279 нмоль/(хв $\times$ мл), а середній рівень ферменту становив $274,2 \pm 3,2$ нмоль/(хв $\times$ мл), що було більше, ніж у групі контролю у 3,8 разу ($p < 0,01$). На тлі значного клінічно-макроскопічного покращення, що супроводжувало зменшенням набряку, гіперемії, очищенням виразок та поліпшення загального стану хворих рівень НЕ венозної крові у процесі лікування у основній групі зменшувався на 20 добу до $93,2 \pm 1,7$ нмоль/хв $\times$ мл, що по відношенню до її рівня при госпіталізації хворих було меншим у 2,9 рази і залишався більшим у 1,3 разу ніж у контрольній групі. У хворих групи порівняння зменшення еластази відбулося до $164,1 \pm 2,0$ нмоль/хв $\times$ мл, тобто у 1,7 рази стосовно показника при госпіталізації, а по відношенню до її рівня у контрольній групі залишався більшим у 2,3 рази ($p < 0,01$). Тобто, зменшення рівня НЕ у основній групі відбувалося значно швидше і ефективніше, ніж у групі порівняння, що свідчить про вплив АПЗТ на відповідну ланку патогенезу виразкового дефекту, зменшуючи активність еластази і, відповідно, некробіотичні процеси у виразкових дефектах нижніх кінцівок. Все це проявлялося на тлі зменшення розмірів виразок та інших проявів запалення (набряк, гнійні нашарування) супроводжуючись ознаками грануляції і епітелізації виразок.

3.8 Гістологічні дослідження

У процесі морфологічних досліджень при застосуванні світлооптичного дослідження препаратів, забарвлених гематоксиліном та еозином, у першу добу госпіталізації у біоптатах досліджених груп виявлено виражену змішаноклітинну запальну інфільтрацію тканин, розташованих під масивним шаром некротизованих тканин. Інфільтрація була зумовлена значною кількістю сегментоядерних лейкоцитів з ознаками їх дегенерації, дегрануляції та некробіозу (рис. 3.3), (рис. 3.4).

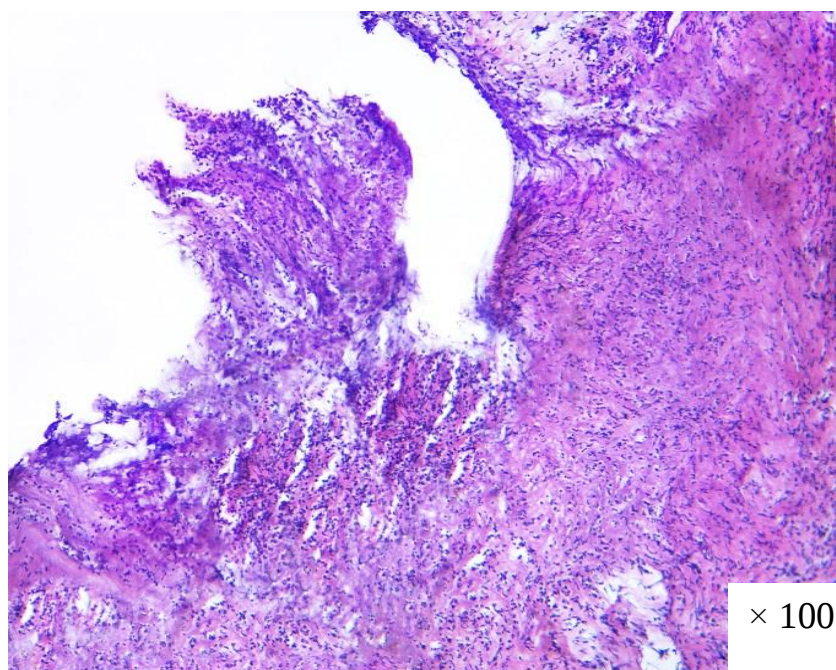


Рисунок 3.3. Фрагмент виразки ступні у першу добу госпіталізації. Виражена змішаноклітинна запальна інфільтрація. Збарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$,

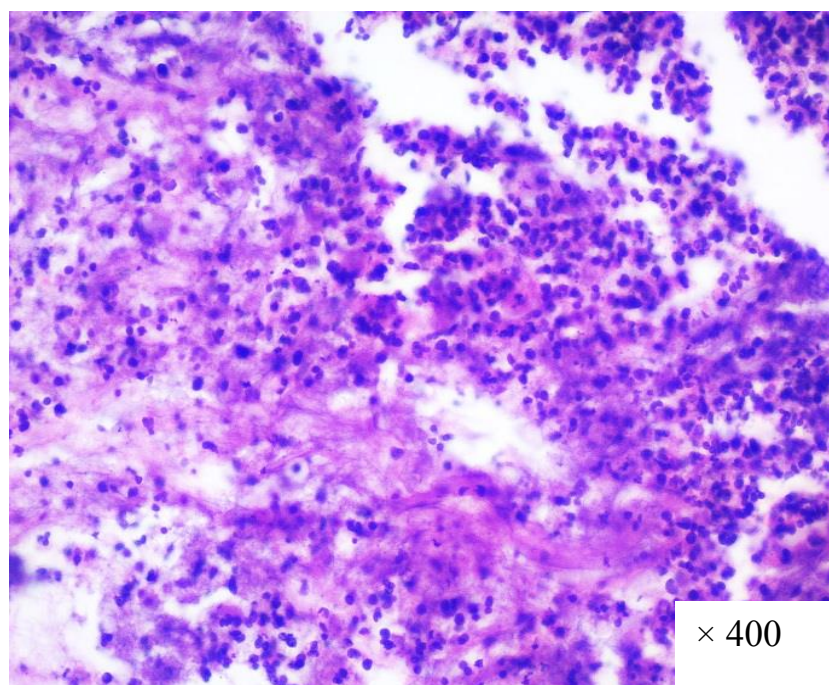


Рисунок 3.4. Фрагмент виразки ступні у першу добу госпіталізації Виражена змішаноклітинна запальна інфільтрація Збарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 400$.

У прилеглих ділянках шкіри спостерігалось виражене роздиференціювання її шарів, хаотичність у розшаруванні колагенових волокон та помірно виражений набряк. На окремих, більш глибоко розташованих ділянках, спостерігалися деструктивні зміни, обмежені тонкою демаркаційною зоною запалення. Епідерміс, який розташовувався на межі між виразкою та незміненою шкірою, поступово «наповзав» на дефект шкіри, тобто розпочиналася крайова епідермізація. По всьому периметру виразки спостерігалися явища гіповаскуляризації та вогнищового стазу і пристінкового тромбозу судин.

У процесі динамічного спостереження у препаратах виразок хворих групи порівняння на 20 добу після госпіталізації встановлена подальша епідермізація виразкового дефекту, яка мала незавершений характер – новоутворений епітелій складався у переважній більшості з 2 – 4 рядів кератиноцитів. Поряд із цим відбувалося поступове очищення виразки від некротичних мас та заміна змішаноклітинної запальної інфільтрації підлеглих тканин на круглоклітинну – лімфоцитарно-моноцитарну. В оточуючих тканинах поступово з'являлася та дозрівала грануляційна тканина (рис. 3.5).

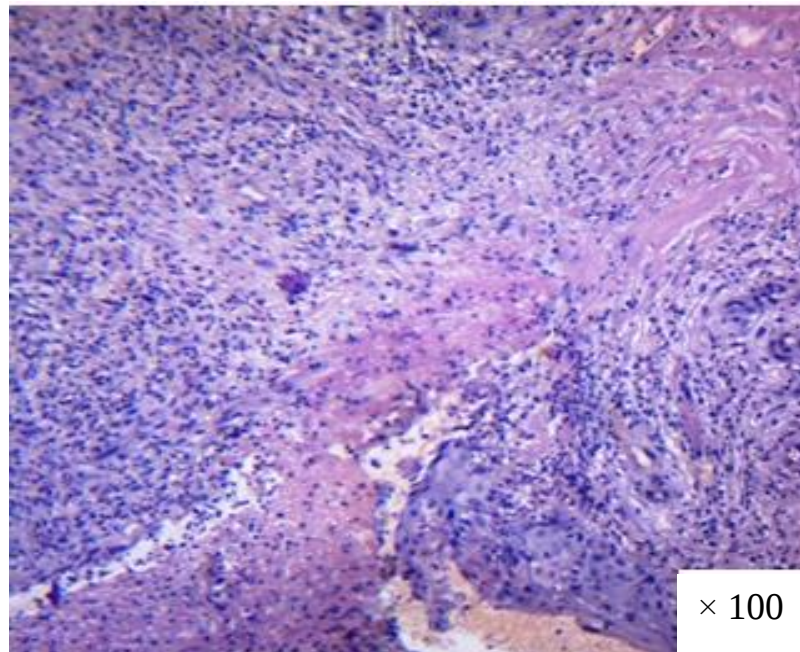


Рисунок 3.5. Фрагмент виразки ступні у групі порівняння (20 доба лікування). Слабко виражена васкуляризація. Вогнищева лімфоцитарно – макрофагальна запальна інфільтрація.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення × 100

Новоутворена сполучна тканина включала хаотично розташовані колагенові волокна, помірну недостатньо виражену васкуляризацію, вогнищеву лімфоцитарно – макрофагальну запальну інфільтрацію (рис. 3.6). На окремих ділянках ближче до центра, зберігалися зони вогнищ деструктивних тканин. Узагальнюючи дані двадцятиденного стандартного лікування згідно протоколу, бачимо, що протягом цього періоду відбувалося поступове відновлення місцевих тканин у зоні виразки за типом крайової епідермізації. Поряд із цим мало місце повільне дозрівання сполучної тканини. Одночасно спостерігалось деяке зменшення дисциркуляторних порушень. Некротично-запальні зміни поступово зменшувалися, але всі вони носили незавершений характер.

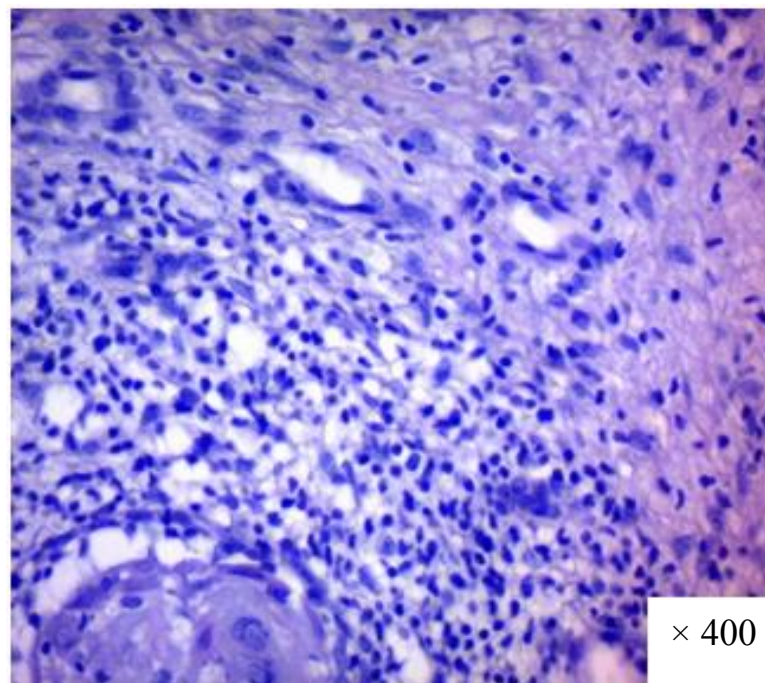


Рисунок 3.6. Фрагмент виразки ступні у групі порівняння (20 доба лікування). Слабко виражена васкуляризація. Вогнищева лімфоцитарно – макрофагальна запальна інфільтрація.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення × 400.

У зоні виразки залишалися вогнища круглоклітинної вогнищевої запальної інфільтрації та гістіоцитозу. Мала місце неповна початкова епідермізація дефекту, недостатня васкуляризація тканин з поодинокими судинами на рівні гіпостатичного кровотоку. У новоутвореній рубцевій тканині

спостерігалася хаотичність розташування дистрофічно-змінених колагенових волокон.

Поряд із цим у основній групі хворих на тлі застосування АПЗТ динаміка змін була більш чітко виражена. Так, вже на 10 добу дослідження поверхні виразкових дефектів повністю очищалися від деструктивно-некротичних тканин, що можна було визначити як очищення ран. Одночасно спостерігалось, що поверхня очищених виразок поступово покривалася грануляційною тканиною. У зоні виразки, особливо у підлеглих шарах зникали деструктивні зміни, і починала дозрівати новоутворена грануляційна тканина. Змішаноклітинна запальна інфільтрація змінювалася на лімфоцитарно-моноцитарну, тоді як у групі порівняння такі зміни спостерігали лише на 20 добу, але значно менше виражені. По всьому периметру виразкового дефекту поширювалася грануляційна тканина, що свідчило за нормалізацію кровопостачання даної зони виразки. Особливо активно посилювався ангиогенез. При цьому у крайовому епітелії чітко виявлялася виражена проліферація клітин базального шару, яка супроводжувалася епітелізацією дефектів.

На 20 добу динамічного спостереження описані зміни у зоні виразкового дефекту приймали односпрямований прогресивний характер: спостерігалася інтенсифікація епідермізації дефекту який носив завершений характер, на противагу незавершеного типу епідермізації у хворих групи порівняння (рис. 3.7), (рис. 3.8).

Новоутворений епітелій у основній групі складався з 4 та більше рядів кератиноцитів. Одночасно з цим відбувалося активне дозрівання сполучної тканин. в якій мала місце тенденція до “вирівнювання” колагенових волокон, які входили до складу новоутвореної реституційної дерми і до субституційного рубця. У підлеглих тканинах запальна інфільтрація та деструкція не виявлялися зовсім.

