

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТЕРЛЕЦЬКИЙ ІВАН РОСТИСЛАВОВИЧ

УДК: 617.58-002.44-002.2-02:[616.013 -004.6:616.379-008.65]

ДИСЕРТАЦІЯ
СУЧАСНІ АСПЕКТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНІ ВИРАЗКИ НИЖНІХ КІНЦІВОК
АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ТА ДІАБЕТИЧНОГО ГЕНЕЗУ

14.01.03 – хірургія
Галузь знань – 22. Охорона здоров'я
Код спеціальності – 222. Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

_____ Терлецький І.Р.

Науковий керівник: **Орел Юрій Глібович**, доктор медичних наук, професор

Львів – 2020

АНОТАЦІЯ

Терлецький І. Р. Сучасні аспекти комплексного лікування хворих на хронічні виразки нижніх кінцівок атеросклеротичного та діабетичного генезу – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.03 "Хірургія" (шифр галузі 22, код спеціальності 222. Медицина). Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України. Захист заплановано у спеціалізованій вченій раді Д 35.600.01 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів, 2021.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню клінічних особливостей розвитку та перебігу ранового процесу в пацієнтів з хронічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного та діабетичного генезу, обґрунтуванню клінічної ефективності доповнення схеми комплексного лікування пацієнтів із хронічною ішемією після відкритої реваскуляризації застосуванням цилостазолу та вибору оптимальних режимів використання вакуум-асистованої терапії в пацієнтів із діабетичними виразками стоп та проявами інфекції різного ступеня тяжкості.

У першій частині роботи проаналізовано результати обстеження та лікування 152 пацієнтів із виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу, яким виконано відкриту реваскуляризацію. У всіх пацієнтів діагностовано хронічну ішемію IV ст. згідно класифікації Фонтейна. Відібрані хворі відповідали 3-4 стадії згідно системи WIfI. Пацієнтів було розділено на контрольну та основну групи. У контрольну (хворі отримували стандартну схему лікування) включено 75 пацієнтів, з них: 37 (підгрупа А1) – з облітеруючим атеросклерозом, хронічною ішемією та виразками нижніх кінцівок та 38 пацієнтів (підгрупа Б1) – з атеросклерозом, хронічною ішемією нижніх кінцівок, хронічними виразками та цукровим діабетом (ЦД) II типу. До основної групи пацієнтів, лікувальна схема яких була доповнена цилостазолом, загалом увійшло 77 пацієнтів, які, аналогічно,

залежно від наявності чи відсутності ЦД, були розділені на підгрупи А2 (38 хворих без ЦД) і Б2 (39 хворих з цукровим діабетом). Пацієнти основної групи вживали цилостазол (Плестазол, КВЗ) в дозі 100 мг двічі на добу протягом року після реваскуляризації. Групи порівняння пацієнтів були співставні за віком, статтю, супутньою патологією, за способом проведеного реконструктивного втручання.

Критеріями оцінки ефективності застосування препарату були порівняльна оцінка змін клінічних показників, якості життя, кількісних показників швидкості загоєння виразок, аналіз гістохімічних змін тканин з виразок, віддалених результатів лікування пацієнтів основної та контрольної груп.

Аналіз клінічних особливостей пацієнтів із хронічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу свідчить про те, що до проведення їм реваскуляризації тривалість наявності виразок у пацієнтів із ЦД є значно більшою, ніж у хворих без ЦД. У 56,0 % пацієнтів без ЦД виразки були наявні менше 3 міс., у 28,0 % – від 3 до 6 міс. і у 16,0 % – більше 6 міс. ($p < 0,05$). У більшості пацієнтів з ЦД тривалість наявності виразок була більшою, ніж 3 міс. (74,0 %), з них тривалість 3-6 міс. – у 36,3 %, а у 37,7 % – більше 6 міс. ($p < 0,05$).

Для об'єктивної інтерпретації оцінювання свого стану пацієнтами (фізичного та психологічного компонентів здоров'я) у всіх 152 пацієнтів контрольних та основних груп до реваскуляризації та через 4 тижні після її проведення застосований опитувальник «SF-36 Health Status Survey». Отримані результати переконливо засвідчили, що наявність хронічних виразок у всіх обстежених пацієнтів обох груп (А та Б) відображається низькими показниками фізичного та психологічного компонентів здоров'я. Найбільшою мірою низькі показники якості життя пацієнтів стосувалися рольового функціонування, значення якого варіювали в межах 10-13 % та 13-18 % у А та Б групах відповідно. Величини показника фізичного функціонування сягали лише 20-25 % та 24-28 % відповідно (за максимальних значень 100 %). Критично низькими до лікування у всіх пацієнтів з хронічними виразками були і показники психологічного компоненту здоров'я. При цьому такі хворі, окрім обмеження в фізичному

функціонуванні, соціальному спілкуванні, відмічали депресивні тривожні переживання, психічне неблагополуччя. Судячи з відповідних шкал, істотно обмежувало фізичну та соціальну активність пацієнтів відчуття болю, різко погіршувався емоційний стан, що значно обмежувало обсяг, якість та ефективність виконання повсякденної роботи, а також визначало низький рівень фізичної, життєвої та соціальної активності.

На основі проведених досліджень встановлено, що вживання цилостазолу забезпечує вірогідне зростання відносної швидкості загоєння виразок у пацієнтів з хронічними виразками нижніх кінцівок підгруп А2 та Б2 (без та з цукровим діабетом) відносно відповідних груп порівняння (А1 та Б1) – в 1,4 раза та в 1, 3 раза відповідно ($p < 0,05$).

Характер змін цитотопографії та складу глікокон'югатів структурних компонентів досліджуваних тканин з виразок атеросклеротичного генезу, зафіксованих маркуванням специфічними лектинами, загалом засвідчує поступове пригнічення запально-деструктивних змін з активнішим перебігом регенераторних процесів у підгрупах пацієнтів із атеросклерозом та ЦД із застосуванням цилостазолу. Як у пацієнтів без ЦД, так і з цукровим діабетом до лікування відстежено промарковану високу (3-бальну) експресію рецепторів Con A, HPA, SBA у складі лейкоцитарних інфільтратів навколо судин та у деградованих волокнистих структурах, з поступовим зменшенням (до 1-бальної) локалізації Con A, HPA, SBA-позитивних лейкоцитів навколо судин у процесі лікування виразок.

За динамікою змін лектино-вуглеводної експресії рецепторів LABA, WGA та PNA на фоні лікування із застосуванням цилостазолу простежено позитивні морфо-функціональні ознаки репарації. Це виявлялось наростанням відповідних глікополімерів у ростковому шарі епідермісу та ядрах окремих епітеліоцитів остистого шару епідермісу, в сосочковому шарі дерми, ендотеліоцитах судин мікроциркуляторного русла та організованих пучках колагенових волокон (вдвічі-втричі щодо груп порівняння), особливо виразно зафіксованим на 28 день лікування. При цьому активація реparatorно-відновних процесів у пацієнтів

основних груп значною мірою пов'язана з переважанням механізмів апоптозу на фоні пригнічення некрозу, що є прогностично сприятливим для процесів гоєння.

Судячи з результатів аналізу, проведеного на основі опитувальника «SF-36 Health Status Survey», встановлено покращення практично всіх показників фізичного та психологічного компонентів оцінки якості життя пацієнтів як без так і з цукровим діабетом, як проти вихідного рівня, так і щодо групи порівняння, при доповненні лікування цилостазолом. Істотнішу різницю між групами порівняння після лікування відмічено у хворих без ЦД. Загалом це, насамперед, проявлялось зменшенням ролі фізичних проблем, покращенням життєздатності та психоемоційного стану, зменшенням прояву тривоги, депресивних переживань, психічного неблагополуччя. У основній групі пацієнтів без ЦД вірогідно покращилися (відносно групи порівняння) показники, що оцінювали роль фізичних проблем – в 2,3 раза ($p < 0,05$), вплив відчуття болю на повсякденну діяльність – в 1,7 раза ($p < 0,05$), показники соціальної активності (в 1,4 раза, $p < 0,05$) та психічного здоров'я (в 1,5 раза, $p < 0,05$), вклад емоційних проблем зменшувався в 1,9 раза ($p < 0,05$). У групі з ЦД встановлено вірогідне збільшення (щодо групи порівняння) показників рольового функціонування (в 1,4 раза, $p < 0,05$), життєвої активності, ролі емоційних проблем та психічного здоров'я (в 1,3 раза, $p < 0,05$), що загалом засвідчує покращення психоемоційного стану пацієнтів.

Підсумовуючи отримані результати, можна зробити заключення про доцільність застосування цилостазолу в пацієнтів з хронічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу, яким виконано відкриту реваскуляризацію, оскільки препарат сприятливо впливає на якість життя хворих обох аналізованих груп (без та з цукровим діабетом).

На користь ефективності застосування цилостазолу вказує і оцінка віддалених результатів лікування пацієнтів із хронічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу через 12 місяців після виконання їм реваскуляризації, що вдалось відстежити у 137 зі 152 пацієнтів (90,1 %). У основній групі повне загоєння зафіксували у 88,6 % з підгрупи Б2 і у 83,3 % з

підгрупи A2 проти 78,8 % хворих у відповідних підгрупах порівняння ($p < 0,05$). Відсоток виконаних високих ампутацій нижніх кінцівок був нижчим у групі пацієнтів, що вживали цилостазол – 8,3 % і 8,6 % без та з цукровим діабетом відповідно, у пацієнтів контрольної групи – по 12,1 % у A1 та B1 підгрупах.

Комплексний аналіз отриманих результатів дослідження свідчить, що цилостазол варто розглядати як ефективний засіб для лікування пацієнтів із хронічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу, після проведення їм відкритої реваскуляризації

У другій частині роботи проаналізовано результати обстеження та лікування 60 пацієнтів з цукровим діабетом та хронічними виразками стопи із проявами інфекції різного ступеня тяжкості, у комплексне лікування яких було включено вакуум-асистовану терапію. Основною метою цього фрагменту роботи було визначення оптимальної тривалості експозиції та інтервалів між замінами вакуум-асистованих пов'язок. Визначення тяжкості інфекції виконувалось згідно класифікації для визначення наявності та тяжкості інфекції IWGDF/IDSA, що є фрагментом класифікації PEDIS. Загалом оцінка стану пацієнтів згідно класифікації PEDIS відповідала – $P_{1-2}ED_{1-2}I_{2-4}S_{1-2}$. I група була сформована з 20 хворих із цукровим діабетом з хронічними поверхневими (шкіра, підшкірна клітковина) виразками стопи із проявами легкої інфекції ($P_{1-2}ED_1I_2S_{1-2}$), які не отримували антибактерійної терапії. До II та III груп включено 40 пацієнтів із хронічними виразками з проявами тяжкої інфекції $P_{1-2}ED_{1-2}I_4S_{1-2}$, які отримували антибактерійну терапію. У частини хворих вакуум-асистована терапія була доповнена інстиляцією антисептика (III група). У окремих підгрупах пацієнтів проводилось визначення рівня бактерійного навантаження виразок до та після 3-х денного накладання вакуум-асистованої пов'язки (відповідно підгрупи IA, IIА та IIIА, по 10 осіб). У підгрупах IB, IIB та IIIB (по 10 осіб) – для з'ясування динаміки змін рівня бактерійного забруднення виразок визначення проводили через кожні 24 години впродовж 96 годин. Всі групи були співставні за статеві-віковими параметрами.

Результатами мікробіологічного дослідження продемонстровано значне зростання бактерійного навантаження ран через 3 доби експозиції вакуумної пов'язки у пацієнтів ІА підгрупи (на 31,9 %, $p < 0,05$). У хворих цієї групи, в яких рівень бактерійного навантаження визначався подовово (підгрупа ІБ), зростання його зафіксовано вже через 24 години експозиції пов'язки. Така тенденція спостерігалась і через 48 та 72 години, а через 96 годин зростання становило 58,6% відносно вихідного рівня ($p < 0,05$). У пацієнтів ІІ групи вірогідне збільшення бактерійного навантаження виразок (на 31,8 %, $p < 0,05$) виявлено лише через 96 годин експозиції вакуумної пов'язки.

При застосуванні вакуум-асистованої терапії, доповненої інстиляцією розчину антисептика (ІІІ група), у хворих з цукровим діабетом та хронічними виразками стопи із проявами тяжкої інфекції встановлено вірогідне зниження рівня бактерійного навантаження виразок через 24, 48 та 72 годин експозиції вакуум-асистованої пов'язки, відповідно до 63,1 %, 76,5 % та 77,8 % від вихідного рівня. Через 96 годин значення цього показника зросло, при цьому вірогідно не перевищуючи вихідних величин ($p > 0,05$). Таким чином, застосування вакуум-асистованої терапії, доповненої інстиляцією антисептика, на фоні антибактерійної терапії, забезпечує контроль над рівнем бактерійного навантаження виразок впродовж 4-х діб експозиції вакуумної пов'язки. Обґрунтовані схеми застосування вакуум-асистованої терапії при лікуванні пацієнтів з хронічними діабетичними виразками стопи із проявами інфекції дають можливість раціонального та ефективного використання методу, мінімізуючи можливість інфекційних ускладнень.

Випрацювана схема комплексного лікування хворих на хронічні виразки, що включає доповнення хірургічного лікування пацієнтів з хронічною ішемією нижніх кінцівок на тлі атеросклерозу та цукрового діабету, після проведення їм реваскуляризації, застосуванням цилостазолу та обґрунтування вибору оптимальних режимів використання вакуум-асистованої терапії у пацієнтів з діабетичними хронічними виразками стоп із проявами інфекції різного ступеня тяжкості, дає можливість зменшити тривалість гоєння, кількість ампутацій та

рецидивів у віддаленому періоді, покращити якість життя пацієнтів та загалом забезпечує підвищення ефективності лікування цієї категорії хворих.

Ключові слова: хронічні виразки нижніх кінцівок, хронічна ішемія, атеросклероз, цукровий діабет, реваскуляризація, цилостазол, вакуум-асистована терапія.

ANNOTATION

Ivan Terletsnyi. Modern aspects of the complex treatment of patients with chronic lower extremities ulcers of atherosclerotic and diabetic genesis. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for the scientific degree of candidate of medical sciences (Doctor of Philosophy) on a specialty 14.01.03 "Surgery" (code of the branch is 22, code of the specialty is 222. Medicine). Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. The dissertation defense is planned in the specialized scientific council D 35.600.01 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2021.

The dissertation is dedicated to the study of clinical features of development and dynamics of wound healing in patients with chronic lower extremities ulcers of atherosclerotic and diabetic genesis; the foundation of clinical efficiency of the addition of complex treatment of patients with chronic limb ischemia after open revascularization by application of cilostazol; grounding of choice of the optimal modes of the use of vacuum-assisted closure therapy for patients with chronic diabetic wounds with the signs of infection of different degrees.

The first part of research, based on comprehensive analysis of the results of examination and treatment of 152 patients with lower extremities ulcers of atherosclerotic genesis after open revascularization. All patients had the chronic ischemia of the IVth stage according to the classification of Fontein, with chronic leg ulcers. The patients were related to 3-4 stages conforming to the WIfI system. All of the patients have undergone open revascularization.

The results of examination and treatment of 152 patients with chronic limb ischemia and leg ulcers have been analyzed in the first part of the work. Open revascularization was performed for these patients. They all suffered from the chronic ischemia of the IVth stage according to the classification of Fontein, with chronic foot ulcers. The selected patients were related to 3-4 stages conforming to the WIfI system.

Patients were divided into two groups. The control group consisted of 75 patients were included in the control group (patients got the standard treatment scheme): 37 patients (sub-group of A1) with obliterating atherosclerosis, chronic ischemia and leg ulcers and 38 patients (sub-group of B1) with atherosclerosis, chronic limb ischemia, chronic leg ulcers and type 2 diabetes. The treatment group involved 77 patients who were given the cilostazol (Plestazol, KVZ) in a twice-daily dosage of 100 mgs for a year after revascularization. This group was divided into the sub-groups of A2 (38 patients without a diabetes mellitus) and B2 (39 patients with a diabetes mellitus) depending on the presence or absence of diabetes mellitus. The groups of patients were comparable by age, sex and concomitant pathology.

The comparative estimation of quality of life changes, quantitative indexes of the speed of ulcer healing, analysis of histochemistry changes of ulcer tissues and long-term results of treatment of patients from control and treatment groups were the criteria of efficiency of cilostazol.

The analysis of clinical features of patients with chronic leg ulcers of atherosclerotic genesis testify that before revascularization duration of the presence of ulcers in patients with diabetes mellitus was considerably higher than in patients without diabetes mellitus. For patients without diabetes mellitus at a 56,0 % ulcers present less than 3 months, in 28,0 % from 3 to 6 months, and in 16,0 % more than 6 months ($p < 0,05$). For patients with diabetes mellitus, the duration of the presence of ulcers was more than 3 months (74,0 %), in 36,3 % - 3-6 months, in 37,7 % - more than 6 months ($p < 0,05$).

For objective interpretation evaluation of patients condition (physical and psychological components of health) the questionnaire of "SF - 36 Health Status Survey" was applied for all 152 patients from control and treatment groups before

revascularization and after 4 weeks of it. The results demonstrate convincingly that the presence of chronic leg ulcers for all inspected patients of both groups (A and B) was represented by the low indexes of physical and psychological components of health. Mostly the low indexes of quality of life of patients touched the role-play functioning, the values of which varied within the limits of 10-13 % and 13-18 % in A and B groups accordingly. The size of the index of the physical functioning was only 20-25 % and 24-28 % accordingly at maximal values 100 %. The indexes of psychological health components before the treatment of all patients with chronic leg ulcers were also critically low. Thus, such patients, except limitation in the physical functioning, social communication, marked the depressed anxious experiencing and psychological well-being. Depends on corresponding scales, the feeling of pain substantially limited physical and social activity of patients, the emotional state got worse sharply, that limited the volume, quality and efficiency of the implementation of everyday work and also it determined the low level of physical, vital and social activity.

Based on researches, it can be concluded that the use of cilostazol provides a realible increase of relative speed of ulcer healing in patients with chronic lower extremities ulcers of subgroups A2 and B2 (without and with diabetes) relative to the control groups (A1 and B1) – 1,4 times and 1,3 times, respectively ($p < 0,05$).

The dynamics of cytotopography and consist of glycoconjugates of structural components of the tissues from the ulcers of atherosclerotic genesis fixed by marking specific lectins, certifies gradual oppression of passionately-destructive changes with more active dynamics of regenerator processes in groups with cilostazol use. Both for patients without diabetes mellitus and with diabetes mellitus before treatment high (3 grade) expression of receptors of Con A, HPA, SBA are marked in composition of leukocyte infiltrations around vessels and the degraded fibred structures, with gradual reduction (to the 1 grade) to localization of Con A, HPA, SBA-positive leucocytes round vessels in the process of ulcer treatment.

The positive morpho-functional signs of reparation are traced after the dynamics of changes of lectin-carbohydrate expression of receptors of LABA, WGA and PNA, following cilostazol treatment. It appeared into the growth of corresponding

glycopolymers in the granular layer of epidermis and kernels of separate epitheliocytes of a spinous layer of the epidermis, in the papillary layer of derma, endotheliocytes of vessels of microvasculature and organized pinches of collagen fibers (twice or three times concerning the control groups), especially distinctly fixed on the 28th day of treatment. Thus, activating reparative and restorative processes for the patients of treatment group is largely related to the predominance of mechanisms of apoptosis on background derpression of necrosis that is prognostically favorable to the healing process.

According to the results of the analysis based on the questionnaire of "SF - 36 Health Status Survey", the improvement of practically all indexes of physical and psychological components of estimation of the quality of life of patients of treatment group, without and with diabetes mellitus is concluded, both against an initial level and the control group. A more substantial difference between the groups is marked after treatment of patients without diabetes mellitus. Overall, the reduction to the role of physical problems, improvements of viability and psycho-emotional state, reductions of anxiety, depressed experiencing, psychical trouble are showed up. In the treatment group of patients without diabetes mellitus indexes that estimated the role of physical problems got better (concerning the control group) in 2,3 times, the influence of being in pain on everyday activity (in 1,7 times), indexes of social activity (in 1,4 times) and psychical health (in 1,5 times), the role of emotional problems diminished in 1,9 times ($p < 0,05$). In the group with diabetic mellitus, the reliable increase (concerning the control group) of indexes of the role-play functioning (in 1,4 times), vital activity, the role of emotional problems and psychical health (in 1,3 times), that certifies the improvement of the psycho-emotional state of patients in general.

To sum up, that the application of cilostazol for patients with the chronic leg ulcers of atherosclerotic genesis when the open revascularization was performed, as the preparation favorably influences on quality of life of patients of both analyzable treatment subgroups (without and with a diabetes mellitus) is reasonable.

The estimation of long-term results of treatment of patients specifies in 12 months after revascularization, which was succeeded in 137 of 152 patients (90,1 %), showed

the efficiency of application of cilostazol. In a treatment group complete ulcer healing was fixed in a year after revascularization in 88,6 % patients from the sub-group of B2 and in 83,3 % patients of sub-group A2 against 78,8 % in the corresponding control sub-groups A1 and B1 ($p < 0,05$). A percent major amputations was lower in the group of patients that used cilostazol - 8,3% and 8,6 % without and with diabetes mellitus accordingly, for the patients of the control group - 12,1% in A1 and B1 sub-groups ($p < 0,05$).

The complex analysis of the results testifies that cilostazol is worth to be considered as effective treatment of patients with chronic leg ulcers of atherosclerotic genesis after open revascularization.

In the second part of the study the results of examination and treatment of 60 patients with diabetes mellitus and chronic foot ulcers with the signs of infection of different degrees were analyzed. Vacuum-assisted closure therapy was performed. The primary aim of this part of the work was the determination of optimal duration of display and intervals between replacements of vacuum-assisted bandages. Determination of weight of infection was executed according to the classification for determination of presence and severity of infection of IWGDF/IDSA, that is the fragment of the classification of PEDIS. In general, the estimation of the state of patients was in line with the classification of PEDIS - $P_{1-2}ED_{1-2}I_{2-4}S_{1-2}$. The first group was formed from 20 patients with diabetes mellitus with chronic superficial (skin, hypoderm) foot ulcers with the clinical manifestation of mild infection ($P_{1-2}ED_1I_2S_{1-2}$), who did not receive antibacterial therapy. To II and III groups 40 patients with chronic foot ulcers, with the clinical manifestation of severe infection of $P_{1-2}ED_{1-2}I_4S_{1-2}$ were included, they got antibacterial therapy. For some patients vacuum-assisted closure therapy was added with antiseptic instillation (III group). In the separate sub-groups of patients, determination of the level of the bacterial loading of ulcers was conducted before and after 3 daily impositions of the vacuum-assisted bandage (accordingly sub-groups of IA, IIA and IIIA, for 10 people). In sub-groups IB, IIB and IIIB (for 10 people) the determination conducted every 24 hours during 96 hours for finding out the

dynamics of changes of level of bacterial loading of ulcers. All the groups of patients were comparable by sex and age parameters.

The considerable increase of the bacterial loading of wounds in 3 days of display of a vacuum bandage for the patients of IA of sub-group (on 31,9 %, $p<0,05$) was observed by the results of microbiological research. For the patients of this group, where the level of the bacterial loading was determined every 24 hours (sub-group of IB), the increase of bacterial loading has been already fixed in 24 hours of display of bandage. Such tendency was observed and through 48 and 72 hours, and in 96 hours an increase presented 58,6 % to an initial level ($p<0,05$). For the patients of II group the reliable increase of the bacterial loading of wounds (on 31, 8 %, $p<0,05$) is educed only through 96 hours of display of a vacuum bandage.

By application of the vacuum-assisted closure therapy with the instillation of the solution of antiseptic (III group), for patients with a diabetes mellitus and chronic foot ulcers with the clinical manifestation of severe infection the reliable decline of the bacterial loading level of ulcers was set through 24, 48 and 72 hours displays of vacuum-assisted bandage, following 63,1 %, 76,5 % and 77,8 % from an initial level. Through 96 hours the value of this index grew, but reliable not exceeding initial level ($p>0,05$). Thus, the application of the vacuum-assisted closure therapy with the instillation of antiseptic following antibacterial therapy provides control to the level of the bacterial loading of ulcers during 4 days of display of a vacuum bandage.

Developed schemes of vacuum-assisted closure therapy application at the treatment of patients with chronic diabetes foot ulcers with the signs of infection give an opportunity of the rational and effective use of the method, minimizing the possibility of infectious complications.

Developed scheme of complex treatment of patients with chronic leg ulcers which concludes addition of surgical treatment of patients with chronic ulcers of atherosclerotic and diabetic genesis after open revascularication by using cilostazol and grounding optimal modes of vacuum-assisted closure therapy application in patients with chronic foot ulcers with variable severity of infections, gives possibility of decrease of time of ulcer healing, amount of amputations, and recurrence in the remote

period, improve the quality of life, and provide increase of the efficiency of treatment of these category of patients in general.

Keywords: chronic leg ulcers, chronic ischemia, atherosclerosis, diabetes mellitus, revascularization, cilostazol, vacuum-assisted closure therapy.

Список публікацій здобувача

1. Кобза П, **Терлецький ІР**, Верхола МР, Савченко АА, Вихтюк ТІ. Лікування пацієнтів з хронічними виразками нижніх кінцівок. Клінічна флебологія. 2016;9(1):43-7. (Здобувачу належить визначення напрямків та планування дослідження, опрацювання та узагальнення отриманих даних, написання статті).
2. Кобза П, **Терлецький ІР**, Верхола МР, Савченко АА, Яценко АМ. Результати лікування пацієнтів з трофічними виразками ніг. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3):11-4. (Здобувачу належить визначення напрямків та планування дослідження, опрацювання отриманих даних, написання статті).
3. **Терлецький ІР**. Вплив цилостазолу на перебіг репаративних процесів у пацієнтів із діабетичними трофічними виразками нижніх кінцівок. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2017;4(80):78-3.
4. Кобза П, Орел ЮГ, **Терлецький ІР**, Верхола МР, Яценко АМ, Савченко АА, Вихтюк ТІ. Оцінка інтенсивності репаративних процесів у ішемічних виразках з використанням лектиногістохімічних досліджень. Клінічна хірургія. 2017;11(2):27-30. (Здобувачу належить визначення напрямків та планування дослідження, опрацювання та узагальнення отриманих даних, написання статті).
5. Kobza Ihor, **Terletskyi Ivan**. Cilostazol for treatment of patients with diabetic leg ulcers. Proceedings of the 1st Annual Conference Technology transfer: innovative solutions in medicine. 26 October 2017. Tallinn, Estonia. 2017; 29-31. (Здобувачем визначено напрями дослідження, опрацьовано та узагальнено отримані дані, підготовлено матеріали до друку).
6. **Terletskyi IR**, Verkhola MR, Tymchuk IV, Zhykovskiy VS, Orel YuH. Vacuum-Assisted Therapy for patients with diabetes mellitus and chronic foot ulcers Novosti

Khirurgii. 2019;27(6):656-61. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.6.656 Journal Q4, (scopus). (Здобувачу належить клінічний матеріал, написання основної частини роботи).

7. **Terletskyi IR**, Orel YH, Verkhola MR, Antoniv MM. Successful Treatment of Multiple Hronic Leg Wounds – a Case Report. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. ЕСРВ 2019;2(86):72-6. (Здобувачу належить клінічний матеріал, написання основної частини роботи).

8. Тимчук ІВ, **Терлецький ІР**, Шикуча РГ, Панас МА, Корнійчук ОП, Тістечок СІ, Громико ОМ. Пошук ефективних антибактеріальних засобів та активних метаболітів стрептоміцетів проти високорезистентних клінічних ізолятів бактерій. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія ЕСРВ. 2020;2(90):52-7. (Здобувачу належить узагальнення отриманих даних, написання статті).

9. Кобза ІІ, Верхола МР, **Терлецький ІР**. Досвід та перспективи використання вакуум-асистованої терапії (ВАТ) у комплексному лікуванні ран. В: Збірник матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст.; 2014 трав. 30-31; Львів; 2014. с.23.

10. Кобза ІІ, **Терлецький ІР**, Верхола МР. Лікування проблемних ран у пацієнтів з ішемічним ураженням ніг за допомогою вакуум-асистованої терапії. В: Збірник матеріалів XV конгресу СФУЛТ. Українські медичні вісті; 2014 жовт. 16-18; Чернівці. Чернівці-Київ-Чикаго; 2014. 1-4(80-83). с.23.

11. Tymchuk I, Verkhola M, **Terletskyi I**, Panas M. Antymicrobial therapy of trophic ulcers infected with P. aeruginosa. In: International conference of natural and medical sciences: young scientists, PhD students and students, Poland, Lublin 1-3 December, 2017, p.13-4.

12. **Terletskyi I**, Orel U, Verchola M, Tymchuk I, Korniichuk O. An estimation of the bacterial loading of wound at application of vacuum assisted therapy. In: Annals of Mechnikov Institute, 2017, N 2. p.86-7.

13. Tymchuk IV, **Terletskyi I**, Verkhola M. Improved efficacy of antibiotic therapy in patients with diabetic foot ulcer. In: CBEP Ukraine Regional One Health Research Symposium, April 24-28, Kyiv; 2017. p.102.

14. Тимчук ІВ, **Терлецький ІР**, Верхола МР, Орел ЮГ, Корнійчук ОП. Оцінка бактеріального навантаження рани при застосуванні вакуум-асистованої терапії. В: Збірник матеріалів наук.-практ. конф. Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями (мікробіологія, ветеринарія, фармація); 2017 трав. 18-19; Харків; 2017. с.55-6.
15. Тимчук ІВ, **Терлецький ІР**, Верхола МР, Панас МА. Протимікробна дія антисептичних препаратів на *Pseudomonas aeruginosa*. В: Збірник матеріалів наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки. Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє; 2017 трав. 19; Харків; 2017. с.34.
16. Тимчук ІВ, **Терлецький ІР**, Панас МА, Орел ЮГ. Динаміка мікробного навантаження рани при застосуванні вакуум-асистованої терапії. В: Збірник матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського, приуроченої до 130 річчя від дня його народження. Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека; 2017 жовт. 12-13; Київ; 2017. с.182-3.
17. Tymchuk I, Panas M, **Terletsnyi I**, Verkhola M. Microbiological assessment of the effects of disinfectants and antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. In: Third Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium, April 16-20, Kyiv; 2018, p.136.(9-17 – Здобувачем визначено напрями дослідження, опрацьовано та узагальнено отримані дані, підготовлено матеріали до друку).
18. **Терлецький ІР**, Верхола МР, Тимчук ІВ, Орел ЮГ, Кобза ІІ, Вихтюк ТІ, Савченко АА, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб застосування вакуум-асистованої терапії для лікування пацієнтів із цукровим діабетом та хронічними ранами стоп із проявами інфекції. Патент України UA 134345 U. 2019 трав. 10. Бюл. № 9. 4с. (Здобувач провів патентно-інформаційний пошук, клінічні дослідження, статистичну обробку результатів, оформлення заявки).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ВИРАЗОК НИЖНІХ КІНЦІВОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	27
1.1. Медико-соціальне значення та патогенетичні фактори формування хронічних виразок	27
1.2. Застосування вакуум-асистованої терапії в сучасній клінічній практиці	34
1.3. Досвід та перспективи застосування цилостазолу при лікуванні пацієнтів із хронічною ішемією та виразками нижніх кінцівок	40
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІЖЕННЯ	47
2.1. Загальна характеристика груп обстежених хворих	47
2.2. Клінічні та додаткові методи обстеження пацієнтів із хронічними виразками нижніх кінцівок	53
2.3. Лабораторні методи дослідження	55
2.4. Оцінка якості життя пацієнтів за допомогою опитувальника «SF-36 Health Status Survey»	58
2.5. Лектиногістохімічні дослідження	59
2.6. Мікробіологічні дослідження	61
2.7. Методика вакуум-асистованої терапії	62
2.8. Статистично-математичне опрацювання результатів досліджень	63
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ ТА ВИРАЗКАМИ НИЖНІХ КІНЦІВОК	65
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ РЕПАРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЦИЛОСТАЗОЛУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ВИРАЗКАМИ НИЖНІХ КІНЦІВОК АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ГЕНЕЗУ НА ОСНОВІ ЛЕКТИНОГІСТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	85

4.1. Вплив цилостазолу на динаміку змін цитотопографії лектиночутливих глікокон'югатів біомембран тканин з виразок пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок	86
4.2. Вплив цилостазолу на динаміку змін цитотопографії лектиночутливих глікокон'югатів біомембран тканин з виразок пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок та цукровим діабетом	95
РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ ЦИЛОСТАЗОЛУ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ВИРАЗКАМИ НИЖНІХ КІНЦІВОК АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ГЕНЕЗУ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ	108
РОЗДІЛ 6 ВПЛИВ ВАКУУМ-АСИСТОВАНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВЕНЬ БАКТЕРІЙНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ВИРАЗОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДІАБЕТИЧНІ ВИРАЗКИ НИЖНІХ КІНЦІВОК ІЗ ПРОЯВАМИ ІНФЕКЦІЇ	119
6.1. Застосування вакуум-асистованої терапії у пацієнтів із хронічними трофічними діабетичними виразками з проявами інфекції	119
6.2. Видовий склад мікроорганізмів хронічних діабетичних виразок нижніх кінцівок	129
6.3. Зміни бактерійного навантаження діабетичних виразок у пацієнтів із проявами легкої інфекції при застосуванні вакуум-асистованої терапії	138
6.4. Зміни бактерійного навантаження діабетичних виразок у пацієнтів із проявами тяжкої інфекції при застосуванні вакуум-асистованої терапії	142
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	150
ВИСНОВКИ	171
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	174
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	175
ДОДАТКИ	207

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АБТ – антибактерійна терапія

ВАТ – вакуум-асистована терапія

ЕС – рольове функціонування, яке обумовлене емоційним станом

ЖА – життєва активність

ЗСЗ – загальний стан здоров'я

ІБ – інтенсивність болю

КПІ – кістково-плечовий індекс

КУО – колонієутворюючі одиниці

опитувальник SF-36 – опитувальник для оцінки якості життя «SF-36 Health Status Survey»

ПЗ – психічне здоров'я

РФ – рольове функціонування, яке обумовлене фізичним станом

СДС – синдром діабетичної стопи

СФ – соціальне функціонування

ФФ – фізичне функціонування (фізична активність)

ХВНК – хронічні виразки нижніх кінцівок

ХІНК – хронічна ішемія нижніх кінцівок

ЦД – цукровий діабет

ЯЖ – якість життя

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Незважаючи на розвиток медицини, постійну появу хірургічних, медикаментозних інновацій, лікування хронічних виразок нижніх кінцівок (ХВНК) є тривалим та часто медикам не вдається досягнути бажаного результату. Статистика кількості пацієнтів з хронічними виразками в Україні відсутня. У США ХВНК наявні у 4,5 млн осіб, в розвинутих країнах щорічно на лікування таких пацієнтів витрачається близько 2-3 % бюджету систем охорони здоров'я [108, 112, 247, 145]. Найбільш поширеними причинами ХВНК, після венозної недостатності, є хронічна артеріальна недостатність нижніх кінцівок (10-30 %) та цукровий діабет (ЦД) (15-20 %) [145, 231].

У пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок (ХІНК), що призводить до деструкції тканин, появи хронічної виразки найбільш ефективним засобом лікування є проведення реконструктивної операції відкритим чи ендovasкулярним методом [11, 12, 31, 33, 47, 50, 237]. Частота оклюзивних захворювань артерій нижніх кінцівок (на частку облітеруючого атеросклерозу припадає 80-90 %) у старшій віковій групі може сягати 23 %, серед яких у 20-40 % розвивається хронічна загрозлива ішемія нижніх кінцівок, що супроводжується болями в спокої та появою виразок [118, 113]. Проте у великій кількості хворих навіть після вдалої реваскуляризації процес загоєння є тривалим і складним, особливо це стосується пацієнтів із ЦД. У 25 % пацієнтів з ЦД після успішної реваскуляризації виразки не загоюються, у 28 % хворих буде виконано великі і малі ампутації [292, 286]. В Україні щороку виконується близько 8 тисяч ампутацій нижніх кінцівок з приводу ускладнень облітеруючого атеросклерозу, а кількість пацієнтів із ЦД сягає 9,1 % від загальної кількості населення [46, 60]. Відповідно до світової статистики, кількість пацієнтів з ХІНК зростає, кожні 13-15 років кількість людей з ЦД подвоюється [156].

Зважаючи на потребу в покращенні результатів лікування пацієнтів із ХІНК та ХВНК, доцільним видається пошук додаткових засобів, окрім хірургічного

втручання [145]. При більшості видів ХВНК немає оральних медикаментів та засобів системної дії із підтвердженою ефективністю, хоча є такі, що демонструють потенціал до застосування у комплексних схемах, зокрема перспективним є дослідження доцільності використання цилостазолу [158, 192, 219]. Останніми роками накопичується доказова база про ефективність застосування препарату після реваскуляризації, водночас проводяться дослідження, що підтверджують позитивний вплив цилостазолу на загоєння виразок, проте їх кількість та якість недостатня для рутинного поповнення препаратом лікувальних схем, що зумовлює потребу подальшого вивчення ефективності засобу [99, 125, 175, 224, 246].

Суттєвий вплив на швидкість загоєння виразок, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом, мають інфекція, утворення біоплівки [168, 214]. Вакуум-асистована терапія (ВАТ) – ефективний метод локального впливу, що має достатнє доказове обґрунтування ефективності застосування при лікуванні пацієнтів із хронічними діабетичними виразками [25, 26, 41, 42, 49, 51, 261]. Однак при застосуванні методу зафіксовано контраверсійні результати впливу на бактерійне навантаження виразок (БНВ) [149, 196].

Науково обґрунтоване доповнення лікувального комплексу ефективними системними препаратами та раціональне застосування методів локального впливу на виразки сприятимуть покращенню результатів хірургічного лікування, пришвидшенню його термінів, зменшенню інвалідизації населення, витрат, пов'язаних із лікуванням пацієнтів з ХВНК атеросклеротичного та діабетичного генезу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми «Прогнозування, діагностика та лікування гемодинамічних розладів та інфекційно-запальних ускладнень у хірургії, серцево-судинній хірургії та трансплантології» (№ держреєстрації 0115U000038, шифр теми ІН.21.00.0001.15). Здобувач був співвиконавцем зазначеної НДР.

Мета та завдання дослідження. Метою роботи є покращення ефективності комплексного лікування хворих на ХВНК шляхом вдосконалення лікувальної схеми.

Досягнення поставленої мети передбачало розв'язання наступних завдань:

1) Дослідити клінічні особливості та показники якості життя (ЯЖ) пацієнтів з хронічною ішемією та виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу.

2) З'ясувати та проаналізувати особливості перебігу регенераторних процесів у хронічних виразках на основі лектиногістохімічних досліджень при застосуванні цилостазолу в пацієнтів із ХІНК.

3) Оцінити вплив застосування цилостазолу на швидкість загоєння хронічних виразок, показники ЯЖ у пацієнтів із ХІНК атеросклеротичного генезу після проведення реваскуляризації.

4) Дослідити вплив застосування ВАТ на зміни БНВ у пацієнтів із хронічними діабетичними виразками та проявами інфекції різного ступеня тяжкості.

5) На основі аналізу отриманих результатів випрацювати оптимальну схему комплексного лікування хворих на ХВНК атеросклеротичного та діабетичного генезу.

Об'єкт дослідження: підвищення ефективності загоєння ХВНК на тлі атеросклерозу та ЦД II типу.

Предмет дослідження: вплив цилостазолу на клінічні показники, швидкість загоєння виразок, показники якості життя (ЯЖ), активність репаративних процесів у виразках пацієнтів із ХВНК; вплив ВАТ та її доповнення інстиляцією розчинів на показники БНВ пацієнтів із хронічними діабетичними виразками та проявами інфекції.

Методи дослідження: анкетування, клінічні (скарги, анамнез, об'єктивне обстеження, бальна система оцінки ЯЖ), лабораторні, інструментальні, морфологічні (лектиногістохімічні), мікробіологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнені дані про клінічні особливості розвитку та перебігу ранового процесу при хронічних трофічних виразках атеросклеротичного та діабетичного генезу.

Вперше проведена оцінка доцільності застосування цилостазолу в пацієнтів із хронічними ішемією та виразками нижніх кінцівок після виконання реваскуляризації на основі застосування шкал для оцінки ЯЖ (опитувальник SF-36). Новими є дані про зростання відносної швидкості загоєння виразок у пацієнтів із ХІНК після відкритої реваскуляризації при доповненні лікування цилостазолом. Вперше проведено дослідження динаміки цитотопографії лектиночутливих глікокон'югатів тканин з виразок хворих із ХІНК після відкритої реваскуляризації та проведено аналіз відмінностей у групах пацієнтів без та із застосуванням цилостазолу. На підставі комплексного аналізу отриманих результатів науково обгрунтовано ефективність доповнення стандартної лікувальної схеми пацієнтів із хронічними ішемією та виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу після проведення відкритої реваскуляризації застосуванням цилостазолу.

Доповнені наукові дані про якісний склад мікробної флори пацієнтів із хронічними діабетичними виразками та визначено її чутливість до антибактерійних препаратів. Вперше визначено та проаналізовано зміни рівня бактерійного навантаження при застосуванні ВАТ, залежно від наявності системної антибактерійної терапії (АБТ) та доповнення методу інстиляцією розчину антисептика при лікуванні хворих на хронічні діабетичні виразки стопи з проявами інфекції. На основі проведеного подового визначення змін рівня бактерійного забруднення діабетичних трофічних виразок при застосуванні ВАТ, запропоновані та апробовані ефективні схеми застосування даного методу лікування.

Практичне значення одержаних результатів. На основі результатів проведених досліджень доповнено схему лікування хворих з хронічними ішемією та виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу після відкритої реваскуляризації цилостазолом, зважаючи, що препарат проявив переваги свого

застосування покращенням клінічних показників, підвищенням швидкості загоєння виразок, покращенням параметрів якості життя, а також віддалених результатів.

На основі аналізу результатів мікробіологічного дослідження змін бактерійного навантаження хронічних діабетичних виразок при застосуванні ВАТ розроблено раціональні схеми застосування методу для пацієнтів із проявами інфекції ран різного ступеня тяжкості.

У результаті комплексу проведених науково-клінічних досліджень у практику охорони здоров'я впроваджено: Спосіб застосування вакуум-асистованої терапії для лікування пацієнтів із цукровим діабетом та хронічними ранами стоп із проявами інфекції (патент на корисну модель №134345). Результати наукових досліджень впроваджено в практику відділення судинної хірургії та хірургічного відділення № 1 КНП ЛОР ЛОКЛ. Матеріали роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрі хірургії № 2 ЛНМУ імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням автора. Здобувачем особисто проаналізовано наукову вітчизняну і зарубіжну літературу за темою, проведено патентно-інформаційний пошук, сформульовано мету і визначено основні теоретичні та практичні напрями дослідження, зібрано клінічний матеріал. За консультаційної допомоги наукового керівника доктора медичних наук, професора Ю.Г. Орла сформульовані мета і завдання дослідження, проаналізовано клінічний матеріал та викладені в дисертації основні наукові положення та висновки, практичні рекомендації. Автор самостійно виконав статистичну обробку отриманих даних, систематизував та узагальнив отримані результати, оформив дисертаційну роботу, підготував до друку наукові статті та тези доповідей. Здобувач безпосередньо брав участь у хірургічних операціях, передопераційній підготовці та лікуванні після операції. Дисертант опанував і виконав усі необхідні методи клінічних досліджень, самостійно проводив збір

біоматеріалу для лабораторних досліджень, а також приймав участь у мікробіологічних та гістохімічних дослідженнях.

У наукових статтях, опублікованих у співавторстві, здобувачеві належить ідея роботи, фактичний матеріал, формулювання висновків. Мікробіологічні дослідження проведені спільно з канд.мед.н., доцентом кафедри мікробіології І. В. Тимчук, лектиногістохімічні – за участі д.мед.н., проф. кафедри гістології, цитології та ембріології А.М. Яценко.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення та матеріали дисертаційної роботи оприлюднено: на XV конгресі СФУЛТ (Чернівці, 2014); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.» (Львів, 2014); на VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сухаревські читання» (Київ, 2016); науково-практичній конференції «ІІІ Прикарпатський хірургічний форум» (Івано-Франківськ, 2016); Proceedings of the 1st Annual Conference Technology transfer: innovative solutions in medicine (Tallinn, Estonia. 2017); Annals of Mechnikov Institute (Kharkiv, 2017); International conference of natural and medical sciences: young scientists, PhD students and students (Poland, Lublin, 2017); СВЕР Ukraine Regional One Health Research Symposium (Kyiv, 2017, 2018); науково-практичній конференції «Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями» (Харків; 2017); науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє» (Харків, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, із них: 1 стаття – у закордонному фаховому виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази Scopus, 5 статей – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 10 публікацій – у матеріалах конференцій і конгресів. Отриманий 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 216 сторінках комп'ютерного набору (основний обсяг становить 159 сторінок), і складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження,

чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел із 307 найменувань (серед яких 233 іноземних) та додатків. Робота ілюстрована 20 таблицями та 57 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ВИРАЗОК НИЖНІХ КІНЦІВОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Медико-соціальне значення та патогенетичні фактори формування хронічних виразок

Лікування ХВНК є складною проблемою сучасної медицини у зв'язку із своєю поширеністю, важкістю досягнення задовільного результату, значною тривалістю лікування (в середньому 12-13 місяців) та частими рецидивами [114, 145, 264]. Лікування хронічних виразок, переважно, базується на корекції основної патології, що призвела до появи ранового дефекту, усуненні зовнішніх факторів, що провокують її появу та боротьбі з ускладненнями, що розвинулись внаслідок їх наявності [17, 61, 180]. Окрім того, є перспективні методи лікування хронічних трофічних виразок шляхом локального впливу, проте мало з них мають достатньо доказового підґрунтя для свого рутинного застосування. Що ж до оральних медикаментів та засобів системної дії, то препаратів з підтвердженим позитивним впливом на перебіг хронічного ранового процесу при більшості видів виразок немає [192].

ХВНК класифікуються за різними критеріями: етіологія, локалізація, тяжкість ураження тканин. Загоєння виразок складається з трьох основних фаз: запалення, проліферація та реконструкція (ремоделювання) [136, 152, 164, 202, 216]. Після появи виразки активізується складна ієрархія фізіологічних систем, щоб очистити рану і відновити нормальну структуру шкіри та її бар'єрну функцію. Цей ефект може бути реалізований лише в обмеженій мірі – після загоєння виразки шкіра ніколи не досягне попередньої міцності та еластичності, і в кращому випадку, ці параметри сягнуть близько 70 % від вихідного рівня, хоча більшість основних функцій шкіри буде відновлено. Процес загоєння потребує мобілізації різних клітин запалення, хемокінів, цитокінів, матричних молекул та

поживних речовин до виразки із супутньою активацією метаболізму [159, 216, 274].

Хронічні виразки можна класифікувати як судинні виразки (наприклад, венозні та артеріальні виразки), діабетичні виразки та пролежні [145, 231, 264]. Деякі загальні риси, які притаманні всім цим видам виразок, це тривале або надмірне запалення, стійкість до дії медикаментів, інфекції, утворення мікробних біоплівок та нездатність дермальних та/або епідермальних клітин реагувати на репаративні подразники [92, 127, 276, 298]. У сукупності ці патофізіологічні явища призводять до того, що хронічні виразки не загоюються, зокрема це стосується і ХВНК. ХВНК є поширеною причиною звернення до лікарів різних спеціальностей (сімейних лікарів, загальних та судинних хірургів, дерматологів), частота цих звернень значно вища у пацієнтів віком більше 65 років [271, 300]. Судинні виразки є поширеною проблемою серед пацієнтів, які страждають захворюваннями периферичних судин, спричиняючи високий рівень непрацездатності. Переважна більшість виразок, зумовлених патологією судин, хронічна або рецидивна. Хронічна наявність виразок суттєво збільшує ризик ампутації нижніх кінцівок [266, 271, 300]. Догляд за хронічними судинними виразками – це значне навантаження на пацієнтів і систему охорони здоров'я. Судинні виразки часто є багатofакторними та можуть бути зумовлені як артеріальними, так і венозними захворюваннями. У деяких випадках важко визначити основну причину утворення виразок, що ускладнює їх лікування та запобігання виникненню рецидивів [243, 259].

Ймовірність, що у людини з ЦД протягом життя розвинеться хронічна виразка, становить від 10 до 25 % [123, 205, 252]. У 84 % з них у подальшому виконуються малі або великі ампутації кінцівки. Діабет є провідною причиною нетравматичних ампутацій ноги в США [205, 292]. Ризик ампутації кінцівки у хворих з хронічними виразками, зумовленими венозною патологією, значно менший, проте, повного загоєння досягається лише у 40 % випадків, надалі в 75 % пацієнтів розвивається рецидив. 16 % пацієнтів із венозними виразками ніг втрачає працездатність, а у 49 % вона значно обмежується [154, 156]. Постійна

наявність виразки також впливає на психоемоційний стан пацієнта, кожен четвертий хворий страждає синдромом тривоги та депресією [141, 301].

Пацієнти з ХВНК, що утворились на фоні хронічної ішемії, становлять 10-30 % від загальної кількості таких хворих. Попри велику кількість захворювань, що можуть призвести до ХІНК, у близько 90 % випадків причиною є атеросклероз та ЦД [113, 118, 260, 264, 273]. Від захворювань периферичних артерій страждають мільйони людей у світі, з ними пов'язані високі показники захворюваності та смертності [171]. Це хронічне захворювання, при якому зменшується притік артеріальної крові до нижніх кінцівок під час фізичного навантаження та/або в спокої. Переміжна кульгавість – найпоширеніший симптом у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій, що виникає при фізичному навантаженні, при роботі м'язів, та регресує в спокої. Такі симптоми призводять до значного погіршення якості життя та порушення працездатності пацієнтів [170, 171]. При прогресі захворювання наступними проявами стають болі в спокої та деструктивні зміни тканин нижніх кінцівок. З появою цих симптомів порушення життєдіяльності пацієнтів різко прогресує, а наслідки часто стають ще більш трагічними. Хронічне порушення кровопостачання ніг у великої кількості пацієнтів поступово призводить до розвитку хронічної загрозливої ішемії, появи виразок, що підвищує ризик втрати кінцівки та прогностично зменшує тривалість життя [12, 97, 170]. В Україні з приводу ускладнень облітеруючого атеросклерозу щороку виконується близько 8 тисяч ампутацій нижніх кінцівок [46, 60]. На даному етапі розвитку захворювання реваскуляризація визнана єдиним ефективним методом лікування, що може забезпечити задовільний результат [11, 12, 45, 48, 50]. Проведення відкритої чи ендоваскулярної реваскуляризації дає можливість досягнути збереження кінцівки у 85 % пацієнтів через рік після операції [89, 90, 91, 245, 257]. Проте, якщо у пацієнтів без виразок нижніх кінцівок на задовільний результат можна розраховувати з більшою ймовірністю, то у значної частини хворих з деструктивними змінами тканин, виразками реваскуляризація – це лише перший етап лікування. Повного загоєння виразок після реваскуляризації вдається досягнути у 55-85 % пацієнтів, а терміни, за які

вдається досягнути загоєння, в середньому становлять 100-190 днів, а можуть становити 12 і більше місяців. Варто відмітити, що значна кількість пацієнтів, у яких не вдалось досягнути загоєння виразок, унаслідок ускладнень втрачають кінцівку або й гинуть [89, 90, 91, 223, 235].

Загоєння виразок вимагає взаємодії багатьох факторів, між якими повинен бути відлагоджений баланс. Нині арсенал хірургічних маніпуляцій, медикаментів, пов'язок та інших засобів для лікування виразок значно збільшився, що дозволило усунути деякі фактори, що перешкоджають загоєнню ранового дефекту, починаючи від інфекції до гіпоксії [166]. Проте, вплив на певні чинники залишається досить обмеженим, тривала неможливість загоєння і багаторазове нестабільне загоєння може призвести до формування хронічних виразок, що не гояться [141, 155, 156]. Ендоваскулярні інтервенції (ангіопластика, стентування), імплантації обхідних шунтів, ендартектomії, методика прямої реваскуляризації згідно ангіосомної теорії, симпатектомії, ортопедичні втручання, розширення фармацевтичного арсеналу, різновиди неінвазивних методів лікування (еластична компресія, розвантажуючі іммобілізуючі пов'язки), засоби для догляду за виразками, локального впливу на рановий дефект покращують якість, продовжують тривалість життя пацієнта, збільшують відсоток загоєння виразок [8, 21, 62, 127, 141, 252, 266]. Проте, у великої кількості хворих патологія не піддається хірургічній корекції або проведення операції є неможливим. Наприклад, у 20-30 % хворих з хронічною загрозливою ішемією нижніх кінцівок реваскуляризацію не вдається провести, у зв'язку з відсутністю умов для реконструктивного втручання, загальним станом пацієнта, важкими супутніми патологіями, не завжди після операційного лікування відмічаються задовільні позитивні зрушення [155, 158, 179]. Сума коштів, які витрачаються на лікування пацієнтів із хронічними виразками, втрата працездатності, погіршення якості життя хворих та членів сімей, які доглядають за ними, роблять проблему дослідження патофізіологічних процесів та пошуку альтернативних шляхів покращення результатів лікування актуальною для суспільства [157, 158, 258].

Фактори, що мають вплив на процеси загоєння виразок, поділяються залежно від локальної чи системної дії. Локальними факторами є оксигенація, інфекція, сторонні тіла. Системними чинниками є вік, гормональний фон, стрес, хронічна хвороба нирок, діабет, жовтяниця, схильність до утворення келоїдів, спадкові порушення репаративних процесів, ожиріння, шкідливі звички (куріння, зловживання алкоголем, вживання наркотиків), адинамія, неадекватне харчування, некоректне застосування лікувальних засобів, вживання препаратів, що пригнічують процеси загоєння (глюкокортикоїди, нестероїдні протизапальні препарати, хіміотерапія), імуносупресивні стани (СНІД, онкологічні захворювання, променева терапія) [162, 211, 258, 271].

Незважаючи на появу хірургічних, медикаментозних інновацій, лікування хронічних виразок є тривалим та часто безуспішним. Для покращення ефективності роботи над проблемою лікування незагоєваних виразок лікарі та вчені світу об'єднуються в організації. Провідні об'єднання, які працюють над даною проблемою, подані в таблиці 1.1 [75, 76, 154, 156].

Таблиця 1.1

**Провідні організації, що працюють над проблемою лікування
незагоєваних виразок**

Організація	Країна	Керівник
European Wound Management Association (EWMA)	Країни Європи	Alberto Piaggese
Wound Care Alliance UK	Великобританія	Jackie Stephen-Haynes
Canadian Association of Wound Care (CAWC)	Канада	Barbie Murray
American Professional Wound Care Association (APWCA)	США	Jeffrey A. Niezgoda
Wound Healing Society (WHS)	США	Geoffrey Gurtner
World Union of Wound Healing Societies (WUWHS)	Інтерконтинентальна організація	Gulnaz Tariq

Їх дослідження скеровані на вивчення всіх ланок патологічного процесу. Аналізуються методи профілактики виникнення виразок та фактори, що перешкоджають їх загоєнню [162, 164]. Вивчаються питання ефективності АБТ, резистентності до антибіотиків [22, 34-36, 68, 70-72, 173, 174], проводиться пошук дієвих, нетоксичних локальних антисептиків [10, 13, 56-59, 190]. Велике значення надається повноцінному харчуванню пацієнта [215]. Для з'ясування патогенетичних основ формування ХВНК вивчаються відмінності гострої рани та хронічної виразки [14, 211]. Більшість вчених вважають, що поява грануляцій, крайової епітелізації, зменшення розмірів виразки стають можливими після вирішення основного завдання, яким є модифікація перебігу загоєння, надання йому властивостей репаративних процесів, що притаманні для гострої рани [14, 271].

Основними критеріями ефективності та якості лікування ХВНК є своєчасне загоєння ранового дефекту, тривалість безрецидивного періоду, швидке зняття болю, відсутність ускладнень, зумовлених наявністю ранового дефекту, естетично прийнятний рубець [136, 164]. Останні досягнення в дослідженнях, спрямованих на покращення загоєння виразок, помітно покращили розуміння процесів, пов'язаних з репарацією та регенерацією тканин [152, 206, 216].

Зокрема, необхідно зважати, що хронічні виразки є важливим викликом для догляду за ними, оскільки загалом колонізуються бактеріями, присутність яких істотно впливає на процеси загоєння ран [97, 145, 80]. Бактеріальна біоплівка, яка утворена бактеріальними колоніями, щоб вберегтися від захисних сил хазяїна і забезпечити активне розмноження бактерій, є ще одним гальмуючим фактором загоєння виразок. Біоплівка може виробляти середовище з низьким вмістом кисню і низьким рівнем рН. Ця плівка також може створювати фізичний бар'єр, який запобігає клітинній міграції та проникненню антибіотиків і антитіл [55, 174, 249].

Протягом останніх років біоплівки бактерій та їх роль у хронічних виразках були предметом інтенсивних досліджень. Повідомлялося, що біоплівки присутні у 60-80 % хронічних виразок, а недавній метааналіз підтверджує їх наявність у

78,2% хронічних ран [109, 178, 203, 249, 250]. Тому біоплівки були віднесені до категорії важливих факторів більшості хронічних виразок, що, своєю чергою, потребує коригуючих втручань, а також відповідних досліджень [203].

Догляд за хронічними виразками став окремою ланкою медицини, і лікарі часто використовують сучасні методи лікування, включаючи фактори росту, позаклітинні матриці, генну інженерію шкіри та терапію ран негативним тиском, з метою покращення якості лікування і зменшення її вартості [110, 165]. Відомо, що, зокрема, гіпербарична оксигенація може сприяти загоєнню, але методика та рівень ефективності цього методу недостатньо вивчені. При огляді Cochrane виявлено лише незначне збільшення ймовірності загоєння діабетичних виразок протягом року, проте ця інформація базувалась на результатах нечисельних досліджень із сумнівним дизайном [185]. Незважаючи на те, що існує багато повідомлень про мед та його ефективність для загоєння виразок, контрольовані дослідження демонструють, що користь меду, в кращому випадку, є незначною [131, 303].

Новим рубежем для досягнення загоєння хронічних виразок є використання стовбурових клітин [260, 296]. Є публікації, що демонструють ефективність застосування фетальних тканин плода для сприяння загоєнню, однак клінічну роль методу ще не встановлено. Залишаються також етичні питання щодо широкого використання цієї технології [304]. Перспективи застосування факторів росту для загоєння хронічних виразок привернули значну увагу в даній галузі за останні кілька десятиліть. Однак єдиним з цих методів терапії, що підтвердив покращення результатів у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні, є застосування фактору росту, отриманого з тромбоцитів (PDGF) Варто зазначити, що і ці покращення були не надто істотними [110, 268].

Замінники шкіри вже давно використовуються в трансплантатах (в основному з аутологічних джерел) для значних дефектів, що потребують заміщення великої площі ранової поверхні. Досягнення цієї галузі дозволили розробити нові біопротезні замінники шкіри [165, 260, 229]. Ці матеріали, як правило, складаються з біологічних речовин у поєднанні зі штучним матеріалом,

щоб забезпечити його розміщення на рановій поверхні. При цьому дискусійною залишається економічна доцільність запровадження таких технологій [165, 260].

Одним із методів, який впевнено закріпився у схемах лікування виразок різного генезу, є ВАТ [26, 27, 41, 42, 161, 168, 278, 283]. При аналізі доцільності застосування методу виявлено багато доведених позитивних ефектів та ще низка ймовірних досліджується [39, 79, 81, 118, 137, 161, 278]. Це ж стосується і показів до застосування, протягом останніх років сфера використання ВАТ значно розширилась. Водночас, незважаючи на широке застосування методу в медичній практиці, деякі позитивні ефекти піддаються сумніву [161, 234].

1.2. Застосування вакуум-асистованої терапії в сучасній клінічній практиці

Терапія ран негативним тиском (NPWT), також відома як вакуум-асистована терапія (VAC) та під іншими назвами (subatmospheric pressure dressing (SPD), vacuum sealing technique (VST), foam suction dressing, sealed surface wound suction (SSS), vacuum pack therapy and sealing aspirative therapy, широко застосовується для лікування гострих ран та хронічних виразок. За останні 20 років поширеність методу значно зросла, і в економічно розвинутих країнах ВАТ стала невід'ємною частиною лікування хронічних виразок. Для реалізації методу лікування потрібне джерело вакууму, яке створює контрольований безперервний або інтермітуючий негативний тиск, та герметична пов'язка, яка б контактувала з рановою поверхнею та рівномірно розподіляла дію негативного тиску [96, 187, 188, 200].

Макропористі ретикулярні губки для ВАТ зазвичай виготовляються з поліуретану, рідше може застосовуватись полівінілалкоголь. З вищезгаданих матеріалів легко вирізати шматок необхідної форми, який буде щільно прилягати до ранового ложа. Ретикулярна структура поліуретанової губки з макропорами дозволяє передавати дію негативного тиску на всю ранову поверхню. Розмір пор губок був розроблений для максимально ефективної стимуляції росту тканин і, як

правило, становить приблизно 400-600 мкм. При ранах з відкритими сухожиллями, зв'язками або нервами багато виробників рекомендують менший розмір пор, щоб обмежити вrostання тканин та зменшити біль і кровотечу, пов'язані зі змінами пов'язок [163, 276, 280, 289].

Orgill et al. описано чотири основні ефекти впливу ВАТ на загоєння ран: макродеформація – зведення країв ранової поверхні, що призводить до контракції; стабілізація ранового середовища – забезпечення захисту від зовнішніх мікроорганізмів у теплому та вологому середовищі; зменшення набряку – завдяки видаленню ексудату м'яких тканин; мікродеформація, що призводить до проліферації клітин на рановій поверхні [233]. Ймовірними додатковими ефектами вважають посилення кровотоку та ангіогенез, зменшення явищ запалення, формування грануляційної тканини та зменшення бактерійного навантаження [88, 92, 164, 221, 225].

Загалом переважають дві основні теорії щодо механізму дії ВАТ, яка здійснюється із застосуванням макропористої губки [293]. Перша базується на стимулюючій дії ВАТ на клітинну проліферацію. Ця теорія підкріплена тим фактом, що тканини, як було показано авторами, піддаються 5-20 % деформації при застосуванні ВАТ [254]. Припускають, що цей процес ініціює поділ клітин та ангіогенез за механізмом, аналогічним ілізаровійській distraкції [256].

Суть другої теорії зосереджена на впливі ВАТ на механічну евакуацію надлишкової інтерстиціальної рідини та набряку [293]. При активному видаленні рідини з ранового ложа, місцева мікроциркуляція покращується і об'єм вторинного некрозу зменшується. Ця гіпотеза підкріплена дослідженнями, які показали зменшення потреби в дебрідменті під час повторного огляду ран, при лікуванні яких застосовували ВАТ [227]. Ця теорія підтримується також дослідженнями *in vivo* з використанням експериментальної моделі, що продемонстрували прискорення утворення капілярів та збільшення їхнього просвіту в ранах, які лікували за допомогою ВАТ [195].

Національна служба охорони здоров'я Великобританії в пошуках можливостей заощадити кошти і водночас зберегти високий рівень якості

обслуговування наголошує, що лікування та догляд за хронічними виразками – це потенційне поле, де ця проблема може бути вирішена з допомогою широкого використання ВАТ [234]. Існує велика кількість клінічних та економічних доказів, що підтримують застосування методу для лікування хронічних трофічних виразок, включаючи швидші виписку зі стаціонару та загоєння, меншу кількість повторних звернень до медиків, покращення якості життя пацієнтів та підвищення економічної ефективності. Типи і якість досліджень відрізняються: поряд з рандомізованими дослідженнями є докази з клінічної практики у формі ретроспективних клінічних досліджень [234].

У звичному для нас вигляді застосування ВАТ відбувається з 1987 року. Спершу методика застосовувалась для лікування посттравматичних дефектів м'яких тканин та нагноєних ран [86, 188]. Спектр застосування розширювався, терапію ран негативним тиском почали використовувати при лікуванні пацієнтів із хронічними виразками, а з початку 2000-х років відмічалося стрімке розширення діапазону застосування методу і на даний час існує понад 100 клінічних показів, при яких можливе застосування ВАТ [86]. Проте, низка питань, пов'язаних як з практичним застосуванням, так і з теоретичним обґрунтуванням адекватного застосування методу при лікуванні виразок негативним тиском за конкретних клінічних ситуацій, потребують поглибленого вивчення [85, 240].

У 2008 році опубліковані результати двох ретроспективних аналізів літератури, якими не виявлено достатньо доказової бази для підтвердження клінічних і економічних переваг ВАТ хронічних виразок, порівняно з традиційними методами [161, 289]. Результати ж метааналізу, продемонстровані в 2011 році, свідчать про істотно вищу ефективність методу, порівняно з консервативними засобами, при лікуванні пацієнтів з хронічними виразками [280]. Що стосується тривалості експозиції вакуумних пов'язок, інтервалів між їх заміною при різних патологіях, то однозначної позиції, чітких рекомендацій не випрацьовано [182, 187]. Не до кінця з'ясованим є ключове питання: застосування ВАТ зменшує чи, навпаки, збільшує рівень БНВ.

Дослідженнями, проведеними Morykwas M.J. et al., Argenta L.C. et al., переконливо продемонстровано зниження рівня бактерійного навантаження при застосуванні ВАТ [88, 221]. Надалі, в більшості досліджень цього ефекту відмічено не було. Окремими дослідниками відстежено підвищення рівня БНВ у динаміці лікування, або однаковий його рівень, порівняно з групами пацієнтів, при лікуванні яких метод не використовувався [149 238, 280, 289]. Отож, очевидно є потреба проведення більшої кількості досліджень для обґрунтування широкого застосування терапії хронічних виразок негативним тиском.

Хронічні виразки стоп у пацієнтів із ЦД – це та клінічна ситуація, у якій застосування ВАТ, порівняно із іншими патологіями, нині має ґрунтовну доказову базу, яка підтверджує доцільність використання методу та його переваги, порівняно із застосуванням традиційного ранового покриття [41, 42, 49, 51, 239, 262], проте і в даному випадку багато дослідників вважає кількість досліджень недостатньою [200, 201]. Для процесу загоєння діабетичних виразок стоп важливе значення має контамінація, колонізація, мікробне навантаження, розвиток інфекції виразок та утворення біоплівки, що часто стає перепорою для досягнення задовільного результату лікування [241, 274]. Незважаючи на позитивний вплив ВАТ на процес загоєння діабетичних виразок, при тривалій експозиції вакуумної пов'язки можуть зростати показники БНВ, що може призвести до розвитку небажаних наслідків [149, 161, 238,]. Більшість пацієнтів з ЦД, у яких наявні виразки нижніх кінцівок, необхідно оцінювати як пацієнтів з ймовірно інфікованими ранами. Враховуючи, що ЦД супроводжується проявами імуносупресії, інфекція виразок за неадекватної терапії та недооцінюванні ризиків може з локальної інфекції швидко трансформуватись у системну, яка загрожуватиме не тільки здоров'ю, а й життю пацієнта [148, 197-199, 285, 302]. Саме тому такі хворі потребують прецизійного контролю стану виразки, оскільки підвищення рівня бактерійного забруднення може мати важчі ускладнення, ніж у пацієнтів, які не хворіють на ЦД. Нині немає рандомізованих клінічних досліджень, результати яких вірогідно відображали би характер змін БНВ при використанні ВАТ у пацієнтів із діабетичними виразками.

Аналізуючи наявний клінічний досвід та дані фахової літератури, можна стверджувати, що лікування пацієнтів із ЦД та ХВНК є складним та комплексним процесом, особливо, якщо йдеться про хворих із проявами інфекції. ВАТ вже стала традиційною складовою лікування таких пацієнтів. Проте, окрім позитивних ефектів, терапія ран негативним тиском має ряд недоліків, серед яких зростання БНВ при тривалій експозиції пов'язки, проблематичне проходження густого ексудату через губку та болі при заміні пов'язки [196, 201, 226, 265, 307]. Доповнення стандартної ВАТ терапії ран інстиляцією, із тимчасовим припиненням дії негативного тиску з подальшим його відновленням, що віднедавна почала застосовуватись при лікуванні пацієнтів із ХВНК, скероване на усунення вищеописаних недоліків, зокрема на зменшення БНВ [122, 153, 305].

Серед суттєвих ускладнень застосування ВАТ дослідники відзначають ймовірність кровотечі. Як приклад, White R.A. et al. повідомили про ерозію та кровотечу з лівої передньої великогомілкової артерії, пов'язану з ВАТ у молодого пацієнта з відкритим переломом гомілки. На п'яту добу лікування після дебрідменту, очищення рани лікарі застосували ВАТ. Майже через два тижні у пацієнта розвинулась масивна кровотеча з рани, а при ревізії виявлено ерозію бічної стінки передньої великогомілкової артерії [295].

Губка або марля, що використовується при терапії негативним тиском, є добрим каркасом для росту грануляційної тканини, проте також і для вrostання її в ці матеріали. Особливо при лікуванні глибоких ранових дефектів з нерівною поверхнею, заутками, дрібні шматки поліуретану або полівінілалкоголю важко візуалізувати та видалити під час заміни пов'язки. Також, якщо заміну пов'язки виконувати із тривалими інтервалами, внаслідок вrostання грануляцій, при видаленні матеріалу, що застосовується для терапії, дрібні шматки можуть відриватись та залишатись у рановому ложі. Як і всі чужорідні тіла, шматки губки можуть бути джерелом інфекції, ще більше ускладнюючи загоєння виразок. Прикладом може бути використання білого гідрофільного матеріалу для накриття глибоких структур, таких як кістка, сухожилля та нерв. У цих випадках матеріал може зливатися в кольорах з навколишньою тканиною, що ускладнює його

візуалізацію. Є декілька рекомендацій щодо зменшення ускладнень ВАТ, пов'язаних із залишеним у рані чужорідним матеріалом, в тому числі запис про кількість фрагментів, для уникнення того, щоб залишився один з них [208].

Ще одне повідомлення про ускладнення ВАТ, що є суто технічною проблемою – переривання терапії через несправність пристрою. Collinge і Reddix проаналізували ефект застосування ВАТ у 123 пацієнтів з ортопедичними травмами, при лікуванні яких застосовували цей метод у період з травня по листопад 2008 р., і виявили значну кількість (12/123) випадків, коли терапія була ненавмисно перервана. У всіх цих випадках автори відзначали, що пристрій для створення негативного тиску відключився від первинного джерела живлення, що створило передумови для розрядження акумулятора та переривання терапії. Автори цієї статті спостерігали ускладнення у семи пацієнтів, у тому числі у п'ятих, яких лікували від інфекції, та одного пацієнта, який фактично помер від ускладнень некротизуючого фасціїту [120]. Важливо відзначити, що таке повідомлення було зафіксоване незабаром після того, як виробник здійснив нові модифікації пристрою, і стаття була опублікована більше десятиліття тому. Проте, не важко уявити багато таких ситуацій у клінічній практиці, при яких виймаються шнури живлення, батареї залишаються незарядженими та розряджаються, або ж сама вакуумна помпа виходить з ладу, особливо це загрозово у випадках, коли пов'язки накладаються на тривалий час, або ж терапія здійснюється в амбулаторних умовах.