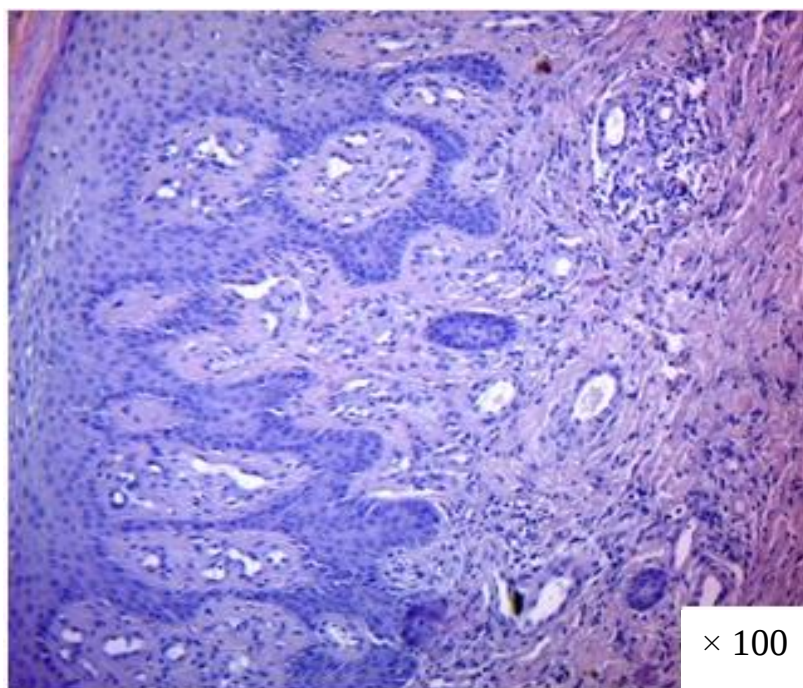


Рисунок 3.7. Фрагмент виразки ступні у основній групі (20 доба лікування).
 “Вирівнювання” колагенових волокон, виражена васкуляризація тканин
 Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$

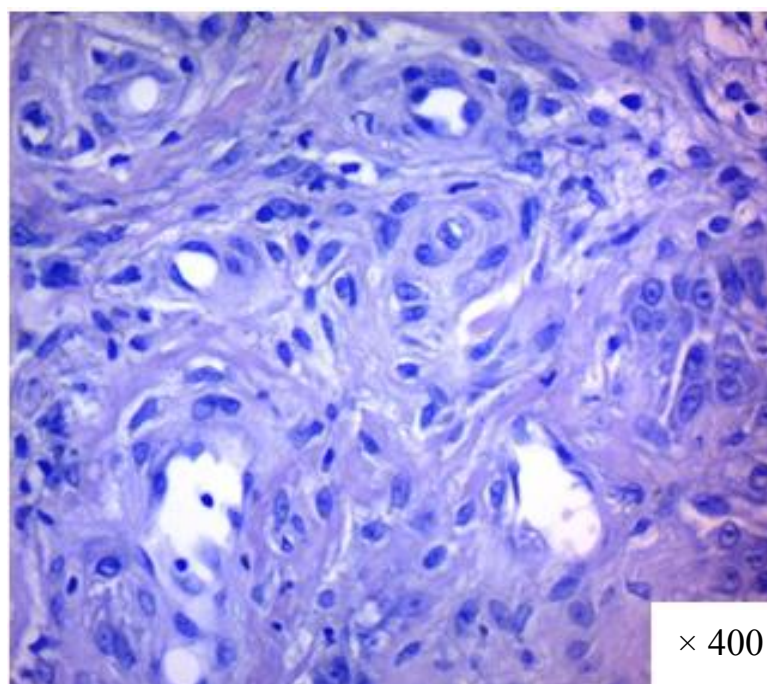


Рисунок 3.8. Фрагмент виразки ступні у основній групі (20 доба лікування).
 “Вирівнювання” колагенових волокон, виражена васкуляризація тканин
 Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 400$.

Окрім цього була зафіксована виражена васкуляризація тканин судинами капілярного типу, чітко визначалося повнокрів'я тканин виразкового дефекту,

що свідчило за відновлення кровотоку і кровопостачання . Периваскулярний набряк подекуди проявлявся незначними вогнищевими утворами. Повного загоєння дефектів виразок протягом цього періоду не відбувалося, проте неепідермізовані ділянки не мали ознак запальної реакції, але були вкриті соковитою грануляційною тканиною, чого у хворих групи порівняння не було.

3.9 Імуногістохімічні дослідження

У процесі імуно-гістохімічних досліджень (ІГХ) досліджень тканин виразкового дефекту у групі порівняння (рис. 3.9), (рис. 3.10) та в основній групі (рис. 3.11), (рис. 3.12) у процесі лікування на 20 добу, виявлені особливості васкуляризації за типом CD31–позитивних структур як у регенеруючих тканинах, так і у прилеглих навколишніх ділянках.

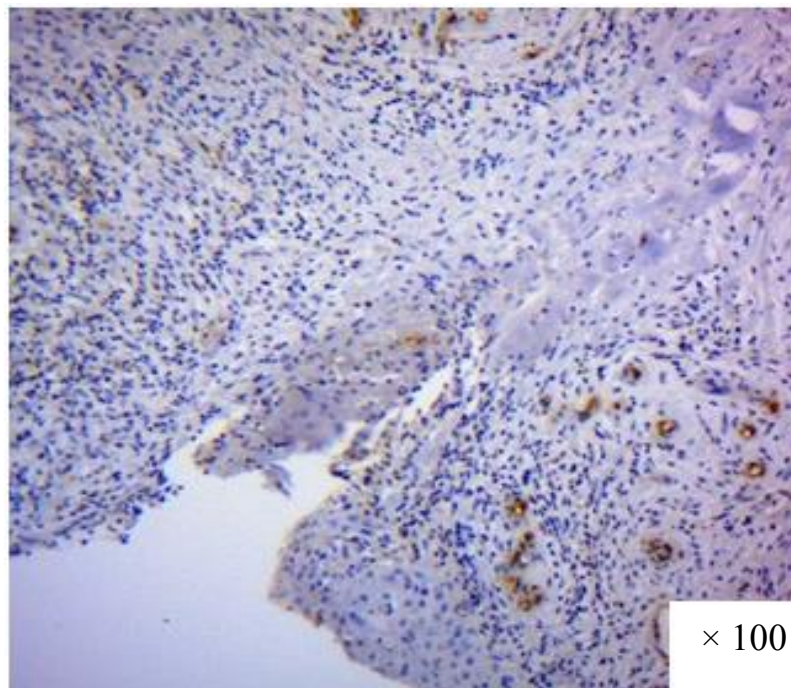


Рисунок 3.9. Фрагмент виразки ступні у хворих групи порівняння (20 доба лікування). Слабко виражена васкуляризація. Імуногістохімічне дослідження рецепторів до CD31. Збільшення $\times 100$,

Було встановлено, що судинна мережа представлена капілярами, венулами та

артеріолами, які локалізувалися у складі грануляційної тканини та прилеглих ділянках.

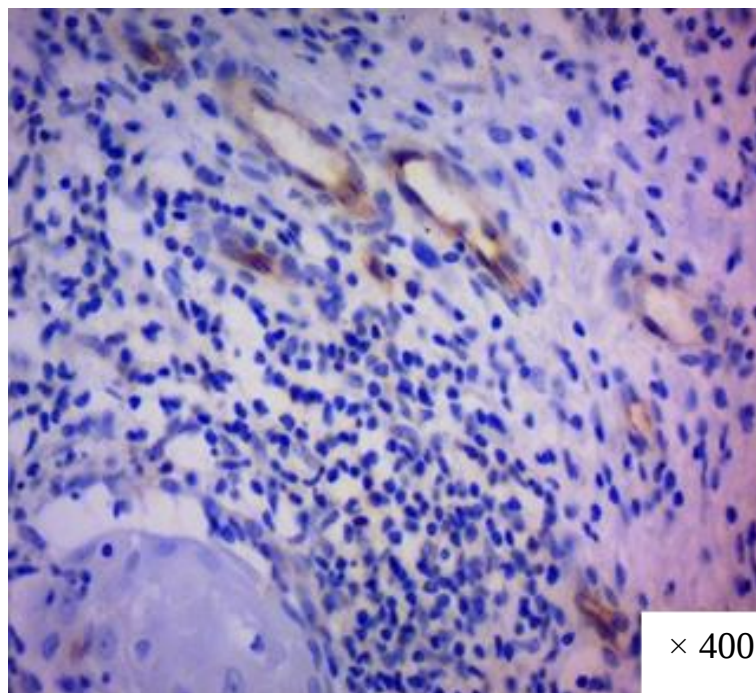


Рисунок 3.10. Фрагмент виразки ступні у хворих групи порівняння (20 доба лікування). Слабко виражена васкуляризація. Імуногістохімічне дослідження рецепторів до CD31. Збільшення $\times 400$,

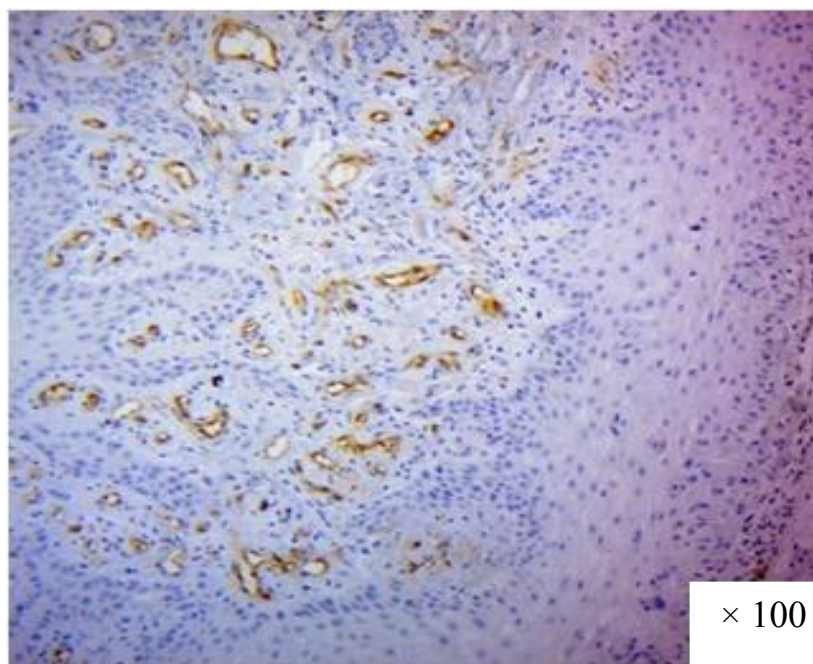


Рисунок 3.11. Фрагмент виразки ступні у хворих основної групи (20 доба лікування). Інтенсивне розростанням капілярів, венул та артеріол. Імуногістохімічне дослідження рецепторів до CD31. Збільшення $\times 100$,

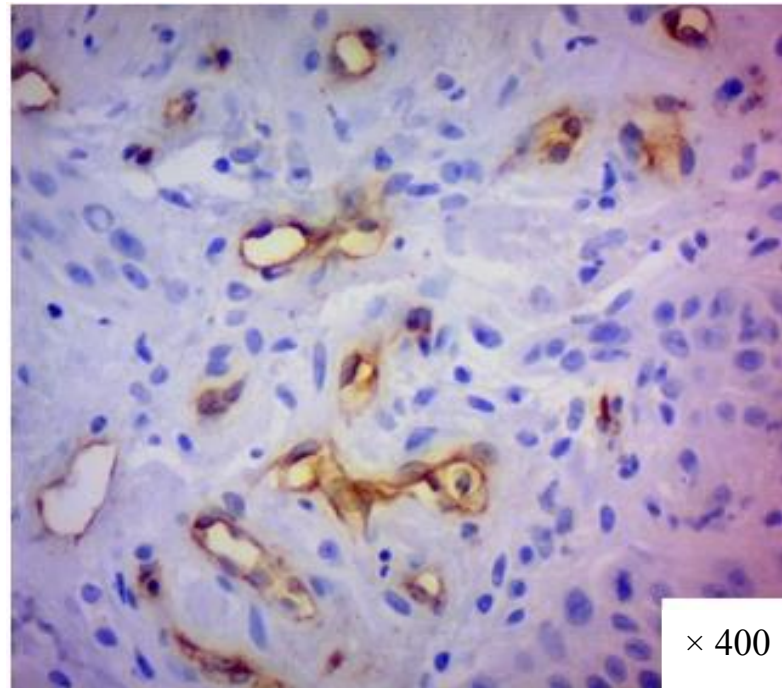


Рисунок 3.12. Фрагмент виразки ступні у хворих основної групи (20 доба лікування). Грануляційна тканина з інтенсивним розростанням великої кількості капілярів, венул та артеріол.
Імуногістохімічне дослідження рецепторів до CD31. Збільшення $\times 400$.

Важливим етапом дослідження було встановлення наявності лімфатичних колекторів поміж новоутворених судин, які були індикатором посиленої дренажної активності в уражених тканинах.

Візуалізувати зазначені лімфатичні судини вдалося шляхом дослідження рецепторів до Podoplanin. Подібно до активності загального ангиогенезу інтенсивність лімфангиогенезу верифікувалася за кількістю Podoplanin-позитивних утворів у тканинах виразкового дефекту. За умов застосування АПЗТ (основна група) Podoplanin-позитивні утвори (рис. 3.13), (рис. 3.14) значно переважали кількісно порівняно із зразками досліджених групи порівняння (рис. 3.15), (рис. 3.16). Таким чином, у осіб основної групи при застосуванні АПЗТ новоутворені судини у тканинних регенератах були представлені значно більшою кількістю кровоносних судин і лімфатичних колекторів, порівняно із дослідженими групи порівняння.

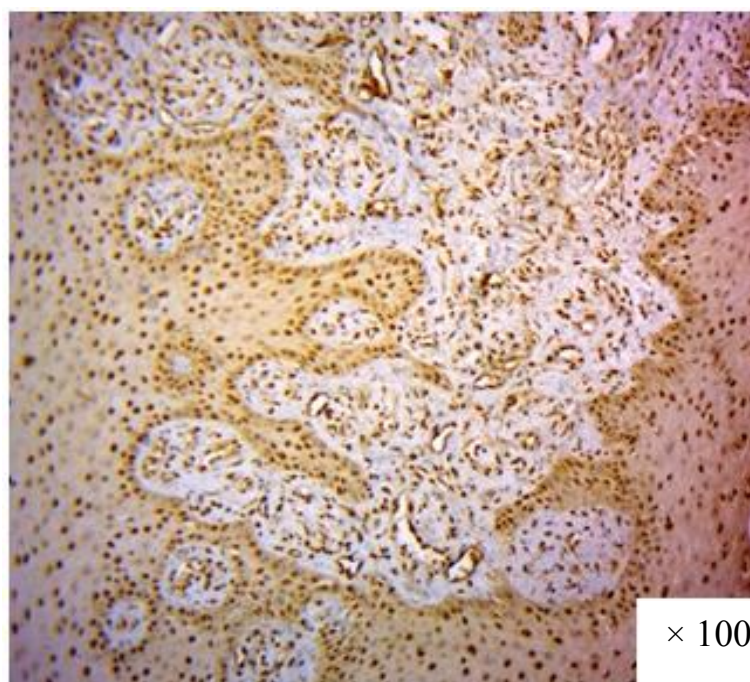


Рисунок 3.13. Фрагмент виразки ступні у хворих основної групи. Виражена мережа лімфатичних колекторів. Імуногістохімічне дослідження рецепторів до Podoplanin (20 доба лікування). Збільшення $\times 100$.