Ще однією ймовірною проблемою можуть бути навколораневі ускладнення. Тому хоча більша частка уваги при ВАТ приділяється рані, практикуючі лікарі повинні вживати всіх заходів, щоб зберегти здоровою шкіру навколо ранової поверхні. Як правило, поліуретан, що застосовується для ВАТ, покривається клейкою плівкою. Однак можуть виникати ситуації, коли використання певних клеїв протипоказано і рекомендується інший тип перев'язувальних матеріалів. Виступання поліуретану за межі рани, скупчення під плівкою рідини, як наслідок закупорки пор губки чи марлі, можуть спровокувати ураження тканин навколо ранової поверхні [236, 291].

Через значну кількість пацієнтів з нейропатією, яким лікують ХВНК за допомогою ВАТ, біль часто не відмічають як значне ускладнення. Однак у багатьох пацієнтів, у яких для лікування виразок застосовують ВАТ, до прикладу при травмі, можуть виникати сильні болі під час терапії та зміни пов'язок. Окрім того, можуть бути відмінності рівнів болю чи сприйняття болю з різними типами перев'язувальних інтерфейсів [143]. З огляду на це, прийом пероральних або внутрішньовенних знеболюючих препаратів може бути показаний у певних випадках для зниження рівня болю до, під час та після зміни вакуум-асистованої пов'язки. Крім того, велике значення при боротьбі з болем має місцева анестезія. Franczyk et al. повідомили про зменшення болю в пацієнтів, які отримували ВАТ і яким вводили 2 % розчин лідокаїну через трубку, яка з'єднує вакуумну помпу з пов'язкою за 30 хвилин до зміни пов'язки, порівняно з групою плацебо [143].

Таким чином, незважаючи на підтверджену ефективність застосування ВАТ при лікуванні ХВНК, механізм дії та оптимальні режими застосування методу потребують поглибленого вивчення. У певних ситуаціях ймовірно виникнення низки ускладнень, що слід враховувати при застосуванні методу. Тому актуальною є необхідність проведення більшої кількості досліджень для обґрунтованого раціонального застосування ВАТ.

1.3. Досвід та перспективи застосування цилостазолу при лікуванні пацієнтів із хронічною ішемією та виразками нижніх кінцівок

Враховуючи наукові та технологічні досягнення медицини, невідповідною і нелогічною видається дуже обмежена кількість препаратів, що здатні покращувати загоєння ХВНК [111, 158, 192], особливо у співвідношенні із великою кількістю медикаментів, що пригнічують процеси регенерації в ранах [192]. Препарат, застосування якого допомогло б прискорити загоєння ХВНК хоча б на невеликі терміни, був би суттєвим доповненням лікувальних схем, покращивши перспективи лікування для пацієнтів та зменшивши суму витрат для систем охорони здоров'я.

Цилостазол – зворотний селективний інгібітор фосфодіестерази (ФДЕ) III типу. Як і для інших представників свого класу, одним із основних ефектів цилостазолу є збільшення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у тромбоцитах, гладкій мускулатурі судин, ендотеліальних та інших клітинах, які містять велику кількість фосфодіестерази (ФДЕ) III типу, що проявляється низкою корисних результатів. Серед таких потенційних ефектів встановлено, що цилостазол інгібує активацію/агрегацію тромбоцитів, пригнічує тромбоз, сприяє розширенню судин та індукує синтез оксиду азоту (NO) шляхом активації ендотеліальної синтази NO [115, 167]. Доведено, що препарат також інгібує проліферацію клітин гладких м'язів, збільшуючи притік крові до кінцівок, збільшує в плазмі рівень ліпопротеїнів високої щільності і знижує рівень тригліцеридів, потенціює ангіогенез та пригнічує запалення [82, 134, 169, 191, 282]. Хоча детальний механізм позитивних ефектів цилостазолу при ХІНК не є остаточно з'ясованим, будь-яка з цих властивостей потенційно може сприяти симптоматичній ефективності препарату. Препарат вживається орально, максимальна концентрація діючої речовини в плазмі спостерігається через 2,7 години після вживання, стабільної концентрації досягається через 96 годин від початку застосування цилостазолу. Переважно препарат застосовується у дозі 50 мг або 100 мг двічі на добу, хоча можливий і однократний прийом добової дози [117].

Для терапії ХІНК вивчались ефекти застосування простагландинів, антитромботичних препаратів, блокаторів серотоніну та вазодилататорів, але поки що застосування більшості з них не продемонструвало очікуваних значних переваг для лікування пацієнтів із хронічною ішемією ніг [171, 172]. У США донедавна було затверджено два препарати для лікування переміжної кульгавості (цилостазол та пентоксифілін), але лише цилостазол продемонстрував послідовну ефективність як у сфері розширення дієздатності, так і стосовно покращення рівня якості життя [99, 124, 218, 285].

Властивості та перспективність цилостазолу описані ще у 1985 році в публікаціях японських авторів [181]. У 1988 році препарат був затверджений в

Японії для профілактики виникнення трофічних виразок у пацієнтів з ЦД, лікування виразок, болю нижніх кінцівок, зумовлених оклюзивними хворобами артерій нижніх кінцівок [192]. У 1999 році цилостазол був затверджений FDA для лікування переміжної кульгавості [186].

На даний час цилостазол єдиний препарат, затверджений FDA, що рекомендований клінічними практичними рекомендаціями для лікування симптомів, зумовлених захворюваннями периферичних артерій [209]. Ефективність застосування препарату підтверджена багатьма рандомізованими дослідженнями з якісним дизайном, що доводить важливе місце цилостазолу в сучасній медикаментозній терапії, є публікації, в яких препарат відноситься до переліку найбільш істотних відкриттів сучасної судинної хірургії [98, 115, 232, 248]. Рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження довели, що інгібітор фосфодіестерази III цилостазол у дозі 100 мг двічі на добу зменшує больовий синдром та збільшує максимальну відстань ходьби, а також покращує якість життя в пацієнтів із переміжною кульгавістю, в яких немає виразок та некрозів або болю в спокої. Огляд Rowlands T.E. et al. узагальнює докази 8 основних досліджень цилостазолу, в яких брали участь понад 2000 пацієнтів з переміжною кульгавістю, які відбувались протягом 6 місяців і результати яких підтвердили ефективність препарату [251]. Хоча є й протилежні твердження, у деяких публікаціях піддається сумніву доцільність рутинного застосування цилостазолу, позитивні ефекти вважаються недостатніми. Проте, зважаючи на кількість повідомлень про доведені та ймовірні ефекти цилостазолу, необхідно розглядати його потенційне ефективне застосування на інших етапах лікування пацієнтів із ХІНК, окрім переміжної кульгавості, та при лікуванні інших патологій. Зокрема, цилостазол також цікавить медиків, як засіб, який може мати вплив на розвиток ХВНК та перебіг ранового процесу в пацієнтів з атеросклерозом та ЦД.

У Японії цилостазол більше 30 років застосовується для профілактики виникнення та лікування трофічних виразок у пацієнтів з ЦД та оклюзивними хворобами артерій [192]. Досліджень, у яких розглядається вплив препарату на загоєння виразок, значно менше порівняно із дослідженнями, у яких аналізується

ефективність препарату при переміжній кульгавості. Окрім того, незначна частка досліджень ефективності цилостазолу при лікуванні пацієнтів із хронічними виразками є проспективними та з якісним дизайном. У дослідженні японських авторів брали участь пацієнти із виразками різної етіології, в тому числі і артеріальними, і у 48 % пацієнтів відмітили покращення через 6 тижнів вживання препарату [87]. Інше дослідження підтвердило переваги у 62 % хворих з оклюзивними захворюваннями артерій та виразками нижніх кінцівок при вживанні цилостазолу, що супроводжувалось покращенням загоєння та/або зменшенням інтенсивності болів [230].

Є багато повідомлень з низьким рівнем доказовості про ефективність застосування цилостазолу для лікування ХВНК атеросклеротичного генезу. Переважно це описи клінічних випадків лікування пацієнта або групи пацієнтів [284]. Наприклад, Dean S. M. et al. описують лікування п'ятих пацієнтів із хворобами периферичних артерій, які мали ішемічні ХВНК [125]. Оскільки 3 пацієнтам не можна було виконати ендovasкулярну або відкриту реvascularизацію у зв'язку із важкими супутніми патологіями, а двоє пацієнтів відмовилися від інвазивного лікування, їх лікували цилостазолом. Від 7 до 24 тижнів після початку терапії цилостазолом рани загоїлися у всіх 5 пацієнтів. Троє пацієнтів відчули регрес ішемічного болю в спокої. Один пацієнт пройшов неінвазивне артеріальне дослідження після лікування, яке підтвердило покращення перфузії великих та малих судин. Автори стверджують, що анти тромботичні, вазодилатуючі та інші, поки що невідомі ефекти цилостазолу, сприяли загоєнню виразок у цій невеликій групі пацієнтів із ХВНК. Також автори вважають, що при відсутності можливостей для виконання реvascularизації, для лікування пацієнтів із ішемічними виразками може бути застосований фармакологічний підхід із застосуванням цилостазолу, що може сприяти загоєнню та зменшити частоту втрати кінцівки [125].

У ретроспективному дослідженні Resnick et al. були проаналізовані клінічні записи пацієнтів, які лікувалися цилостазолом з 2000 по 2010 рік в одному закладі. З 561 пацієнта, що лікувалися цилостазолом, виявлено 82 (101 кінцівка),

які розпочали терапію лише після розвитку ХВНК і в медичній документації цих пацієнтів було достатньо інформації для оцінки загоєння виразок. Тільки якщо всі виразки на кінцівці повністю загоїлися без артеріальної реконструкції, ампутації, первинного закриття або трансплантації шкіри, кінцівку вважали загоєною за допомогою цилостазолу. При двосторонній наявності виразок враховувались лише пацієнти, в яких було відмічено загоєння на обох кінцівках. Зафіксована швидкість загоєння виразок у пацієнтів, що отримували цилостазол, на 20 % переважала результати, що спостерігались у суб'єктів, які отримували плацебо або інший препарат ілопрост [246].

Інша клінічна ситуація, в якій оцінювали ефективність застосування цилостазолу – це підтримка артеріальної реконструкції після реваскуляризації. У дослідженні Neel et al., в якому оцінили результати лікування майже 23000 пацієнтів, яким виконано відкриті та ендovasкулярні реваскуляризації, виявлено, що застосування цилостазолу зумовило зменшення частоти ампутацій через 12 місяців після операції. У пацієнтів з нирковою недостатністю та ЦД також відмічено значну користь від вживання цилостазолу [224].

У публікації 2018 року Fakhry et al., проаналізувавши доступну медичну літературу, зробили висновок, що доповнення ендovasкулярної реваскуляризації вживанням цилостазолу та фізичними вправами може покращити ефективність лікування пацієнтів із симптомами переміжної кульгавості [138]. Згідно даних іншого дослідження лікування цилостазолом покращує клінічний результат після ендovasкулярної реваскуляризації в пацієнтів із хворобами периферичних артерій та хронічною хворобою нирок, які отримують гемодіаліз [177]. Відстежено, що цилостазол знижує рестеноз і потребу повторної реваскуляризації після ендovasкулярних втручань у пацієнтів з переміжною кульгавістю, спричиненою ураженням стегново-підколінного сегменту. Як наслідок, можливе досягнення покращення показників тривалості життя без ампутації в пацієнтів із ХІНК [269].

Iftikhar et al. обґрунтовують доцільність профілактики рестенозів стентів стегново-підколінного сегменту цилостазолом. Представлені ними дані свідчать, що пацієнти, які вживали цилостазол, мали кращі показники первинної

прохідності після ендоваскулярного стентування, ніж ті, хто не приймав препарат. Автори вважають, що застосування цилостазолу запобігає рестенозу в пацієнтів високого ризику [175]. Проте результати досліджень впливу цилостазолу на зменшення рестенозу після ендоваскулярної реваскуляризації неоднозначні, до прикладу, в дослідженні Soga et al. автори заперечують ефективність цилостазолу для профілактики рестенозу, не виявивши зниження рівня рестенозів при ангіографії через 3 місяці після балонної ангіопластики в пацієнтів з ураженням гомілкових артерій та ХІНК [270].

Протягом останніх років з'явилося багато публікацій, в яких представлені результати досліджень впливу цилостазолу на загоєння виразок після проведення реваскуляризації. Mii S. et al. повідомляють про лікування 263 пацієнтів із хронічною загрозливою ішемією, трофічними змінами тканин нижніх кінцівок, яким виконано відкриту реваскуляризацію з 2004 по 2015 рік [212]. Пацієнти були розділені на групи, залежно від того, чи вживали вони після операції цилостазол. Оцінювали стан загоєння ран через рік після реваскуляризації. Було виявлено переваги в групі пацієнтів, які вживали цилостазол. У цих хворих виразки загоїлись у 95 % випадків, у контрольній групі – у 83 %, середня тривалість до повного загоєння становила 45,5 проти 57 днів з перевагою в групі пацієнтів, що вживали цилостазол. У ще одному дослідженні Fujiyama et al. виявлено, що результати загоєння виразок протягом 90 днів після реваскуляризації кінцівки були гірші, якщо пацієнти не отримували цилостазол. Окрім того, вживання препарату зменшило частоту втрати кінцівки в пацієнтів із хронічною загрозливою ішемією ніг [146].

Висновок до розділу. Аналіз літературних даних демонструє, що лікування ХВНК є складною та актуальною проблемою, оскільки процес є тривалим та дороговартісним, а ефективність лікування часто оцінюється, як недостатньо висока. При цьому фіксується стійке зростання кількості таких пацієнтів як в загальнохірургічних і спеціалізованих відділеннях, так і в амбулаторних установах [243, 259, 271, 300]. Водночас дані літератури засвідчують, що для вірогідного визначення потенційних ефектів цилостазолу при лікуванні пацієнтів

з ХВНК, зумовленими атеросклерозом та ЦД, необхідні гомогенні та масштабні проспективні дослідження, які б могли стати теоретичним підґрунтям для адекватного доповнення лікувальних схем, спрямованих на підвищення ефективності лікування.

Попри неоднозначність трактування ефектів, режимів та механізмів дії ВАТ, безперечними є підвищення швидкості та якості гоєння трофічних діабетичних виразок при залученні до їх лікування цього методу за умов коректного його застосування, з урахуванням конкретної клінічної ситуації.

Загалом, дані огляду літератури доводять актуальність дослідження, спрямованого на обґрунтування адекватного доповнення хірургічного лікування ефективними засобами системного та локального впливу, раціоналізація застосування яких зможе покращити результати лікування пацієнтів із ХВНК атеросклеротичного та діабетичного генезу.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [68, 283, 284]:

1. Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Шикула РГ, Панас МА, Корнійчук ОП, Тістечок СІ. Пошук ефективних антибактеріальних засобів та активних метаболітів стрептоміцетів проти високорезистентних клінічних ізолятів бактерій. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія ЕСРВ. 2020;2(90):52-7. 68. *(Здобувачем узагальнено отримані дані, підготовлено матеріали до друку).*
2. Terletskyi IR, Verkhola MR, Tymchuk IV, Zhykovskiy VS, Orel Yu.H. Vacuum-Assisted Therapy for patients with diabetes mellitus and chronic foot ulcers Novosti Khirurgii. 2019;27(6):656-61. *(Здобувачу належить клінічний матеріал, написання основної частини роботи).*
3. Terletskyi IR, Orel YH, Verkhola MR, Antoniv MM. Successful Treatment of Multiple Chronic Leg Wounds – a Case Report. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. ЕСРВ 2019;2(86):72-6. *(Здобувачу належить клінічний матеріал, написання основної частини роботи).*

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика груп обстежених хворих

Основною метою дослідження було покращення результатів лікування пацієнтів із ХВНК шляхом вдосконалення лікувальних схем. Суть роботи полягала у проведенні проспективного дослідження, в ході якого проаналізовані процес обстеження та лікування 217 (з яких у всіх етапах дослідження прийняли участь 212) хворих на ХВНК атеросклеротичного та діабетичного генезу. Усі пацієнти лікувались в умовах хірургічного відділення №1 та відділенні судинної хірургії Львівської обласної клінічної лікарні з 2014 по 2018 р.р.

Виконання дослідження відповідало основним положенням GCP ICH та Гельсинської декларації з біомедичних досліджень, де людина виступає об'єктом, та наступних її переглядів (Сеул, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002), що підтверджено позитивним висновком комісії з питань біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького (витяг з протоколів № 2 від 16 лютого 2015 р. та №2 від 10 жовтня 2020 р.). Під час дослідження не було порушень морально-етичних норм пацієнтів. Обстеження виконувались у сертифікованих лабораторіях.

У першій частині роботи оцінювали доцільність застосування цилостазолу в пацієнтів із ХІНК, ХВНК атеросклеротичного генезу після виконання їм відкритої реваскуляризації. Критеріями оцінки впливу застосування цилостазолу на перебіг процесів загоєння хронічних виразок були порівняльна оцінка змін клінічних показників, параметрів ЯЖ, кількісних показників швидкості загоєння виразок, аналіз гістохімічних змін тканин з виразок пацієнтів основної та контрольної груп у динаміці лікування.

Проаналізовані результати обстеження та лікування 152 пацієнтів із атеросклерозом та ХВНК. У 75 з них причиною наявності виразок було

порушення кровопостачання нижніх кінцівок на ґрунті облітеруючого атеросклерозу (група А), у 77 хворих, окрім ХІНК атеросклеротичного генезу із розвитком деструктивних змін тканин, діагностовано також ЦД II типу (група Б). У межах обох груп сформовано контрольні (групи порівняння, відповідно А1, Б1) та основні підгрупи (лікувальна схема пацієнтів яких була доповнена цилостазолом, відповідно А2, Б2). У контрольну групу (пацієнти отримували стандартну схему лікування) включено 75 хворих, з них: 37 (підгрупа А1) – з облітеруючим атеросклерозом, хронічною ішемією та виразками нижніх кінцівок та 38 пацієнтів (підгрупа Б1) – з атеросклерозом, ХІНК, хронічними виразками та ЦД II типу. До основної групи хворих, лікувальна схема яких після виконання відкритої реваскуляризації була доповнена вживанням препарату цилостазол у дозі 100 мг двічі на добу, загалом увійшло 77 пацієнтів, які, також, залежно від наявності чи відсутності ЦД, були розділені на підгрупи А2 (38 хворих без ЦД) і Б2 (39 хворих з ЦД). У всіх пацієнтів було отримано інформовану згоду на запропоноване лікування.

Вік пацієнтів з ХІНК становив від 49 до 74 років. Різниця між середнім віком хворих відповідних підгруп порівняння не була вірогідно значущою ($p>0,05$) (табл. 2.1). Підгрупи порівняння були співставні за статеві-віковими характеристиками (табл. 2.1, рис. 2.1).

Таблиця 2.1

**Середній вік пацієнтів досліджуваних груп із хронічними виразками
нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу ($M\pm m$)**

Група А n=75		Група Б n=77	
Контрольна підгрупа (А1) n=37	Основна підгрупа (А2) n=38	Контрольна підгрупа (Б1) n=38	Основна підгрупа (Б2) n=39
63,22±4,02	64,82±5,33 $p>0,05$	64,24±5,12	62,14±4,32 $p>0,05$

Примітка. * – вірогідність різниці між показниками середнього віку підгруп порівняння $p<0,05$.

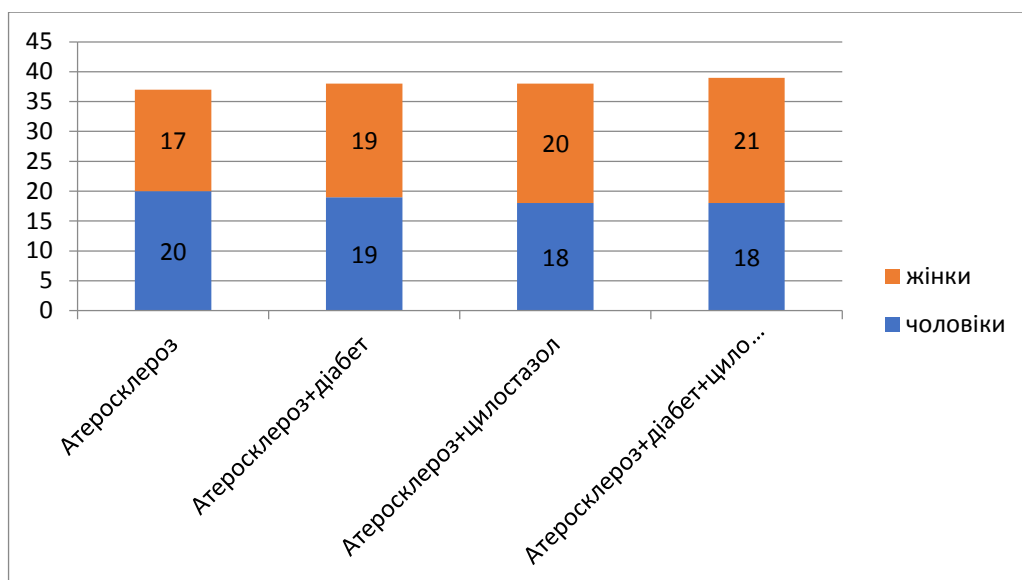


Рис. 2.1 Гендерне співвідношення пацієнтів у контрольній та основній досліджуваних групах пацієнтів з хронічними виразками нижніх кінцівок

При аналізі супутньої патології пацієнтів основної та контрольної груп найбільш поширеними були серцево-судинні патології (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Структура супутньої серцево-судинної патології в пацієнтів із хронічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу (абс.(%))

Патологія	Усі хворі	Атеросклероз (група А)	Атеросклероз+цукро- вий діабет (група Б)
ІХС	102 (67,1 %)	54 (72 %)	48 (62,3 %)
контрольна підгр.		26	22
основна підгрупа		28	26
Гіпертонічна хвороба	98 (64,5 %)	47 (62,6 %)	51 (66,2 %)
контрольна підгр.		25	24
основна підгрупа		22	27
ІМ в анамнезі	24 (15,8 %)	13 (17,3 %)	11 (14,3 %)
контрольна підгр.		6	4
основна підгрупа		7	7

Ішемічну хворобу серця (ІХС) діагностовано у наступної кількості хворих: основна група: пацієнти з атеросклерозом (група А) – 28 з 38, з атеросклерозом та ЦД (група Б) – 26 з 39, контрольна група: пацієнти з групи А – 26 з 37, з групи Б – 22 з 38; гіпертонічна хвороба: основна група – хворі з групи А – 22 з 38, з групи Б – 27 з 39, контрольна група – пацієнти з групи А – 25 з 37, з групи Б – 24 з 38. Перенесений в анамнезі інфаркт міокарда зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду згідно даних ЕхоКГ більше 55%): основна група: хворі з атеросклерозом – 7 з 38, з атеросклерозом та ЦД – 7 з 39; контрольна група: хворі з атеросклерозом – 6 з 37, з атеросклерозом та ЦД – 4 з 38. Також поширеними були наступні супутні захворювання: патологія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – у 15 пацієнтів з групи А та у 19 з групи Б; патологія щитовидної залози – у 8 хворих з групи А та у 16 з групи Б; нирок та сечовидільної системи – у 8 пацієнтів з групи А та у 15 з групи Б; органів зору – у 5 хворих з групи А та у 11 з групи Б; дихальної системи – у 9 та у 8 пацієнтів з груп А та Б відповідно (рис. 2.2). Загалом підгрупи порівняння хворих статистично не відрізнялися за віком, статтю, супутньою патологією.

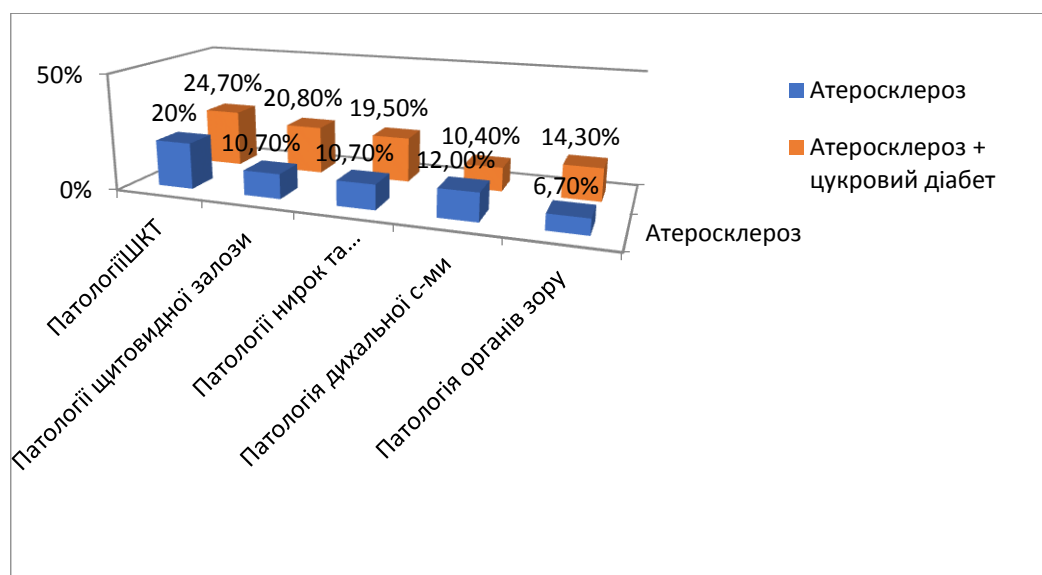


Рис. 2.2 Розподіл супутньої патології серед пацієнтів із хронічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу

У другій частині роботи проаналізовані результати обстеження та лікування 65 пацієнтів із ЦД II типу з хронічними виразками стопи та проявами інфекції різного ступеня тяжкості, у комплексне лікування яких було включено ВАТ. Спершу в 65 пацієнтів були виконані дослідження якісного спектру мікроорганізмів, що колонізують хронічні діабетичні виразки нижніх кінцівок та визначення спектру чутливості виділених штамів до антибактерійних препаратів. В основному етапі дослідження прийняли участь 60 пацієнтів (5 пацієнтів з 65 не були включеними в подальші етапи дослідження), в яких оцінювали динаміку змін БНВ у процесі лікування, з метою визначення оптимальної тривалості експозиції та інтервалів між замінами вакуум-асистованих пов'язок. Оцінка тяжкості інфекції виконувалось згідно класифікації для визначення наявності та тяжкості інфекції IWGDF/IDSA [197, 198], що є фрагментом класифікації PEDIS classification of the International Working Group on the Diabetic Foot IWGDF. Серед обстежених – 20 хворих з ЦД, у яких були хронічні поверхневі (шкіра, підшкірна клітковина) виразки стопи із проявами легкої інфекції, що не отримували АБТ (I група, підгрупи IA (5 жінок, 5 чоловіків) та IB (6 жінок, 4 чоловіків)) (рис. 2.3). Середній вік пацієнтів представлений у табл. 2.3.

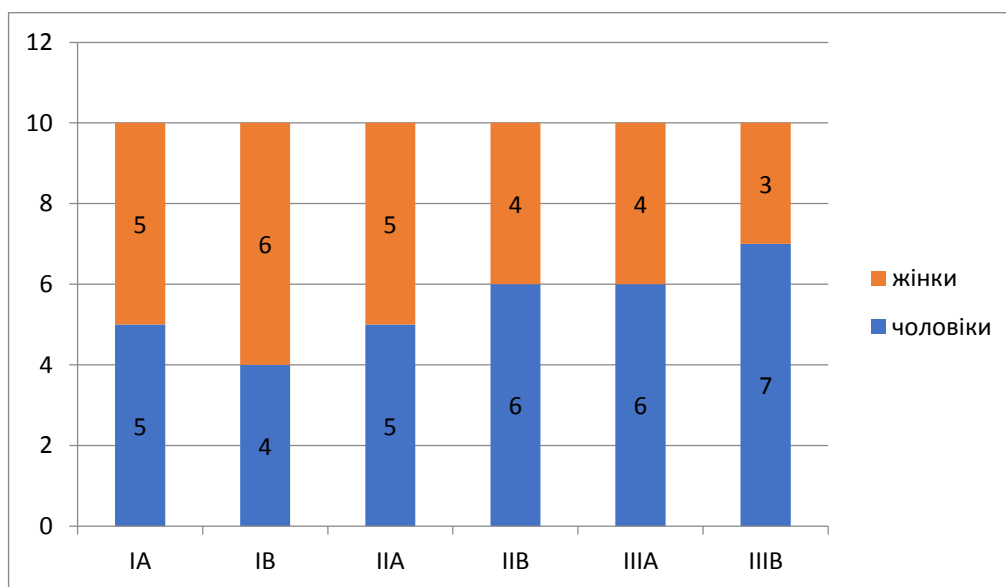


Рис. 2.3 Гендерне співвідношення у досліджуваних групах пацієнтів із хронічними діабетичними виразками

До II та III груп було включено 40 пацієнтів (по 20 хворих у групі) з хронічними виразками та проявами важкої інфекції, які отримували АБТ. Групи були співставні за статеві-віковими параметрами (табл. 2.3, рис. 2.3). Підгрупа ІА складалась з 5 жінок та 5 чоловіків, підгрупа ІВ – з 4 жінок та 6 чоловіків, у ІІА підгрупі було 4 жінок та 6 чоловіків, у ІІВ підгрупі було 3 жінок та 7 чоловіків.

Таблиця 2.3

Середній вік пацієнтів із хронічними діабетичними виразками нижніх кінцівок ($M \pm m$)

Групи	Вік пацієнтів	Вірогідність різниці між групами порівняння
I група, підгрупа – ІА (n =10)	61,2±5,3	-
I група, підгрупа – ІВ (n =10)	59,3±4,9	$p_1 > 0,05$
II група, підгрупа ІІА (n =10)	65,2±7,2	- $p_2 > 0,05$
II група, підгрупа ІІВ (n =10)	64,1±6,4	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
III група, підгрупа ІІІА (n =10)	65,0±6,6	- $p_2 > 0,05$
III група, підгрупа ІІІВ (n =10)	66,2±5,7	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітки:

- * – вірогідність різниці між показниками середнього віку відповідних підгруп порівняння у межах груп (ІА та ІВ, ІІА та ІІВ, ІІІА та ІІІВ) ($p_1 < 0,05$);
- ^Δ – вірогідність відмінностей між відповідними підгрупами порівняння А та Б груп ($p_2 < 0,05$).

У частини пацієнтів з проявами важкої інфекції, які отримували АБТ, ВАТ була доповнена інстиляцією антисептика (III група, ІІІА та ІІІВ підгрупи). У

пацієнтів ІА, ІІА та ІІІА підгруп визначали рівень БНВ до і після 3 діб ВАТ, а у хворих ІВ, ІІВ та ІІІВ підгруп визначено динаміку змін бактерійного забруднення після кожної доби ВАТ впродовж 96 годин експозиції пов'язки.

При аналізі супутньої патології хворих з хронічними діабетичними виразками стопи найбільш поширеними були: гіпертонічна хвороба – 42 пацієнти (70,0 %) та ІХС – 39 пацієнтів (65,0 %) (рис. 2.4).

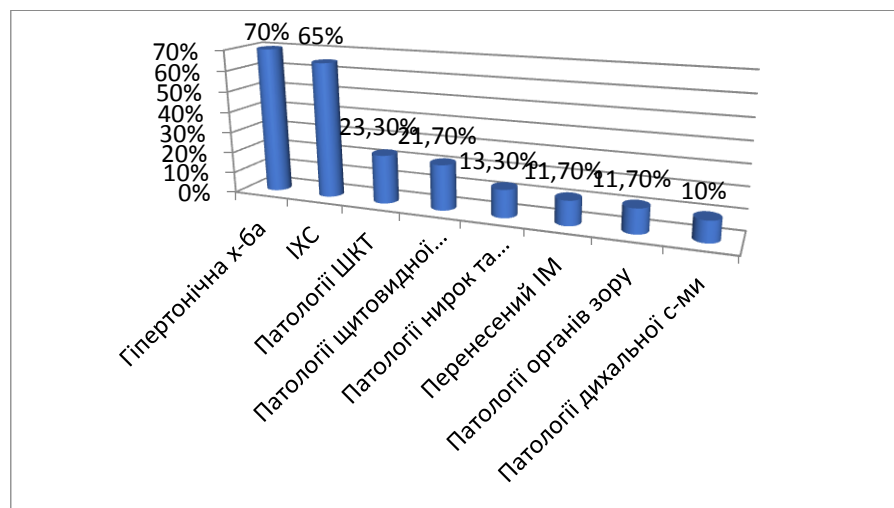


Рис. 2.4 Структура супутньої патології в пацієнтів із хронічними діабетичними виразками нижніх кінцівок

Також поширеними були наступні супутні захворювання: патологія верхніх відділів ШКТ – 14 (23,3 %), патологія щитовидної залози – 13 (21,7 %), нирок та сечовидільної системи – 8 (13,3 %), перенесений в анамнезі інфаркт міокарда зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду, згідно даних ЕхоКГ більше 55 %) – 7 (11,7 %), органів зору – 7 (11,7%), дихальної системи – 6 пацієнтів (10,0 %).

2.2. Клінічні та додаткові методи обстеження пацієнтів із хронічними виразками нижніх кінцівок

Всім пацієнтам виконували клінічне обстеження, яке складалось з визначення скарг, збору анамнезу, посистемного огляду пацієнта, проведення лабораторних та інструментальних обстежень в об'ємі, якого згідно протоколів

потребували хворі, зважаючи на їхні патології. Детально оцінювали пов'язані з наявністю виразок скарги, визначались розміри, стан тканин у виразках та навколо них, прояви інфекції, обмеження життєдіяльності та показники якості життя пацієнтів. Визначали пальпаторну наявність чи відсутність пульсу на судинах ніг, кісточно-плечовий індекс (КПІ). За наявності супутньої патології проводились консультації суміжних спеціалістів. Серед інструментальних методів: ультразвукове дослідження, дуплексне ультразвукове сканування судин, рентгенологічні обстеження, магнітно-резонансна томографія нижніх кінцівок, електрокардіографія, ехокардіографія. Пацієнтам виконано загальні клінічні і біохімічні обстеження (загальний та біохімічний аналізи крові, ліпідограму, гліколізильований гемоглобін (HbA1C), коагулограму, загальний аналіз сечі, реакцію Васермана, визначення групи крові та резус-фактора).

Лабораторні клінічні та біохімічні дослідження проводились у лабораторіях кафедри хірургії №2 ЛНМУ імені Данила Галицького та Львівської обласної клінічної лікарні загальноприйнятими сучасними методами.

На кожного пацієнта заповнювалась анкета з його основними даними (Додаток F). Результати опрацювання окремих фрагментів анкети представлені у відповідних розділах.

Усім пацієнтам визначали кісточно-плечовий індекс (КПІ), вимірюючи сфігмоманометром систолічний артеріальний тиск на ураженому сегменті артерій нижньої кінцівки та на плечовій артерії. КПІ обчислювали за співвідношенням систолічних тисків на передпліччі та гомілці. При $KPI < 1,0$ діагностовували ураження артерій нижніх кінцівок. Визначення виконували до реваскуляризації та після її проведення. У пацієнтів всіх груп дослідження визначали індекс маси тіла (ІМТ). Даний показник розраховували за формулою: $I = m / h^2$, де: m – маса тіла в кілограмах, h – зріст у метрах.

Електрокардіографія (ЕКГ). Дослідження проводили за загальноприйнятою методикою з використанням триканального електрокардіографа «ЮКАРД-100». ЕКГ реєстрували на апараті при швидкості протягу стрічки 25 мм/с у 12

стандартних відведеннях. Визначали ритм серцевої діяльності та його порушення, положення електричної осі серця, наявність гіпертрофії порожнин і блокад серця, ознак ішемії міокарда, вогнищевих змін міокарда з оцінкою їх глибини та локалізації. Виконувалось ультразвукове дослідження судин за допомогою ультразвукографічного апарату «Sono Scape SSI1000» (США). Дуплексне ультразвукове сканування здійснювалось на ультразвукографі “Ultramark9” фірми ATL (США).

2.3. Лабораторні методи дослідження

Загальний аналіз крові: рівень гемоглобіну геміціанідним методом (референтні величини: 130-160 г/л для чоловіків; 120-140 г/л для жінок); кількість еритроцитів уніфікованим турбідиметричним методом (референтні величини: 4,0-5,1 Т/л для чоловіків; 3,7-4,7 Т/л для жінок); гематокритне число (методом центрифугування в гематокритній центрифугі (референтні величини: 0,40-0,48 для чоловіків; 0,36-0,42 для жінок); кількість лейкоцитів у спосіб підрахунку в камері Горяєва (референтні величини: 4,5-9,0 Г/л); кількість базофілів у спосіб підрахунку в мазку периферичної крові (референтні величини: 0-1 % від загальної кількості лейкоцитів); кількість еозинофілів у спосіб підрахунку в мазку периферичної крові (референтні величини: 0,5-5 % від загальної кількості лейкоцитів); кількість нейтрофільних гранулоцитів у спосіб підрахунку в мазку периферичної крові (референтні величини: 51-77,5 % від загальної кількості лейкоцитів); кількість лімфоцитів у спосіб підрахунку в мазку периферичної крові (референтні величини: 19-32 % від загальної кількості лейкоцитів); кількість моноцитів у спосіб підрахунку в мазку периферичної крові (референтні величини: 3-11 % від загальної кількості лейкоцитів); кількість тромбоцитів у спосіб підрахунку за Фоніо (референтні величини: $180-320 \times 10^9$ /л).

Загальний аналіз сечі: рН (уніфікованим методом) (референтні величини: 5,9-6,61); глюкоза (якісною пробою Гайнеса); кетони (експрес-методом Кетофан-Лахема (референтні величини: 20-50 мг/добу); кількість еритроцитів універсальним методом мікроскопії нативного осаду (референтні величини: 0-1 у

полі зору); кількість лейкоцитів універсальним методом мікроскопії нативного осаду (референтні величини: 0-3 в полі зору для чоловіків та 0-5 у полі зору для жінок).

Біохімічний аналіз крові: рівень загального білка біуретовим методом (референтні величини: 65-85 г/л); рівень альбуміну ацетатцелюлозним методом Ферезу (референтні величини: 33,8-44,2 г/л); рівень креатиніну методом адсорбційної фотометрії за Поппером (референтні величини: 0,061 – 0,115 г/мкмоль/л для чоловіків; 0,053-0,097 мкмоль/л для жінок);– рівень сечовини біохімічним методом з використанням діацетилмонооксиму (референтні величини: 2,5-8,33 ммоль/л); рівень глюкози глюкозооксидазним методом Ексан (референтні величини: 2,37-5,5 ммоль/л); рівень загального білірубіну за реакцією Яффе в модифікації Ієндрашика (референтні величини: 1,7-20,5 мкмоль/л); активність аспартатамінотрансферази методом Френкеля-Райтмана (референтні величини: 0,1-0,45 ммоль/л); активність аланінамінотрансферази методом Френкеля-Райтмана (референтні величини: 0,1-0,68 ммоль/л); активність лужної фосфатази біохімічним методом з використанням динітрофенілфосфату (референтні величини: 58-120 МО/л); рівень калію іонселективним методом Алкалі (референтні величини: 3,5-5,4 ммоль/л); рівень натрію іонселективним методом Алкалі (референтні величини: 130-150 ммоль/л); рівень кальцію методом адсорбційної фотометрії (референтні величини: 2,58-6,18 ммоль/л); рівень загального холестерину за реакцією Ілка (референтні величини: 3,6-6,3 ммоль/л); рівень триацилгліцеридів у сироватці крові колориметричним методом (референтні величини: 0,55-1,65 ммоль/л).

Для моніторингу довготермінового контролю рівня глюкози в крові визначали рівень глікозильованого (глікованого) гемоглобіну (HbA1c) [257]. Оскільки цей показник співвідноситься з середнім рівнем глюкози плазми впродовж останніх 1-3 місяців, його розглядають як біохімічний показник, що свідчить про стан вуглеводного обміну за цей період. Визначення глікозильованого гемоглобіну проводили як одностадійний тест з колоїдним золотом до 4 годин з моменту забору крові на кількісному імунологічному

аналізаторі. Принцип методу полягає в тому, що у тесті використовуються, кон'юговані колоїдним золотом, моноклональні антитіла до людського гемоглобіну (Нв) та моноклональні антитіла до людського глікованого гемоглобіну (НвА1с), що вкривають тестову смужку. Досліджуваний зразок переносять на тестову стрічку. Мічені золотом моноклональні антитіла до гемоглобіну пропорційно зв'язуються з гемоглобіном і глікованим гемоглобіном та утворюють комплекси антиген-антитіло. Утворені комплекси капілярами переміщуються до зони детекції. Марковані антиген-антитіло комплекси фіксуються на тестовій смужці моноклональними антитілами до людського глікованого гемоглобіну. Інтенсивність забарвлення тестової смужки пропорційна кількості НвА1с. Кількісне визначення НвА1с проводилось на імунологічному аналізаторі.

Коагулограма (наступні показники): активований частковий (парціальний) тромбoplastиновий час (час зсідання рекальцифікованої цитратної плазми з хлоридом кальцію за умов стандартизації тесту за контактною (каолін) і фосфоліпідною (кефалін) активацією процесу зсідання (референтні величини: 35-50 с для чоловіків та жінок); протромбіновий час за Квіком (час зсідання рекальцифікованої цитратної плазми при додаванні до неї тромбoplastину) (референтні величини: 15 ± 2 с для чоловіків та жінок); тромбіновий час за Біггсом (час зсідання цитратної плазми під впливом тромбіну зі стандартизованою на нормальній плазмі або фібриногені активністю) (референтні величини: 15-18 с для чоловіків та жінок); концентрація фібриногену в плазмі крові за Рутбергом (шляхом визначення утвореного після зсідання плазми фібрину) (референтні величини: 2,0-4,0 г/л для чоловіків та жінок); рівень розчинних комплексів фібрин-мономерів у плазмі якісним орто-фенантроліновим тестом за В.А. Єликомовим та А.П. Молотом.

Оцінювалась динаміка загоєння виразок, визначалася відносна швидкість загоєння виразок. Швидкість загоєння ранового дефекту розраховували за формулою [60]: $IP = (S - S_n) \times 100 / S \times t$, де S – площа виразки при попередньому вимірюванні; S_n – площа виразки на час контрольного заміру; t

– кількість днів між вимірюваннями. Перше вимірювання проводилось після реваскуляризації, виконання некректомій, при яких виразка може збільшуватися в розмірі. Повторне вимірювання проводилось через 14 днів після першого. Площу виразки визначали шляхом планіметрії. Для цього до поверхні виразки прикладали прозору плівку з нанесеним на неї трафаретом з ціною ділення 1 мм^2 , маркером позначали краї ранового дефекту, після чого визначали площу виразки, що є модифікацією класичного методу Л. Н. Попової [52].

2.4. Оцінка якості життя пацієнтів за допомогою опитувальника «SF-36 Health Status Survey»

Важливим критерієм ефективності застосування цилостазолу була оцінка ЯЖ пацієнта та її зміни в процесі лікування, що контролювалася за допомогою опитувальника для оцінки ЯЖ «SF-36 Health Status Survey» (опитувальника SF-36) [253]. Опитувальник відображає загальне благополуччя і міру задоволення тими аспектами життєдіяльності людини, на які впливає стан здоров'я. SF-36 складається з 36 запитань, згрупованих у вісім шкал. Кількісно оцінюються наступні показники: 1. Фізична активність (фізичне функціонування (ФФ), Physical Functioning – PF) – відображає міру, в якій фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах та ін.). Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що фізична активність пацієнта значно обмежується станом його здоров'я. 2. Роль фізичних проблем (рольове функціонування (РФ), яке обумовлене фізичним станом (Role Physical Functioning – RP) – вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність (роботу, виконання повсякденних обов'язків). Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом пацієнта. 3. Інтенсивність болю (ІБ) (Bodily pain – BP) та його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу вдома і поза межами дому. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що біль значно обмежує активність пацієнта. 4. Загальний стан здоров'я (ЗСЗ) (загальне здоров'я) (General

Health – GH) – оцінка хворим свого стану здоров'я зараз і перспектив лікування.

5. Життєва активність (ЖА) (життєздатність) (Vitality – VT) – відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленим. Низькі бали свідчать про втому пацієнта, зниження життєвої активності.

6. Соціальне функціонування (СФ) (активність) (Social Functioning – SF) визначається ступенем, в якому фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування). Низькі бали свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування, у зв'язку з погіршенням фізичного та емоційного стану.

7. Рольове функціонування, яке обумовлене емоційним станом (ЕС) (роль емоційних проблем) (Role-Emotional – RE) передбачає оцінку міри, в якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи великі затрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості тощо). Низькі показники за цією шкалою інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної роботи, що обумовлені погіршенням емоційного стану.

8. Психічне здоров'я (ПЗ) (Mental Health – MH) характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій. Низькі показники свідчать про наявність депресивних, тривожних переживань, психічне неблагополуччя. Пацієнт обирає відповідь на запропоноване запитання. Кожна відповідь оцінюється в балах. При формуванні тієї чи іншої шкали ці бали сумуються та математично обробляються за стандартними формулами. Показники кожної шкали складені таким чином, що чим вище значення показника (від 0 до 100, де 100 % означає повне здоров'я), тим краща оцінка за вибраною шкалою. З них формують два показники: психологічний та фізичний компоненти здоров'я.

2.5. Лектиногістохімічні дослідження

З метою з'ясування молекулярних механізмів розвитку регенераторно-відновних процесів у пацієнтів з хронічною ішемією та ХВНК атеросклеротичного генезу, проводили лектиногістохімічні дослідження з використанням лектинів різної вуглеводної специфічності, мічених пероксидазою, виготовлених у лабораторії «Лектинотест» ЛНМУ імені Данила Галицького.

Лектиногістохімічні дослідження проведені в 40 пацієнтів (по 10 осіб з підгруп А1, А2, Б1, Б2). Групи були співставні за статеві-віковими параметрами. Пацієнти, яким виконували автодермопластику, в гістохімічному дослідженні участі не приймали. Дослідження проводили на базі кафедри гістології, цитології та ембріології ЛДМУ імені Данила Галицького. У рамках дослідження були проаналізовані 120 гістологічних препаратів. Забір тканин для виготовлення препаратів було виконано після отримання згоди пацієнтів, з візуально найбільш здорової ділянки виразки, перед початком лікування (до реваскуляризації), після двох та чотирьох тижнів лікування у підгрупах порівняння та основних підгрупах (пацієнти вживали цилостазол). Тканини висікались лезом, цільним фрагментом на межі шкіри та ранової поверхні (розміри фрагменту: 1смх0,5смх0,5см). Фіксацію досліджуваного матеріалу проводили у 4 % нейтральному формаліні та заливали у парафін. Оглядові препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином. Гістологічні препарати аналізували при збільшенні мікроскопа х100. Оцінювання вуглеводних компонентів глікопротеїнових рецепторів тканин проводили за аналізом хімічного складу гістохімічної реакції за наявності темного (коричневого) осаду в місцях зв'язування лектинів різної вуглеводної специфічності, мічених пероксидазою [2, 3, 40]. Активність пероксидази і відповідно локалізацію зв'язування лектину з глікокон'югатами визначали за кольоровим (різної інтенсивності коричневим) продуктом окислювальної полімеризації – 3,3-діамінобензидином. Інтенсивність лектин-рецепторної реакції оцінювали напівкількісним методом з наступним чотириступеневим ранжуванням за інтенсивністю забарвлення препаратів. Підбір панелі лектинів був здійснений з урахуванням їхніх відмінностей у вуглеводній специфічності, з метою більш точної та повної ідентифікації вуглеводних компонентів глікопротеїнових рецепторів досліджуваних тканин. Набір лектинів включав: Con A (конконовалін А) – специфічний до DMan; HPA (лектин виноградного слимака) – до NAcDGal; PNA (лектин насіння арахісу) – до β DGal $\rightarrow$ 3DGalNAcDGal; LABA (лектин золотого дощу) – до α LFuc; SBA (лектину насіння сої) – до NAcDGal); WGA (лектин зародків пшениці) – до NAcDGlc. Перегляд препаратів та фотографування

здійснювали з використанням мікроскопа Olympus BX-41, а також Carl Zeiss Jena Ng, доукомплектованого цифровою фотокамерою Canon IXUS 700.

2.6. Мікробіологічні дослідження

У всіх пацієнтів з ЦД II типу та ХВНК із проявами інфекції різного ступеня тяжкості, у комплексне лікування яких було включено ВАТ, окрім загальноприйнятих обстежень, були проведені мікробіологічні дослідження. Оцінювали динаміку змін БНВ пацієнтів у процесі лікування. Дослідження проводили на базі кафедри мікробіології ЛДМУ імені Данила Галицького.

Забір матеріалу для мікробіологічних досліджень (перший та повторні) виконували шляхом біопсії уражених, проте життєздатних, тканин із виразки інструментом Dermo-Punch виробника Sterylab, діаметром 3,5мм. Для виконання біопсії тканин при потребі застосовувалась локальна анестезія. Перед проведенням біопсії тканин виразки промивали стерильним фізіологічним розчином та осушували стерильним марлевим тампоном. Матеріал скеровувався в мікробіологічну лабораторію для визначення виду та кількості мікроорганізмів у розрахунку на 1 г біопсійного матеріалу.

Біопсію тканин здійснювали до та після накладання вакуумної пов'язки, в частини пацієнтів кожні 24 години протягом 4 діб, шляхом перфорації плівки, відновлюючи герметичність після забору. Досліджуваний матеріал з виразки поміщали в живильний бульйон. Біопсійний матеріал у спеціальному середовищі транспортували в лабораторію для досліджень не пізніше, як через 2 години після забору. Масою біоптату була різниця ваги епандорфів, які зважували на аналітичних вагах до і після забору матеріалу. Біоптати розтирали в стерильній ступці з 1 мл живильного бульйону. З послідовного ряду десятикратних розведень висівали по 0,1 мл гомогенізату на елективні і диференціально-діагностичні агаризовані і рідкі нагромаджувальні середовища для виділення чистих культур (на кров'яний агар, середовище Ендо, ЖСА, Сабуро та тіогліколевий бульйон для виділення анаеробів). Культивування посівів проводили в аеробних і анаеробних

умовах впродовж 24-48 годин при 37°C. Рівень бактерійного навантаження контролювали за змінами показника колонієутворюючих одиниць у грамі тканини (КУО/г) біопсійного матеріалу з виразок. Кількість бактерій в 1 г біоптату визначали, підраховуючи колонієутворюючі одиниці з урахуванням маси біоптату, кількості посівного матеріалу і розведення за формулою: $X = (10 \times N \times M) \div m$, де X – число КУО/біоптату, 10 – константа при посіві 0,1 мл гомогенізатору, N – кількість колоній, M – розведення (в 10, 100, 1000 разів), m – маса біоптату. Кількість мікроорганізмів для статистичної обробки виражали в десяткових логарифмах – lg КУО/г.

2.7. Методика вакуум-асистованої терапії

Виконувалась стандартна ВАТ виразок (NPWT, VAC), при якій, за допомогою вакуумної системи, створювався та підтримувався на постійному рівні негативний тиск, дія якого скеровувалась на поверхню виразки. Вакуумна система складається з вакуумного аспілятора, спеціальної стерильної одноразової вакуумної пов'язки, в комплекті наявні: дренуючий матеріал (поліуретанова губка), ізолююча адгезивна плівка, а також дренажна система, що з'єднує вакуумну пов'язку і збірний контейнер, в який потрапляють виділення з виразки. Завдяки гідрофобним властивостям та великому розміру пор губки, зменшується затримка виділень з виразок. Щільне прилягання поліуретанової губки до ранової поверхні забезпечує рівномірний розподіл негативного тиску по всій рановій поверхні та адекватну евакуацію виділень з виразки. Герметичність забезпечується клейкою плівкою. Тривалість застосування вакуумної пов'язки без заміни може досягати декількох діб, що є зручним, як для медичного персоналу, так і для пацієнта.

У всіх пацієнтів з ЦД II типу та ХВНК проводилась ВАТ виразок з негативним тиском -125 mm Hg у постійному режимі, за виключенням етапу дослідження, при якому застосовувались інстиляції антисептика, для чого здійснювались паузи тричі на добу. Для лікування виразок негативним тиском

застосовувались апарати NP32S HEACO та стерильні комплекти пов'язок і контейнери HEACO.

Незважаючи на позитивний вплив ВАТ на процес загоєння хронічних виразок стоп у пацієнтів із ЦД, при тривалій експозиції вакуумної пов'язки можуть зростати показники БНВ. Нами запропоновано спосіб ВАТ, доповнений інстиляцією в рану розчину антисептика [65]. Перед проведенням дослідження було підібрано антисептик для інстиляції, згідно визначення якісного спектру мікроорганізмів та їх чутливості до дії антисептиків, після проведення мікробіологічного дослідження матеріалу з хронічних діабетичних виразок пацієнтів, які лікувались в нашій клініці. Згідно результатів проведених досліджень найбільшу чутливість мікроорганізмів виявлено до діоксидину. При застосуванні ВАТ для лікування пацієнтів із хронічними діабетичними виразками стопи із проявами інфекції перед накладанням вакуум-асистованої пов'язки через поліуретанову губку проводили двоканальну дренажну трубку так, щоб її отвори виходили через нижню поверхню губки до ранової поверхні і рівномірно зрошували поверхню виразки. Дренаж виводили через окремий отвір у плівці, після чого отвір герметизували. Через конектор дренажну трубку з'єднували з системою для внутрішньовенних інфузій. Тричі на добу терапію постійним негативним тиском припиняли на 20 хвилин і в дренажну трубку струминно вводили 40 мл розчину антисептика (NaCl 0,9%:діоксидин 1% 1:1). Через 20 хвилин після інстиляції антисептика негативний тиск (-125 мм рт.ст.) відновлювали.

2.8. Статистичний аналіз отриманих результатів

Статистичний аналіз результатів дослідження проведений методом варіаційної статистики, який виконаний із застосуванням програмного пакету Microsoft Office Excel 2011 та Statistica 8,0 for Windows. Отримані первинні дані перевірено на нормальність розподілу за допомогою критеріїв Колмогорова-Смирнова, Лілієфорса і Шапіро-Вілка. При виконанні статистичної обробки

отриманих даних здійснений розрахунок середнього арифметичного та його середньої похибки; проведена оцінка вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах. Достовірність різниці між двома середніми величинами визначалась при нормальному розподілі з використанням t-критерію Стюдента. Різницю між середніми арифметичними значеннями вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$. Достовірність відмінностей між двома середніми величинами, при порівнянні залежних вибірок і відсутності «нормальності розподілу», обчислювалася за допомогою критерію Вілкоксона (показники БНВ). Для порівняння сукупностей за кількісними ознаками вибірок, незалежно від характеру їх розподілу (непараметричний аналіз), використовували U-критерій Манна-Уїтні. Отримане значення U-критерію порівнювали за таблицею для обраного рівня статистичної значущості ($p < 0,05$) з критичним значенням U при заданій чисельності вибірок.

Прилади, що використовувалися для наукових досліджень, підлягали метрологічному контролю.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [65]:

Терлецький ІР, Верхола МР, Тимчук ІВ, Орел ЮГ, Кобза ІІ, Вихтюк ТІ, Савченко АА, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб застосування вакуум-асистованої терапії для лікування пацієнтів із цукровим діабетом та хронічними ранами стоп із проявами інфекції. Патент України UA 134345 U. 2019 трав. 10. Бюл. № 9. 4с. *(Здобувач провів патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, клінічні дослідження, статистичну обробку результатів, оформлення заявки).*

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ ТА ВИРАЗКАМИ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Пацієнти з ХВНК є вагомою часткою у загальній структурі захворювань. Поширеність, значна тривалість та дороговартість лікування таких пацієнтів обґрунтовує пошук шляхів оптимізації комплексу лікувальних заходів. У пацієнтів, у яких поява виразок зумовлена ХІНК, основою лікування є адекватна реваскуляризація. Проте навіть після її вдалого виконання, в значній кількості випадків лікування виразок є довготривалим, не завжди вдається досягнути загоєння, часто розвиваються ускладнення. Тому актуальним залишається пошук препаратів, застосування яких допомогло би покращити результати, пришвидшити терміни лікування пацієнтів з виразками нижніх кінцівок, які виникають на фоні хронічної ішемії. Це змушує проводити дослідження для пошуку ефективних засобів, що могли б стати якісним поповненням лікувальних схем.

Одним з препаратів, що виявляє вазодилатуючі та антитромботичні властивості, демонструє послідовну ефективність як у сфері розширення дієздатності, так і стосовно покращення рівня якості життя пацієнтів з ХІНК, є цилостазол [82, 99, 124, 218]. Доказовою медициною підтверджено ефективність застосування цилостазолу при хронічній ішемії ніг, переміжній кульгавості [117, 134]. Судячи з досліджень перспективним видається застосування цилостазолу, як засобу, що збільшує тривалість життя без ампутації після реваскуляризації нижніх кінцівок [177, 212, 224]. Власний досвід використання цього препарату також свідчить про перспективність його застосування у пацієнтів із виразками ніг [28, 29, 32, 64, 183, 284]. Водночас доцільність його застосування у пацієнтів із ХІНК, що призвела до появи виразок, вплив препарату на процеси загоєння потребують ґрунтовного підтвердження, хоча є повідомлення, які вказують на потенціал використання препарату при лікуванні даної категорії пацієнтів.

Проаналізовані результати обстеження та лікування 152 пацієнтів із ХВНК атеросклеротичного генезу. Всі пацієнти звернулись за медичною допомогою з приводу тривалої наявності виразок нижніх кінцівок, хронічного болю, у всіх були покази та технічні умови для реваскуляризації. Серед обстежених: група А – 75 пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом, хронічною ішемією та ХВНК; група Б – 77 пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом, хронічною ішемією, виразками нижніх кінцівок та ЦД II типу. Хворі обох груп були розділені на контрольні (стандартна схема лікування, відповідно А1 – 37, Б1 – 38 пацієнтів) та основні підгрупи (лікувальна схема яких була доповнена цилостазолом, відповідно А2 – 38, Б2 – 39 пацієнтів). Сформовані підгрупи були співставними за статевими віковими характеристиками, супутньою патологією.

Диференціація пацієнтів на групи, у зв'язку з наявністю чи відсутністю ЦД, зумовлена значними відмінностями перебігу захворювання у пацієнтів з ЦД. За наявності ЦД значно частіше розвиваються ураження гомілкових артерій, у пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок, у яких немає ЦД, ураження артерій переважно відбуваються проксимальніше. У пацієнтів з ЦД ураження відбуваються дистальніше підколінної артерії, яка залишається прохідною, і за рахунок колатерального кровообігу ішемія тканин гомілки розвивається пізніше, ніж тканин стопи. При проксимальнішому ураженні, характерному для пацієнтів без ЦД, виражена ішемія тканин гомілки розвивається швидше, з'являються класичні клінічні ознаки переміжної кульгавості, больовий синдром, що змушує пацієнтів звернутись за медичною допомогою ще до появи деструкції тканин нижніх кінцівок або ж зі значно меншими об'ємами деструктивних змін тканин, ніж у пацієнтів з ЦД. Також пізньому зверненню пацієнтів з діабетичними виразками сприяє інгібування вираженості больового синдрому діабетичною нейропатією. Хоча дані особливості не є характерними для всіх пацієнтів, можливі варіабельності проявів, індивідуальні особливості, але загалом вони відображають характерні відмінності перебігу захворювання між даними групами пацієнтів. Терміни від появи деструктивних змін тканин нижніх кінцівок до госпіталізації в клініку значно варіювали і становили від 5 тижнів до

1,5 року, в середньому 3 місяці. Різницю в тривалості наявності виразок у пацієнтів до поступлення в стаціонар, залежно від наявності чи відсутності ЦД, відображено на рис. 3.1.

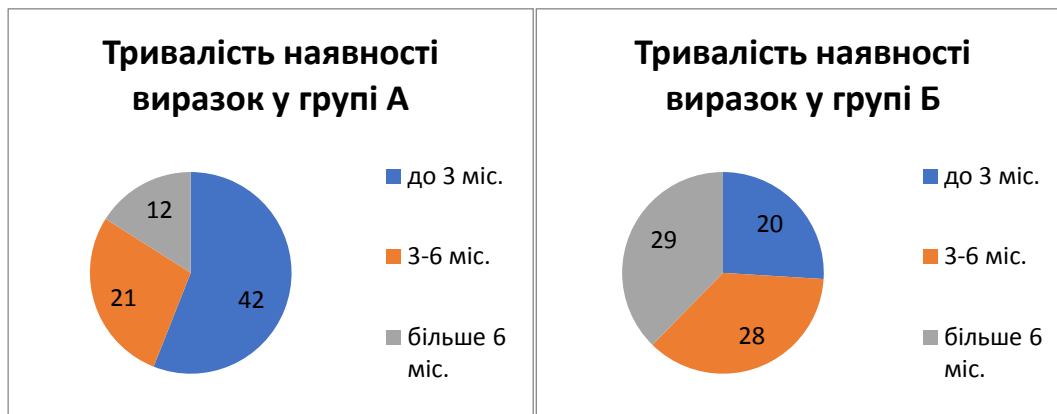


Рис. 3.1 Структура розподілу пацієнтів за тривалістю наявності виразок

Структура тривалості наявності виразок у контрольних та основних підгрупах, що демонструє співставність підгруп порівняння, представлена у таб. 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл пацієнтів А та Б груп за тривалістю наявності виразок

Тривалість наявності виразок	Група А (n=75)		Група Б (n=77)	
	Контрольна підгрупа (А1) n=37	Основна підгрупа (А2) n=38	Контрольна підгрупа (Б1) n=38	Основна підгрупа (Б2) n=39
До 3 місяців	20	22 (p>0,05)	10	10 (p>0,05)
3-6 місяців	11	10 (p>0,05)	14	14 (p>0,05)
Довше 6 місяців	6	6 (p>0,05)	14	15 (p>0,05)

Примітка. * – вірогідність різниці між показниками підгруп порівняння $p < 0,05$.

У всіх пацієнтів досліджуваних груп відмічено трофічні зміни тканин у вигляді ішемічних виразок нижніх кінцівок, відповідно тяжкість хронічної ішемії відповідала IVст. згідно класифікації Фонтейна (табл. 3.2) [144].

Таблиця 3.2

Класифікація хронічної ішемії за Fontaine

Стадія	Симптоми
I	Відсутні симптоми
II	Переміжна кульгавість
IIА	Біль при ходьбі на дистанцію > 200 м
IIВ	Біль при ходьбі на дистанцію < 200 м
III	Біль у спокої
IV	Трофічні зміни, некроз, гангрена кінцівки

Для виключення пацієнтів, у яких реваскуляризація була б завідомо неефективною, всіх хворих було оцінено за допомогою систем PLAN та WifI [121]. Важливою частиною науково-обґрунтованого підходу до реваскуляризації, поруч з вищезгаданими системами, є глобальна система оцінки типу ураження артерій кінцівки (GLASS – Global Limb Anatomic Staging System), проте дану систему не вдалось застосувати у пацієнтів у зв'язку з тим, що вона базується на результатах ангіографії, яку неможливо було виконати у всіх пацієнтів з технічних причин.

У пацієнтів з атеросклерозом та ЦД для прогнозу тривалості життя та тривалості життя без ампутації велике значення мають важкі супутні ураження серця, нирок, судин головного мозку. Згідно системи оцінки ризику для пацієнта PLAN, яка є частиною науково-обґрунтованого підходу до реваскуляризації, пацієнти з прогнозованою короткою тривалістю життя є сумнівними кандидатами на реваскуляризацію, тому що результати лікування після проведення реваскуляризації часто незадовільні. Для більшої достовірності дослідження застійна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, онкологічні

захворювання та інші важкі супутні патології, деструкції суглобів та кісток були критеріями виключення з дослідження. Також критеріями виключення були побічні реакції, пов'язані із вживанням цилостазолу, що змушували відмінити препарат, ранні післяопераційні ускладнення, що не давало змогу провести подальше відслідковування перебігу процесів загоєння виразок та впливу цилостазолу на ці процеси.

Оцінка за системою WIfI базується на трьох ключових факторах: ступінь ураження тканин, ступінь ішемії, наявність та тяжкість інфекції (табл. 3.3, 3.4).

Таблиця 3.3

Оцінка ступеня ураження тканин за класифікацією WIfI

Ступінь тяжкості	Виразка	Гангрена
0	Виразки немає	Гангрени немає
1	Невелика та неглибока виразка дистального відділу кінцівки чи стопи; в дні виразки немає кістки, за виключенням, якщо виразка обмежена дистальною фалангою	Гангрени немає
2	Глибока виразка, в дні якої кістка, суглоб або сухожилля, п'ята не уражена; неглибока рана п'яти, п'яткова кістка не уражена	Гангрена пальців
3	Велика глибока виразка, яка поширюється на передній відділ стопи і/або середній відділ стопи; глибока виразка п'яти, яка поширюється на всі шари тканин з або без ураження п'яткової кістки	Обширна гангрена, що уражує передній відділ стопи і/або середній відділ стопи; некроз всіх шарів тканин п'яти, з або без ураження п'яткової кістки

Класифікація WIfI корелює з такими параметрами, як ймовірність збереження кінцівки, ризик ампутації та ймовірність досягнення загоєння виразки. За допомогою системи WIfI можна визначити пацієнтів, яким доцільне

проведення реваскуляризації і після її виконання можна розраховувати на задовільний ефект лікування. Відповідно, система також дає можливість віддиференціювати пацієнтів, яким можна уникнути реваскуляризації [121].

Таблиця 3.4

Ступінь тяжкості ішемії згідно класифікації WIfI

Ступінь	Кісточно-плечовий індекс	Систолічний тиск на гомілці	Пальцевий тиск, TcPO ₂
0	$\geq 0,8$	>100 mmHg	≥ 60 mmHg
1	0,6-0,79	70-100 mmHg	40-59 mmHg
2	0,4-0,59	50-70 mmHg	30-39 mmHg
3	$\leq 0,39$	<50 mmHg	<30 mmHg

Ступені ураження та ішемії тканин, наявність та тяжкість інфекції у пацієнтів досліджуваних груп, які свідчать про співставність пацієнтів підгруп порівняння, представлено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Розподіл пацієнтів згідно оцінки за класифікацією WIfI

Ступені ураження тканин (W), ішемії (I), тяжкості інфекції (fI)	Підгрупи пацієнтів (абс.)			
	A1	A2	B1	B2
W1	21	22	17	16
W2	16	16	21	23
I2	5	4	7	8
I3	32	34	31	31
fI0	12	11	6	7
fI1	16	17	15	14
fI2	9	10	17	18

Примітка. * – вірогідність різниці між показниками підгруп порівняння ($p < 0,05$)

Після проведення мультифакторної оцінки згідно системи WifI, визначається клінічна стадія ризику високої ампутації кінцівки (табл. 3.6). Після оцінки згідно системи WifI відібрані пацієнти відповідали 3-4 стадії (рис. 3.2).

Таблиця 3.6

Клінічні стадії ризику високої ампутації кінцівки згідно класифікації WifI

Ризик ампутації	Клінічна стадія	Діапазон показників згідно WifI
Дуже низький	1	W0I0fI0,1 W0I1fI0 W1I0fI0,1 W1I1fI0
Низький	2	W0I0fI2 W0I1fI1 W0I2fI0,1 W0I3fI0 W1I0fI2 W1I1fI1 W1I2fI0 W2I0fI0,1
Середній	3	W0I0fI3 W0I2fI1,2 W0I3fI1,2 W1I0fI3 W1I1fI2 W1I2fI1 W1I3fI0,1 W2I0fI2 W2I1fI0,1 W2I2fI0 W3I0fI0,1
Високий	4	W0I1,2,3fI3 W1I1fI3 W1I2,3fI2,3 W2I0fI3 W2I1fI2,3 W2I2fI1,2,3 W2I3fI0,1,2,3 W3I0fI2,3 W3I1,2,3fI1,2,3

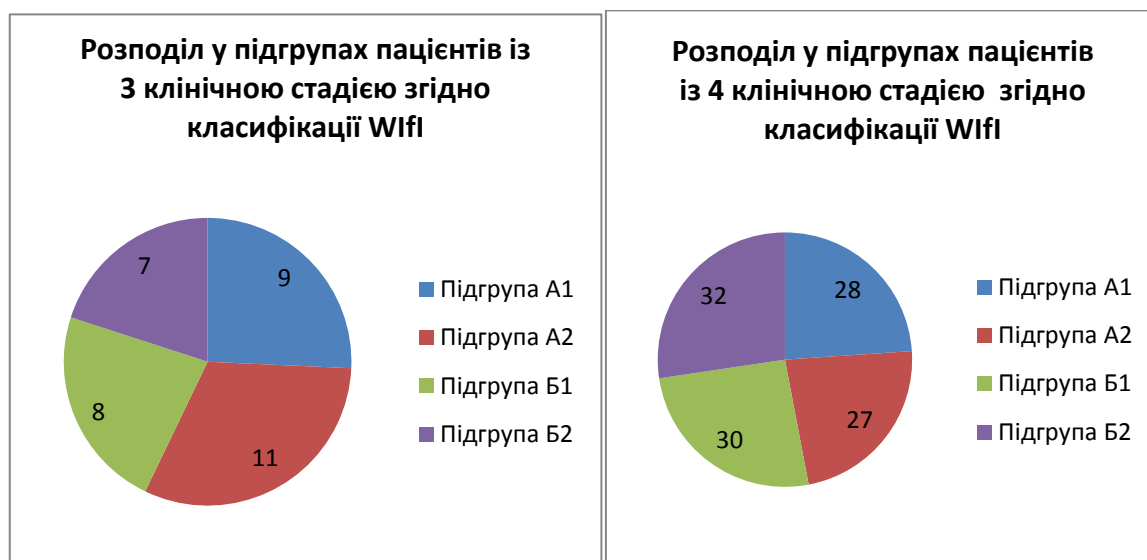


Рис. 3.2 Розподіл пацієнтів у підгрупах, відповідно до клінічної стадії згідно класифікації WifI

Всім пацієнтам було виконано відкриту реваскуляризацію, яка у відповідних групах була співставна за способом проведеного втручання. Загальний розподіл видів реконструкцій у пацієнтів представлений у таблиці 3.7, особливості розподілу видів реконструктивних операцій у пацієнтів різних груп, залежно від наявності чи відсутності ЦД, відображено на рис.3.3, 3.4.

Таблиця 3.7

Розподіл видів реконструкцій, виконаних пацієнтам з хронічними виразками нижніх кінцівок

Вид реконструкції	Кількість	Відсоток
Біфуркаційні протезування	9	5,9 %
контрольна підгрупа	4	
основна підгрупа	5	
Клубово-стегові реконструкції	24	15,8 %
контрольна підгрупа	11	
основна підгрупа	13	
Перехресні стегово-стегові реконструкції	13	8,6 %
контрольна підгрупа	7	
основна підгрупа	6	
Короткі стегово-підколінні реконструкції	21	13,8 %
контрольна підгрупа	10	
основна підгрупа	11	
Довгі стегово-підколінні та гомілкові реконструкції	85	55,9 %
контрольна підгрупа	41	
основна підгрупа	44	

Примітка. * – вірогідність різниці між показниками підгруп порівняння $p < 0,05$



Рис. 3.3 Розподіл видів реконструкцій, виконаних пацієнтам групи А



Рис. 3.4 Розподіл видів реконструкцій, виконаних пацієнтам групи Б

Пацієнти отримували лікування за наступною схемою:

- антибіотикотерапія (вибір антибактерійних препаратів залежно від клінічного випадку);
- дезагрегантна терапія: ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель;
- антикоагулянтна профілактика: еноксипарин (згідно наказу МОЗ № 329 від 15.06.2007 р.);

- знеболюючі: парацетамол per os та парентерально, декскетопрофен парентерально;
- інсулінотерапія (у пацієнтів з ЦД);
- аторвастатин;
- препарати для корекції супутньої патології;
- всім пацієнтам було виконано дебрідмент виразок гострим шляхом;
- автодермопластика;
- як ранове покриття застосовували марлеву пов'язку з хлоргексидином;
- пацієнти основної групи отримували цилостазол (Плестазол, KB3) у дозі 100 мг двічі на добу, пацієнти вживали препарат протягом року після реваскуляризації.