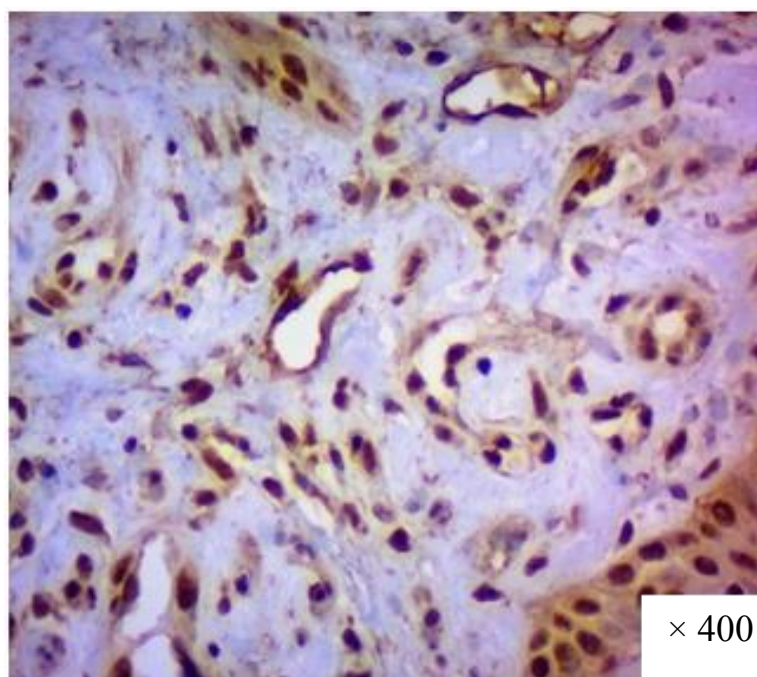


Рисунок 3.14. Фрагмент виразки ступні у хворих основної групи (20 доба лікування). Виражена мережа лімфатичних колекторів. Імуногістохімічне дослідження рецепторів до Podoplanin. Збільшення $\times 400$.

Тобто, активний ангиогенез, стимульований АПЗТ сприяв активації обмінних процесів і відновленню оксигенації гіпоксично уражених ділянок виразок.

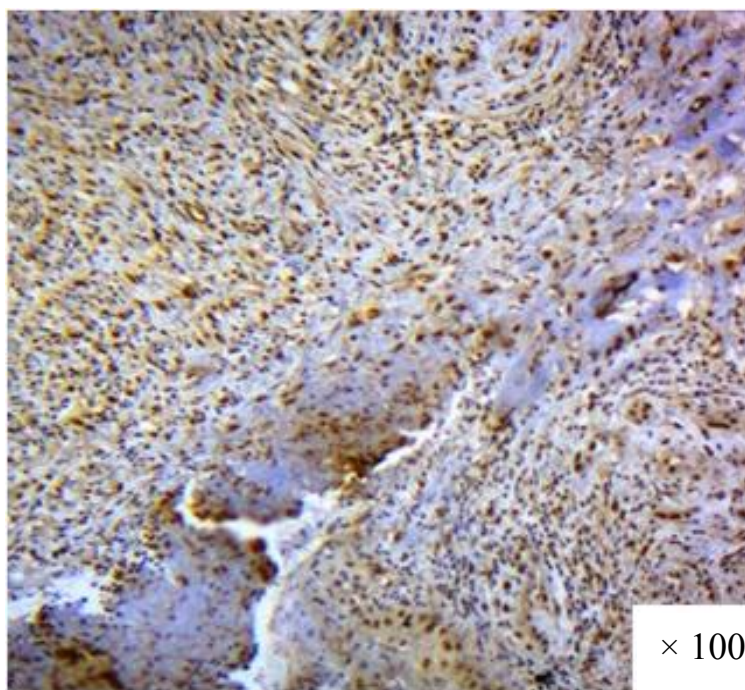


Рисунок 3.15. Фрагмент виразки ступні у хворих групи порівняння (20 доба лікування). Слабко виражена мережа лімфатичних колекторів. Імуногістохімічне дослідження рецепторів до Podoplanin Збільшення × 100.

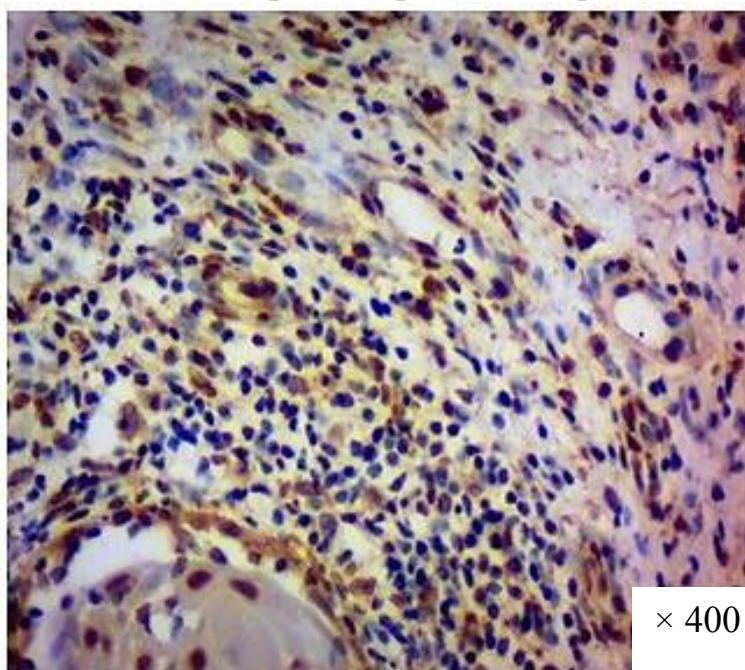


Рисунок 3.16. Фрагмент виразки ступні у хворих групи порівняння (20 доба лікування). Слабко виражена мережа лімфатичних колекторів. Імуногістохімічне дослідження рецепторів до Podoplanin Збільшення × 400.

Одночасно відновлювалося дренування змертвілих та ушкоджених тканин, що безумовно впливало на інтенсивність розсмоктування набряку тканин та на якість регенерації виразкових дефектів.

У процесі імуногістохімічного дослідження рецепторів до VEGF виявлено наявність переважаючої ендотеліальної експресії у складі регенеруючих тканин у хворих основної групи (рис.3.17), (рис.3.18) порівняно зі зразками біоптатів виразкових дефектів у хворих групи порівняння (рис. 3.19), (рис.3.20).

Крім того, VEGF-позитивними виявилася деяка частина клітин стромального компоненту регенерату – імуноцити та частина фібробластів. У групі порівняння у переважній більшості зразків спостерігалася слабка та помірно позитивна експресія VEGF і трапилися лише 3 випадки з вираженою їх маніфестацією.

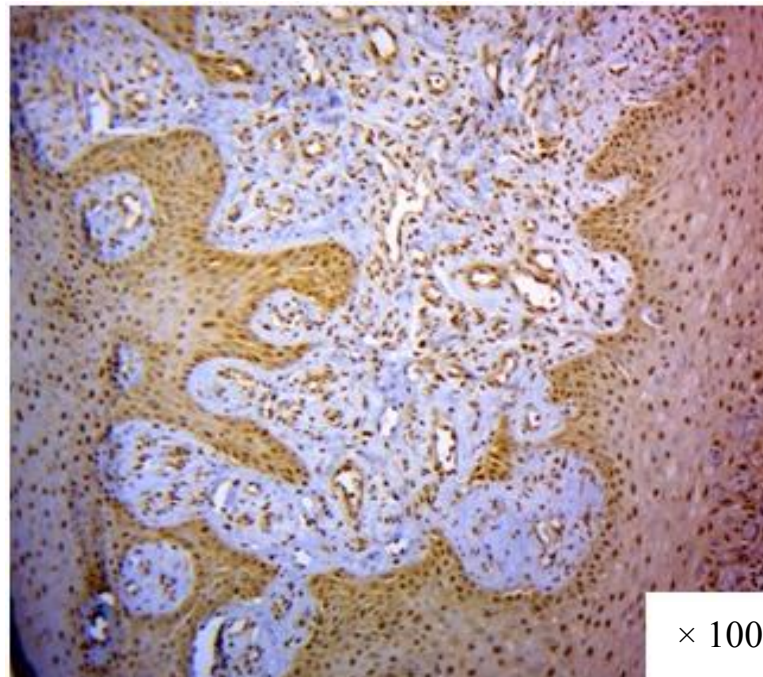


Рисунок 3.17. Фрагмент виразки ступні у хворих основної групи (20 доба лікування).
Виражена ендотеліальна експресія рецепторів до VEGF.Збільшення $\times 100$

Натомість, при застосуванні АПЗТ у хворих основної групи більшості

зразків біоптатів спостерігалася виразно позитивна експресія VEGF ендотеліоцитами, імуноцитами та фібробластами.

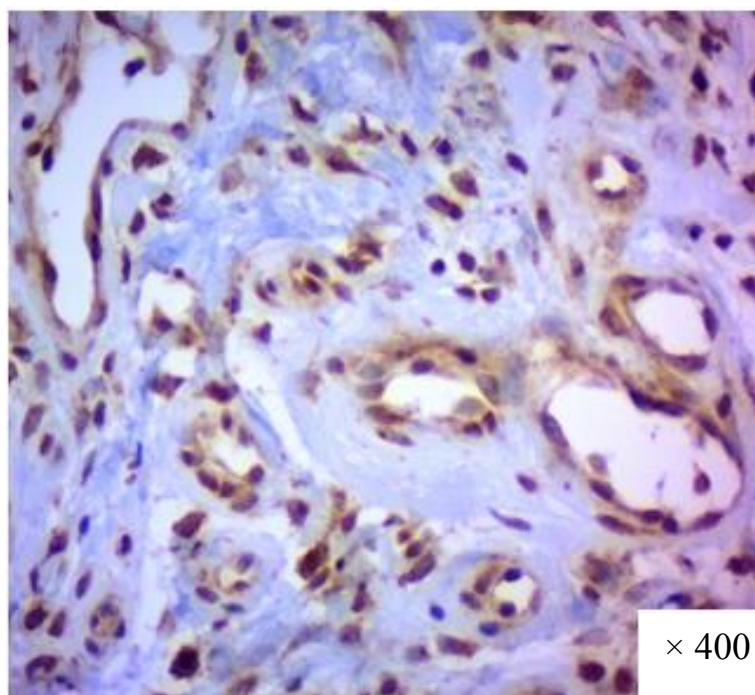


Рисунок 3.18. Фрагмент виразки ступні у хворих основної групи (20 доба лікування).
Виражена ендотеліальна експресія рецепторів до VEGF.Збільшення $\times 400$.

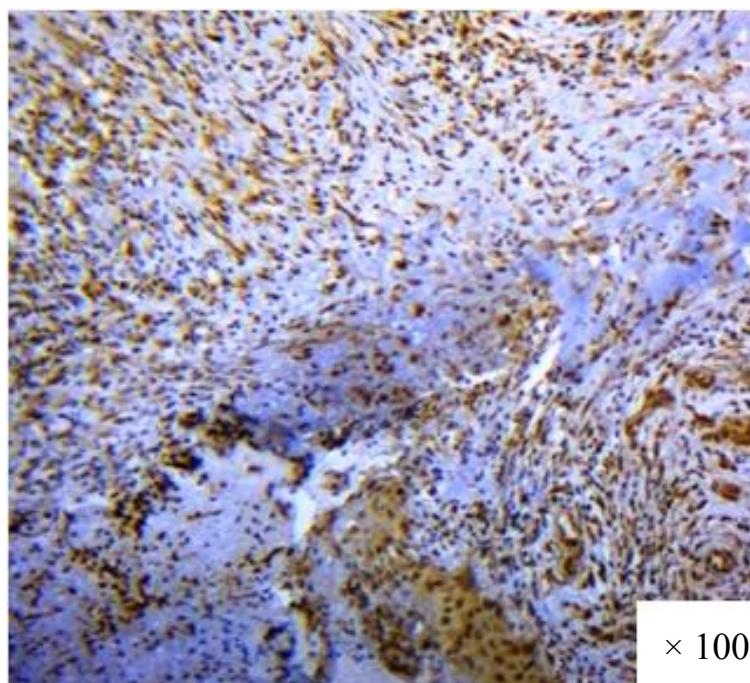


Рисунок 3.19. Фрагмент виразки ступні у хворих групи порівняння (20 доба лікування).
Слабко виражена ендотеліальна експресія рецепторів до VEGF.Збільшення $\times 100$

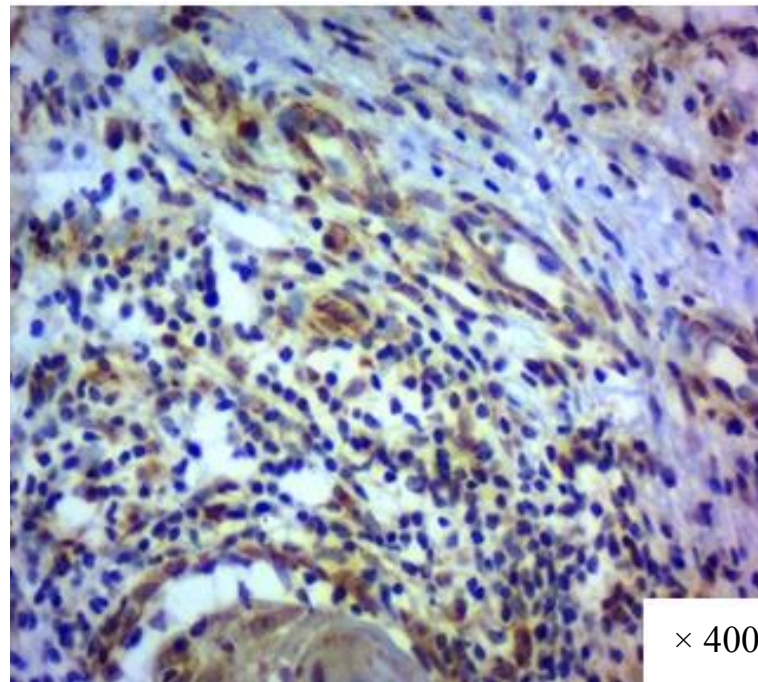


Рисунок 3.20. Фрагмент виразки ступні у хворих групи порівняння (20 доба лікування).

Слабко виражена ендотеліальна експресія рецепторів до VEGF. Збільшення $\times 400$.

На підставі отриманих даних можна стверджувати за переважачо-стимулюючий ангіогенний потенціал АПЗТ. Саме за рахунок подібних позитивних ефектів аутоплазми відбувалася інтенсифікація синтезу судинних факторів росту з наступною індукцією гемангіо – та лімфангіогенезу.

3.10 Порівняльні результати лікування хворих обох груп

У хворих основної групи і групи порівняння місцеве лікування до 3-5 доби було направлене на очищення виразки і зменшення місцевих проявів запалення. Виразку очищали від девіталізованих тканин за допомогою некректомії та використання сорбуючих раньових пов'язок у першу фазу раньового процесу. АПЗТ використовували в другу фазу раньового процесу (фаза репарації), клінічними ознаками якої була відсутність гнійних нашарувань та фібрину, запальної інфільтрації та наявності грануляційної тканини. У день госпіталізації після обробки ран та виконаної некректомії

визначали площу виразкових поверхонь. Розмір останніх у основній групі дорівнював $8,8 \pm 0,7 \text{ см}^2$, а у групі порівняння – $8,7 \pm 0,9 \text{ см}^2$. Антибактеріальна терапія призначалася з урахуванням чутливості виділених мікроорганізмів з рани. У перші 3-5 доби лікування у хворих обох груп відмічалось очищення ран, зменшення інтенсивності запального процесу, зменшення набряку, поступова ліквідація гнійних нашарувань, що у подальшому сприяло пришвидшенню загоєння виразкових дефектів. До загальноприйнятих методів лікування діабетичних виразок включали: усунення надмірного тканинного тиску у ділянці враження стопи, контроль інфекції шляхом призначення антибіотикотерапії, корекція вуглеводного обміну і супутніх захворювань, регулярний моніторинг стану рани, навчання хворих правилам догляду за ногами. У хворих основної групи, на відміну від хворих групи порівняння, після очищення рани додавали місцеве підшкірне введення та аплікацію аутоплазми, збагачену тромбоцитами (рисунок 3.21).

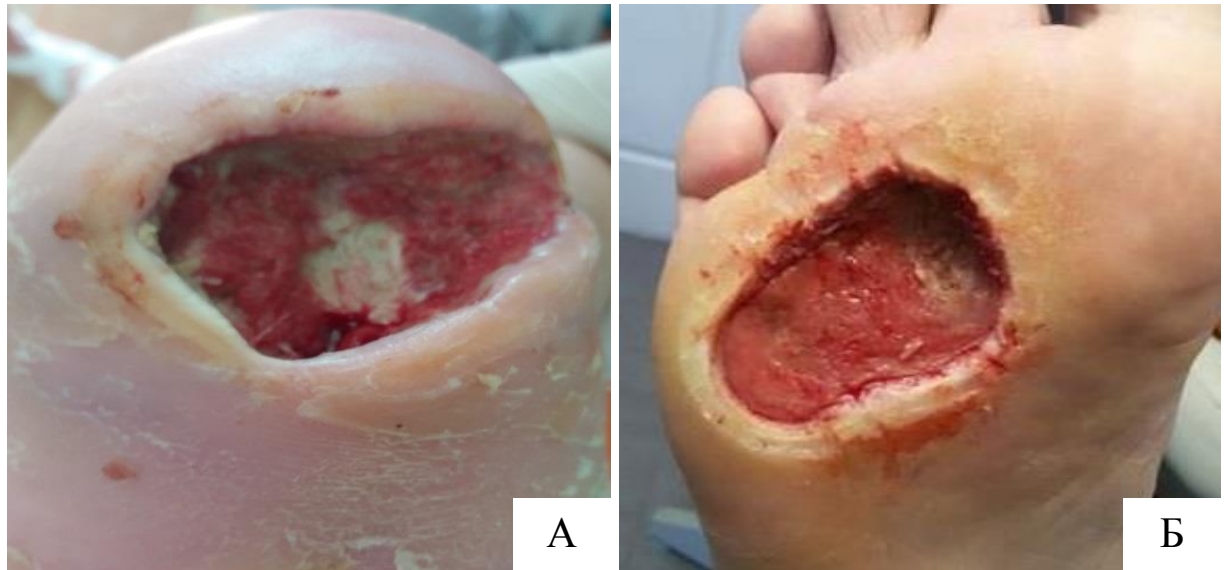


Рис.3.21. Нейропатичні виразки на 5 добу, 2 фаза раньового процесу: а) основна група; б) група порівняння

При динамічному спостереженні зменшення площі нейропатичних виразки у хворих обох груп на 10 добу лікування статистично значимої різниці не мало ($p > 0,05$), а саме: середня площа виразок у хворих основної групи становила $7,6 \pm 1,1 \text{ см}^2$, а у хворих групи порівняння – $7,8 \pm 1,2 \text{ см}^2$ (рисунок 3.22).

На 20 добу лікування середня площа виразок у хворих основної групи становила $3,1 \pm 0,4 \text{ см}^2$, що було менше порівняно з площею у день госпіталізації у 2,9 разу ($p < 0,05$). Порівняно з площею виразок у хворих групи порівняння у цей термін вона була меншою у 2,2 разу ($p < 0,05$). На 30 добу лікування середня площа виразок у хворих основної групи при застосуванні запропонованої нами методики становила $1,9 \pm 1,2 \text{ см}^2$, що було ефективніше, ніж при госпіталізації у 4,6 разу та ефективніше, ніж у групі порівняння у цей термін у 2,9 разу ($p < 0,05$).

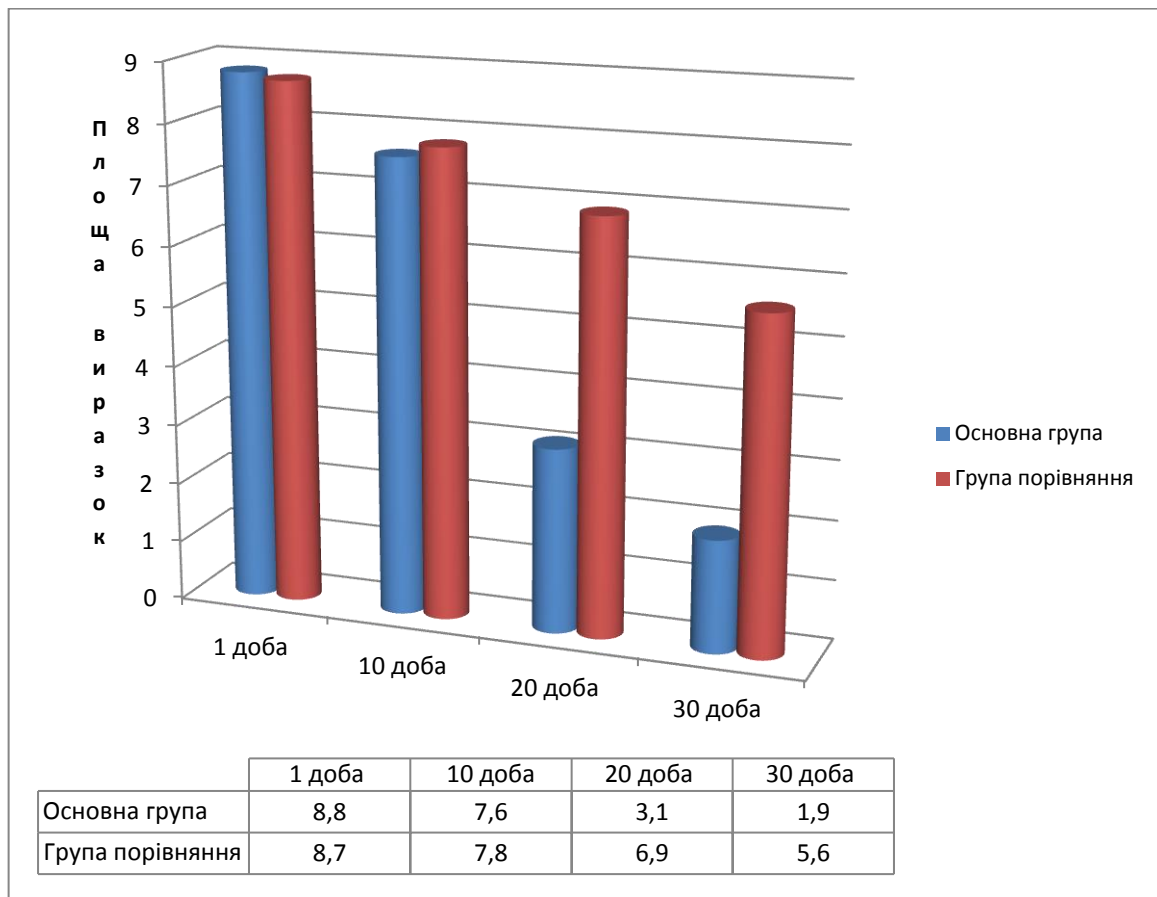


Рис.3.22. Графік динаміки заживлення виразок нижніх кінцівок у хворих обох груп

Окрім цього у хворих основної групи набряк м'яких тканин навколо виразок практично був відсутній. Колір виразки мав яскравий рожевий колір, грануляції носили насичений характер. Колір прилеглих шкірних покривів наближався до звичайного. У групі порівняння зберігався набряк прилеглих тканин, колір виразок носив тьмянний характер, а колір шкірних покривів носив

синюшний характер. Вважаємо, що наведене свідчило за активацію метаболічних процесів у хворих основної групи при загальмованому його стані у досліджених групи порівняння.

Отже, у перші 20 днів лікування, площа виразкового дефекту у хворих основної групи зменшилась на $5,7 \text{ см}^2$. На 30 добу лікування площа виразки у хворих основної групи зменшилась на $6,9 \text{ см}^2$.

У хворих групи порівняння до 20 доби лікування площа виразкового дефекту зменшилася до $6,9 \text{ см}^2$, що було менше на $1,8 \text{ см}^2$, ніж при госпіталізації, або у 1,3 разу. До 30 доби лікування у цій групі зменшення площі виразкового дефекту досягло $5,6 \text{ см}^2$, що менше на $3,1 \text{ см}^2$, або у 1,6 разу. Отже, у основній групі процес загоєння найбільш активно відбувався у другій – третій десятиденці (рис 3.23). У хворих групи порівняння відносно інтенсивне зменшення площі виразок також відбувалося у цей термін, проте у значно менших і недостовірних масштабах. Дані показники свідчать за позитивно достовірну тенденцію інтенсифікації загоєння виразок у хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння ($p < 0,05$). Загалом перелічене свідчить за переваги запропонованої нами методики лікування у порівнянні із традиційною.



Рис.3.23. Нейропатичні виразки на 20 добу лікування: а) основна група – наповзання епідермісу на дефект шкіри;
б) група порівняння – в'ялогранулююча виразка.

Так, в основній групі спостерігали зменшення трофічної виразки на 30 добу лікування на 79,5%, а у групі порівняння зменшення площі виразкового дефекту відбулося на 36,7%. Повна епітелізація виразок ($p < 0,05$) у досліджених основної групи закінчувалася на 42,4 добу, а у групі порівняння – на 78,7 добу (рис. 3.24).



Рис.3.24. Стан нейропатичних виразок на 40 добу лікування: а) основна група – епідермізація виразки;
б) група порівняння – в'ялогранулююча виразка

Таким чином, при застосуванні запропонованої нами методики лікування хворих із СДС порівняно із традиційною методикою лікування спостерігалася активація ангіогенезу та відновлення лімфатичного дренажу, що проявилася ліквідацією набряку і зміною кольору виразок та прилеглих тканин активізувалися обмінні метаболічні процесів у зоні виразкового дефекту, проявом чого була стимулювання процеси заживлення виразок, що найбільш чітко проявлялося у перші 30 днів від початку лікування. Загоєння нейропатичної виразки у хворих основної групи на 30 добу лікування відбувалося на 79,5%, а у групі порівняння – на 36,7%.

1

Матеріали даного розділу висвітлені у таких публікаціях:

1. Duzhiy ID, Nikolaienko AS, Popadynets VP, Kravets OV, Hresko IY, Holubnichyi SO, et al. Reparative processes features in trophic ulcers caused by diabetes mellitus with the use of platelet-rich plasma. Wiad Lek. 2020;73(10):2150-5.
2. Nikolaienko AS. Proteolytic system condition as in the case of neutrophil elastase in patients with trophic ulcers on the background of diabetes mellitus. EUMJ, 2020;8(4):346-350
3. Дужий ІД, Ніколаєнко АС, Попадинець ВМ. Особливості біоценозу трофічних виразок на тлі цукрового діабету. Харківська хірургічна школа. 2019;1(94):225-7.
4. Дужий ІД, Ніколаєнко АС, Попадинець ВМ, Голубничий СО, винахідники; Сумський державний університет МОН України, патентовласник. Спосіб лікування трофічних виразок нижньої кінцівки на тлі цукрового діабету. Патент України на корисну модель № 02970. 2019 Сер 27 Бюл. № 16.
5. Попадинець ВМ, Ніколаєнко АС, Медведєва ІМ, Дегтяренко ЮВ. Нейтрофільна еластаза як показник стану протеолітичної системи у хворих з трофічними виразками різного генезу. В: Погорєлов МВ, редактор. Перспективи розвитку медичної науки і освіти: збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету. 2017 Лист 16–7; Суми. Суми : СумДу; 2017, с. 99–100.

РОЗДІЛ 4

ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ЛІКУВАННЯ ОБОХ ГРУП

4.1 Медико-соціальна адаптація

Використовуючи оптимізований опитувальник EuroQol EQ-5D-5L, який дає змогу оцінити якість життя хворих та медико-соціальну адаптацію ми отримали дані наведені у таблиці 4.1. Рецидив виразкових утворів у хворих основної групи трапився у 2 (4,2%) хворих, а у групі порівняння у – 8 (17,8%), що більше у 3,4 разу ($p < 0,05$).