До реваскуляризації середній показник КПП у пацієнтів становив $0,38 \pm 0,02$, після виконання артеріальних реконструкцій – $0,80 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). У групі пацієнтів без ЦД до реваскуляризації середній показник КПП становив $0,34 \pm 0,02$, а після артеріальних реконструкцій – $0,77 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). У групі пацієнтів з ЦД до реваскуляризації КПП – $0,42 \pm 0,03$, а після її проведення – $0,84 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Показники КПП у відповідних підгрупах порівняння до реваскуляризації статистично не відрізнялись, також не було виявлено вірогідної різниці між показниками у відповідних підгрупах після проведення операції ($p > 0,05$).

Для об'єктивної інтерпретації оцінювання свого стану пацієнтами (фізичного та психологічного компонентів здоров'я) у всіх 152 пацієнтів з хронічною ішемією та виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу до реваскуляризації та через 4 тижні після її проведення був застосований опитувальник SF-36 для оцінки ЯЖ (табл. 3.8).

Варто зазначити, що різниця між параметрами досліджуваних шкал, що характеризували стан ЯЖ до лікування у пацієнтів, відібраних для порівняльного аналізу контрольних та основних підгруп, не була вірогідно значущою ($p > 0,05$).

Таблиця 3.8

Оцінка якості життя пацієнтів до лікування (у %)($M \pm m$)

Показники	Група А (n=75)		Група Б (n=77)	
	Контрольна підгрупа А1 (n=37)	Основна підгрупа А2 (n=38)	Контрольна підгрупа Б1 (n=38)	Основна підгрупа Б2 (n=39)
Якість життя: SF-36				
Фізична активність (функціонування) (ФФ)	22,0 $\pm$ 3,5	21,3 $\pm$ 3,2	25,2 $\pm$ 3,4	25,4 $\pm$ 2,9
Роль фізичних проблем (РФ)	12,2 $\pm$ 4,2	11,2 $\pm$ 4,2	16,6 $\pm$ 3,0	16,4 $\pm$ 2,5
Інтенсивність болю (ІБ)	22,1 $\pm$ 3,8	21,4 $\pm$ 5,6	42,4 $\pm$ 3,9 ^Δ	43,1 $\pm$ 4,0 ^Δ
Загальне здоров'я (ЗСЗ)	19,0 $\pm$ 3,2	17,3 $\pm$ 3,0	31,0 $\pm$ 3,1 ^Δ	31,2 $\pm$ 3,0 ^Δ
Життєва активність (життєздатність) (ЖА)	17,0 $\pm$ 4,1	16,3 $\pm$ 3,6	18,1 $\pm$ 2,0	18,0 $\pm$ 2,2
Соціальна активність (функціонування) (СФ)	25,2 $\pm$ 4,5	23,8 $\pm$ 3,4	12,0 $\pm$ 1,8 ^Δ	12,1 $\pm$ 1,7 ^Δ
Роль емоційних проблем (ЕС)	13,4 $\pm$ 2,7	12,2 $\pm$ 2,4	11,1 $\pm$ 2,2	11,2 $\pm$ 2,1
Психічне здоров'я (ПЗ)	22,0 $\pm$ 4,6	20,8 $\pm$ 3,7	21,4 $\pm$ 2,0	21,6 $\pm$ 2,9

Примітки:

1. * – вірогідність відмінностей між відповідними підгрупами порівняння (контрольними та основними) ($p_1 < 0,05$);
2. ^Δ – вірогідність відмінностей між відповідними підгрупами А та Б груп ($p_2 < 0,05$)

Аналіз отриманих результатів дослідження підтверджує, що наявність ХВНК у всіх обстежених пацієнтів як без, так і з ЦД (А та Б груп відповідно)

супроводжується істотними змінами в усіх аспектах життєдіяльності людини – фізичному, психологічному, соціальному.

Серед показників фізичного компоненту здоров'я найнижчими були значення РФ, зокрема у пацієнтів групи А вони становили $(12,2 \pm 4,2)$ % та $(11,2 \pm 4,2)$ %, а у групі Б $(16,6 \pm 3,0)$ % та $(16,4 \pm 2,5)$ % у контрольній та основній підгрупах відповідно (за максимальних значень 100 %). ФФ у всіх обстежених пацієнтів зменшена щодо максимального показника не менше, як у 4 рази. Слід зазначити, що у групах пацієнтів з ЦД та без нього, показники, що характеризували ІБ, ЗСЗ та СФ, на відміну від усіх інших, суттєво різнилися ($p < 0,05$). Зокрема, значення ІБ у пацієнтів з ЦД було в 1,9 разів, а величина показника ЗСЗ в 1,8 разів вищими проти групи А, що значною мірою може корелювати з пізнішим зверненням до спеціалістів хворих з діабетичними виразками, у зв'язку з інгібування вираженості больового синдрому в цієї категорії хворих.

Критично низькими до лікування у пацієнтів А та Б груп з хронічними виразками були і показники психологічного компоненту здоров'я. Судячи з відповідних шкал, показник ЖА у всіх досліджуваних підгрупах до лікування не перевищує 20 %, а показники ПЗ майже в 5 разів нижчі середніх фізіологічних параметрів. З-поміж інших, у всіх обстежених пацієнтів найнижчими були значення показника ЕС, що передбачає оцінку міри, в якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи великі затрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості тощо), що в середньому становив лише 9-16 % в різних підгрупах.

Загалом, підсумовуючи проаналізовані шкали оцінки ЯЖ пацієнтів, можна зробити заключення, що всі обстежені, окрім обмеження в фізичному функціонуванні, соціальному спілкуванні, відмічали депресивні тривожні переживання, психічне неблагополуччя. Істотно обмежувало фізичну та соціальну активність пацієнтів відчуття болю, різко погіршувався емоційний стан, що значно знижувало обсяг, якість та ефективність виконання повсякденної роботи, а також визначало невисокий рівень фізичної, життєвої та соціальної активності.

Середня тривалість лікування пацієнтів із ХВНК до повного загоєння 315,8 днів, значна частина цього терміну лікування відбувається стаціонарно. Відповідно скорочення термінів лікування є важливим показником при оцінці ефективності лікувальних схем. Навіть незначне у відсотковому відношенні скорочення термінів лікування може допомогти зберегти значні кошти для системи охорони здоров'я.

Оцінка швидкості загоєння виразок вважається об'єктивним актуальним критерієм. Саме тому визначення швидкості загоєння виразок пацієнтів різних груп було частиною дослідження. Для вимірювання в динаміці площі ранової поверхні розроблено багато методів. Починаючи від застосування лінійки, продовжуючи мануальною та цифровою планіметрією із застосуванням спеціально розроблених пристроїв для підрахунку площі ранової поверхні, закінчуючи застосуванням смартфонів, 3D-моделювання.

Для підрахунку відносної швидкості загоєння виразок всім пацієнтам визначали площу виразки методом мануальної планіметрії (рис. 3.5) [52, 61].



Рис. 3.5 Фотографічне зображення хронічної виразки нижньої кінцівки пацієнта В.С., 1957 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 13321.

Плівка з нанесеним на неї трафаретом для визначення площі виразки.

Перше вимірювання проводилось після реваскуляризації, досягнення демаркації, виконання остаточного дебрідменту, очищення рани, оскільки в ході очищення і висічення некротичних тканин розміри виразки різко змінювались і оцінка цих змін негативно впливала б на достовірність дослідження (рис. 3.6). Розмір виразок – $(26-186) \text{ см}^2$, середній розмір виразок – $(44,2 \pm 3,4) \text{ см}^2$. Повторне вимірювання проводилось через 14 днів після першого.



Рис. 3.6 Фотографічне зображення хронічної виразки нижньої кінцівки пацієнта М.О., 1949 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 15217.

Виразка, яка збільшиться у розмірах після виконання дебрідменту.

У результаті проведених нами досліджень виявлено вірогідне зростання відносної швидкості загоєння ранового дефекту в пацієнтів із ХВНК, що вживали цилостазол, у підгрупі А2 – в 1,4 раза, а у підгрупі Б2 – в 1,3 раза відповідно проти груп порівняння ($p < 0,05$) (табл. 3.9, рис. 3.7).

Тим самим підтверджено ефективність застосування цилостазолу при лікуванні пацієнтів з ХВНК атеросклеротичного генезу без та з ЦД.

Таблиця 3.9

**Відносна швидкість загоєння ранового дефекту в пацієнтів з
хронічними виразками нижніх кінцівок (у % /добу) ($M \pm m$)**

Група А n=75		Група Б n=77	
Контрольна група (А1) n=37	Основна група (А2) n=38	Контрольна група (Б1) n=38	Основна група (Б2) n=39
0,252± 0,020	0,358± 0,024*	0,251± 0,022	0,332± 0,026*

Примітка. * – вірогідність відносно контрольної групи ($p < 0,05$)

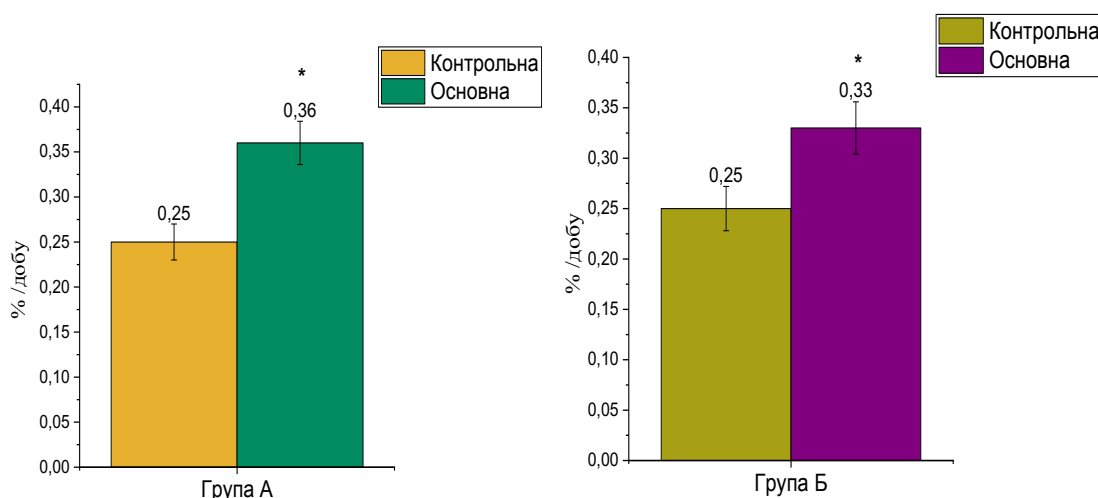


Рис. 3.7 Відносна швидкість загоєння ранового дефекту в пацієнтів А та Б груп.

Примітка. * – вірогідність відносно контрольної групи ($p < 0,05$)

Слід зазначити, що терміни від початку лікування до повного загоєння виразки не враховувались як об'єктивний показник, оскільки більшості пацієнтів виконувалась автодермопластика (після контрольного вимірювання площі виразки і проведення повторного опитування) (табл. 3.10), і терміни залежали від

розмірів ранового дефекту та від успішності приживлення, життєздатності трансплантату.

Таблиця 3.10

Частота виконання автодермопластики в підгрупах пацієнтів із хронічними виразками нижніх кінцівок

Виконання автодермопластики	Підгрупи пацієнтів			
	A1	A2	Б1	Б2
Виконувалась	25	27	27	29
Не виконувалась	12	11	11	10

Примітка. * – вірогідність різниці між показниками підгруп порівняння ($p < 0,05$)

На нашу думку, автодермопластика – оптимальний заключний етап при лікуванні пацієнтів із хронічними виразками. Це обґрунтовується технічною простотою, економічною доступністю, малотравматичністю для пацієнта, низьким рівнем ускладнень.

При доповненні автодермопластики накладанням поверх трансплантату вакуум-асистованої пов'язки, пацієнт може бути виписаний зі стаціонару в день операції або ж на наступний день, що дає можливість досягнути скорочення термінів стаціонарного лікування пацієнтів. Згідно рекомендацій при виконанні автодермопластики виразки без ознак інфекції, в клініці зняття вакуум-асистованої пов'язки здійснюється через 4-5 діб після операції. У разі проведення вдалої автодермопластики з високим відсотком приживлення трансплантованого шкірного лоскута терміни до повного загоєння виразок можуть обмежуватись тижнями (рис. 3.8), у разі ж загоєння рани шляхом краєвої епітелізації

розраховувати на загоєння раніше, ніж через 2-3 міс., можна в дуже обмеженій кількості пацієнтів при невеликих розмірах та глибині ран.



Рис. 3.8 Фотографічне зображення хронічної виразки нижньої кінцівки пацієнта Д.В., 1953 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 1379.

Приклад вдалої аутодермопластики, після якої очікується швидке загоєння виразки.

Кінцевим етапом клінічного дослідження був аналіз віддалених результатів лікування пацієнтів з ХВНК атеросклеротичного генезу, що вживали цилостазол протягом 12 місяців після реваскуляризації, порівняно з контрольною групою (стандартна схема лікування). Оцінювали повне загоєння рани, наявність рецидиву протягом 12 місяців, частоту втрати кінцівки.

Вдалось оцінити віддалені результати 137 з 152 пацієнтів (90,1 %). З 7 хворими – 3 з основної групи (2 – з підгрупи Б2, 1 – з підгрупи А2) та 4 з контрольної групи (3 – з підгрупи Б1 та 1 – з підгрупи А1) втрачено зв'язок. 8 пацієнтів загинуло до проведення контролю через 12 місяців від початку спостереження. 2 пацієнтів з підгрупи Б2 загинуло внаслідок інфаркту міокарда, 1 хворий з підгрупи А2 загинув внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК). З підгрупи Б1 1 пацієнт загинув внаслідок інфаркту міокарда та 1 – внаслідок ГПМК. З підгрупи А1 2 пацієнтів загинули внаслідок ГПМК і 1 – внаслідок перитоніту.

Варто зазначити, що в основній групі, ймовірно внаслідок вживання цилостазолу, в 6 пацієнтів спостерігався помірний головний біль та у 4 – періодичні проноси, проте симптоми були помірними і не змусили їх відмовитись від вживання препарату, а згодом інтенсивність симптомів зрегресувала. Проте, не можна однозначно стверджувати, що вищезгадані симптоми були побічними діями вживання цилостазолу, зважаючи, що серед пацієнтів контрольної групи 3 скаржились на хронічний пронос та 3 пацієнтів – на головний біль та головокружіння.

Зі 137 відстежених пацієнтів: основна група – 71 хворий, з них: з підгрупи Б2 – 35, з підгрупи А2 – 36; контрольна група – 66 пацієнтів, з них: з підгрупи Б1 – 33, з підгрупи А1 – 33 (табл. 3.11). Повне загоєння виразок станом на 12 місяців зафіксували в 61 пацієнта основної групи, з них: з підгрупи Б2 – у 31, з підгрупи А2 – у 30 пацієнтів та у 52 хворих контрольної групи, з них: з підгрупи Б1 – у 26, з підгрупи А1 – у 26 пацієнтів.

Таблиця 3.11

**Віддалені результати лікування пацієнтів із хронічними виразками
нижніх кінцівок з основних та контрольних підгруп**

Групи	Загоїлись	Не загоїлись	Ампутація
Основна група (підгрупа А2) (36 пацієнтів)	30 (83,3 %)*	6 (16,7 %)*	3 (8,3 %)
Контрольна група (підгрупа А1) (33 пацієнти)	26 (78,8 %)	7 (21,2 %)	4 (12,1 %)
Основна група (підгрупа Б2) (35 пацієнтів)	31 (88,6 %)*	4 (11,4 %)*	3 (8,6 %)
Контрольна група (підгрупа Б1) (33 пацієнти)	26 (78,8 %)	7 (21,2 %)	4 (12,1 %)

Примітка. * – вірогідність різниці між показниками підгруп порівняння $p < 0,05$

Виразки не загоїлись у 10 пацієнтів основної групи, з них: у 4 – з підгрупи Б2 та у 6 – з підгрупи А2 та у 14 хворих контрольної групи, з них: у 7 – з підгрупи Б1 та у 7 – з підгрупи А1. Пацієнти, яким виконано ампутації, відносились до тієї групи осіб, в яких виразки не загоїлись. Серед них: з основної групи – по 3 пацієнти з підгруп А2 та Б2, у 3 виразки не загоїлись, у 3 рани загоїлись, проте стався рецидив. Серед пацієнтів контрольної групи: 4 хворим з підгрупи Б1 виконано ампутації, у 3 виразки не загоїлись; 3 хворим з ішемічними виразками з підгрупи А1 виконано ампутації, у 2 рани не загоїлись, у 2 – рецидив після повного загоєння.

Підсумовуючи порівняльний аналіз віддалених результатів у пацієнтів із ХВНК, що вживали цилостазол протягом 12 місяців після реваскуляризації, і хворих контрольної групи (групи порівняння) можна зробити заключення, що при тенденції до зменшення кількості ампутацій, у основних підгрупах пацієнтів із ХВНК зафіксовано вірогідно вищі значення показників загоєння виразок. У основній групі повне загоєння зафіксували у 88,6 % з підгрупи Б2 і у 83,3 % – підгрупи А2 проти 78,8% у хворих відповідних підгруп порівняння ($p < 0,05$). Загалом можна констатувати доцільність застосування препарату для підвищення ефективності лікування цієї категорії хворих.

Висновок до розділу. Враховуючи отримані дані можна стверджувати, що препарат цилостазол позитивно впливає на перебіг процесів загоєння у пацієнтів із хронічними виразками атеросклеротичного генезу, яким виконано відкриту реваскуляризацію, підвищуючи швидкість загоєння ранового дефекту. Позитивні відмінності відмічено і при аналізі віддалених результатів лікування. Очевидною є потреба проведення масштабних досліджень для оцінки віддалених результатів у більш тривалих термінах для з'ясування впливу вживання цилостазолу на частоту виникнення рецидивів виразок, терміни життя без ампутації, тривалість та якість життя.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [28, 29, 64, 183, 284]:

1. Кобза ІІ, Терлецький ІР, Верхола МР, Савченко АА, Ященко АМ. Результати лікування пацієнтів з трофічними виразками ніг. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3):11-4. *(Здобувачу належить визначення напрямків та планування дослідження, опрацювання та узагальнення отриманих даних, написання статті).*
2. Кобза ІІ, Терлецький ІР., Верхола МР, Савченко АА, Вихтюк ТІ. Лікування пацієнтів з хронічними виразками нижніх кінцівок. Клінічна флебологія. 2016;9(1):43-7. *(Здобувачу належить визначення напрямків та планування дослідження, опрацювання та узагальнення отриманих даних, написання статті).*
3. Kobza Ihor, Terletskyi Ivan Cilostazol for treatment of patients with diabetic leg ulcers. Proceedings of the 1st Annual Conference Technology transfer: innovative solutions in medicine . 26 October 2017. Tallinn, Estonia. 2017; 29-31. *(Здобувачу належить визначення напрямків та планування дослідження, опрацювання та узагальнення отриманих даних, написання статті).*
4. Терлецький ІР Вплив цилостазолу на перебіг репаративних процесів у пацієнтів із діабетичними трофічними виразками нижніх кінцівок. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2017;4(80):78-83.
5. Terletskyi IR, Orel YH, Verkhola MR, Antoniv MM. Successful Treatment of Multiple Hronic Leg Wounds – a Case Report. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. ЕСРВ 2019;2(86):72-6. *(Здобувачу належить клінічний матеріал, написання основної частини роботи).*

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ РЕПАРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЦИЛОСТАЗОЛУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ВИРАЗКАМИ НИЖНІХ КІНЦІВОК АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ГЕНЕЗУ НА ОСНОВІ ЛЕКТИНОГІСТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Одним з об'єктивних критеріїв моніторингу перебігу ранового процесу є вивчення динаміки морфологічних змін тканин з ділянки виразки. Тому вивчення морфологічних змін тканин на етапах лікування виразок з використанням різних лікувальних схем має важливе значення не лише для з'ясування механізму порушення процесів гоєння, але і для встановлення ефективності методів лікування.

Відомо, що морфологічний та біохімічний гомеостаз клітин універсально залежить від динамічної рівноваги процесів дегенерації та регенерації за нормальних (фізіологічних) умов, а при збільшенні інтенсивності апоптозу або ініціації інших деструктивних механізмів – від здатності адаптації інтенсивності регенерації до заданих темпів деструкції. Водночас контроль перебігу репаративних процесів неможливий без детального аналізу видозмін міжклітинних і внутрішньоклітинних взаємодій та свідомого цілеспрямованого впливу на ці процеси. Такий підхід забезпечується на основі дослідження змін структурно-функціональної цілісності клітинних мембранних структур, що визначають взаємодію сигнальних молекул та, своєю чергою, забезпечують мітоз, апоптоз, індукцію запалення, ангіогенез, готовність клітини до фагоцитозу макрофагами тощо [4, 6, 7, 38, 53]. Оцінка таких параметрів потребує застосування сучасних чутливих методів, які здатні адекватно діагностувати морфологічні зрушення на клітинному та субклітинному рівні. Віднедавна, з метою розширення уявлень про патогенетичні механізми низки патологічних станів людини, успішно застосовуються лектиногістохімічні методи [3, 4, 7, 40, 74], в основі яких – властивість лектинів вибірково зв'язуватись з окремими

типами клітин або окремими субпопуляціями у складі нерозпізнаних за іншими морфо- та гістохімічними ознаками клітинних елементів, у зв'язку з високою спорідненістю лектинів до олігосахаридів строго визначеної структури. Зокрема, доведено, що Д-манозо- та Д-галактозовмісні глікопротеїни біомембран можуть бути задіяні у реалізацію внутрішньоклітинних ефектів, апоптичних сигналів, формування цитоскелету, а також їм відводять виключну роль у формуванні та регуляції імунного гомеостазу [4, 6, 7, 38]. Тим самим встановлення змін експресії специфічних вуглеводів на клітинних мембранах дозволяє зробити висновок щодо внутрішньо- та міжклітинних процесів: формування міжклітинних зв'язків, активності поділу, біосинтезу, розпізнавання патогенів тощо. З огляду на це, перспективним видавалось з'ясування змін складу та цитотопографії специфічних глікокон'югатів біомембран для поглиблення розуміння фундаментальних основ порушення процесу гоєння хронічних виразок та обґрунтування ефективності лікувальної тактики у пацієнтів з ХВНК атеросклеротичного генезу.

Основною метою даного фрагменту роботи був аналіз перебігу репаративних процесів у пацієнтів з хронічною ішемією та виразками нижніх кінцівок. Лектиногістохімічні дослідження проведені у 40 пацієнтів А та Б груп (по 10 хворих із А1, А2, Б1, Б2 підгруп). Глікокон'югати візуалізували з використанням лектин-пероксидазної техніки. Інтенсивність лектин-рецепторної реакції оцінювали напівкількісним методом з наступним чотириступеневим ранжуванням: «-» – слабка реакція (1 бал), «+» – помірна реакція, гетерогенність зв'язування (2 бали), «++» – сильна реакція (3 бали), «+++» – дуже сильна реакція (4 бали)» відповідно за інтенсивністю забарвлення препаратів.

4.1. Вплив цилостазолу на динаміку змін цитотопографії лектиночутливих глікокон'югатів біомембран тканин з виразок пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок

Гістологічними дослідженнями тканин з виразок пацієнтів групи А встановлено, що до початку лікування для даного типу ран характерне

потовщення епідермісу, вакуолізація епітеліоцитів росткового шару епідермісу (рис.4.1 А). Зафіксовано десквамацію поверхневого шару епідермісу, ділянки фібрину в сосочковому шарі дерми, стаз крові в судинах, набряк навколо судин та геморагії (рис. 4.1 А,Б). Відмічено набряк та злуцування ендотеліоцитів, істотне звуження просвіту багатьох судин, дегенеративні зміни волокнистих структур навколо судин з ознаками порушення мікроциркуляції, хронічної ішемії тканин та прогресуючим розвитком гнійно-некротичних уражень, спричинених порушенням трофіки. Загалом гістологічними дослідженнями до початку лікування встановлено комплекс змін, що засвідчують деструктивно-некротичні та запальні зміни з порушенням процесів регенерації на тлі виражених розладів кровообігу.

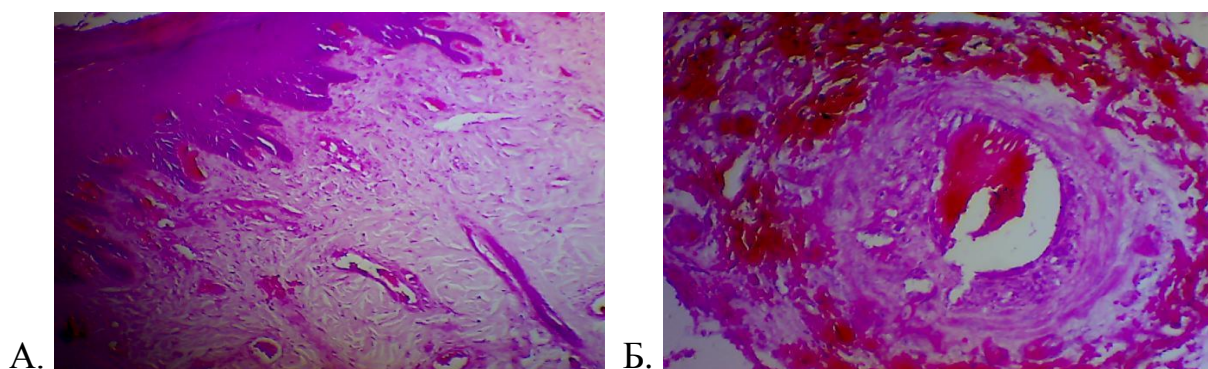


Рис. 4.1 Фрагмент тканин з виразки А2 підгрупи. Пацієнт М.О.; 1947 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 16793. До початку лікування. Забарвлення гематоксиліном та еозином. А – потовщення епідермісу, вакуолізація епітеліоцитів росткового шару епідермісу. А,Б – ділянки фібрину в сосочковому шарі дерми, стаз крові у судинах, набряк навколо судин та геморагії. А – збільшення x4. Б – збільшення x10.

Лектиногістохімічним аналізом тканин, забраних з ран у пацієнтів з ішемічними виразками до лікування, відмічено високу інтенсивність зв'язування лектину WGA зі специфічними рецепторами волокнистих структур та середньої оболонки судин мікроциркуляторного русла, клітинних компонентів дерми (3 бали)(рис. 4.2).

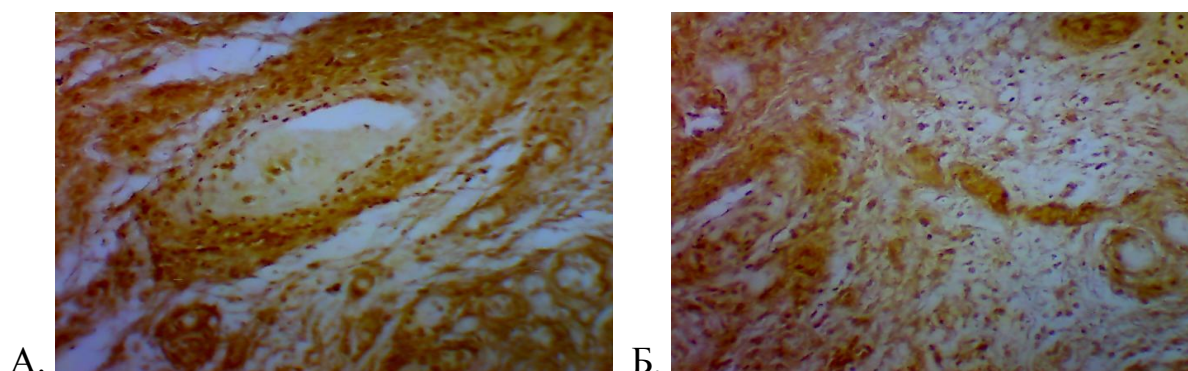


Рис. 4.2 Фрагмент тканин з виразки пацієнта А2 підгрупи. Пацієнт М.О.; 1947 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 16793. До початку лікування. Специфічність зв'язування лектину WGA зі структурними компонентами тканин з виразки. А,Б – висока експресія глікополімерів у вигляді NAcDGlc у складі середньої оболонки судин мікроциркуляторного русла, клітинних елементів дерми. А,Б – збільшення x20.

На 14-ий день лікування у підгрупі А2 зафіксовано помірне зв'язування лектину з деградованими волокнистими структурами (2 бали) та висока експресія рецепторів NAcDGlc – специфічного лектину WGA у волокнистих структурах навколо судин гіподерми (3 бали), що загалом вказує на активацію колагеноутворення навколо судин (рис. 4.3). На 28-ий день лікування відмічена поява великої кількості судин мікроциркуляторного русла (3 бали) та ареаактивність дерми з лектином WGA (0 балів) (рис. 4.4).

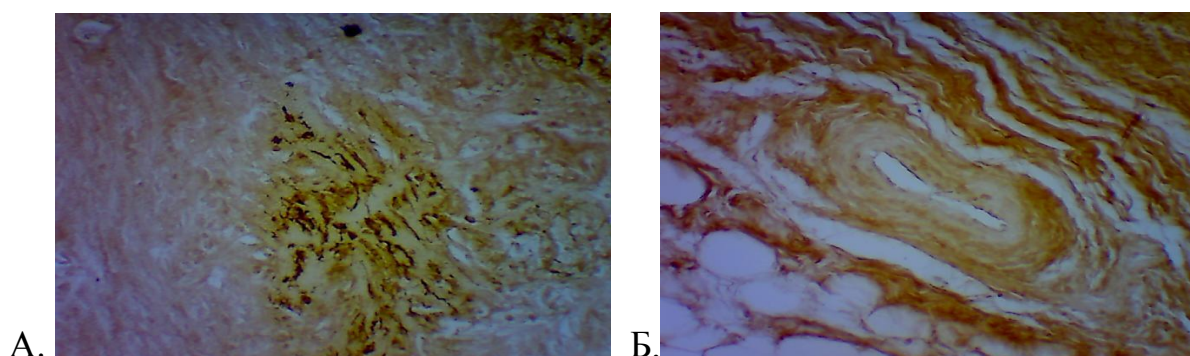


Рис. 4.3 Фрагмент тканин з виразки пацієнта А2 підгрупи. Фрагмент тканин з виразки. Пацієнт М.О.; 1947 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 16793. 14 днів від початку лікування. Специфічність зв'язування лектину WGA зі структурними компонентами тканин з виразки. А – ділянка некрозу (клітинний детрит). Б – висока експресія рецепторів NAcDGlc у волокнистих структурах навколо судин гіподерми. А,Б,В – збільшення x20.

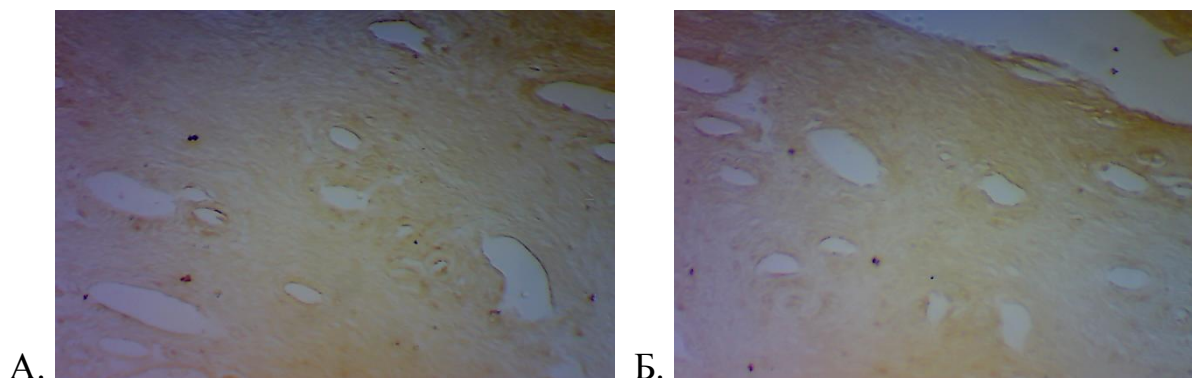


Рис. 4.4 Фрагмент тканин з виразки пацієнта А2 підгрупи. Пацієнт М.О.; 1947 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 16793. 28 днів від початку лікування. Специфічність зв'язування лектину WGA зі структурними компонентами тканин з виразки. А,Б – поява судин мікроциркуляторного русла та ареактивність дерми з лектином WGA . А,Б – збільшення x20.

До початку лікування відзначено високу інтенсивність зв'язування лектину Con A зі специфічними рецепторами на дезорганізованих колагенових волокнах та лейкоцитарних інфільтратах навколо ділянок некрозів (3 бали), як свідчення участі даних манозогліканів у синтезі прозапальних інтерлейкінів (рис. 4.5А). За цих умов зафіксовано також помірну насиченість манозовмісними рецепторами клітинних елементів еластичних волокон та дерми (2 бали), причому такі зміни якісно мають практично аналогічний характер у обох групах після двохтижневого лікування (рис. 4.6).

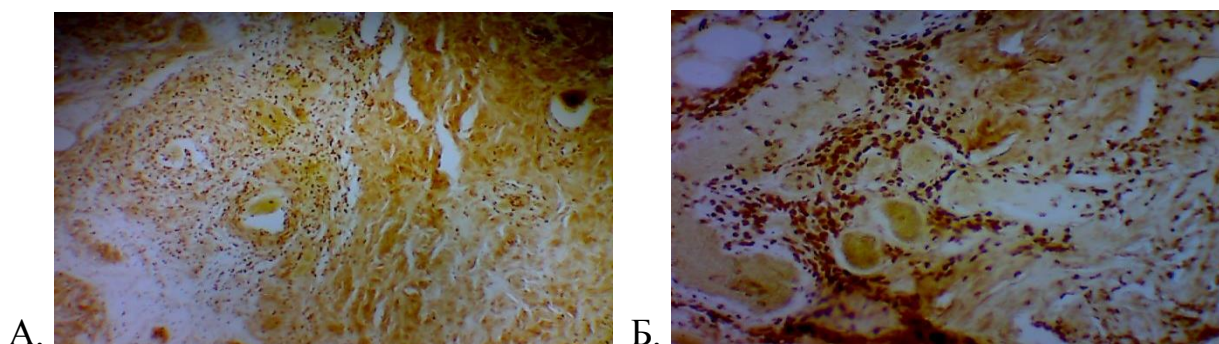


Рис. 4.5 Фрагмент тканин з виразки пацієнта А2 підгрупи. Пацієнт Д.Б.; 1953 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 30419. До початку лікування. Специфічність зв'язування манозоспецифічного лектину Con A зі структурними компонентами тканин з виразки. А – експресія рецепторів лектину ConA на деградованих колагенових волокнах (ділянка некрозу). Б – висока експресія манозогліканів у лейкоцитарних інфільтратах навколо судин. А – збільшення x8, Б – x 20.