У 34 (72,3%) реципієнтів основної групи не відмічено жодних проблем з рухливістю, а рецепієнти групи порівняння скарг не пред'являли лише 21 (46,7%) з опитаних, що краще у досліджених основної групи у 1,5 разу ($p < 0,05$). Рецепієнтів, що скаржилися на незначні порушення (комфортне пересування до 200 метрів) у основній групі було у 11 (23,4%), помірні порушення (пересування до 100 метрів) мали місце у 1 (2,1%) особи. Поміж хворих групи порівняння наведені скарги були у 17(37,8%) та у 3 (6,7%) відповідно. Серйозні проблеми при пересуванні були у 1 (2,1%) реципієнта основної групи, а поміж досліджених групи порівняння таких осіб було 3 (6,7%), що частіше у 2,1 разу ($p < 0,05$). Анкети досліджених хворих групи порівняння засвідчили надзвичайно сильні проблеми при пересуванні у 1 (2,2%) реципієнта (практично не міг пересуватися). Подібних наслідків поміж осіб основної групи не було.

При визначенні проблем по догляду за собою встановлено, що поміж реципієнтів основної групи у 44 (95,7%) осіб їх не було. Поміж хворих групи порівняння даний показник був гіршим, а саме – скарг по догляду за собою не було у 35 (77,8%) осіб, що менше у 1,2 разу. Помірні проблеми встановлено лише у 3 (6,4%) реципієнтів основної групи, а у досліджених групи порівняння – у 8 (17,8%), що більше у 2,8 разу ($p < 0,05$). У 1 (2,2%) хворого групи порівняння були серйозні проблеми у самообслуговуванні, тоді як поміж рецепієнтів основної групи ці проблеми не визначали. У 1 (2,2%) особи групи

порівняння була відсутня можливість доглядати собою. Подібних наслідків поміж реципієнтів основної групи не було.

Таблиця 4.1

Показники соціальної адаптації

	Рухливість		Догляд за собою		Звичайна повсякденна діяльність		Тривога (депресія)	
	Основна група (n 47)	Група порівняння (n 45)	Основна група (n 47)	Група порівняння (n 45)	Основна група (n 47)	Група порівняння (n 45)	Основна група (n 47)	Група порівняння (n 45)
Відсутність скарг	34 (72,3%)	21 (46,7%)	44 (95,7%)	35 (77,8%)	33 (70,2%)	17 (37,8%)	37 (78,7%)	18 (40%)
Незначні скарги	11 (23,4%)	17 (37,8%)	–	–	11 (23,4%)	17 (37,8%)	7 (14,9%)	10 (22,2%)
Помірні скарги	1 (2,1%)	3 (6,7%)	3 (6,4%)	8 (17,8%)	2 (4,2%)	7 (15,5%)	2 (4,2%)	12 (26,7%)
Серйозні скарги (проблеми)	1 (2,1%)	3 (6,7%)	–	1 (2,2%)	1 (2,1%)	3 (6,7%)	1 (2,1%)	3 (6,7%)
Надзвичайно сильні проблеми	–	1 (2,2%)	–	1 (2,2%)	–	1 (2,2%)	–	2 (4,4%)

Наступний критерій, який оцінювався нами за опитувальником був рівень типової повсякденної діяльності, а саме: здатність виконувати незначну “хатню” роботу, навчатися, брати участь у справах сім’ї і дозвіллі. Поміж хворих основної групи у 33(70,2%) обстежених та у 17 (37,8%) осіб групи порівняння за цим показником проблем не було. Різниця на користь хворих основної групи становила 1,9 разу. Поміж хворих основної групи, які скаржилися на незначні проблеми у звичайній повсякденній діяльності було 11 (23,4%), а з помірними скаргами було 2 (4,2%). Поміж досліджених групи порівняння з незначними проблемами у звичайній повсякденній діяльності було – 17 (37,8%), а з помірними скаргами було 7(15,5%) хворих. Серйозні проблеми

у звичайній повсякденній діяльності відчував 1 (2,1%) хворий основної групи, та 3 (6,7%) досліджених групи порівняння, що було більше, ніж в основній групі у 3, 2 разу. Разом з тим поміж осіб групи порівняння у 1 (2,2%) були дуже серйозні проблеми у звичайній повсякденній діяльності. Подібних наслідків поміж осіб основної групи не було.

Важливим показником при анкетуванні хворих був психоемоційний стан пролікованих, який включав тривогу або депресію. Не відмічали подібних скарг 37 (78,7%) хворих основної групи та 18 (40%) – групи порівняння, що більше на користь досліджених основної групи у 1,9 разу ($p < 0,05$). На незначні прояви тривоги чи депресії поміж хворих основної групи скаржилися 7 (14,9%), а помірні скарги відмічали 2 (4,2%) особи. У групі порівняння – 10 (22,2%) скаржились на незначні прояви тривоги чи депресії, а помірні скарги відмічали 12 (26,7%) осіб, що було менше на користь хворих основної групи у 1,5 разу, та 1,6 разу відповідно. З серйозними проявами тривоги чи депресії у основній групі був 1 (2,1%) реципієнт, а у групі порівняння – 3 (6,7%), що частіше у 3,3 разу. Надзвичайно сильну депресію відмічали 2 (4,4%) реципієнти групи порівняння, тоді як у основній групі подібних проявів не було.

Згідно даних шкали, яка характеризує загальний стан здоров'я від 1 до 100 балів, хворі основної групи оцінювали загальний стан свого організму значно краще, ніж хворі групи порівняння. А саме, хворі основної групи оцінили свій стан здоров'я на рівні 82,9 балів, а хворі групи порівняння – на рівні 62,4, що відрізняється у 1,3 разу ($p > 0,05$).

Таким чином, оцінюючи показники соціальної адаптації за опитувальником EuroQol EQ-5D-5L, рівень загального стану здоров'я, який хворі виначали за суб'єктивними відчуттями, можна стверджувати за значно вищий рівень медико-соціальної реабілітації, що спостерігався у хворих основної групи при застосуванні АПЗТ за запропонованою нами методикою. А саме: кількість хворих основної групи з жодними проблемами з рухливістю було більше, ніж у хворих групи порівняння у 1,5 разу, з серйозними проблемами – у 2,1 разу. Кількість хворих основної групи, які не відмічали

проблем по догляду за собою було більше, ніж у групі порівняння у 1,2 разу, а хворих, які відмічали помірні проблеми по догляду за собою було більше у групі порівняння, ніж у основній групі у 2,8 разу. Кількісна різниця поміж хворих які не фіксували уваги стосовно звичайної повсякденної діяльності була на користь хворих основної групи у 1,9 разу. З серйозними проблемами було більше хворих у групі порівняння, ніж у основній групі у 3,2 разу. Кількість осіб які не відмічали тривогу чи депресію поміж хворих групи порівняння була у 1,9 разу більшою, ніж поміж хворих групи порівняння. Хворих з незначними та помірними проявами тривоги чи депресії було більше у групі порівняння ніж в основній групі у 1,5 та 6,4 разу відповідно, а з серйозними проявами - у 3,2 разу.

Враховуючи перелічене, бачимо, що загальний стан здоров'я хворих основної групи знаходився на рівні 82,9 балів із 100 можливих, а стан здоров'я хворих групи порівняння – на рівні 62,4 балів. З огляду на поліморбідність таких хворих можна стверджувати про переваги запропонованої методики лікування.

Матеріали даного розділу висвітлені у таких публікаціях:

Duzhyi ID, Nikolaienko AS, Yasnikovskiy OM. Long-term consequences of the use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of patients with diabetic ulcers, and medical and social adaptation of such patients. EUMJ, 2020;8(4):339-345.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

За даними ВООЗ та Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF) численність хворих на ЦД у світі на 2019 рік становила 463 мільйони осіб, а у 2045 році дана цифра може зрости до 700 мільйонів. Третину поміж них займають люди старші 65 років. У 2019 році на лікування цукрового діабету та його ускладнень у загальносвітовому масштабі було витрачено 760 млрд доларів США [2]. За нашим спостереженням значна кількість хворих знаходилася у віці 46-55 років – 13(23,6%), у віці 56-65 років – 18(32,7%) в основній групі, а у групі порівняння у віці 46-55 років – 12(24%), а у 56-65 років – 18(36%). Тобто, досліджені нами хворі знаходилися у найбільш досвідченому та активному віці, що є значною втратою для економіки і суспільства в цілому. За даними Центру медичної статистики МОЗ України станом на 1 січня 2016 року загальна кількість хворих на цукровий діабет в Україні становила 1 млн 223 тис 607 осіб. Майже 8,5 тисяч (8 424) поміж цих хворих були діти, що є дуже тривожним [3]. Відомо, що хворі на цукровий діабет мають підвищений ризик розвитку небезпечних для життя ускладнень, що збільшує витрати на медичне обслуговування страждаючих та знижує якість їхнього життя. Відомо, що метаболічні порушення, які характерні для ЦД, призводять до генералізованого враження серцево-судинної системи, нирок, сітківки ока та нервової системи. З огляду на наведене це ЦД буває причиною серцево-судинних захворювань (ССЗ), втрати зору, ниркової недостатності та враження судин, переважаючим чином нижніх кінцівок [4,5]. Одним із таких тяжких місцевих ускладнень ЦД є синдром діабетичної ступні [6]. Типовим його проявом буває розвиток трофічних виразок нижніх кінцівок, які розвиваються у 16-18% хворих на цукровий діабет. У свою чергу 28–75% таких хворих ускладнення закінчується виконанням різних видів ампутацій, що у сукупності

з втратою якості життя і працездатності обґрунтовує актуальність даної проблеми [6,7].

У процесі виконання даної роботи нами поставлена мета покращити лікування хворих на ЦД 2 типу, ускладнений СДС. У процесі виконання поставлених завдань було досліджено 105 хворих на ЦД 2 типу. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні судинної хірургії та опіковому відділенні Сумської обласної клінічної лікарні (СОКЛ) в період 2014 – 2019 років. Критеріями включення у дослідження була наявність у хворих цукрового діабету 2 типу з нейропатичними трофічними виразками за типом синдрому діабетичної ступні (СДС). У дослідження включалися хворі з трофічними виразками стопи площею від 5 до 10 см², та тривалістю виразкового дефекту понад 4 тижні. Включені у дослідження хворі мали ознака запалення, яке поширювалося на шкіру та підшкірну клітковину без враження глибоких шарів та генералізації процесу. Критеріями виключення хворих із дослідження була наявність тяжких супутніх захворювань, хвороб онкологічного генезу, ішемічної хвороби серця в стадії декомпенсації, ураження кістково-суглобового апарату у ділянці виразки. Також були виключені хворі на ішемічну форму діабетичної стопи, оскільки хворим з такими враженнями нижніх кінцівок, повинно проводитися лікування із застосуванням реваскуляризації судинного русла та малими ампутаціями. Тож нашою метою було не допустити прогресування захворювання до такого критичного рівня. Окрім цього, критеріями виключення також була наявність хронічних захворювань внутрішніх органів і систем у фазі загострення.

Більша кількість досліджених відносилася до найбільш досвідченого і активного працездатного віку, а саме: в основній групі у межах 46-55 років було 9 (16,3%) осіб чоловічої статі, 4 (7,3%) – жіночої; у групі порівняння в зазначених межах було 8 (16%) осіб чоловічої статі та 4 (8%) особи жіночої статі. У основній групі у межах 56-65 років було 11 (20%) осіб чоловічої статі, 7 (12,7%) – жіночої. У групі порівняння в зазначених межах було 10 (20%) осіб чоловічої статі та 8 (16%) осіб жіночої статі. Загалом, у працездатному віці в

основній групі знаходилася 31 (56,4%) особа, а у групі порівняння – 30 (60%), що підтверджує важливість удосконалення способів лікування хворих на цю недугу. Середній вік хворих складав $61,8 \pm 1,5$ років, практично не відрізняючись у досліджених групах, що дозволяє об'єктивно порівнювати отримані результати. Поміж досліджених основної групи які проживали у місті у віці 56 –65 років було більше, ніж сільських мешканців на 7,3%; у групі порівняння хворих, які проживали в місті було більше на 16,0%. Поміж досліджених у віці понад 66 років у основній групі було більше міських жителів ніж сільських, на 11%. У групі порівняння також кількісно переважали жителі міст з різницею у 8%. Причиною такої ситуації, на нашу думку, може бути краща організація медичної допомоги у містах і значно гірша у сільській місцевості, що спонукає людей зазначеного віку до неналежного ставлення сільського населення до свого здоров'я. Проте загальна кількість осіб обох груп які проживали у міській та сільській місцевості суттєво не відрізнялася, що робить досліджені групи репрезентативними і дає право порівнювати отримані результати.

Оскільки тривалість захворювання має суттєве значення у розвитку ускладнень і їх лікування, ми вивчили тривалість захворювання у досліджених осіб. Найбільш часто у наших хворих тривалість діабету була у межах 11-20 років. А саме: поміж хворих основної групи вона встановлена у 34 (61,8%) осіб, а хворих групи порівняння – у 30 (60%). Більшість хворих обох груп хворіли на цукровий діабет даного типу більше 10 років, що є одним із основних ризиків розвитку трофічних виразок нижніх кінцівок. Таких хворих в основній групі було 53 (94, 5%), у групі порівняння – 46 (92%) осіб.

Вивчаючи вплив паління на стан хворих було встановлено, що в основній групі кількість осіб чоловічої статі з інтенсивним рівнем паління (20,1 – 40 пачко–років) виявлено у 14 (46,7%), у групі порівняння кількість таких осіб становила 12 (44,4%) – ($p > 0,05$).

Досліджені хворі обох груп мали одне, а іноді і більше супутніх захворювань. Не виключено, що ці захворювання були наслідком цукрового

діабету, проте вони, у свою чергу, не могли не вплинути на розвиток і подальший перебіг СДС. Ішемічна хвороба серця поміж хворих основної групи виявлена у 54 (98,2%) осіб, а поміж хворих групи порівняння – у 48 (96%) досліджених ($p > 0,05$). Гіпертонічна хвороба мала місце у 48 (87,3%) хворих основної групи і у 42 (87,0%) хворих групи порівняння ($p > 0,05$). У всіх хворих на гіпертонічну хворобу була й ішемічна хвороба серця, яку у даному процесі можна вважати своєрідною пролонгацією гіпертонічної хвороби. Відповідно до цього, трофічні порушення нижніх кінцівок могли бути наслідком аналогічних процесів у артеріальному руслі інших відділів організму. Отже, гіпертонічну хворобу потрібно розглядати як один із ризиків розвитку трофічних порушень ступні. Теж саме стосується й ішемічних порушень міокарда.

При вивченні глікозильованого гемоглобіну встановлено, що, кількість хворих основної групи з рівнем глікозильованого гемоглобіну на рівні декомпенсації ($>7,5$) мала місце у 27 (49,1%) осіб. У групі порівняння кількість досліджених із глікозильованим гемоглобіном на цьому рівні виявлена у 25 (50%) осіб.

При вивченні порушень інервації ступні встановлено, що у основній групі хворих були у 12 (21,8%) осіб, у групі порівняння – у 10 (20%) осіб з порушенням тактильної чутливості на рівні початкових нейропатичних змін (0–4 бали). Найбільша кількість хворих мала з помірні нейропатичні зміни на рівні 5 – 13 балів. У основній групі у 40 (72,7%) хворих, у групі порівняння – у 38 (76,0%). Поміж осіб з такими неврологічними змінами відмічалися порушення вібраційної чутливості, зниження м'язової сили та рефлексів. Загальна їхня кількість встановлена у 78 (74,3%) осіб обох груп. Хворих з вираженою нейропатією (14 – 28 балів) у основній групі було 3 (5,5%), у групі порівняння – 2 (4,0%). Загалом у обох групах з вираженою нейропатією було 5 (4,7%) досліджених.

Важливим чинником, що призводить до ускладненого перебігу трофічних змін нижніх кінцівок на тлі ЦД було доєднання до процесу бактеріальної флори. Серед мікрофлори у досліджених хворих переважали грампозитивні

мікроорганізми – 52,6 %. Так, переважав золотистий стафілокок – 93,3 %. Грамнегативна флора висівалась у 47,4 % хворих. В основному вона була представлена *Escherichia coli* (37,7 %). У хворих до 6 місяців тривалості ускладнення спектр мікроорганізмів був представлений у вигляді монокультури. З наявності виразкових дефектів понад 1 рік бактеріологічне дослідження виявило тенденцію до наростання частоти виділення асоціацій мікроорганізмів. У 49 (89,1%) хворих основної групи та у 42 (84,0%) хворих групи порівняння зберігалася чутливість до антибіотиків групи фторхінолонів II–III поколінь.

У процесі клінічного дослідження крові суттєвих змін взагалі не виявлено, а між групами зокрема, окрім лейкоцитозу та паличкоядерного зсуву, які характеризують рівень відповіді організму на запальний процес.

При біохімічному дослідженні крові виявлено підвищення рівня глюкози крові у хворих основної групи до $8,8 \pm 0,21$ ммоль/л, та у групі порівняння до $8,4 \pm 0,37$ ммоль/л.

Дослідження коагулограми показало, що хворі обох груп мали підвищений рівень фібриногену: у хворих основної групи цей показник становив $5,8 \pm 1,2$ г/л, у групі порівняння – $5,4 \pm 1,7$ г/л. Рівень інших показників коагулограми, а саме: протромбінового індексу, активованого часткового тромбoplastинового часу, тромбінового часу та тромбоцитів були в межах нормальних показників, або спостерігалися їхні поодинокі незначні відхилення.

З метою оцінки ефективності проведеного лікування хворі були розподілені на дві групи. В основну групу входило 55 хворих, у групу порівняння – 50. Усі досліджені хворі страждали на нейропатичні виразки на тлі цукрового діабету 2 типу. Хворим групи порівняння проводили лікування за стандартною схемою згідно протоколу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 року і рекомендаціями міжнародної робочої групи по діабетичній ступні (IWGDF 2015). Лікування хворих основної групи базувалося на наведених вище рекомендаціях, та корекцією місцевого лікування за запропонованою нами методикою з використанням аутогенної плазми, збагаченої тромбоцитами

(АПЗТ) – [Патент № 02970 від 27.08.2019]. З цією метою забирали венозну кров хворого в об'ємі 60 мл, і поміщали у центрифугу. Центрифугування проводилося у два етапи. На першому етапі тривалість складала 15 хвилин за режиму 1000 об/хв. На другому етапі отриману суміш концентрату знову центрифугували у режимі 1500 об/хв. протягом 10 хвилин. Нижній шар центрифугату, що містить максимальну кількість тромбоцитів був застосований у лікувальному процесі. Перед цим його активували 10% розчином CaCl з розрахунку 4 краплі на 1 мл. плазми. У попередньо “підготовлену” виразку за рекомендаціями міжнародної діабетичної групи (IWGDF 2015) активовану плазму вводили підшкірно по периферії нейропатичної виразки на відстані 10 мм від її межі по 0,2 мл у кількості 5-10 ін'єкцій. Ін'єкції активованої плазми виконували на 5, 10 та 20 добу лікування. Дану методику доповнювали місцевими аплікаціями АПЗТ, які виконувалися з інтервалом у 2 дні протягом 20 діб.

З метою дослідження рівня нейтрофільної еластази, воно було проведене у 30 добровольців – (практично здорових людей, середній вік яких складав 62 роки). Отриманий показник був контрольним для мешканців нашого регіону ($71,2 \pm 3,7$). У процесі дослідження встановлено, що рівень нейтрофільної еластази у хворих основної групи коливався у межах 268 – 276 нмоль/(хв $\times$ мл), а середній рівень ферменту становив $272,4 \pm 4,2$ нмоль/(хв $\times$ мл), що перевершувало контрольний показник у 4 разу. Показник нейтрофільної еластази у досліджених групи порівняння коливався у межах 269 – 279 нмоль/(хв $\times$ мл), а середній рівень ферменту становив $274,2 \pm 3,2$ нмоль/(хв $\times$ мл). Таким чином, рівень нейтрофільної еластази був значно більшим при виразкових процесах нижніх кінцівок у хворих обох груп, що у значній мірі на нашу думку визначало поширеність виразок. Рівень НЕ у процесі лікування у хворих основної групи зменшувався на 20 добу до $93,2 \pm 1,7$ нмоль/хв $\times$ мл. У хворих групи порівняння зменшення еластази відбулося до $164,1 \pm 2,0$ нмоль/хв $\times$ мл. ($p < 0,01$).

Таким чином, значно швидше приведення показника еластази до відносно нормального значення (порівняно із показником у групі здорових осіб – контрольна група) у основній групі, що було забезпечене стимулюючою дією АПЗТ, підтверджує її вплив на регенеруючі процеси (ангіогенез, лімфангіогенез), що сприяє значно швидшому заживленню виразкових дефектів, що буде показано далі.

У процесі морфологічних досліджень виразкових дефектів у хворих обох групи при застосуванні світлооптичного дослідження біоптатів у першу добу фіксували виражену змішаноклітинну запальну інфільтрацію тканин, розташованих під масивним шаром некротизованих тканин, які були інфільтровані значною кількістю сегментоядерних лейкоцитів. У прилеглих ділянках шкіри спостерігалось виражене роздиференціювання її шарів, хаотичність у розшаруванні колагенових волокон та помірно виражений набряк. У більш глибоко розташованих шарах шкіри, визначалися деструктивні зміни. По всьому периметру виразки виявлялися явища гіповаскуляризації та вогнищового стазу і пристінкового тромбозу судин. У процесі динамічного спостереження у хворих групи порівняння на 20 добу спостереження встановлена подальша епідермізація виразкового дефекту, яка мала незавершений характер: новоутворений епітелій складався у переважній більшості з 2 – 4 рядів кератиноцитів. У прилеглих тканинах поступово з'являлася та дозрівала у напрямку від периферії до центра виразки грануляційна тканина. У хворих основної групи у цей термін (на 20 добу) відбувалося активне дозрівання сполучної тканин. У процесі якої була зафіксована виражена васкуляризація тканин судинами капілярного типу. Натомість у хворих групи порівняння мала місце неповна епідермізація дефекту, недостатня васкуляризація тканин з поодинокими гіпостатичними судинами. У новоутвореній рубцевій тканині спостерігалася хаотичність розташування дистрофічно-змінених колагенових волокон.

На 10 добу лікування середня площа виразок у хворих основної групи становила $7,6 \pm 1,1 \text{ см}^2$, а у хворих групи порівняння – $7,8 \pm 1,2 \text{ см}^2$. Зменшення

площі трофічної виразки у пацієнтів обох груп на 10 добу лікування статистично значимої різниці не мала ($p > 0,05$). На 30 добу лікування середня площа виразок у хворих основної групи при застосуванні АПЗТ зменшувалася до $1,9 \pm 1,2 \text{ см}^2$, що було менше ніж при госпіталізації у 4,6 разу ($p < 0,05$). У хворих групи порівняння на 30 добу лікування зменшення площі виразкового дефекту досягло $5,6 \pm 0,8 \text{ см}^2$, що менше, ніж при госпіталізації у 1,6 разу. Отже, дані показники свідчать за переважаючу позитивну тенденцію до загоєння виразок у хворих основної групи на відміну від хворих групи порівняння ($p < 0,05$) і свідчить за перевагу запропонованої методики лікування у порівняння із традиційною.

При ІГХ дослідженні біоптатів виразкового дефекту встановлено особливості васкуляризації (CD31–позитивні структури) як у регенеруючих тканинах, так і у прилеглих навколишніх ділянках. Локалізовані вогнищевими осередками групи CD31-позитивні клітини були розцінені як попередники васкуляризації. Підкреслюємо, що зразки тканин основної групи мали більш чітко виражений рівень ангиогенезу, представлений значною мікроваскулярною щільністю та значним переважанням кількості зрілих судин у їх складі, порівняно з біоптатами хворих групи порівняння.

Стан лімфатичної системи верифікували за кількістю Podoplanin-позитивних утворів у тканинах виразкового дефекту. У досліджених основної групи при застосуванні АПЗТ (основна група) Podoplanin-позитивні утвори значно переважали за кількістю у біоптатах групи порівняння. Поміж осіб основної групи новоутворені судини у тканинних регенератах були представлені значно більшою кількістю кровоносних судин і лімфатичних колекторів, порівняно із дослідженими зразками біоптатів групи порівняння. У процесі імуногістохімічного дослідження рецепторів до VEGF встановлена наявність переважаючої їх кількості у складі регенеруючих тканин у хворих основної групи відносно до зразків біоптатів досліджених хворих групи порівняння. Саме за рахунок позитивних ефектів аутоплазми відбувалася

інтенсифікація синтезу судинних факторів росту з наступною індукцією гемангіо – та лімфангіогенезу.

Рецидив виразкових утворів у хворих основної групи трапився у 2 (4,2%) хворих, а у групі порівняння у – 8 (17,8%), що більше у 3,4 разу ($p < 0,05$). Для оцінки якості життя хворих та їх медико-соціальну адаптацію ми використовували оптимізований опитувальник EuroQol EQ-5D-5L. Хворі групи порівняння мали більш значні проблеми із соціальною адаптацією. У 34 (72,3%) реципієнтів основної групи не відмічено жодних проблем з рухливістю, а у групі порівняння скарг не пред'являли лише 21 (46,7%) з опитаних, що краще у досліджених основної групи у 1,5 разу ($p < 0,05$). Ще один критерій, за яким суттєво відрізнялися досліджені обох груп - рівень типової повсякденної діяльності. Поміж хворих основної групи у 33(70,2%) ренвалесцентів та у 17 (37,8%) осіб групи порівняння за цим показником проблем не було. Поміж хворих основної групи, які скаржилися на незначні та помірні проблеми у звичайній повсякденній діяльності було 11 (23,4%) та 2 (4,2%) відповідно, а поміж досліджених групи порівняння – 17 (37,8%) та 7(15,5%). Важливим показником при анкетуванні хворих був психоемоційний стан пролікованих, який включав тривогу або депресію. Не відмічали подібних скарг 37 (78,7%) хворих основної групи та 18 (40%) – групи порівняння, що менше 1,9 разу ($p < 0,05$). Вказані показники підкреслюють важливість віддалених результатів лікування, які були значно кращими у хворих основної групи.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена розв'язанню одного із актуальних питань хірургії, а саме поліпшення результатів лікування хворих з нейропатичних виразками на тлі цукрового діабету другого типу, шляхом використання аутогенної плазми збагаченої тромбоцитами.

1. Ряд негативних факторів до яких відноситься тривалість цукрового діабету (> 10 років – $p < 0,05$), надмірна маса тіла (індекс маси тіла > 25 – $p < 0,05$), та паління цигарок (індекс паління пачко-років > 20 – $p < 0,05$) можуть розглядатися як чинники розвитку синдрому діабетичної ступні, і зокрема, формування нейропатичних виразок, а серцево-судинні захворювання типу гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця – $p < 0,05$ – як супутні захворювання при даному синдромі.

2. Високий рівень нейтрофільної еластази, який перевищував контрольний показник у нашому регіоні у 3,8 рази ($p < 0,01$) і зменшувався ($p < 0,01$) у процесі лікування з $272,4 \pm 4,2$ нмоль/(хв $\times$ мл) до $93,2 \pm 1,7$ нмоль/(хв $\times$ мл) у основній групі, що було ефективніше, ніж у групі порівняння у 1,8 разу вже до 20 доби. Рівень нейтрофільної еластази потрібно вважати одним із провідних патогенетичних факторів при розвитку трофічних виразок нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету 2 типу.

3. Під впливом лікування, використовуючи аутоплазму збагачену тромбоцитами відмічалось пришвидшення регенерації, дозрівання грануляційної тканини та зменшення змішано-клітинної запальної інфільтрації. У хворих основної групи на 20 добу відбувалося активне дозрівання сполучної тканин. Окрім цього була зафіксована виражена васкуляризація тканин судинами капілярного типу. Все це носило завершений характер. У хворих групи порівняння мала місце неповна епідермізація дефекту, недостатня васкуляризація тканин з поодинокими гіпостатичними судинами. У новоутвореній рубцевій тканині спостерігалася хаотичність розташування дистрофічно-змінених колагенових волокон. Усі зміни носили незавершений характер.

4. Імуногістохімічні дослідження виявили, що під впливом застосування аутоплазми у регенеруючих тканинах зростає кількість клітин, які експресують рецептори до VEGF. За рахунок ангіогенних властивостей цього білка відбувається посилення новоутворення судин та зростання їх щільності (CD31-позитивні структури). Значна частка поміж них відноситься до лімфатичних судин (Podoplanin-позитивні структури). Наведене підтверджує ангіогенний потенціал застосування аутоплазми збагаченої тромбоцитами.

5. Наслідком застосування аутогенної плазми збагаченої тромбоцитами в основній групі було зменшення площі трофічної виразки на 30 добу лікування на 79,5% ($p < 0,05$), а у групі порівняння – на 36,7% ($p < 0,05$). Повна епітелізація виразок у досліджених основної групи закінчувалася на 42,4 добу, а у групі порівняння – на 78,7 добу ($p < 0,05$).