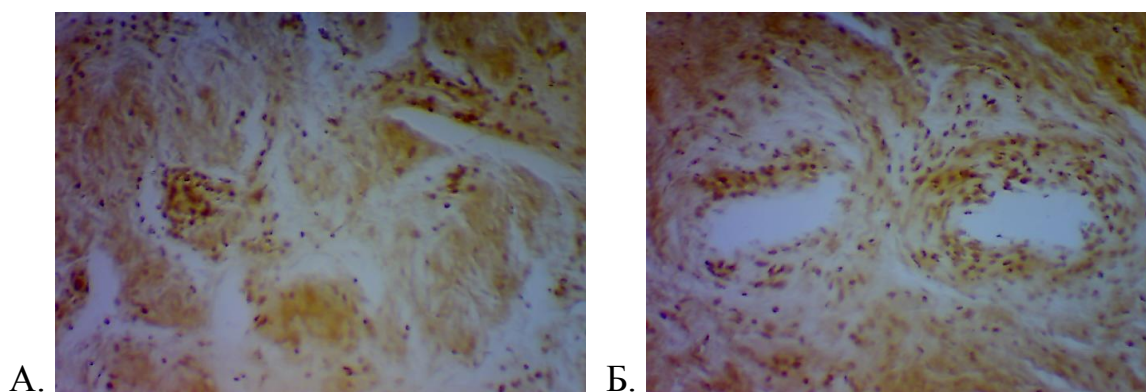


Рис. 4.6 Фрагмент тканин з виразки пацієнта А2 підгрупи. Пацієнт Д.Б.; 1953 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 30419. 14 днів від початку лікування. Специфічність зв'язування манозоспецифічного лектину Con A зі структурними компонентами тканин з виразки. А,Б – помірна експресія рецепторів Con A на еластичних волокнах та висока експресія рецепторів лектину в лейкоцитарних інфільтратах судинної стінки та навколо судин. А – збільшення x10. Б– збільшення x20.

Після проведеного курсу лікування, в А2 підгрупі, відстежена більш істотно щодо А1, збагаченість рецепторами манозоспецифічного лектину Con A фібробластів навколо судин мікроциркуляторного русла (3 бали проти 2), що можна пов'язувати з їх участю в проліферативних та адгезивних процесах. Водночас зменшується кількість Con A-позитивних лейкоцитів навколо новоутворених судин (1 бал проти 2) (рис. 4.7).

Універсальним маркером всіх популяцій цитотоксичних лімфоцитів є рецептор до лектину НРА [4, 38, 40]. Концентруючись у великій кількості на поверхні цитоплазматичної мембрани цитотоксичних лімфоцитів, NAcDGal-залишки приймають участь у зв'язуванні та розщепленні ядерної ДНК, опсонізації бактерій і апоптозних клітин.

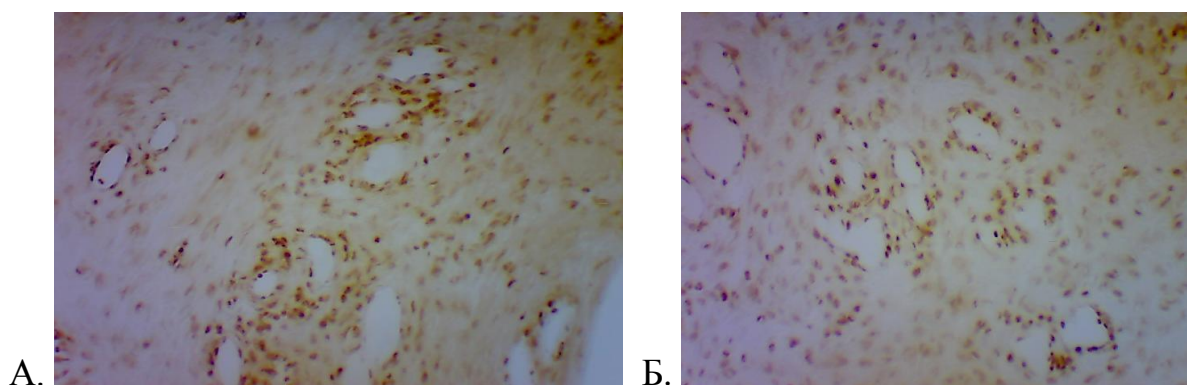


Рис. 4.7 Фрагмент тканин з виразки пацієнта А2 підгрупи. Пацієнт Д.Б.; 1953 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 30419. 28 днів від початку лікування. Специфічність зв'язування манозоспецифічного лектину Con A зі структурними компонентами тканин з виразки. А – експресія рецепторів лектину Con A у клітинних елементах навколо судин мікроциркуляторного русла. Б – зменшення експресії рецепторів навколо новоутворених судин. А,Б – збільшення x20.

До лікування нами відстежено високу насиченість специфічними рецепторами до цього лектину стінок артерії, інфільтрованої лейкоцитами, дезорганізованих волокнистих структур (3 бали) (рис. 4.8А).

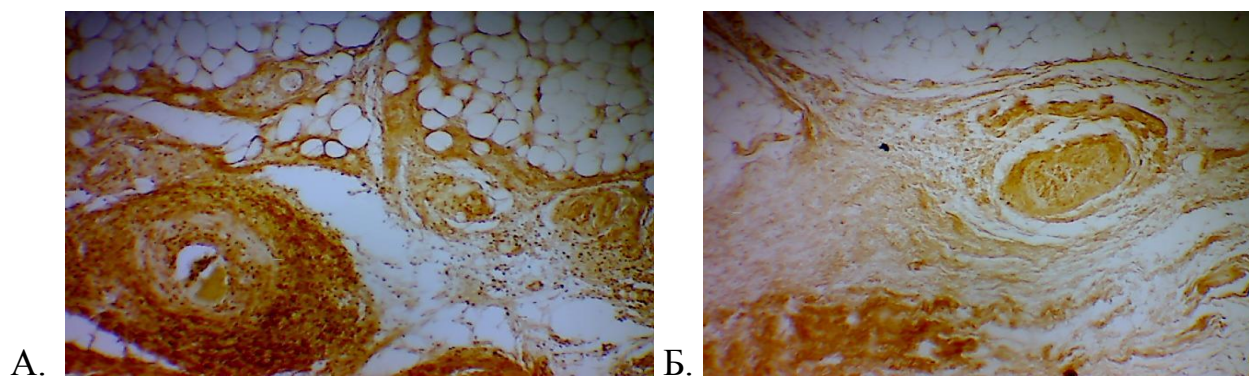


Рис. 4.8 Фрагмент тканин з виразки пацієнтки А2 підгрупи. Пацієнтка П.Л.; 1951 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 32004. До початку лікування. Специфічність зв'язування лектину НРА зі структурними компонентами тканин з виразки. А – висока експресія рецепторів NAcDGal-специфічного лектину в стінці артерій та волокнистих структурах. Б – деструктивні зміни судинної стінки та експресія рецепторів лектину НРА у фрагментах зовнішньої оболонки судини та деградованих волокнистих структурах гіподерми. А,Б – збільшення x20.

Збагаченими на рецептори до NAcDGal-специфічного лектину НРА є фрагменти зовнішньої оболонки судин та деградовані волокнисті структури гіподерми (3 бали), що загалом засвідчують деструктивні зміни судинної стінки (рис. 4.8Б). Через два тижні лікування спостерігається зниження рівня експонування специфічних глікопротеїнів у деградованих волокнистих структурах дерми, зменшення кількості НРА-позитивних лейкоцитів навколо судин (рис. 4.9). Міра прояву цих змін у А2 підгрупі є істотно вищою відносно групи порівняння (А1) (2 бали проти 1 у контрольній групі).

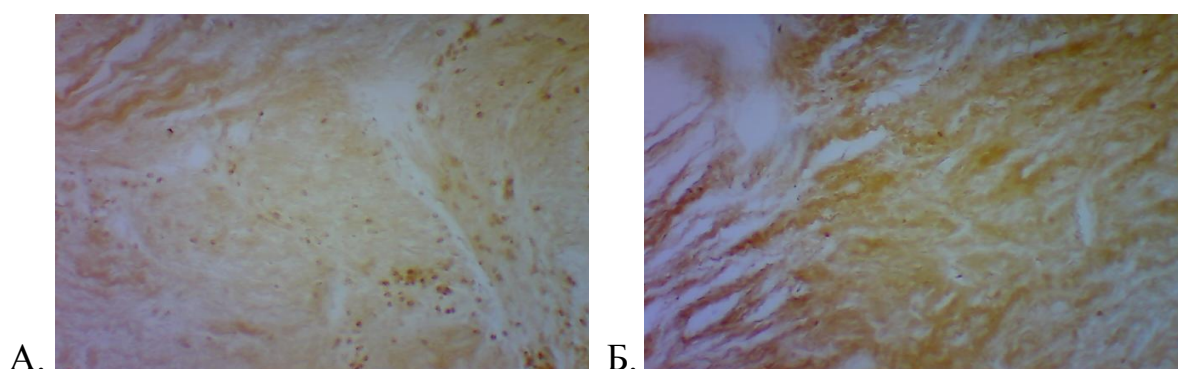


Рис. 4.9 Фрагмент тканин з виразки пацієнтки А2 підгрупи. Пацієнтка П.Л.; 1951 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 32004. 14 днів від початку лікування. Специфічність зв'язування лектину НРА зі структурними компонентами тканин з виразки. А – мозаїчність зв'язування лектину НРА з низьким ступенем експресії у деградованих (Б) волокнистих структурах дерми. А,Б – збільшення x20.

На 28-ий день лікування у А2 підгрупі динаміка змін є більш вираженою. Зокрема, відстежено слабо виражене зв'язування лектину НРА з ендотелієм стінки судин та клітинними елементами дерми (1 бал) (рис. 4.10). Водночас у цій підгрупі зафіксоване збагачення рецепторами до лектину НРА фіброblastів та ендотелію новоутворених судин (2-3 бали) (рис. 4.10Б). Останнє ми пов'язуємо з підвищеною синтетичною активністю ендотеліоцитів, що згідно даних літератури може стосуватися синтезу вазодилатаційних субстанцій, насамперед, оксиду азоту, що зумовлюють розслаблення гладких міоцитів судинної стінки, покращуючи кровопостачання, а також середників, що забезпечують адгезію лейкоцитів (простацикліну та тромбомодуліну, селектинів) [6, 7, 100, 102].

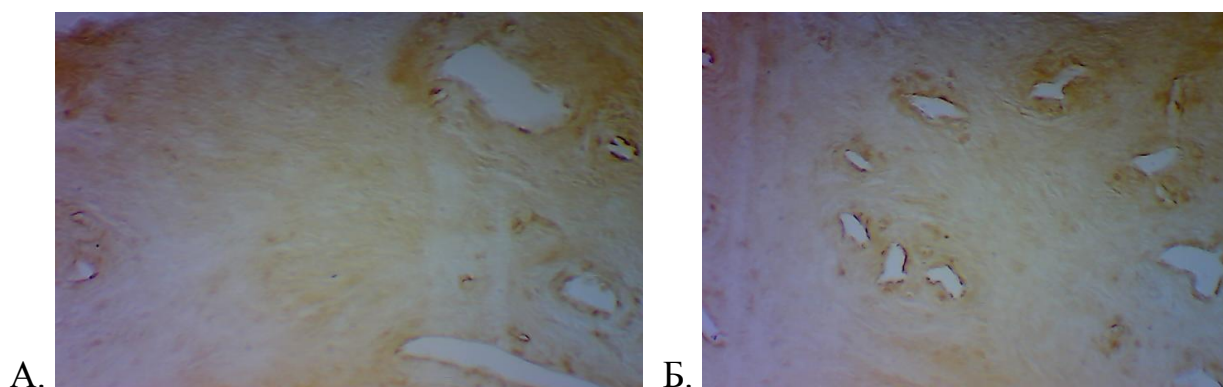


Рис. 4.10 Фрагмент тканин з виразки пацієнтки А2 підгрупи. Пацієнтка П.Л.; 1951 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 32004. 28 днів від початку лікування. Специфічність зв'язування лектину НРА із структурними компонентами тканин з виразки. А – слабе зв'язування лектину НРА з ендотелієм стінки судин та клітинними елементами дерми. Б – поява рецепторів лектину в ендотелії новоутворених судин. А,Б – збільшення x20.

У тканинах фрагментів, забраних з ран у пацієнтів з ішемічними виразками до лікування, зафіксовано високий рівень експонування специфічних глікокон'югатів до лектину SBA у лейкоцитарних інфільтратах навколо судин дерми (3 бали) (рис. 4.11А). Вважається, що локальна концентрація SBA у епітеліоцитах зовнішнього шару може бути пусковим механізмом апоптозу [4, 6, 7, 74, 100-103].

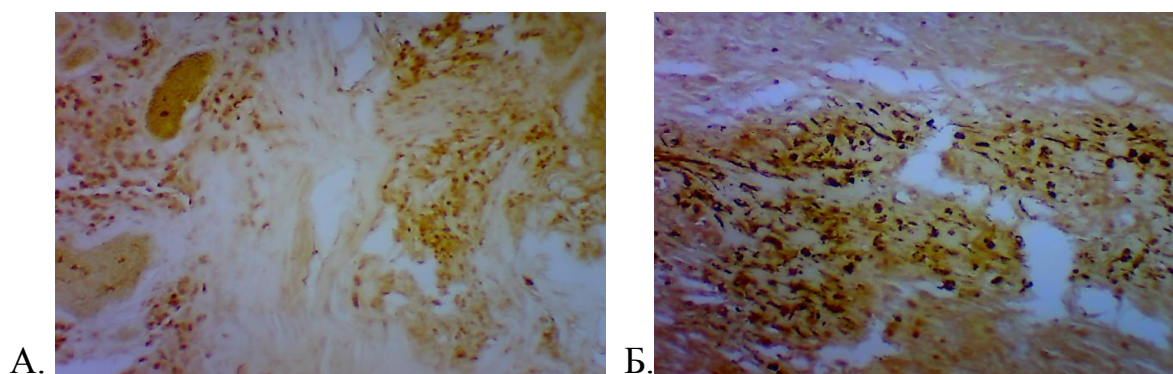


Рис. 4.11 Фрагмент тканин з виразки пацієнта А2 підгрупи. Пацієнт Р.Б.; 1953 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 513. Специфічність зв'язування лектину SBA зі структурними компонентами тканин з виразки. А – до початку лікування. Висока експресія рецепторів лектину SBA у лейкоцитарних інфільтратах навколо судин дерми. Б – 14 днів від початку лікування. Ділянка некрозу дерми (клітинний детрит). А,Б – збільшення x20.

Через два тижні лікування в обох підгрупах відзначено незначну насиченість специфічними рецепторами волокнистих структур (1 бал) та помірну експресію специфічних глікополімерів у клітинних елементах дерми (2 бали). Високою залишається насиченість рецепторами в ділянках некрозу дерми (рис. 4.11 Б). Після закінчення курсу лікування діагностовано помірне зв'язування лектину з специфічними рецепторами в ядрах міоцитів середньої оболонки судин (2 бали) та слабе зв'язування лектину з фібробластами дерми (1 бал), що має більшу виразність у А2 підгрупі (рис. 4.12).

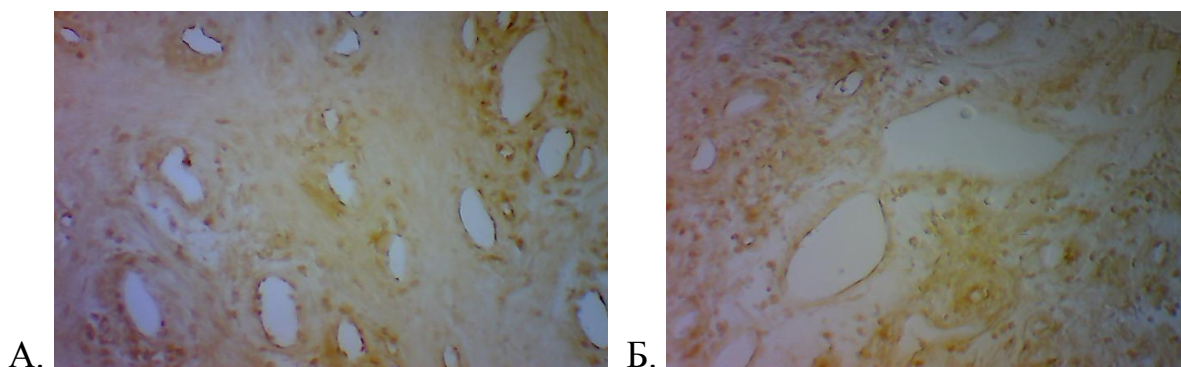


Рис. 4.12 Фрагмент тканин з виразки пацієнта А2 підгрупи. Пацієнт Р.Б.; 1953 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 513. 28 днів від початку лікування. Специфічність зв'язування лектину SBA зі структурними компонентами тканин з виразки. Помірна експресія рецепторів лектину в ядрах міоцитів середньої оболонки судин (А) та слабе зв'язування лектину з фібробластами дерми (Б). А,Б – збільшення x20.

Підсумовуючи результати проведених нами досліджень, можна зробити заключення про високу чутливість відповідної панелі обраних лектинів у процесі контролю перебігу патологічного процесу. Це, зокрема, виявлялось високою інтенсивністю експонування мембранних Д-манозо- та Д-галактозовмісних глікопротеїнів у структурах лейкоцитарних інфільтратів навколо судин та у деградованих волокнистих структурах до лікування з прогресуючим їх зменшенням у процесі лікування із застосуванням цилостазолу виразок ішемічного генезу. Отримані результати констатують швидший розвиток проліферативних процесів та відновлення функціональної активності сполучної тканини при застосуванні даного середника. Таку динаміку змін глікокон'югатів

можна трактувати як поступове пригнічення запально-деструктивних процесів на тлі покращення кровопостачання з вираженим позитивним перебігом процесів гоєння, особливо виразно зафіксованим на 28 день курсу, при залученні до стандартної схеми лікування цилостазолу.

У плані обговорення отриманих результатів варто зауважити, що сучасними дослідженнями методом мас-спектрофотометричної ідентифікації виділених глікопротеїнів біомембран підтверджена універсальна участь манозо- та галактозовмісних глікопротеїнів у апоптичних перетвореннях, що не залежить від тканинної та видової специфічності клітин, а також від природи індукції апоптозу [6, 7, 100-103]. Тим самим, отримані нами результати дозволяють зробити заключення, що покращення процесів гоєння значною мірою пов'язане з активацією механізмів апоптозу на фоні пригнічення некрозу, що є прогностично сприятливим для розвитку реparatorно-відновних процесів.

Отримані нами результати лектиногістохімічних досліджень, що засвідчують підвищення ефективності гоєння виразок у A2 підгрупі пацієнтів, корелюють з підвищенням відносної швидкості загоєння виразок у підгрупі порівняння [28, 29, 32].

Висновки. Аналіз динаміки процесу гоєння за зміною характеристик вуглеводних компонентів глікопротеїнових рецепторів структурних компонентів тканин з виразки в групах порівняння хворих із хронічною ішемією (група А) засвідчує, що доповнення стандартної схеми лікування цилостазолом позитивно впливає на перебіг реparatorивних процесів у хронічних виразках ішемічного генезу.

4.2. Вплив цилостазолу на динаміку змін цитотопографії лектиночутливих глікокон'югатів біомембран тканин з виразок пацієнтів з хронічною ішемією нижніх кінцівок та цукровим діабетом

Лектиногістохімічними дослідженнями тканин фрагментів, забраних нами з виразок пацієнтів, у яких, окрім хронічної ішемії з розвитком деструктивних змін

тканин, діагностовано ЦД II типу (група Б), до початку лікування зафіксовано десквамацію поверхневого шару епідермісу, високу експресію манозогліканів у епітеліюцитах росткового шару епідермісу (3 бали) і незначну в ядрах поверхневих шарів (1 бал), що очевидно пов'язане з втратою манозогліканів у процесі диференціації епітеліюцитів епідермісу (рис. 4.13А). Лейкоцити сосочкового шару дерми збагачені манозоглікановими рецепторами (3 бали), що може інформувати про їх участь у синтезі прозапальних інтерлейкінів, тоді як у клітинах фібробластичного ряду міра експресії відповідних рецепторів була дещо нижчою (2 бали)(рис. 4.13). Водночас зафіксовано значний рівень експонування мембранних Д-манозовмісних глікопротеїнів у товстих пучках колагенових волокон сітчастого шару дерми (3 бали) та незначне зв'язування лектину Con A з тонкими пучками колагенових волокон (1 бал), високу насиченість манозовмісними гліканами локальних груп лейкоцитів та базального шару епідермісу (3 бали).

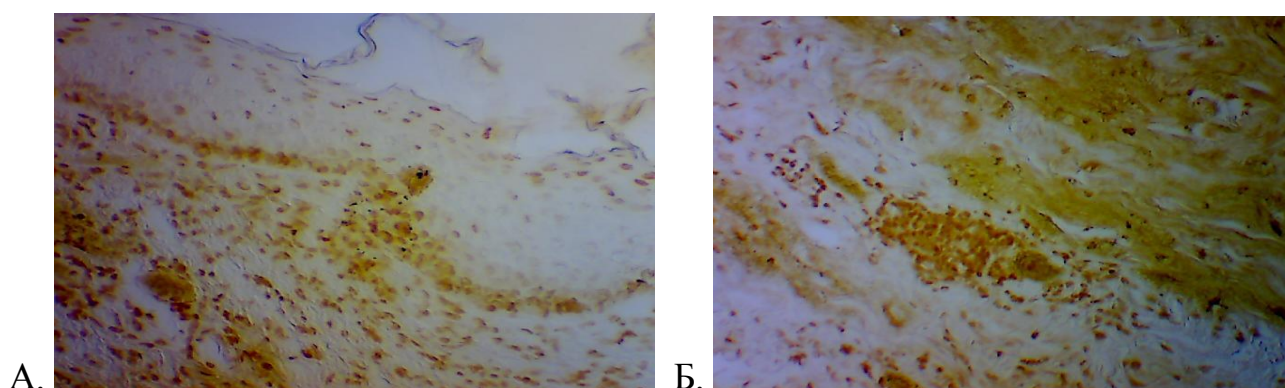


Рис. 4.13 Фрагмент тканин з виразки пацієнта Б2 підгрупи. Пацієнт Г.В.; 1955 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 12867. До початку лікування. Специфічність зв'язування манозоспецифічного лектину Con A з базальним шаром епідермісу (А), лейкоцитарними інфільтратами (Б) та дезорганізованими волокнистими структурами дерми (Б) з виразки. А,Б – збільшення x 10.

Відстежена нами мозаїчність зв'язування рецепторів манозоспецифічного лектину Con A з мембранними манозовмісними глікопротеїнами на пучках колагенових волокон (0-2 бали) або їх відсутність на клітинних мембранах цих структур (0 балів) може інформувати про їх деградацію у вогнищах запалення

(рис. 4.13.Б). Через два тижні днів від початку лікування у Б2 підгрупі пацієнтів спостерігали незначний рівень експонування специфічних глікопротеїнів на колагенових волокнах дерми (1 бал), появу манозогліканів у ендотеліоцитах новоутворених судин мікроциркуляторного русла (1 бал) (рис. 4.14.А), у еластичних волокнах (1 бал). При цьому відзначено експресію даних глікополімерів у ендотелії лімфатичних судин та клітинних елементах навколо них (2 бали) (рис. 4.14.Б).

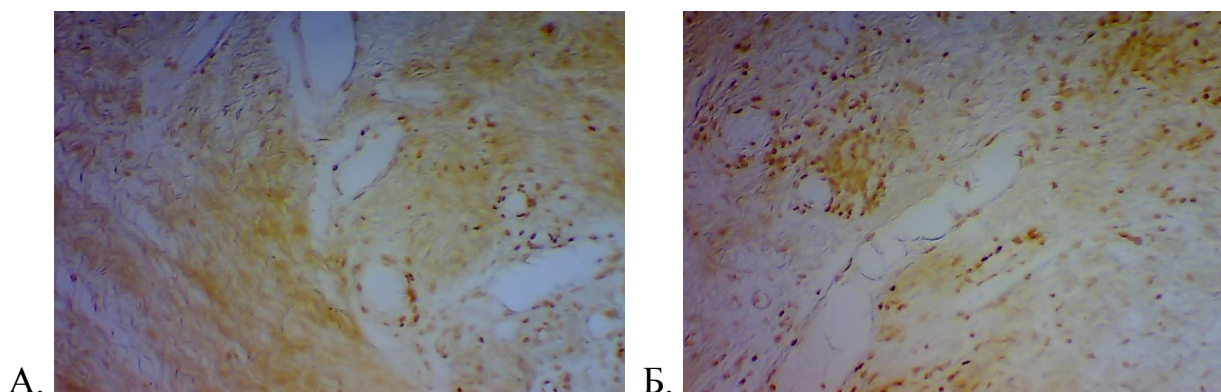


Рис. 4.14 Фрагмент тканин з виразки пацієнта Б2 підгрупи. Пацієнт Г.В.; 1955 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 12867. 14 днів (А,Б) від початку лікування. Модифікація зв'язування манозоспецифічного лектину Con A зі структурними компонентами тканин з виразки. А – експонування специфічних глікопротеїнів на ендотеліоцитах новоутворених судин мікроциркуляторного русла, Б – експресія манозогліканів у ендотелії лімфатичних судин та клітинних елементах навколо них. А, Б – збільшення x 10.

Після закінчення курсу лікування у Б2 підгрупі відстежено помірну насиченість манозоглікановими рецепторами пучків колагенових волокон (2 бали) та суттєво вищий, проти Б1 підгрупи, рівень експонування мембранних манозогліканів у ендотелії судин мікроциркуляторного русла та на фібробластах (3 проти 2 балів) (рис. 4.15.А). Особливо показовими щодо участі даних манозовмісних глікопротеїнів у регенераторних процесах є значна насиченість ними гермінативного шару епідермісу в цієї підгрупи хворих (3 бали проти 1-2 у контрольній підгрупі – Б1) (рис. 4.15.Б). При цьому по мірі наближення до поверхні епідермісу в епітеліоцитах сосочкового шару істотно зменшується

кількість рецепторів до лектину Con A (відповідно 2 бали у основній – Б2 та 1 у групі порівняння – Б1). На істотно вищий рівень синтетичних процесів за участі манозогліканів у клітинах фібробластичного ряду в сосочковому шарі дерми у пацієнтів Б2 підгрупи, своєю чергою, вказує висока експресія у цих клітинах рецепторів до лектину Con A (3 бали проти 1 у контрольній групі).

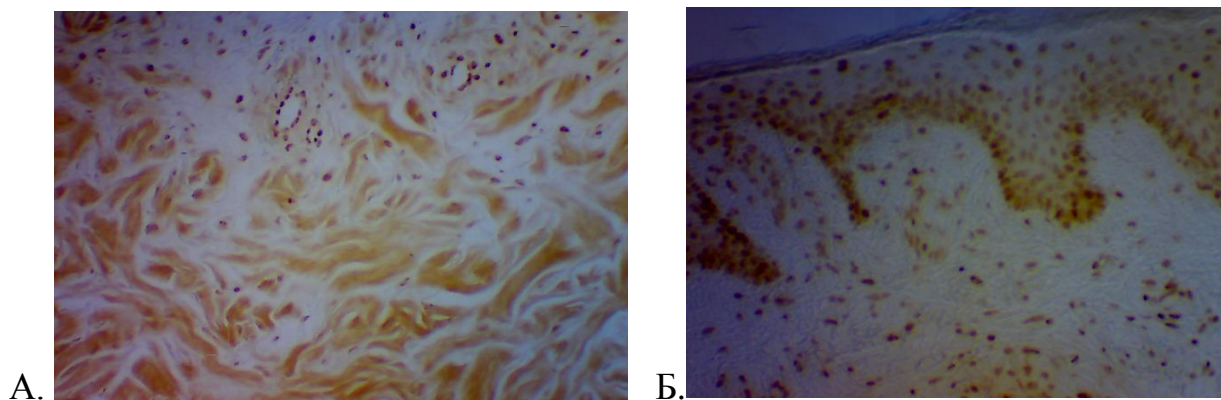


Рис. 4.15 Фрагмент тканин з виразки пацієнта Б2 підгрупи. Пацієнт Г.В.; 1955р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 12867. 28 днів (А,Б) від початку лікування. Модифікація зв'язування манозоспецифічного лектину Con A зі структурними компонентами тканин шкіри з виразки. А – експресія манозогліканів у пучках колагенових волокон та у ендотелії судин мікроциркуляторного русла, клітинних елементах сполучної тканини, Б – у ростковому шарі епідермісу. А,Б – збільшення $\times 10$.

До лікування рецептори специфічного лектину НРА – NAcDGal зафіксовані в ділянках некрозу сітчастого шару дерми та клітинних детритах (2 бали) (рис. 4.16А). Незначне їх експонування у цей період відмічене в деградованих волокнистих структурах сітчастого шару дерми (1 бал), що загалом підтверджує дані літератури про універсальну роль рецепторів із залишками Д-галактози у формуванні та регуляції імунного гомеостазу.

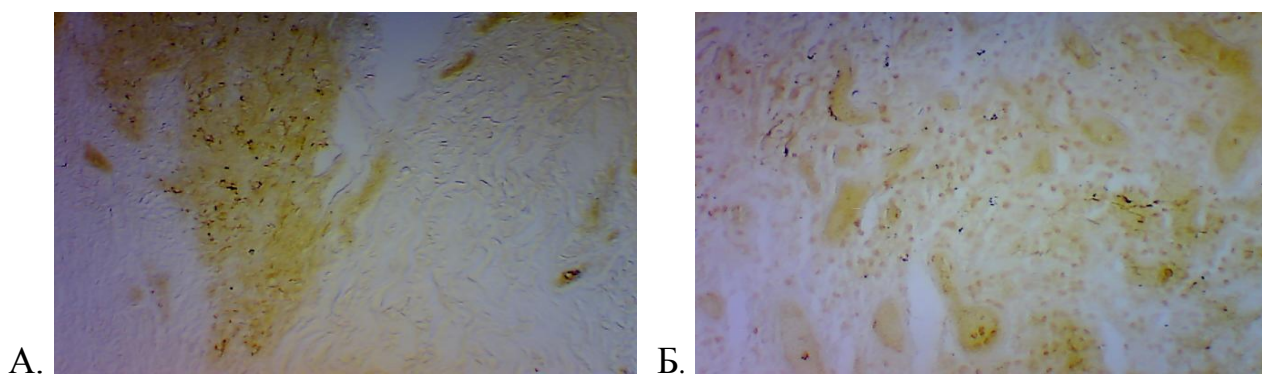


Рис. 4.16 Фрагмент тканин з виразки пацієнта Б2 підгрупи. Пацієнт К.Р.; 1971 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 18152. Специфічність зв'язування лектину НРА зі структурними компонентами тканин з виразки. А (до початку лікування) – експонування специфічних рецепторів у ділянці некрозу сітчастого шару дерми, фрагменти розпаду клітин та волокнистих структур. Б (14 днів від початку лікування) – незначне зв'язування лектину з фрагментами колагенових волокон сітчастого шару. А, Б – збільшення x10.

Через 14 днів діагностували слабе зв'язування лектину з фрагментами колагенових волокон сітчастого шару дерми (1-2 бали) (рис. 4.16.Б).

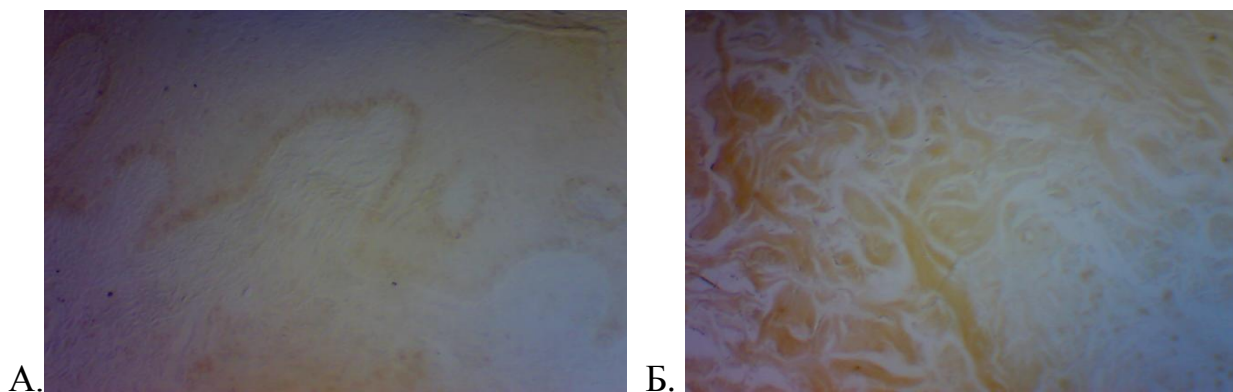


Рис. 4.17 Фрагмент тканин з виразки пацієнта Б2 підгрупи. Пацієнт К.Р.; 1971 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 18152. Специфічність зв'язування лектину НРА зі структурними компонентами тканин з виразки. 28 днів від початку лікування. А – експресія вуглеводних детермінант у гермінативному шарі епідермісу. Б – локальне посилення експресії рецепторів лектину НРА на колагенових волокнах. А, Б – збільшення x10.

Через 28 днів після лікування спостерігалось локальне посилення експресії рецепторів лектину НРА з колагеновими волокнами (2-3 бали проти 1-2 у контрольній підгрупі Б1), що свідчило про часткове відновлення пучків колагенових волокон, оскільки відомо, що вуглеводні детермінанти приймають участь у об'єднанні колагенових фібрил у колагенові волокна.

У меншій мірі через 2 тижні та, особливо яскраво через 28 днів, у тканинах з ран пацієнтів Б2 підгрупи спостерігали наростання експресії вуглеводних детермінант у вигляді NAcDGal в гермінативному шарі епідермісу (2-3 бали) (рис. 4.17.А), локальне посилення рівня експонування специфічних до лектину НРА мембранних глікопротеїнів на колагенових волокнах (2-3 бали) (рис. 4.17.Б), що ми розцінювали як свідчення відновлення пучків колагенових волокон, а також участь галактозовмісних глікопротеїнів у проліферативних процесах.

До початку лікування відмічали також різну міру експресії α L-Fuc – специфічного лектину LАВА у деградованих волокнистих структурах та клітинному детриті (1-3 бали) (рис. 4.18).

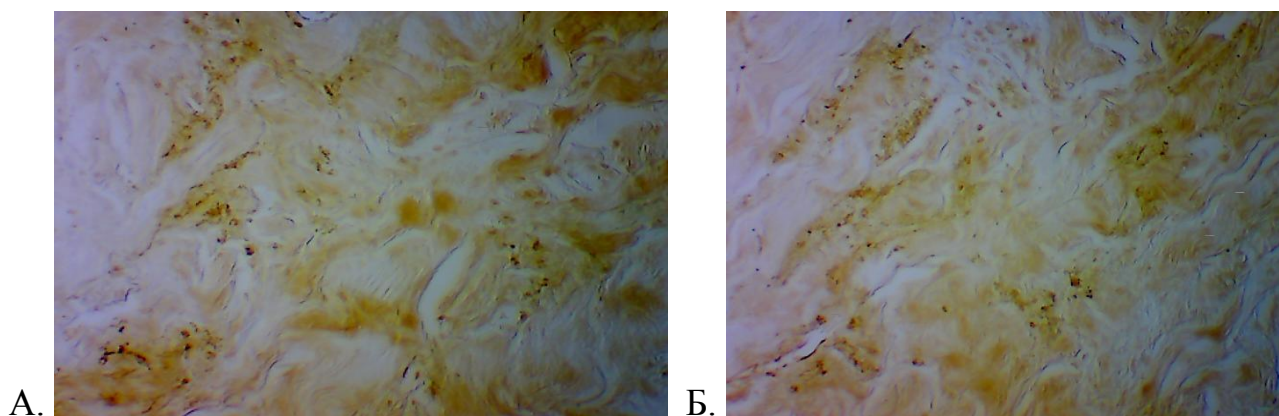


Рис. 4.18 Фрагмент тканин з виразки пацієнтки Б2 підгрупи. Пацієнтка О.О.; 1959 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 9412. До початку лікування. Специфічність зв'язування лектину LАВА зі структурними компонентами тканин з виразки. А,Б – мозаїчність експресії α L-Fuc- специфічного лектину LАВА у деградованих волокнистих структурах та клітинному детриті. А,Б – збільшення x10.