6. Рецидив виразкових утворів у хворих основної групи трапився у 2 (4,2%) хворих, а у групі порівняння у – 8 (17,8%), що більше у 3,4 разу ($p < 0,05$). Згідно опитувальника EuroQol EQ-5D-5L, основні показники соціальної адаптації у хворих основної групи, а саме: рухливість, здатність до самостійного обслуговування, психоемоційний стан були значно кращими за показники групи порівняння. Загальний стан здоров'я хворі основної групи оцінювали на рівні 82,9 балів із 100 можливих, що значно вище ($p < 0,05$) ніж хворі групи порівняння (62,4 балів).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При госпіталізації хворих із нейропатичними виразками на тлі ЦД 2 типу лікування розпочинали згідно з рекомендаціями міжнародної робочої групи по діабетичній стопі (IWGDF 2015) та протоколу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 року. Першим етапом лікування виконується санація виразки. Контролюється ексудація та вологе середовище виразки, з корекцією вуглеводного обміну (цукрознижуючі препарати), застосовується антибіотикотерапія залежно від бактеріальної флори. Обов'язковим вважається розвантаження стопи за допомогою ортопедичних устілок.

Після повного клінічного обстеження і підготовки виразки наступним етапом лікування пропонується методика з використанням аутогенної плазми, збагаченої тромбоцитами. Виготовлення аутоплазми збагаченої тромбоцитами проводять безпосередньо перед застосуванням з дотриманням усіх правил асептики. Аутоплазму збагачену тромбоцитами отримують шляхом двохетапного центрифугування. У попередньо підготовлену виразку, активовану плазму вводять підшкірно по периферії трофічної виразки на відстані 10 мм від її межі по 0,2 мл у кількості 5-10 ін'єкцій. Ін'єкції рекомендуються на 5, 10 та 20 добу лікування. Дану методику рекомендуємо доповнювали місцевими аплікаціями аутоплазми збагаченої тромбоцитами, які виконуються з інтервалом у 2 дні протягом 15 діб.

Дані рекомендації пропонуються для втілення в навчальний процес слухачами вищих навчальних закладів та закладів післядипломної освіти у процесі остаточного удосконалення.

СПИСОК ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Defronzo RA, (ed.), Ferrannini E, (ed.), Zimmet P, (ed.), Alberti KGMM, (ed.). International Textbook of Diabetes Mellitus. 4th ed. Oxford UK: Wiley-Blackwell, 2015. 1240 p.
2. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas 9th edition [Internet]. IDF; 2020 [updated 2020 July16; cited 2020 July16]. Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/complications.html>
3. Центр медичної статистики МОЗ України. Статистичні дані [інтернет]. Київ: Центр медичної статистики МОЗ України 2016. Доступно: сайт : <http://medstat.gov.ua/ukr/network.html> .
4. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ; International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. Diabetes Metab Res Rev. 2016 Jan;32 Suppl 1:2-6. doi:10.1002/dmrr.2694.
5. Свиридов МВ, Горобейко МБ. Діабетична стопа – під контролем. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. Новини та актуальна інформація 2018;1(61):85-90. DOI: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(61\).2018.126927](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(61).2018.126927)
6. Guariguata L, Whiting D, Weil C, et al. The International Diabetes Federation Diabetes Atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. Diabetes Res Clin Pract 2011; 94: 322–32; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.040>.
7. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas 9th edition [Internet]. IDF; 2020 [updated 2020 May22; cited 2020 May22]. Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/complications.html>
8. Международное соглашение по диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. Бергер; 2011. 96.

9. Кризина ОВ. Трофічні порушення м'яких тканин нижніх кінцівок при цукровому діабеті 2 типу (огляд). Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018;1(61):15-34. DOI:10.24026/1818-1384.1(61).2018.126901

10. Сахарный диабет. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 7-й выпуск под редакцией ИИ. Дедова и МВ. Шестаковой. – М.: ФГБУ Эндокринологический научный центр, 2015;18(1): 63-66. DOI: 10.14341/DM20151S1-112

11. Аметов АС. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР. Медиа. 2013; 621-46 с.

12. Раны и раневые инфекции. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. Москва. 2015;2(3):63-83.

13. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). European Journal of Vascular Endovascular Surgery. 2007;45(1) :70 doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037

14. Левин ОС. Полиневропатии: Клиническое руководство. Москва: Медицинское информационное агенство; 2011.496 с.

15. Петров СВ. Общая хирургия. Санкт-Петербург: Лань; 1999. 127 с.

16. Clerici G, Faglia E. Saving the limb in diabetic patients with ischemic foot lesions complicated by acute infection. Int. J. Low Extrem. Wounds 2014;13 (4): 273–293.

17. Qing C. The molecular biology in wound healing and nonhealing wound. Chin. J. Traumatol. 2017; 20: 189–193.

18. Зайцева ЕЛ, Токмакова АЮ. Роль факторов роста и цитокинов в репаративных процессах в мягких тканях у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2014;17(1):57-62. doi: 10.14341/DM2014157-62.

19. Hu MS, Moore AL, Longaker MT. SFRP2/DPP4 and FMO1/LSP1 define major fibroblast population in human skin. J. Invest. Dermatol. 2018; 138 (4): 729–730.

20. Зайцева ЕЛ, Доронина ЛП, Молчков РВ, Воронкова И.А, Токмакова АЮ. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика интенсивности репаративных процессов в мягких тканях нижних конечностей у лиц с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы. Сахарный диабет. 2015;18(4): 66-71

21. Zarei F, Negahdari B, Eatemadi A. Diabetic ulcer regeneration: stem cells, biomaterials, growth factors, Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, 2018;46(1), :26-32,doi:10.1080/21691401.2017.1304407.

22. Zubair M, Ahmad J. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: A detailed review. Rev Endocr Metab Disord. 2019 Jun;20(2):207-217. doi: 10.1007/s11154-019-09492-1.

23. Guang JS, Guang-RS, Jia-YZ, Wen Z,Chen G,Ya-ping J, Zhen GZ. Involvement of growth factors in diabetes mellitus and its complications: A general review. Biom & Pharm.ther. 2018;101: 510-527. doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.105

24. Xu J, Min D, Guo G, Liao X and Fu Z: Experimental study of epidermal growth factor and acidic fibroblast growth factor in the treatment of diabetic foot wounds. Exp Ther Med. 2018 May 3;15: 5365-5370

25. Zubair, M., Ahmad, J. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: A detailed review. Rev Endocr Metab Disord. 2019 Jun 15; 20:207–17 . doi.org/10.1007/s11154-019-09492-1

26. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. Cell Mol Life Sci. 2016;73(20): 3861–3885. doi:10.1007/s00018-016-2268-0.

27. Martí-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, Simancas-Racines D, Reveiz L, Oliva P, Cedeño-Taborda J. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct28;(10):CD008548. doi: 10.1002/14651858.CD008548.pub2

28. Juanzi Zhang, Wenxian Hu, Qixian Diao, Zhaowei Wang, Jin Miao, Xiao Chen. Therapeutic effect of the epidermal growth factor on diabetic foot ulcer and the

underlying mechanisms. *Experimental Therapeutic Medicine*. 2019 Mar; 17(3): 1643–1648. doi: 10.3892/etm.2018.7133

29. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Advances in therapy*. 2014;31(8):817-36. doi: 10.1007/s12325-014-0140-x

30. Berlanga-Acosta J, Fernández-Montequín J, Valdés-Pérez C, Savigne-Gutiérrez W, Mendoza-Marí Y, García-Ojalvo A, Falcón-Cama V . Diabetic Foot Ulcers and Epidermal Growth Factor: Revisiting the Local Delivery Route for a Successful Outcome. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2923759. doi: 10.1155/2017/2923759.

31. Mingyuan M, Yiwen N, Ting X, Bo Y, Chun Q, Shuliang L. Diabetes-impaired wound healing and altered macrophage activation: A possible pathophysiologic correlation. *Wound Rep Reg*. 2012; 20: 203–13.

32. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes*. 2016 Apr 10; 7(7): 153–164. doi: 10.4239/wjd.v7.i7.153

33. Caroline C.L.M. Naves. The Diabetic Foot: A Historical Overview and Gaps in Current Treatment. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2016 May 1; 5(5): 191–97. doi: 10.1089/wound.2013.0518

34. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2017;20(1S):1-112. DOI: 10.14341/DM20171S8

35. Alexiadou K, Doupis J. Management of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Ther*. 2012 Dec; 3(1): 4. doi: 10.1007/s13300-012-0004-9

36. Forsythe RO, Hinchliffe RJ. Assessment of foot perfusion in patients with a diabetic foot ulcer. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan;32 Suppl 1:232-8. doi: 10.1002/dmrr.2756.

37. Weinberg I, Giri J, Calfon M. Anatomic correlates of supra-normal ankle brachial indices. *Catheter Cardiovasc. Intervent* . 2013;81:1025 – 30.

38. Международное соглашение по диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. –М. : Берег, 2011. – С. 96.

39. Schaper N. C, Van Netten JJ, Apelqvist J. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 3:27 – 15.

40. K. Fagher, P. Katzman, and M. Löndahl. Transcutaneous oxygen pressure as a predictor for short-term survival in patients with type 2 diabetes and foot ulcers: a comparison with ankle–brachial index and toe blood pressure. *Acta Diabetol.* 2018; 55(8): 781–788. doi: 10.1007/s00592-018-1145-8

41. Trignano E, Fallico N, Chen HC, Faenza M, Bolognini A, Armenti A, Santanelli Di Pompeo F, Rubino C, Campus GV. Evaluation of peripheral microcirculation improvement of foot after tarsal tunnel release in diabetic patients by transcutaneous oximetry. *Microsurgery.* 2016 Jan;36(1):37-41. DOI:10.1002/micr.22378

42. Sellman A, Londahl M, Andreasson S. Transcutaneous oximetry but not arterial toe blood pressure or ankle brachial index is related to macular thickness in patients with chronic diabetic foot ulcers . *J. Exp. Integr. Med.* 2013;3 (2) :81- 85. DOI: 10.5455/jeim.070113.or.056

43. Ступин ВА, Аникин АИ, Алиев СР. Транскутанная оксиметрия в клинической практике. Методические рекомендации. 2010;57

44. Thejasvi Thiruvoipati, Caitlin E Kielhorn, and Ehrin J Armstrong. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes.* 2015 Jul 10; 6(7): 961–96 doi: 10.4239/wjd.v6.i7.961

45. Soderstrom M, Alback A, Biancari F. Angiosome-targeted infrapopliteal endovascular revascularization for treatment of diabetic foot ulcers. *J. Vasc. Surg.* 2013;57:427 – 35.

46. Rocha-Singh KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral Arterial Calcification: Prevalence, Mechanism, Detection, and Clinical Implications Catheter. *Cardiovasc. Intervent.* 2014;83: 212 – 20.

47. Luca DP, Carone A, Vasilache L, Pattavina M. Overview on diabetic foot: a dangerous, but still orphan, disease. *Eur Heart J Supp*, 2015 Mar; 17: 64–A68, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suv023>

48. Carolina Dutra, Queiroz Flumignan, Fábio Cabral Freitas Amaral, Ronald Luiz Gomes Flumignan, Vladimir Tonello Vasconcelos, Gabriela Araújo Attie, Raul Muffato Daolio. Angioplasty and stenting for below the knee ulcers in diabetic patients: protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2018; 7: 228.

49. Chang JW, Heo W, Choi MSS, Lee JH. The appropriate management algorithm for diabetic foot: A single-center retrospective study over 12 years. *Medicine*. 2018 Jul 6;97(27):11454. doi: 10.1097/MD.00000000000011454.

50. Duzhiy I, Popadynets V, Nikolaienko A, Lyndin M, Sikora V. Hypertensive ulcer of lower extremity (Martorell's syndrome): clinical case with the treatment improvement. *Bangl J of Med Science*. 2017 Aprl; 16(2):325–328

51. Дужий І Д, Попадинець В.М, Романюк А М, Ніколаєнко А С, Кравець ОВ, Сікора ВВ, та ін. Морфологічні особливості репаративного процесу в зоні трофічних венозних виразок нижніх кінцівок за умовах застосування аутоплазми, збагаченої тромбоцитами. *Клінічна хірургія*. 2018. Грудень;85(12):42-45. DOI: 10.26779/2522-1396.2018.12.42

52. Clemens MW, Attinger CE. Angiosomes and wound care in the diabetic foot. *Foot Ankle Clin*. 2010 Sep;15(3):439-64. doi: 10.1016/j.fcl.2010.04.003.

53. Stimpson AL, Dilaver N, Bosanquet DC, Ambler GK, Twine CP. Angiosome Specific Revascularisation: Does the Evidence Support It?. *EJVES*. 2019; 57: 311

54. Ляховський ВІ, Сакувич РП, Ксьонз ІВ. Роль ендovasкулярних втручань у лікуванні ішемічної форми діабетичної стопи. *Клінічна хірургія*. 2015;11(2):75.

55. Acín F, Varela C, López Ig. Results of infrapopliteal endovascular procedures performed in diabetic patients with critical limb ischemia and tissue loss from the perspective of an angiosome-oriented revascularization strategy. *Internat. J. Vasc. Med*. 2014;1:1 – 13.

56. Дужий І Д, Ніколаєнко АС, Попадинець ВМ, Особливості біоценозу трофічних виразок на тлі цукрового діабету. Харківська хірургічна школа 2019; 1(94):225–227

57. Game FL, Apelqvist J, Attinger C. IWGDF Guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016; 32 (1):75 – 83.

58. Jain AC. A New Classification (Grading System) of debridement in diabetic lower limbs-an improvization and standardization in practice of diabetic lower limb salvage around the world / A. C. Jain. *Medicine Science.* 2014;3:991 – 1001.

59. Powers JG, Higham C, Broussard K, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Apr;74(4):607-25; quiz 625-6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.070

60. Bekara F, Vitse J, Fluieraru S, Masson R, Runz A, Georgescu V, Bressy G, Labbé JL, Chaput B, Herlin C. New techniques for wound management: A systematic review of their role in the management of chronic wounds. *Arch Plast Surg.* 2018 Mar;45(2):102-110. doi: 10.5999/aps.2016.02019.

61. Negut I, Grumezescu V, Grumezescu AM. Treatment Strategies for Infected Wounds. *Molecules.* 2018 Sep; 23(9): 2392. doi: 10.3390/molecules23092392

62. Пасечник АВ. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении ран различной этиологии. Проблемы непрерывної медичної освіти та науки. 2015 ;2:84-87.

63. Пасечник АВ. Тамм ТИ, Данилова ОВ, Попов МС. Результаты лечения ран с помощью богатой тромбоцитами плазмы у больных синдромом диабетической стопы. Експериментальна і клінічна медицина. 2019 ;1(82):108-117.