На 14-ий день лікування у пацієнтів Б2 підгрупи спостерігали слабе зв'язування лектину з еластичними волокнами в ділянці часткового відновлення дерми (1 бал). На тлі часткової регенерації дерми відстежені ділянки деградованих пучків колагенових волокон з появою слабо-позитивних LABA-клітин фібробластичного ряду (1-2 бали) (рис. 4.19 А). На 28-ий день зафіксована поява вуглеводних детермінант у організованих пучках колагенових волокон та ростковому шарі епідермісу (2 бали) (рис. 4.19 Б).

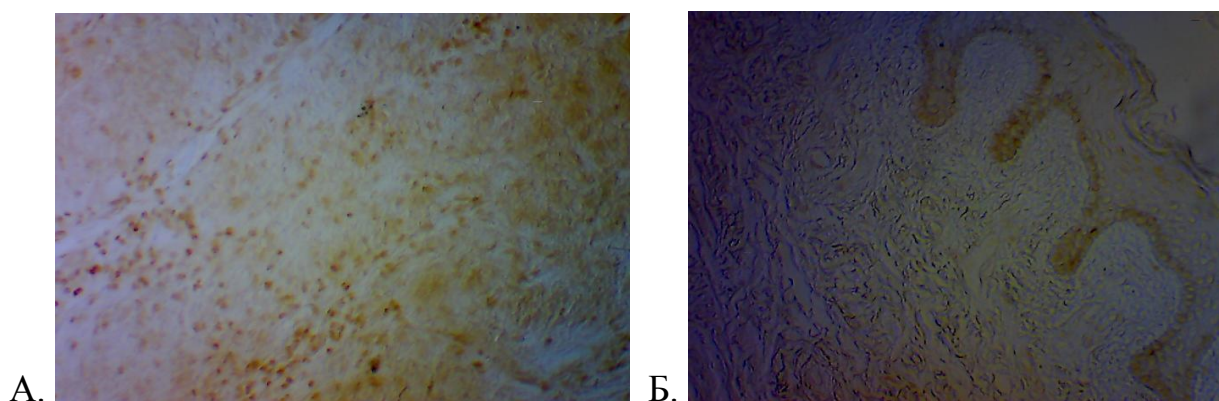


Рис. 4.19 Фрагмент тканин з виразки пацієнтки Б2 підгрупи. Пацієнтка О.О.; 1959 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 9412. А – 14 днів та Б – 28 днів від початку лікування. Специфічність зв'язування лектину LABA зі структурними компонентами тканин з виразки. А – ділянка дерми з появою LABA-позитивних клітинних елементів біля судин; Б – експонування вуглеводних детермінант у ростковому шарі епідермісу. А,Б – збільшення $\times 10$.

До початку лікування характерним було значне експонування рецепторів β DGal до специфічного лектину PNA у деградованих волокнистих структурах глибоких шарів дерми (2 бали) (рис.4.20). Через два тижні лікування у пацієнтів Б2 підгрупи відстежено слабо позитивну реакцію з лектином PNA волосяних фолікулів та деградованих волокнистих структур (1 бал). Відмічені арективні ділянки дерми з лектином PNA (0 балів), в яких зафіксовано велику кількість

клітин фібробластичного ряду (2 бали), серед них значна кількість новоутворених, що у контрольній групі (Б1) мало менший ступінь прояву.

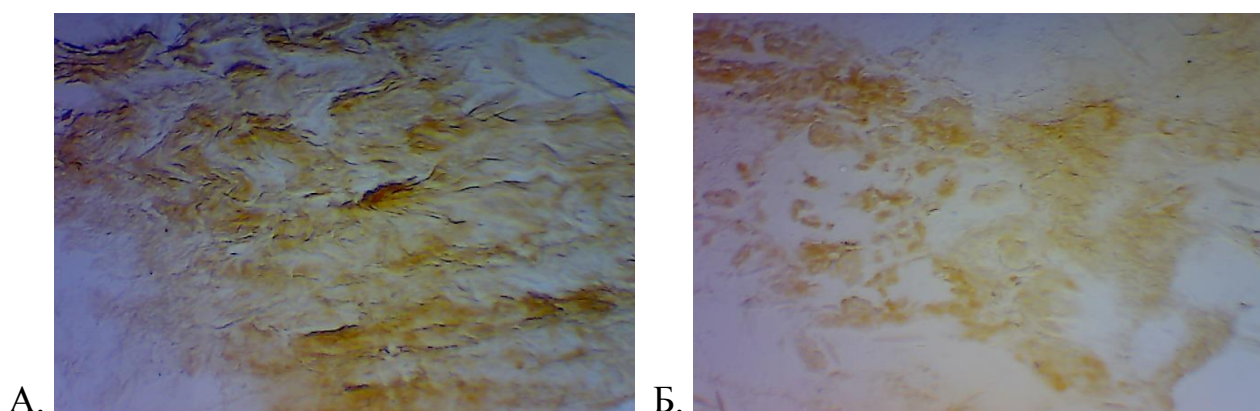


Рис. 4.20 Фрагмент тканин з виразки пацієнта Б2 підгрупи. Пацієнт П.В.; 1957 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 28415. До початку лікування. Специфічність зв'язування лектину PNA зі структурними компонентами тканин з виразки. А,Б – рецептори β DGal-специфічного лектину в деградованих структурах дерми. А,Б – збільшення $\times 10$.

Зафіксовані ареали дерми з слабо позитивними PNA-деградованими волокнистими структурами та волосяними фолікулами (1 бал). Відстежена висока експресія рецепторів лектину PNA у лейкоцитах навколо новоутворених дрібних судин гемокапілярів (2 бали). Через 28 днів після початку лікування зафіксована істотно вища, ніж у групі порівняння, експресія рецепторів β DGal - специфічного лектину PNA у ростковому шарі епідермісу та ядрах окремих епітеліоцитів остистого шару епідермісу, у сосочковому шарі дерми та у ендотеліоцитах судин мікроциркуляторного русла (2-3 бали) (рис. 4.21).

У пацієнтів Б2 підгрупи відстежена висока експресія рецепторів лектину в фібробластах та дещо нижча у ендотелії судин (2 бали). Ймовірно, фібробласти синтезують ростові фактори за участі вуглеводних компонентів, які стимулюють утворення нових судин.

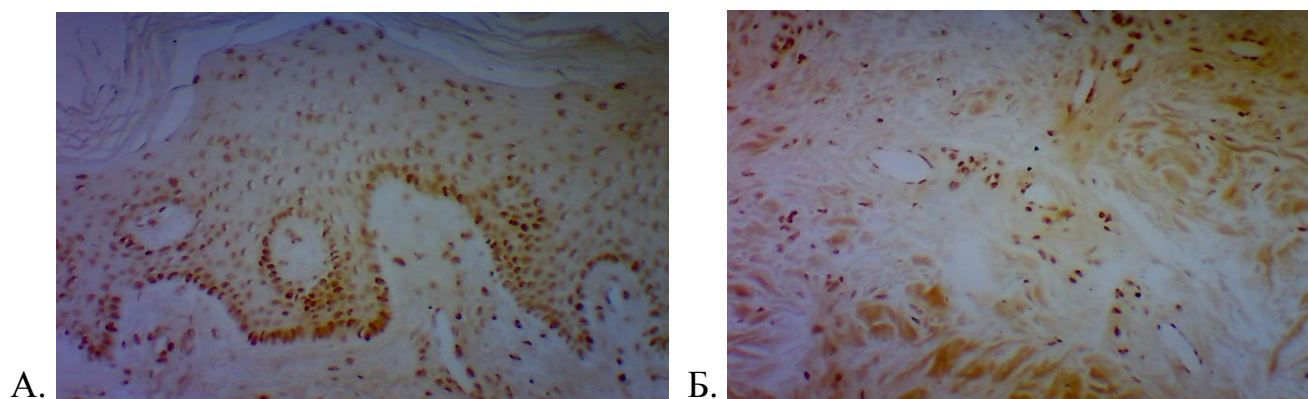


Рис. 4.21 Фрагмент тканин з виразки пацієнта Б2 підгрупи. Пацієнт П.В.; 1957 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 28415. 28 днів від початку лікування. Специфічність зв'язування лектину PNA зі структурними компонентами тканин з виразки. А – ділянки епідермісу і сосочкового шару дерми. Б – висока експресія рецепторів лектину в фібробластах та нижча у ендотелії судин. А, Б – збільшення $\times 10$.

До початку лікування зафіксовано позитивну реакцію зі специфічним лектином SBA у деградованих волокнистих структурах глибоких шарів дерми (1-2 бали). Через 14 днів від початку лікування відзначено високу експресію рецепторів лектину SBA в ділянці некрозу (3 бали), водночас спостерігали ареактивні ділянки дерми з лектином SBA (0 балів) (рис. 4.22).

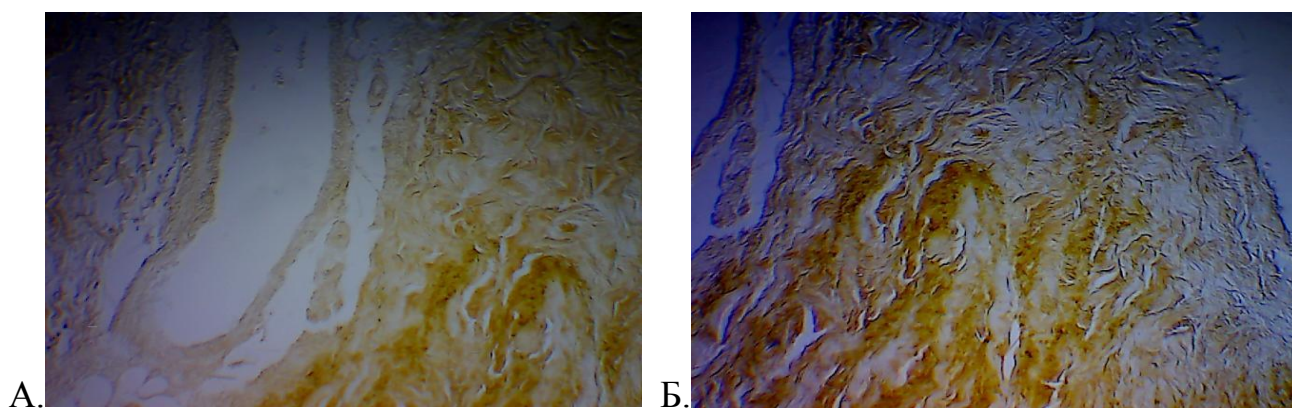


Рис. 4.22 Фрагмент тканин з виразки пацієнта Б2 підгрупи. Пацієнт Р.М.; 1960 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 16258. Специфічність зв'язування лектину SBA зі структурними компонентами тканин з виразки. А – збільшення $\times 10$. Б – збільшення $\times 4$. А – до початку лікування, Б – 14 днів від початку лікування. Б – висока експресія рецепторів лектину SBA в ділянці некрозу.

Схожу з лектинами LABA та PNA на досліджуваних етапах лікування специфічність зв'язування, відмічали і з лектином WGA. До початку лікування відстежено мозаїчність експресії рецепторів NAcDGlc-специфічного лектину WGA на деградованих колагенових волокнах та клітинному детриті (1-2 бали) (рис. 4.23).

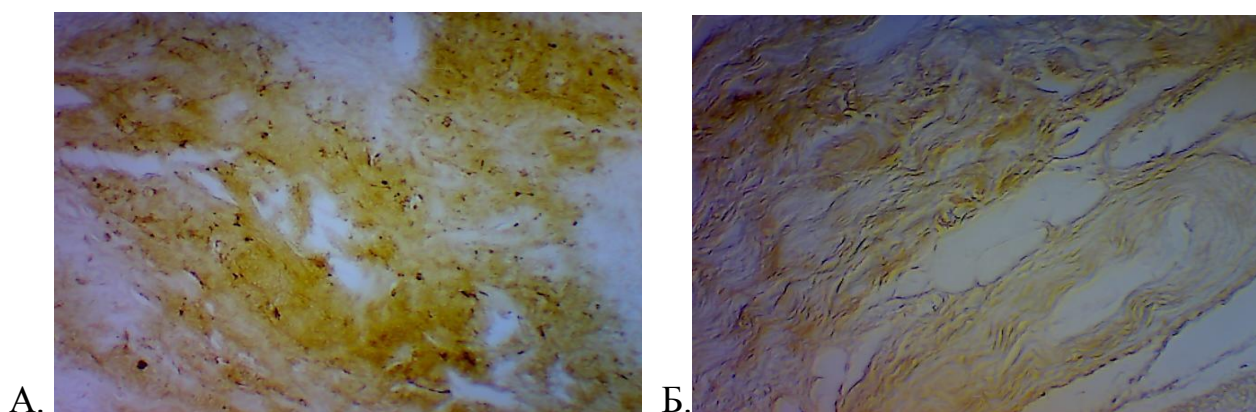


Рис. 4.23 Фрагмент тканин з виразки пацієнта Б2 підгрупи. Пацієнт В.Б.; 1961 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 19453. До початку лікування. Специфічність зв'язування лектину WGA зі структурними компонентами тканин з виразки. А,Б – збільшення $\times 10$. А – експресія рецепторів NAcDGlc-специфічного лектину WGA у деградованих колагенових волокнах. В – ділянка дерми зі слабкою експресією рецепторів лектину WGA у волокнистих структурах сітчастого шару та у зовнішній еластичній мембрані судин мікроциркуляторного русла.

Після проведеного курсу лікування спостерігали появу вуглеводних детермінант у організованих пучках колагенових волокон та ростковому шарі епідермісу (2 бали)(рис. 4.24).

Загалом результати досліджень засвідчують, що в основному участь у процесах регенерації як епідермісу так і дерми приймають вуглеводні детермінанти у вигляді α D-man і β DGal та, у дещо меншій мірі, L-Fuc, NAcDGal, NAcDGlc.

Отримані результати дають також право зробити висновок, що велике значення для з'ясування фундаментальних механізмів перебігу процесів гоєння у структурних компонентах тканин, забраних з виразок пацієнтів групи Б, має

дослідження динаміки змін експонування гліковмісних рецепторів біомембран, зважаючи на їх особливу роль при формуванні адгезивних контактів, диференціації та проліферації у клітинах епідермісу, дерми та їх похідних.

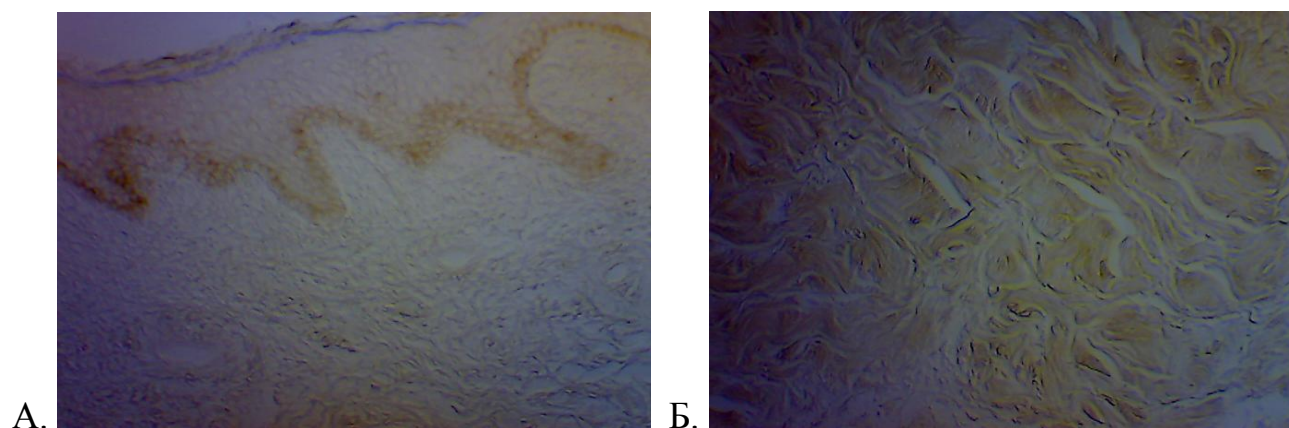


Рис. 4.24 Фрагмент тканин з виразки пацієнта Б2 підгрупи. Пацієнт В.Б.; 1961 р.н.; медична карта стаціонарного хворого № 19453. 28 днів від початку лікування. Специфічність зв'язування лектину WGA зі структурними компонентами тканин з виразки. А,Б – збільшення $\times 10$. А – слабка експресія рецепторів NAcDGlc-специфічного лектину WGA у епітеліоцитах гермінативного шару епідермісу. Компоненти сполучної тканини сосочкового шару дерми ареакивні з лектином WGA. Б – організовані пучки колагенових волокон сітчастого шару дерми.

Отримані нами результати лектиногістохімічних досліджень, що засвідчують підвищення швидкості та ефективності гоєння у основній підгрупі пацієнтів, котрі після реваскуляризації вживали цилостазол, корелюють зі збільшенням у них відносної швидкості загоєння виразок [28, 29, 32, 64].

Підсумовуючи результати лектиногістохімічних досліджень, можна зробити заключення про відносну схожість специфічності зв'язування використаних нами лектинів у динаміці розвитку процесів гоєння у виразках пацієнтів з хронічною ішемією та ранами нижніх кінцівок без та з ЦД, яким виконано реваскуляризацію. До лікування характерною була висока насиченість специфічними рецепторами до лектинів Con A, HPA, SBA лейкоцитарних інфільтратів навколо судин та деградованих волокнистих структур. У динаміці лікування відзначено їх прогресуюче зменшення у основних групах пацієнтів як без, так і з ЦД. При

цьому рецептори лектину НРА у ендотелії стінки судин у пацієнтів з ішемічними виразками підгрупи А2 фіксувались лише на 28-ий день лікування, тоді як у пацієнтів з ЦД (підгрупа Б2) у цей термін у складі ендотелію діагностували ще й рецептори лектину РНА. Зважаючи на результати дослідження, цилостазол варто розглядати, як перспективний засіб для лікування хворих у яких, окрім хронічної ішемії із розвитком деструктивних змін тканин, наявний ЦД II типу.

Висновки до розділу.

1. Аналіз динаміки процесу гоєння за зміною характеристик вуглеводних компонентів глікопротеїнових рецепторів структурних компонентів тканин з ділянки виразки в підгрупах порівняння хворих із хронічною ішемією та ХВНК атеросклеротичного генезу без та з ЦД дає підстави стверджувати, що ініціація регенераторних процесів у обох підгрупах пацієнтів із застосуванням цилостазолу відбувається у більш ранні терміни.
2. Отримані дослідження свідчать про високу чутливість обраної лектиногістохімічної методики та відповідної панелі обраних лектинів для контролю перебігу патологічного процесу та оцінювання активності гоєння.
3. Зважаючи на характер експонування манозо- та галактозовмісних глікопротеїнів біомембран структурних компонентів тканин з виразок пацієнтів підгруп порівняння в динаміці лікування, можна зробити заключення, що покращення процесів гоєння в основних підгрупах хворих (із застосуванням цилостазолу) значною мірою пов'язане з активацією механізмів апоптозу на фоні пригнічення некрозу, що є прогностично сприятливим для розвитку реparatorно-відновних процесів.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [29, 32, 64, 183]:

1. Kobza Ihor, Terletskyi Ivan. Cilostazol for treatment of patients with diabetic leg ulcers. Proceedings of the 1st Annual Conference Technology transfer: innovative solutions in medicine . 26 October 2017. Tallinn, Estonia. 2017; 29-31. *(Здобувачу*

належить визначення напрямків та планування дослідження, опрацювання та узагальнення отриманих даних, написання статті).

2. Кобза П, Терлецький ІР, Верхола МР, Савченко АА, Ященко АМ. Результати лікування пацієнтів з трофічними виразками ніг. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3):11-4. *(Здобувачу належить визначення напрямків та планування дослідження, опрацювання та узагальнення отриманих даних, написання статті).*

3. Терлецький І Р. Вплив цилостазолу на перебіг репаративних процесів у пацієнтів із діабетичними трофічними виразками нижніх кінцівок. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2017;4(80):78-83.

4. Кобза П, Орел ЮГ, Терлецький ІР, Верхола МР, Ященко АМ, Савченко АА, Вихтюк ТІ. Оцінка інтенсивності репаративних процесів у ішемічних виразках з використанням лектиногістохімічних досліджень. Клінічна хірургія. 2017;11(2):27-30. *(Здобувачу належить визначення напрямків та планування дослідження, опрацювання та узагальнення отриманих даних, написання статті).*

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ЦИЛОСТАЗОЛУ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ВИРАЗКАМИ НИЖНІХ КІНЦІВОК АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ГЕНЕЗУ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ

Відомо, що постійна наявність виразки, окрім погіршення клінічних показників, також впливає на психо-емоційний стан пацієнта, кожен четвертий хворий страждає синдромом тривоги та депресією [253]. Загалом погіршується якість життя (ЯЖ) людини. За останні декілька десятиріч із розвитком комп'ютерних та інформаційних технологій стало можливим проводити вірогідну оцінку ЯЖ. ЯЖ набуває все більшого значення у світовій медичній практиці як показник загального стану пацієнта, ефективності лікувальних та реабілітаційних заходів, що проводяться, а також використовується як прогностичний критерій одужання, важливий фармакоекономічний критерій створення і випробування нових медичних технологій. При цьому слід враховувати, що ЯЖ відображає стабільні відчуття пацієнта, які залежать від його інформованості, а тому значною мірою є суб'єктивними. Кількісна оцінка ступеня змін відповідних параметрів стала можливою із впровадженням у медичну практику ряду спеціальних опитувальників, основною метою яких є вивчення показників ЯЖ. Одним із найпопулярніших при проведенні медичних, соціально-економічних досліджень є опитувальник Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36) [253]. SF-36 складається з 36 запитань, згрупованих у вісім шкал, з яких формують два параметри: фізичний та психологічний компоненти здоров'я. 1. Фізичний компонент здоров'я – складові шкали: фізичне функціонування (активність) (ФФ), що визначає міру, в якій фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень; рольове функціонування, яке обумовлене фізичним станом (РФ); інтенсивність болю (що оцінює вплив болю на здатність займатися повсякденною діяльністю) (ІБ); загальний стан здоров'я (що визначає оцінку здоров'я та

перспектив його лікування самим хворим) (ЗСЗ). 2. Психологічний компонент здоров'я – складові шкали: психічне здоров'я (характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій) (ПЗ); рольове функціонування, яке обумовлене емоційним станом (ЕС); соціальне функціонування, що визначається мірою, в якій фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування) (СФ); життєва активність (відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленим) життєва активність (ЖА). Показники кожної шкали складені таким чином, що чим вище значення показника (від 0 до 100, де 100 означає повне здоров'я), тим краща оцінка за вибраною шкалою.

У пошуках ефективної терапії ХІНК, переміжної кульгавості досліджувалось багато препаратів, проте практично жоден не продемонстрував значних переваг для пацієнтів із ішемією кінцівок. У даний час цилостазол – єдиний препарат, затверджений FDA, що рекомендований клінічними практичними рекомендаціями для лікування симптомів, зумовлених захворюваннями периферичних артерій. Існують повідомлення, що цилостазол сприяє загоєнню ран за наявності артеріальної недостатності, представлено його успішне використання для лікування ішемічних виразок, що може сприяти загоєнню та зменшити частоту втрати кінцівки [177, 212, 224]. Загалом продемонстровано його високу ефективність як щодо розширення дієздатності, так і стосовно покращення рівня якості життя [99, 124, 218]. Проте, при аналізі інформації в медичних джерелах щодо ефективності цилостазолу відзначається неоднозначність, що підтверджує необхідність подальших досліджень ефективності та потенціалу препарату.

У даному розділі представлено результати дослідження, в ході якого оцінювали ефективність застосування препарату цилостазол у 152 пацієнтів із ХВНК атеросклеротичного генезу А та Б груп на основі опитувальника оцінки ЯЖ SF-36. Опитування проводилось до реваскуляризації та через 4 тижні після її проведення. Порівняльні результати статистичної обробки відповідей пацієнтів контрольних та основних підгруп на запитання опитувальника SF-36 представлені

у таблицях 5.1-5.2. Наведені у таблицях середні показники ЯЖ, статистично розраховані з використанням параметричних методів описової статистики (вибіркове середнє, середньостатистичне відхилення – $M \pm m$; із застосуванням програмного пакету Microsoft Office Excel 2011). Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням t-критерію Стюдента. Отримані результати переконливо свідчать, що наявність хронічних виразок відображається низькими показниками фізичного та психологічного компонентів здоров'я (за максимальних значень 100 %)(табл. 5.1-5.2, рис. 5.1-5.4.).

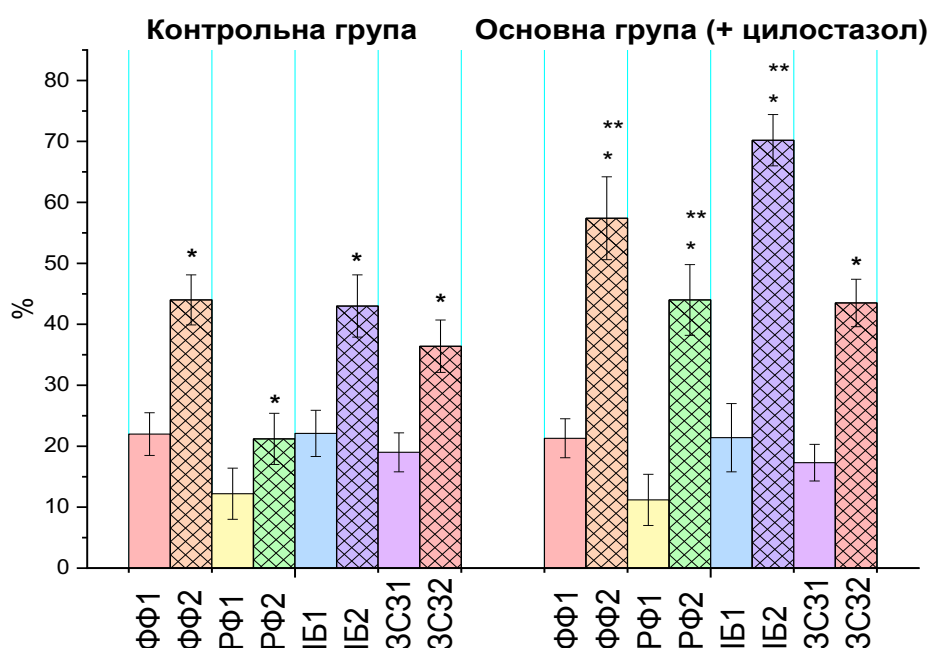


Рис. 5.1 Зміни показників фізичного компоненту здоров'я у пацієнтів групи А в процесі лікування (ФФ1 – до, ФФ2 – після лікування; РФ1 – до, РФ2 – після лікування; ІБ1 – до, ІБ2 – після лікування; ЗСЗ1 – до, ЗСЗ2 – після лікування).

Примітка. * – вірогідність відносно вихідного рівня ($p < 0,05$);

** – вірогідність відносно контрольної групи ($p < 0,05$)

Провівши аналіз результатів опитування до і після лікування, можна зробити висновок, що істотнішу різницю між підгрупами порівняння відмічено у пацієнтів із ішемічними виразками групи А. При цьому, насамперед слід відзначити, що у обох підгрупах порівняння, як у першій, контрольній (без включення у комплексне лікування цилостазолу), так і в другій (із застосуванням

цилостазолу) після лікування зафіксовано вірогідне покращення аналізованих показників, хоча вони не досягають максимальних значень (табл. 5.1, рис. 5.1-5.2.).

Таблиця 5.1

**Оцінка якості життя пацієнтів групи А із застосуванням
опитувальника «SF-36 Health Status Survey» (у %)(M±m)**

Показники	Контрольна підгрупа (A1) n=37		Основна підгрупа (+ цилостазол) (A2) n=38	
	До лікування	Після 4 тижнів лікування	До лікування	Після 4 тижнів лікування
Якість життя: SF-36				
Фізична активність функціонування (ФФ)	22,0±3,5	44,0±4,1*	21,3±3,2	57,4±6,8* ^Δ
Роль фізичних проблем (РФ)	12,2±4,2	21,2±4,2*	11,2±4,2	44,0±5,8* ^Δ
Інтенсивність болю (ІБ)	22,1±3,8	43,0±5,1*	21,4±5,6	70,2±4,2* ^Δ
Загальне здоров'я (ЗСЗ)	19,0±3,2	36,4±4,3*	17,3±3,0	43,5±3,9*
Життєва активність (життєздатність) (ЖА)	17,0±4,1	43,2±6,4*	16,3±3,6	53,2±6,1*
Соціальна активність (СФ)	25,2±4,5	49,0±6,0*	23,8±3,4	63,4±5,7* ^Δ
Роль емоційних проблем (ЕС)	13,4±2,7	31,2±5,4*	12,2±2,4	54,4±8,1* ^Δ
Психічне здоров'я (ПЗ)	22,0±4,6	38,4±5,6*	20,8±3,7	51,0±4,9* ^Δ

Примітки:

1. * – вірогідність відносно вихідного рівня (p<0,05);
2. ^Δ – вірогідність відносно контрольної групи (p<0,05).

Проте у другій підгрупі (А2) відсоток таких змін був істотно вищим. Це виявлялось, насамперед, зменшенням інтенсивності болю, покращенням фізичної активності та психо-емоційного стану. Відповідно, якщо у контрольній підгрупі показник ФФ зростав практично вдвічі, то у основній групі збільшувався у 2,6 раза стосовно аналогічних значень до опитування. Внаслідок лікування вірогідно покращувався показник РФ, що оцінює роль фізичних проблем, в 1,7 та 3,9 раза; відчуття болю – в 1,9 та 3,3 раза відповідно щодо вихідного рівня. Збільшувався показник ЗСЗ – в 1,9 та 2,5 раза відповідно. Після лікування зростало відчуття себе повним сил і енергії, що маніфестувалось показником ЖА – в 2,5 та 3,3 раза у контрольній та основній підгрупах відповідно (рис. 5.2).

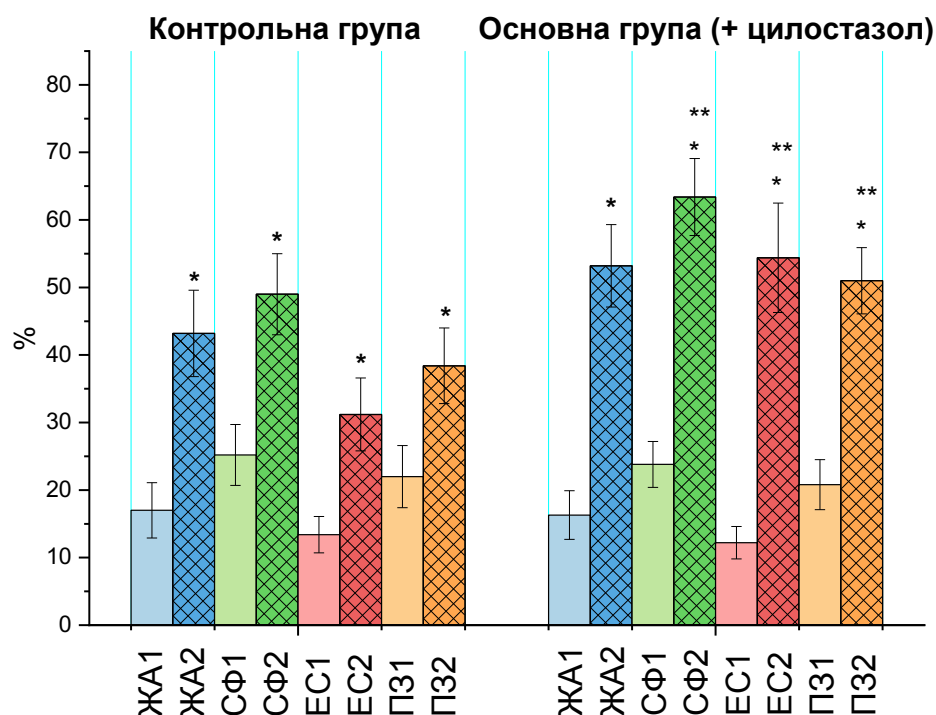


Рис. 5.2 Зміни показників психологічного компоненту здоров'я у пацієнтів групи А в процесі лікування (ЖА1 – до, ЖА2 – після лікування; СФ1 – до, СФ2 – після лікування; ЕС1 – до, ЕС2 – після лікування; ПЗ1 – до, ПЗ2 – після лікування).

Примітка. * – вірогідність відносно вихідного рівня ($p < 0,05$);

** – вірогідність відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

Покращення психо-емоційного стану проявлялось зростанням значень показника, що оцінює соціальну активність – в 1,9 та 2,7 раза в першій та другій підгрупах відповідно. Зменшувався вклад емоційних проблем – в 2,4 раза у контрольній та у 4,5 раза в основній підгрупі; в 1,74 та 2,5 раза відповідно покращувався показник психічного здоров'я.

У пацієнтів групи Б, аналогічно, як і у пацієнтів з ішемічними виразками групи А, до лікування відстежено низькі значення показників життєвої, фізичної та соціальної активності (табл. 5.2, рис. 5.3-5.4). Істотно нижчі фізіологічних параметрів (100 %) ФФ, ЗСЗ та ПЗ (рис. 5.3-5.4).

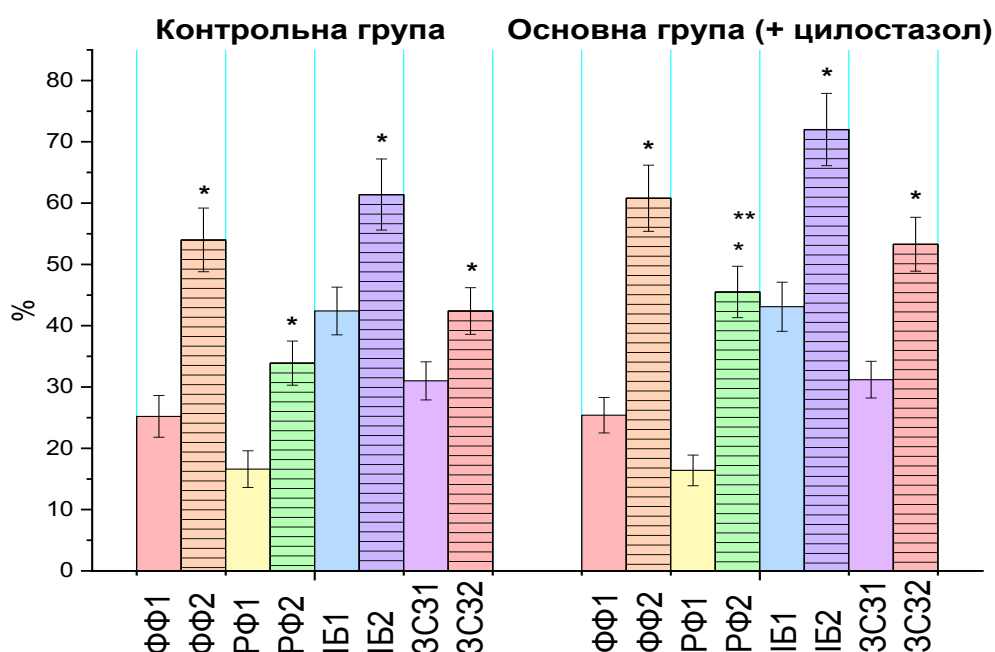


Рис. 5.3 Зміни показників фізичного компоненту здоров'я у пацієнтів групи Б в процесі лікування (ФФ1 – до, ФФ2 – після лікування; РФ1 – до, РФ2 – після лікування; ІБ1 – до, ІБ2 – після лікування; ЗСЗ1 – до, ЗСЗ2 – після лікування).