64. Suthar M, Gupta S, Bukhari S, Ponemone V. Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series. *J Biomed Sci.* 2017; 24: 16. doi: 10.1186/s12929-017-0324-1

65. Sankalp Yadav, Gautam Rawal, and Mudit Baxi. Vacuum assisted closure technique: a short review. *Pan Afr Med J.* 2017; 28: 246.
66. Borys, S, Slomczynska L, Seweryn AH. Negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers may be mediated through differential gene expression. *Acta Diabetol.* 2019; 56:115–120 doi.org/10.1007/s00592-018-1223-y
67. Rys P, Borys S, Hohendorff J. NPWT in diabetic foot wounds—a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine.* 2020;68:44–55 doi.org/10.1007/s12020-019-02164-9
68. Горюнов СВ, Абрамов ИС, Чапарьян БА, Егоркин МА, Жидких СЮ. Руководство по лечению ран методом управляемого отрицательного давления 2013. 25-30с.
69. Liden B. Total Contact Cast System to Heal Diabetic Foot Ulcers. *Surg Technol Int.* 2017 Jul 25;30:71-76.
70. Ndosi M, Wright-Hughes A, Brown S, Backhouse M, Lipsky BA, Bhogal M, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med.* 2018 Jan; 35(1): 78–88. doi: 10.1111/dme.13537
71. Рисман БВ, Рыбальченко ОВ, Бондаренко ВМ, Рыжанкова АВ. Подавление бактериальных биопленок при гнойно-некротических осложнениях синдрома диабетической стопы методом ультра-звуковой кавитации. *Журн. микробиол.* 2011; 4: 14–19.
72. Peters EJ, Lipsky BA, Aragón-Sánchez J. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016; 32 (1):145 – 153.
73. Daniela Miglietta, Chiara Carnini, Veronica Puviani, Harry Finch, Craig Fox, Mary Fitzgerald, Riccardo Patacchini, Maurizio Civelli, Gino Villetti. Pharmacological characterization of CHI25243, a novel potent inhaled inhibitor of neutrophil elastase. *European Respiratory Journal.* 2016 48: OA4539; DOI: 10.1183/13993003
74. Kok K, Curciarello R, Sobande T, Jones S, Docena G, MacDonald T. P105 Human neutrophil elastase degrades the therapeutic monoclonal antibodies

effective in IBD. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018 Jan; 12(1):146
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.232>

75. Polverino E, Rosales-Mayor E, Dale G E, Dembowski K, Torres A. The Role of Neutrophil Elastase Inhibitors in Lung Diseases. *PlumX Metrics*. 2017 Aug; 152(2): 249–262. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.03.056>

76. Щупакова АН, Окулич ВК, Беляева ЛЕ, Прудникова АР. Протеолитическая активность нейтрофильной эластазы как прогностический фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Вестник ВГМУ*. 2016;2: 17 –26

77. Ellis MW, Luo J, Qyang Y. Modeling elastin-associated vasculopathy with patient induced pluripotent stem cells and tissue engineering. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Mar;76(5):893-901. doi: 10.1007/s00018-018-2969-7.

78. Randell A, Daneshtalab N. Elastin microfibril interface-located protein 1, transforming growth factor beta, and implications on cardiovascular complications. *J Am Soc Hypertens*. 2017 Jul;11(7):437-448. doi: 10.1016/j.jash.2017.04.010. Epub 2017 May 3. PMID: 28545768.

79. Schmidt VJ, Wietbrock JO, Leibig N, Gloe T, Henn D, Hernekamp JF, Harhaus L, Kneser U. Collagen-Elastin and Collagen-Glycosaminoglycan Scaffolds Promote Distinct Patterns of Matrix Maturation and Axial Vascularization in Arteriovenous Loop-Based Soft Tissue Flaps. *Ann Plast Surg*. 2017 Jul;79(1):92-100. doi:

80. Macleod T, Doble R, McGonagle D, Wasson CW, Alase A, Stacey M, Wittmann M. Neutrophil Elastase-mediated proteolysis activates the anti-inflammatory cytokine IL-36 Receptor antagonist. *Sci Rep*. 2016 Apr 22;6:24880. doi: 10.1038/srep24880.

81. Аверьянов АВ. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6 (4): 3–8.

82. Голубничий СО, Голубнича ВМ, Піддубна ГП, Гупало М В. Особливості спонтанного пневмотораксу туберкульозного та неспецифічного

генезу. Туберкульоз в сучасному світі — частота, симптоми, лікування: статті. — Люблін, 2013;129– 140.

83. Дужий ІД, Олещенко ГП, Гнатенко ІА. Стан протеолітичної системи у хворих на туберкульоз легень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекції. 2019; 3: DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2019-3-20>

84. Дужий ІД, Олещенко ГП, Гнатенко ІА. Стан протеолітичної системи у хворих на туберкульозний плеврит. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекції 2019; 2: DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2018-2-41>

85. Дужий ІД, Ніколаєнко АС, Попадинець ВМ, Медведєва ІМ. Стан протеолітичної системи на прикладі нейтрофільної еластази у хворих із трофічними виразками артеріального та венозного генезу. Серце і судини. 2017; 4:108–111.

86. El-Sayed A, Abd El-Mabood, Hazem E Ali. Platelet-rich plasma versus conventional dressing: does this really affect diabetic foot wound-healing outcomes. The Egyptian Journal of Surgery 2018, 37:16–26.

87. Малик СВ, Рибалка ЯВ, Осіпов ОС, Верба А.В. Оптимізація лікування хворих з приводу хронічних ран. Klinichna khirurgiia. 2017 October;(10):112–114.

88. Ачкасов ЕЕ, Безуглов ЭН, Ульянов АА, Куршев ВВ, Репетюк АД, Егорова ОН, Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике. Биомедицина.2013;4:46–59.

89. Ellis MW, Luo J, Qyang Y. Modeling elastin-associated vasculopathy with patient induced pluripotent stem cells and tissue engineering. Cell. Mol. Life Sci. 2019;76:893–901. doi.org/10.1007/s00018-018-2969-7

90. Zarei F, Negahdari B, Eatemadi A. Diabetic ulcer regeneration: stem cells, biomaterials, growth factors, Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, 2018; 46(1): 26-32. DOI: 10.1080/21691401.2017.1304407

91. Stessuk T, Puzzi MB, Chaim EA, Alves PC, de Paula EV, Forte A, Izumizawa JM, Oliveira CC, Frei F, Ribeiro-Paes JT. Platelet-rich plasma (PRP) and adipose-derived mesenchymal stem cells: stimulatory effects on proliferation and

migration of fibroblasts and keratinocytes in vitro. *Arch Dermatol Res.* 2016 Sep;308(7):511-20. doi: 10.1007/s00403-016-1676-1.

92. Cho EB, Park GS, Park SS, Jang YJ, Kim KH, Kim KJ, Park EJ. Effect of platelet-rich plasma on proliferation and migration in human dermal fibroblasts. *J Cosmet Dermatol.* 2019 Aug;18(4):1105-1112. doi: 10.1111/jocd.12780. Epub 2018 Oct 2.

93. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 21;21(20):7794. doi: 10.3390/ijms21207794.

94. Ewelina M. Golebiewska, Alastair W. Poole. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond *Blood Rev.* 2015 May; 29(3): 153–162. doi: 10.1016/j.blre.2014.10.003

95. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased Growth Factors Play a Role in Wound Healing Promoted by Noninvasive Oxygen-Ozone Therapy in Diabetic Patients with Foot Ulcers *Oxid Med Cell Longev.* 2014 Jun; doi: 10.1155/2014/273475.

96. Wen YH, Lin WY, Lin CJ, Sun YC, Chang PY, Wang HY, Lu JJ, Yeh WL, Chiueh TS. Sustained or higher levels of growth factors in platelet-rich plasma during 7-day storage. *Clin Chim Acta.* 2018 Aug;483:89-93. doi: 10.1016/j.cca.2018.04.027

97. Yun Qian, Qixin Han, Wei Chen, Jialin Song, Xiaotian Zhao, Yuanming Ouyang, Weien Yuan, and Cunyi Fan Platelet-Rich Plasma Derived Growth Factors Contribute to Stem Cell Differentiation in Musculoskeletal Regeneration. *Front Chem.* 2017; 5: 89. doi: 10.3389/fchem.2017.00089

98. Павленко ОВ, Біда РЮ. Плазма збагачена тромбоцитами: від фундаментальної науки до клінічної практики. *Вісник проблем біології і медицини.* 2016; 1 (128) : 23-27.

99. Hussain N, Johal H, Bhandari M. An evidence-based evaluation on the use of platelet rich plasma in orthopedics - a review of the literature. *SICOT J.* 2017;3:57. doi: 10.1051/sicotj/2017036.

100. Vilchez-Cavazos F, Millán-Alanís JM, Blázquez-Saldaña J, Álvarez-Villalobos N, Peña-Martínez VM, Acosta-Olivo CA, Simental-Mendía M. Comparison of the Clinical Effectiveness of Single Versus Multiple Injections of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sports Med.* 2019 Dec 16;7(12):2325967119887116. doi: 10.1177/2325967119887116.
101. Mlynarek RA, Kuhn AW, Bedi A. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Orthopedic Sports Medicine. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2016 Jul-Aug;45(5):290-326. PMID: 27552452.
102. Repetto I, Biti B, Cerruti P, Trentini R, Felli L. Conservative Treatment of Ankle Osteoarthritis: Can Platelet-Rich Plasma Effectively Postpone Surgery? *J Foot Ankle Surg.* 2017 Mar-Apr;56(2):362-365. doi: 10.1053/j.jfas.2016.11.015.
103. Anni Aavikko, J. Puhakka, J. Haapala, J. Kukkonen, K. Mäkelä, and J. Kosola Perioperative platelet rich plasma (PRP) in total hip arthroplasty through the Hardinge approach: protocol to study the effectiveness for gluteus medius healing. *J Exp Orthop.* 2018 Dec; 5: 23. doi: 10.1186/s40634-018-0127-7.
104. Stähli A, Strauss FJ, Gruber R. The use of platelet-rich plasma to enhance the outcomes of implant therapy: A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2018 Oct;29(18):20-36. doi: 10.1111/clr.13296.
105. Wang X, Yang Y, Zhang Y, Miron RJ. Fluid platelet-rich fibrin stimulates greater dermal skin fibroblast cell migration, proliferation, and collagen synthesis when compared to platelet-rich plasma. *J Cosmet Dermatol.* 2019 Dec;18(6):2004-2010. doi: 10.1111/jocd.12955. Epub 2019 Apr 16.
106. Xu J, Gou L, Zhang P, Li H, Qiu S. Platelet-rich plasma and regenerative dentistry. *Aust Dent J.* 2020 Jun;65(2):131-142. doi: 10.1111/adj.12754. Epub 2020 Mar 24.
107. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Wang HL, Chandad F, Nacopoulos C, Simonpieri A, Aalam AA, Felice P, Sammartino G, Ghanaati S, Hernandez MA, Choukroun J. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic

review. Clin Oral Investig. 2017 Jul;21(6):1913-1927. doi: 10.1007/s00784-017-2133-z.

108. Suruchi Garg and Shweta Manchanda. Platelet-rich plasma—an ‘Elixir’ for treatment of alopecia: personal experience on 117 patients with review of literature. Stem Cell Investig. 2017; 4: 64. doi: 10.21037/sci.2017.06.07

109. Shwetha Hulimavu Ramaswamy Reddy, Roopa Reddy, N Chaitanya Babu, and G N Ashok. Stem-cell therapy and platelet-rich plasma in regenerative medicines: A review on pros and cons of the technologies. J Oral Maxillofac Pathol. 2018 Sep-Dec; 22(3): 367–374. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_93_18.

110. Lin J, Sclafani AP. Platelet-Rich Plasma for Skin Rejuvenation and Tissue Fill. Facial Plast Surg Clin North Am. 2018 Nov;26(4):439-446. doi: 10.1016/j.fsc.2018.06.005.

111. Merchán WH, Gómez LA, Chasoy ME, Alfonso-Rodríguez CA, Muñoz AL. Platelet-rich plasma, a powerful tool in dermatology. J Tissue Eng Regen Med. 2019 May;13(5):892-901. doi: 10.1002/term.2832. Epub 2019 Apr 9.

112. Дужий ІД, Ніколаєнко АС, Попадинець ВМ, Голубничий СО, винахідники; Сумський державний університет МОН України, патентовласник. Спосіб лікування трофічних виразок нижньої кінцівки на тлі цукрового діабету. Патент України на корисну модель № 02970 . 2019 Сер 27 Бюл. № 16

113. Савченко ЮП, Федосов СР. Методы определения раневой поверхности. Вести хирургии им.Грекова. 2007;166(1):102 – 5

114. McEvoy JW, Nasir K, DeFilippis AP, Lima JA, Bluemke DA, Hundley WG, Barr RG, Budoff MJ, Szklo M, Navas-Acien A, Polak JF, Blumenthal RS, Post WS, Blaha MJ. Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 Apr;35(4):1002-10. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304960.

115. Лебедь ЛВ, Киреев ІВ, Потейко ПІ, Ляшенко АА. Применение индексов интоксикации для оценки тяжести течения эндогенной интоксикации у больных с деструктивным туберкулезом легких. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2012;7(1):184–8

116. Ильин АВ, Арбузова МИ, Князева АП. Гликированный гемоглобин как ключевой параметр при мониторинге больных сахарным диабетом. Оптимальная организация исследований. Сахарный диабет. 2008;2:60 – 4.
117. Liu Z, Shapiro S. A critical role for neutrophil elastase in experimental bullous pemphigoid. J. Clin. Invest. 2000;105(1): 113 — 123.
118. Макинський АІ, Спірина АЯ, Доценко ВЛ, Нешкова ЕА. изобретатели; Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, патентообладатель. Способ определения активности туберкулезных изменений в легких. Патент Российской Федерации №99121292/14. 2000 Дек 27.
119. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. Методики морфологічних досліджень: монографія. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.
120. Велигоцький ММ, Марків МО, винахідники; Харківський медичний інститут МОН України, патентовласник. Спосіб лікування венозної трофічної виразки. Патент України на корисну модель № 01185. 2012 Сер 10 Бюл. №15
121. Фисталь ЭЯ, Роспопа ЯА, Фисталь НН Исследования качества жизни пациентов по системе EUROQOL-5D-5L после хирургического лечения обширных механических ран конечностей с дефектом кожных покровов. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2013;2:128–132.
122. Szende A, Williams A. Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D Group. 2004 p.115