Примітка. * – вірогідність відносно вихідного рівня ($p < 0,05$);

** – вірогідність відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

Судячи з відповідної шкали, істотно обмежує фізичну та соціальну активність пацієнтів відчуття болю. У даній категорії хворих різко виражена роль

емоційних проблем, що істотно впливає на здійснення повсякденної діяльності, включаючи збільшення затрат часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості тощо, а також визначає низький рівень фізичної, життєвої та соціальної активності (табл. 5.2, рис. 5.4).

Таблиця 5.2

**Оцінка якості життя пацієнтів групи Б із застосуванням опитувальника
«SF-36 Health Status Survey» (у %) ($M \pm m$)**

Показники	Контрольна підгрупа (Б1) п=38		Основна підгрупа (+ цилостазол) (Б2) п=39	
	До лікування	Після 4 тижнів лікування	До лікування	Після 4 тижнів лікування
Якість життя: SF-36				
Фізична активність функціонування (ФФ)	25,2±3,4	54,0±5,2*	25,4±2,9	60,8±5,4*
Роль фізичних проблем (РФ)	16,6±3,0	33,9±3,6*	16,4±2,5	45,5±4,2* ^Δ
Інтенсивність болю (ІБ)	42,4±3,9	61,4±5,8*	43,1±4,0	72,0±5,9*
Загальне здоров'я (ЗСЗ)	31,0±3,1	42,4±3,8*	31,2±3,0	53,3±4,4*
Життєва активність (життєздатність) (ЖА)	18,1±2,0	31,8±3,2*	18,0±2,2	42,9±4,1* ^Δ
Соціальна активність (СФ)	12,0±1,8	37,1±3,6*	12,1±1,7	43,9±4,2*
Роль емоційних проблем (ЕС)	11,1±2,2	40,2±4,1*	11,2±2,1	52,8±4,9* ^Δ
Психічне здоров'я (ПЗ)	21,4±2,0	43,0±3,9*	21,6±2,9	55,0±4,8* ^Δ

Примітки:

1. * – вірогідність відносно вихідного рівня ($p < 0,05$);
2. ^Δ – вірогідність відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

Проведене лікування істотно покращувало практично всі оцінювані параметри. Значні, вірогідного характеру, відмінності виявлено між підгрупами порівняння хворих групи Б, що проявлялось зменшенням ролі фізичних проблем, покращенням життєздатності та психо-емоційного стану при меншому ступеню прояву цих відмінностей у підгрупі без застосування цилостазолу (табл. 5.2.).

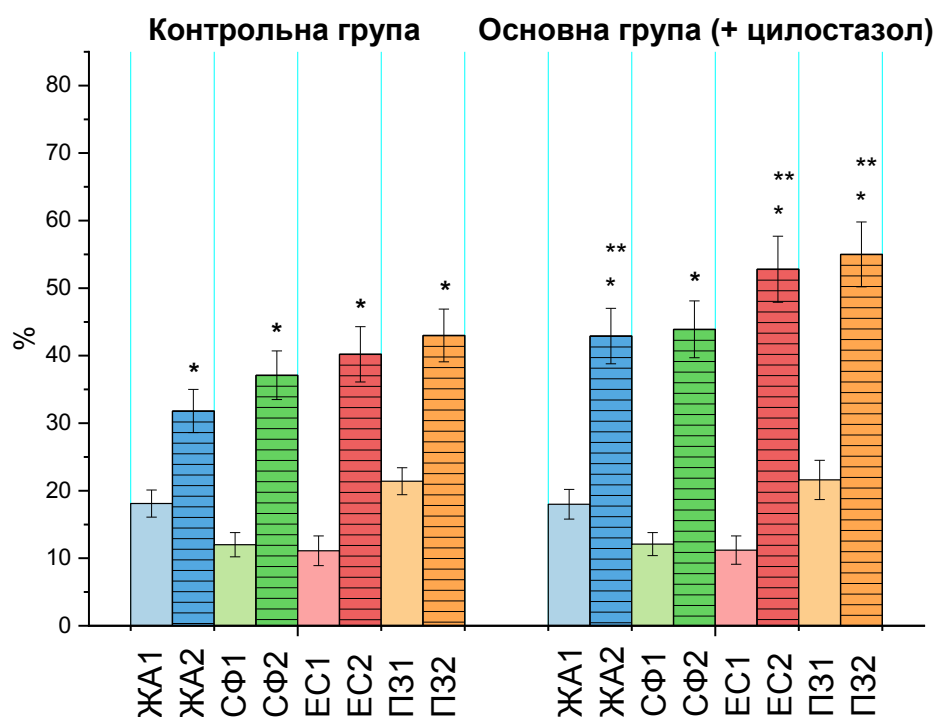


Рис. 5.4 – Зміни показників психологічного компоненту здоров'я у пацієнтів групи Б в процесі лікування (ЖА1 – до, ЖА2 – після лікування; СФ1 – до, СФ2 – після лікування; ЕС1 – до, ЕС2 – після лікування; ПЗ1 – до, ПЗ2 – після лікування).

Примітка. * – вірогідність відносно вихідного рівня ($p < 0,05$);

** – вірогідність відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

Зокрема, що стосується ролі фізичних проблем у групі із застосуванням цилостазолу, то цей показник покращується відносно вихідного рівня у 2, 8 раза проти 2,0 раза в підгрупі порівняння. Показник життєздатності внаслідок лікування з включенням цилостазолу збільшується в 2,3 раза проти 1,8 у контрольній підгрупі. Істотно покращується відносно вихідного рівня і показник,

що оцінює роль емоційних проблем у здійсненні повсякденної діяльності, відповідно в 4,7 раза проти 3,6 у підгрупі без застосування цилостазолу. Покращується значення параметра, що оцінює стан психічного здоров'я, відповідно зростає в 2,6 раза проти 2,0 у групі порівняння.

Узагальнюючи, можна зробити заключення, що доповнення традиційної схеми лікування пацієнтів із хронічною ішемією IV ст., ішемічними виразками ніг, яким виконано відкриту реваскуляризацію, застосуванням цилостазолу забезпечує покращення показників фізичного та психологічного компонентів оцінки якості життя пацієнтів.

У пацієнтів з ішемічними виразками групи А це вірогідно виявлялось відносно всіх шкал і якщо порівнювати їх з вихідним рівнем (до лікування), і якщо співставляти їх з контрольною підгрупою (стандартна схема лікування). Найбільшою мірою у основній групі (із застосуванням цилостазолу) після лікування покращувалися відносно групи порівняння показники, що оцінювали роль фізичних проблем – в 2,3 раза, вплив відчуття болю на повсякденну діяльність – в 1,7 раза. Високо вірогідно (майже в 1,9 раза) щодо контрольної підгрупи зменшувався вклад емоційних проблем, істотно вищими були показники соціальної активності та психічного здоров'я, оцінка пацієнтами загального стану свого здоров'я і перспектив лікування.

Ефективнішим відносно контрольної підгрупи виявилось застосування цилостазолу і в групі Б. Це засвідчує вірогідне зростання всіх показників фізичного та психологічного компонентів оцінки ЯЖ пацієнтів. Насамперед, це параметри, що характеризують ФФ, зокрема, в якій мірі фізична активність пацієнта обмежується станом його здоров'я, а також роль фізичних проблем (РФ), яке обумовлене фізичним станом, зокрема, якою мірою повсякденна діяльність обмежена фізичним станом пацієнта.

Найближчим до значень норми після лікування у пацієнтів основної підгрупи був показник, що оцінює якою мірою інтенсивність болю (ІБ) впливає на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу вдома і поза домом. Він варіював у межах 68-76 % і був суттєво вищим, як відносно вихідного

рівня, так і проти підгрупи порівняння. Прогностично сприятливою була і динаміка змін показників рольового функціонування, що обумовлене емоційним станом (ЕС), та ПЗ, який характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій. Вищі значення цих показників після лікування щодо групи порівняння свідчать про кращий психоемоційний стан цієї категорії хворих, зумовлений вищою ефективністю лікування.

Загальний профіль змін показників фізичного та психологічного компонентів оцінки ЯЖ пацієнтів, що засвідчує ефективність застосування цилостазолу для лікування хворих із ішемічними виразками, яким виконано відкриту реваскуляризацію, корелює з підвищенням відносної швидкості загоєння виразок у пацієнтів основних підгруп, а також результатами лектиногістохімічних досліджень, що засвідчують підвищення ефективності гоєння ранових поверхонь, представленими у попередніх розділах [28, 29, 32].

Висновки до розділу.

1. Доповнення традиційної схеми лікування застосуванням цилостазолу в пацієнтів з хронічною ішемією та виразками нижніх кінцівок, яким виконано відкриту реваскуляризацію, забезпечує вірогідне покращення показників фізичного та психологічного компонентів оцінки якості життя пацієнтів.
2. Застосовування цилостазолу для лікування пацієнтів із хронічними виразками нижніх кінцівок без та з цукровим діабетом після проведеної реваскуляризації є доцільним, оскільки його вживання супроводжувалось покращенням показників якості життя.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [28, 29, 183]:

1. Кобза ІІ, Терлецький ІР, Верхола МР, Савченко АА, Вихтюк ТІ Лікування пацієнтів з хронічними виразками нижніх кінцівок. Клінічна флебологія. 2016;9(1):43-7. *(Здобувачу належить визначення напрямків та планування дослідження, опрацювання та узагальнення отриманих даних, написання статті).*

2. Кобза П, Терлецький ІР, Верхола МР, Савченко АА, Ященко АМ. Результати лікування пацієнтів з трофічними виразками ніг. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3):11-4. *(Здобувачу належить визначення напрямків та планування дослідження, опрацювання та узагальнення отриманих даних, написання статті).*

3. Kobza Ihor, Terletskyi Ivan Cilostazol for treatment of patients with diabetic leg ulcers. Proceedings of the 1st Annual Conference Technology transfer: innovative solutions in medicine . 26 October 2017. Tallinn, Estonia. 2017; 29-31. *(Здобувачу належить визначення напрямків та планування дослідження, опрацювання та узагальнення отриманих даних, написання статті).*

РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ ВАКУУМ-АСИСТОВАНОЇ ТЕРАПІЇ НА РІВЕНЬ БАКТЕРІЙНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ВИРАЗОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДІАБЕТИЧНІ ВИРАЗКИ НИЖНІХ КІНЦІВОК ІЗ ПРОЯВАМИ ІНФЕКЦІЇ

На сьогоднішній день немає проведених рандомізованих клінічних досліджень, результати яких достовірно відображали би зміни БНВ при використанні ВАТ у пацієнтів з діабетичними виразками стопи, залежно від тяжкості інфекції. З огляду на це, очевидно є потреба проведення цілеспрямованих коректних досліджень, з метою з'ясування детальних механізмів та обґрунтування адекватних схем застосування терапії негативним тиском у пацієнтів з хронічними діабетичними виразками та проявами інфекції.

6.1 Застосування вакуум-асистованої терапії в пацієнтів із хронічними трофічними діабетичними виразками з проявами інфекції

Загалом проаналізовані результати обстеження та лікування 65 пацієнтів із ЦД II типу, у яких були наявні хронічні виразки стопи із проявами інфекції різного ступеня тяжкості, при лікуванні яких застосовувалась ВАТ. У основному етапі дослідження прийняли участь 60 хворих. Оцінка стану пацієнтів згідно класифікації PEDIS відповідала – $P_{1-2}ED_{1-2}I_{2-4}S_{1-2}$ (табл. 6.1) [197, 198].

Приклади хронічних виразок пацієнтів з ЦД без та з проявами інфекції представлені на рис. 6.1-6.3.

У всіх хворих досліджуваних груп діагностовано ЦД II типу. Тривалість від виявлення ЦД становила від 3 до 11 років. Розподіл за ступенем тяжкості ЦД серед пацієнтів був наступним: легкої форми ЦД не було, середня форма тяжкості була верифікована у 41 (68,3 %), тяжка – у 19 хворих (31,7 %).

Таблиця 6.1

Класифікація PEDIS classification of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)

Показники	Ступінь	Симптоми
Перфузія (P)	P1	Немає симптомів ураження периферичних артерій
	P2	Є симптоми ураження периферичних артерій, проте немає ознак критичної ішемії
	P3	Критична ішемія
Площа/розмір (S)	E	Площа у см ²
Глибина ураження тканин (D)	D1	Поверхнева виразка, що не поширюється на тканини глибші, ніж дерма
	D2	Глибока виразка, що поширюється до тканин, глибших за дерму (фасції, м'язи, сухожилля)
	D3	Ураження всіх шарів тканин (включно з суглобом, кісткою)
Інфекція (I)	I1	Немає системних чи локальних проявів інфекції
	I2	≥2 клінічних ознак запалення (гнійні виділення, почервоніння, біль, локальна гіпертермія, набряк); целюліт або почервоніння до 2 см навколо рани, поширення інфекції лише на шкіру та підшкірну клітковину; немає системних проявів інфекції
	I3	Інфекція без системних проявів, але з целюлітом >2 см навколо рани + наявність ознак запалення; або поширення процесу глибше фасції, ураження м'язів, сухожиль, суглобів, кісток, гангрена
	I4	Інфекція з системними проявами (гіпертермія чи гіпотермія, озноб, тахікардія, гіпотензія, тахіпное, енцефалопатія, лейкоцитоз чи лейкопенія, ацидоз, гіперглікемія, азотемія)
Чутливість (S)	S1	Немає значної втрати чутливості
	S2	Нейропатія із суттєвою втратою чутливості до тактильного та вібраційного впливу



Рис. 6.1 Фотографічне зображення хронічної виразки нижньої кінцівки без ознак інфекції пацієнтки А.С., 1957 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 9181



Рис. 6.2 Фотографічне зображення хронічної виразки нижньої кінцівки пацієнта Л.М., 1963 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 5341. Хронічна виразка з ознаками легкої інфекції (помірні почервоніння та набряк, поширення інфекції лише на шкіру та підшкірну клітковину; немає системних проявів інфекції)

Для контролю тяжкості та динаміки ЦД важливий показник глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) [257]. Показник залежить від середнього

вмісту глюкози в плазмі крові впродовж попередніх трьох місяців і вказує на тяжкість порушення вуглеводного обміну в організмі. У пацієнтів із досліджуваних груп перед початком лікування рівень HbA1c в середньому перевищував норму на 33,8 %, при одночасному підвищенні рівня глюкози на 58,5%.



Рис. 6.3 Фотографічне зображення хронічної виразки нижньої кінцівки пацієнтки С.Т., 1963 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 12347.
Хронічна виразка з ознаками тяжкої інфекції (глибоке поширення процесу + системні прояви)

Оскільки інфекційне ураження кістково-суглобового апарату було критерієм виключення з дослідження, пацієнти ретельно обстежувались з приводу остеомієліту. Згідно статистичних даних 20-66 % пацієнтів з ЦД та ранами стопи мають гнійне ураження кісткової тканини, навіть якщо візуально таких ознак немає [94, 105, 106]. Перебіг захворювання, прогноз та лікувальна тактика пацієнтів із остеомієлітом значно відрізняються від таких у хворих без остеомієліту. При підозрі на інфекцію кістки виконували probe-to-bone test. При позитивному тесті для підтвердження чи заперечення остеомієліту виконували рентгенографію стопи, при потребі – МРТ стопи. При підтвердженні остеомієліту пацієнтів не включали в дослідження. У всіх пацієнтів було проведено визначення

стану васкуляризації нижніх кінцівок. Визначали наявність пульсу на магістральних судинах нижніх кінцівок, кісточно-плечовий індекс, при потребі виконували ультразвукове дуплексне сканування судин нижніх кінцівок. При виявленні ознак істотного порушення кровопостачання, показів до реваскуляризації пацієнти в дослідження не включались.

Терміни від появи деструктивних змін тканин нижніх кінцівок до моменту включення в дослідження становили від 3 місяців до 3 років, у середньому 7 місяців. З'ясовано, що більшість хронічних виразок містять бактеріальні біоплівки, які важко піддаються лікуванню, якщо їх періодично не видаляти механічно, оскільки вони можуть повернутися до свого початкового стану протягом 48-72 годин після проведення дебрідменту [5, 148, 151, 302]. Достовірно не визначено, чи зменшує ВАТ БНВ, особливо, якщо диференціювати виразки за етіологією. Тому ми виконували адекватний дебрідмент до застосування ВАТ та між змінами пов'язки, щоб механічно видалити тканини, які сприяють зростанню бактерійного забруднення виразок.

Пацієнти отримували лікування за наступною схемою:

- антибактерійна терапія (пацієнти II та III груп): піперацилін/тазобактам 4/0,5г 3р./добу парентерально + лінезолід 600 мг двічі на добу per os;
- дезагрегантна терапія: ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель per os;
- антикоагулянтна профілактика (пацієнти II та III груп): еноксипарин (згідно наказу МОЗ № 329 від 15.06.2007 р.);
- знеболюючі: парацетамол per os та парентерально, декскетопрофен парентерально;
- інсулінотерапія;
- препарати для корекції супутньої патології;
- всім пацієнтам було виконано дебрідмент ран гострим шляхом;
- ВАТ.

ВАТ вже стала традиційним доповненням комплексу лікувальних заходів у пацієнтів з ЦД та хронічними виразками з проявами інфекції. Ефективність ВАТ при лікуванні хворих на ХВНК описана в результатах значної кількості досліджень [168, 214, 226, 227]. Клінічними ефектами терапії виразок негативним тиском вважаються: видалення надмірного раневого ексудату, підтримання вологого середовища рани, зниження бактерійного навантаження, зниження інтерстиціального набряку в рані паралельно з посиленням місцевого кровообігу, стимуляція ангіогенезу, покращення перфузії тканин, лімфодренажу, деформація тканин та країв ранової поверхні, що призводить до зменшення її розмірів незалежно від проліферації, зменшує площу для наступної дермопластики [142, 150, 233]. Проте неоднозначним залишається твердження про здатність ВАТ знижувати БНВ. Дане питання потребує поглибленого вивчення для з'ясування, як змінюється кількісний і якісний склад флори та яким чином це відображається на клінічних результатах [149, 195, 307].

З метою з'ясування та обґрунтування оптимальних режимів застосування методу, тривалості експозиції вакуум-асистованої пов'язки, інтервалів між замінами пов'язок був досліджений та проаналізований вплив ВАТ на БНВ пацієнтів з ЦД та хронічними виразками стоп із проявами інфекції різного ступеня тяжкості. Для цього проведено комплекс мікробіологічних досліджень із залученням 60 пацієнтів. З них – I група (підгрупи – IA та IB – по 10 хворих) – 20 хворих з ЦД, у яких були хронічні поверхневі (шкіра, підшкірна клітковина) виразки стопи з проявами легкої інфекції, що не отримували АБТ. До II та III груп було включено 40 пацієнтів (по 20 хворих у групі) з хронічними виразками та проявами тяжкої інфекції, які отримували АБТ. У пацієнтів III групи (IIIA та IIIB підгрупи) ВАТ була доповнена інстиляцією антисептика. Групи були співставні за статеві-віковими параметрами.

Окрім позитивних ефектів терапії виразок негативним тиском, в деяких випадках можна спостерігати небажані ефекти після застосування методу. Попри те, що клінічні прояви не були об'єктивним критерієм дослідження, доцільно зазначити, що у деяких пацієнтів підгрупи IA при знятті вакуумної пов'язки

відмічались прояви, яких не було до її встановлення, або ж вони були значно менш вираженими: у 2 із 10 – гіперемія тканин навколо виразки, а у 4 хворих – неприємний запах з ділянки накладання пов'язки. У пацієнтів підгрупи ІВ, у яких пов'язка не змінювалась чотири доби, гіперемію було відмічено у 3 хворих, у 2 – помірно виражена мацерація шкіри навколо виразки, а неприємний запах відмічено у 6 з 10 пацієнтів. У хворих підгруп ПА та ІВ, які мали прояви тяжкої інфекції, але отримували АБТ, вищезгадані негативні клінічні прояви відмічено в меншій кількості пацієнтів. У 1 з 10 хворих підгрупи ПА при знятті вакуумної пов'язки відмічено поширення гіперемії тканин навколо виразки, а у 1 пацієнта – неприємний запах з ділянки рани. У хворих підгрупи ІВ, після чотирьох діб експозиції вакуумної пов'язки, поширення гіперемії було відмічено в 2, а неприємний запах – у 3 із 10 пацієнтів. У хворих, при лікуванні яких ВАТ була доповнена інстиляцією антисептика (підгрупи ІІА та ІІВ), неприємний запах із рани відмічено у 1 пацієнта ІІВ групи, у нього ж стала більш вираженою гіперемія навколо виразки. У 1 з 10 хворих підгрупи ІІА після 3 діб ВАТ відмічено поширення гіперемії.

Дані спостереження варто сприймати, як свідчення того, що ВАТ варто розглядати лише, як частину комплексної схеми лікування і метод не може бути монотерапією діабетичних виразок з проявами інфекції та не може замінити застосування АБТ, що відповідає і даним літератури. Обов'язковою до виконання рекомендацією із високим рівнем доказовості при лікуванні пацієнтів з діабетичними виразками стоп та проявами інфекцій є застосування антибактерійних препаратів (ефективність яких підтверджено в опублікованих рандомізованих дослідженнях, з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта) [10, 13, 19, 20, 22, 43, 68, 71, 132, 199, 213]. Серед препаратів, які широко застосовуються та рекомендовані для застосування у вищезгаданих пацієнтів: пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, нітроїмідазоли (у поєднанні з іншими антибіотиками), лінкозаміди, оксозолідони, глікопептиди, фторхінолони. Однією з дієвих схем лікування пацієнтів, у яких передбачається інфікування діабетичних виразок внутрішньогоспітальною флорою та у яких

наявні прояви середньої та тяжкої інфекції, є поєднане застосування піперациліну та лінезоліду [116, 199, 213, 220, 244, 275]. Варто зазначити, що при аналізі якісного складу флори з виразок пацієнтів досліджуваних груп нами виявлено значну кількість штамів мікроорганізмів, які можна трактувати, як представників внутрішньогоспітальної флори. Дані штами мали високі рівні резистентності до більшості з вище рекомендованих антибактерійних препаратів. Тому на нашу думку, при лікуванні пацієнтів із діабетичними виразками стопи та проявами інфекції, особливо тяжкої із системними симптомами, доцільно застосовувати деескалаційний принцип АБТ, який забезпечував би ефективний вплив на внутрішньогоспітальну флору.

Терапія ран негативним тиском за час свого існування завоювала значну кількість прихильників серед медичного персоналу. Це ймовірно пов'язано, насамперед, із ефективністю методу та пришвидшенням отримання бажаного ефекту лікування, появою якісних грануляцій, «оптимістичний» вигляд виразки після зняття пов'язки (рис. 6.4), швидка підготовка ранової поверхні до пластичного заміщення дефекту. Якщо є можливість вибору між традиційними рановими покриттями та вакуум-асистованою пов'язкою, медики частіше будуть схилитись на користь застосування терапії ран негативним тиском. Також прихильність медиків до методу може бути пов'язана з очевидними гігієнічними перевагами ВАТ. Позитивними ефектами герметичного закриття виразки є запобігання виділенню неприємного запаху, просочуванню виділень через пов'язку, забрудненню одягу та постільної білизни пацієнта. Прозора пов'язка дозволяє проводити постійне клінічне спостереження за станом навколишніх тканин. Як наслідок – переваги для медичних працівників та установ, зменшення навантаження на медичних сестер, молодший медичний персонал, зменшення кількості необхідних перев'язувальних матеріалів, оскільки зміни пов'язок необхідні лише кожні дві-три доби. Також ВАТ сприяє ранній мобілізації пацієнта та вкорочує тривалість стаціонарного лікування [41, 42, 195, 200, 201].



Рис. 6.4 Фотографічне зображення хронічної виразки нижньої кінцівки пацієнта Б.М., 1953 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 10151, після зняття вакуум-асистованої пов'язки

Цікавим та важливим є сприйняття методу пацієнтами. Тому під час дослідження серед хворих було проведено додаткове опитування. Запитання та варіанти відповідей мали наступний вигляд:

Якщо ефективність методів лікування виразок однакова, якому виду локального лікування виразок Ви б надали перевагу:		
Вакуум-асистована терапія	Традиційні пов'язки	Немає різниці

Результати опитування серед 60 пацієнтів були наступними: ВАТ обрали 25 пацієнтів, традиційні засоби обрали 27, 8 хворих не відмітили відмінностей для себе при лікуванні різними методами. Ймовірно, відношення пацієнтів до ВАТ відрізняється від ставлення до методу медичних працівників.

Отже, застосування ВАТ, терміни між замінами пов'язки повинні бути аргументовані, насамперед, об'єктивними критеріями, які б свідчили про переваги методу для пацієнтів та дозволяли б розраховувати на покращення результатів лікування. Окрім того позитивне сприйняття методу хворими може покращити застосування малогабаритних вакуумних pomp, які значно менше обмежують

сфери життєдіяльності пацієнта і полегшують лікування виразок негативним тиском, особливо у амбулаторних умовах (рис. 6.5) [299].



Рис. 6.5 Портативна система для ВАТ із допоміжними девайсами для застосування в амбулаторних умовах

За наявності адекватного технічного оснащення застосування ВАТ, доповненої інстиляцією розчину, є технічно простим процесом (рис. 6.6).

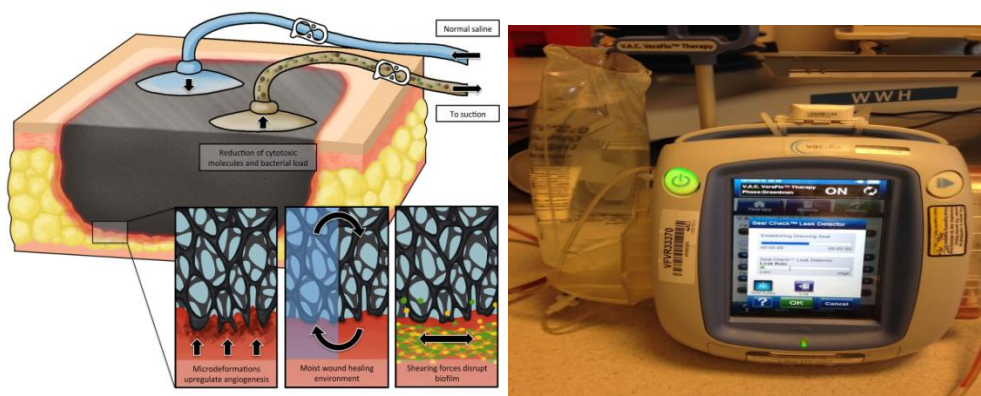


Рис. 6.6 Система для ВАТ доповненої інстиляцією

Доповнення методу інстиляцією розчинів не повинно створювати додаткових незручностей для пацієнтів та не потребує тривалої додаткової підготовки медичного персоналу. Метод може застосовуватись і у модифікаціях, як у нашому дослідженні [65], проте варто відмітити, що в такому випадку процес, на нашу думку, є досить трудомістким і затратним відносно часу та організації відлагодженого його функціонування.

Висновок. Нагромаджено достатньо даних літератури та власних спостережень, що підтверджують доцільність застосування ВАТ у пацієнтів із хронічними діабетичними виразками. Проте, висока ймовірність того, що у певних клінічних ситуаціях ВАТ може сприяти підвищенню рівня БНВ і, як наслідок, мати негативний вплив на активність репаративних процесів. Тому важливо зрозуміти, як раціонально повинен застосовуватись метод у конкретних клінічних ситуаціях, чи можливо без АБТ досягнути адекватного контролю над рівнем БНВ при легкій інфекції, чи зменшує БНВ доповнення ВАТ інстиляцією розчинів.

6.2 Видовий склад мікроорганізмів хронічних діабетичних виразок нижніх кінцівок

Гоєння виразок є надзвичайно складним процесом, особливості перебігу, терміни якого залежать від послідовної взаємодії між багатьма взаємообумовленими механізмами. При цьому не до кінця з'ясовані патогенетичні основи формування хронічних виразок. Дані літератури засвідчують, що серед найважливіших патогенних чинників, які перешкоджають загоєнню та часто є причиною ускладнень у пацієнтів з діабетичними виразками, є інфекція [106, 139, 277, 302]. Однак визначення поняття «інфекції рани» та її ускладнень часто є проблемним для діагностики, і в багатьох випадках клініцисти вагаються в доцільності призначення АБТ [54, 55, 58, 59, 213, 220, 244, 272]. Результати досліджень Edmonds et al. свідчать, що застосування АБТ під час лікування хронічних діабетичних виразок у пацієнтів без системних проявів інфекції знижує тривалість госпіталізації та частоту ампутацій, а значне БНВ уповільнює загоєння рани [132].

Вплив БНВ на швидкість загоєння діабетичних виразок недостатньо вивчений, проте зважаючи, як стрімко розвиваються прояви інфекції в пацієнтів із ЦД і до яких наслідків це призводить, необхідно вживати всіх заходів щодо запобігання зростання рівня БНВ у даної когорти пацієнтів, адже встановлено, що пацієнти з ЦД мають значно вищий ризик розвитку інфекційних ускладнень, ніж

пацієнти, у яких немає ЦД [94, 108, 245]. Результати інфекційних ускладнень серед осіб, які страждають від синдрому діабетичної стопи, сягають трагічних масштабів. Наприклад, у 14-24 % таких пацієнтів з часом буде проведена ампутація, а ускладнення, пов'язані з наявністю виразок стопи, є причиною 20-25% від усієї тривалості госпіталізації хворих на ЦД [121, 245]. Значне БНВ може призвести до погіршення її стану, остеомієліту і, зрештою, до ампутації [94]. Інфекція рани є причиною ампутацій нижніх кінцівок у осіб з ЦД у майже 90 % випадків [106, 108, 129, 189, 222, 223].

Результатами дослідження, у якому було проведено визначення БНВ кількісним мікробіологічним методом, встановлено, що бактерійне навантаження корелює зі швидкістю загоєння діабетичних виразок, відповідно зростання рівня БНВ негативно впливає на процес загоєння [302]. Відомо, що за наявності інфекції виразки відбувається активна продукція протеаз, що спричиняє локальну деструкцію тканин та, ймовірно, і є одним з основних чинників, які зумовлюють негативний вплив інфекції на загоєння виразок [281]. Отож значне бактерійне навантаження та інфекція виразки є серйозною перепорою для досягнення позитивного результату лікування хворих з ЦД та хронічними виразками ніг. Хоча бактерії є нормальною складовою шкірної флори, а, відповідно, і ранової поверхні, рівень бактерійного навантаження 10^5 КУО/г визнаний, як критична межа між колонізацією та клінічно важливою інфекцією, яка може перешкоджати загоєнню виразки [107].

За відсутності системних клінічних ознак інфекції, кількість організмів у виразці або бактерійне навантаження вважається інформативним показником стану ранової інфекції [130]. Проте, незважаючи на прогрес медицини, рутинна ідентифікація та діагностика БНВ, інфекції виразки, як і раніше, залишається актуальною проблемою. Золотим стандартом дослідження БНВ є кількісне визначення бактерій у життєздатній тканині з виразки. Уражена, проте життєздатна тканина, розглядається, як найбільш прийнятний матеріал для визначення БНВ, оскільки тканинні культури відображають організми, що інвазують у рану, а не ті, що забруднюють її поверхню [275]. Однак біопсія

ранової тканини недоцільна для звичайних діагностичних застосувань, оскільки вона є інвазивною, дорогою та і у певних випадках важкодоступною, враховуючи спеціалізоване обладнання та навички, необхідні для отримання та обробки зразків тканин. Як альтернативний метод забору матеріалу для мікробіологічного дослідження, варто розглядати мазки з ран, забір яких виконується за методикою Levine або Z-технікою, яка проте визнана менш достовірною [193, 250]. Але навіть рутинне виконання забору та мікробіологічного дослідження матеріалу з мазків є проблематичним у всіх пацієнтів. Тому надзвичайно важливим є розробка лікувальної тактики, використання стратегій та засобів, що достовірно запобігають зростанню рівня БНВ.

Метою даного фрагменту роботи було дослідження якісного спектру мікроорганізмів, що колонізують трофічні діабетичні виразки нижніх кінцівок та визначення спектру чутливості виділених штамів до антибактерійних препаратів.

У результаті мікробіологічного дослідження ран 65 пацієнтів із діабетичними виразками нами виділено 113 штамів мікроорганізмів (рис. 6.7).

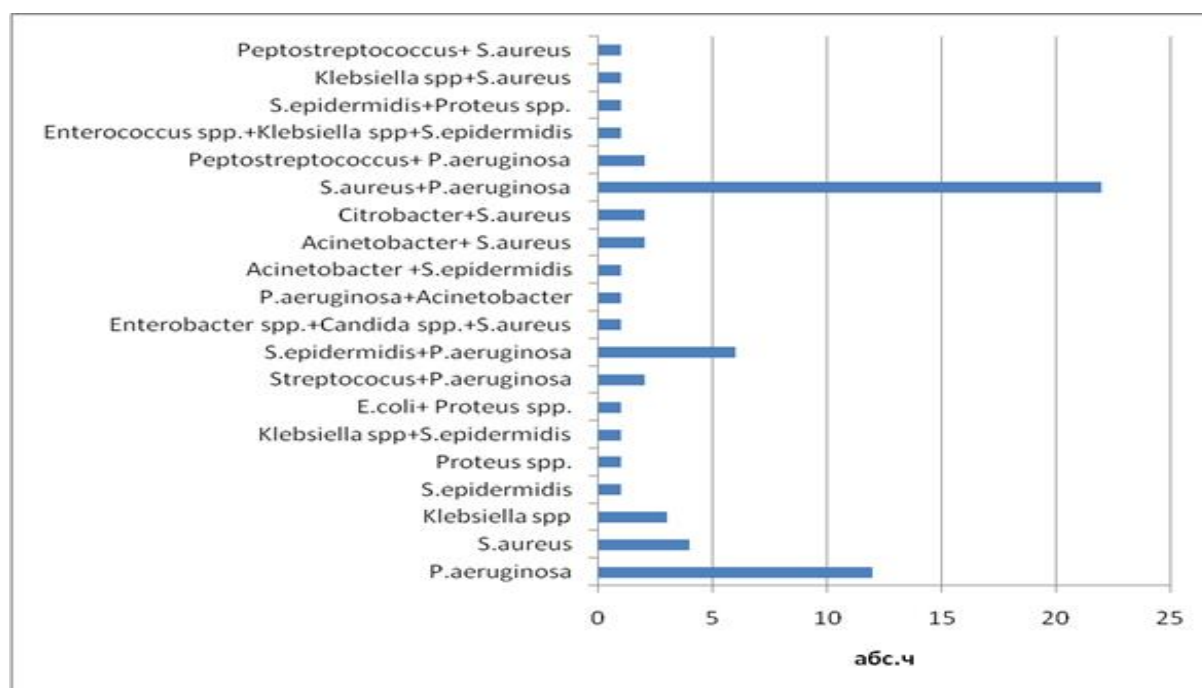


Рис. 6.7 Видовий спектр мікроорганізмів у хронічних діабетичних виразках

Серед усіх видів найчастіше було виявлено *P. aeruginosa*, а саме у 45 пацієнтів, що сягає $69,23\% \pm 5,72\%$, у монокультури – в 12 випадках, що становить $18,46\% \pm 4,81\%$ (рис. 6.8). Другим за частотою поширення серед мікроорганізмів виявлено *S. aureus*, виділений у 33 хворих, що становить $50,77\% \pm 6,20\%$, а у монокультури лише 4 штами ($6,15\% \pm 2,98\%$). У 10 пацієнтів встановлено наявність *S. epidermidis*, який виділений у $15,38\% \pm 4,47\%$ випадків, а у монокультури виявлений лише в одному випадку ($1,54\% \pm 1,53\%$). У монокультури в 3 випадках вдалося виявити *Klebsiella pneumoniae*, що становить $4,62\% \pm 2,60\%$, та в одному випадку *Proteus vulgaris* ($1,54\% \pm 1,53\%$) (рис. 6.8).

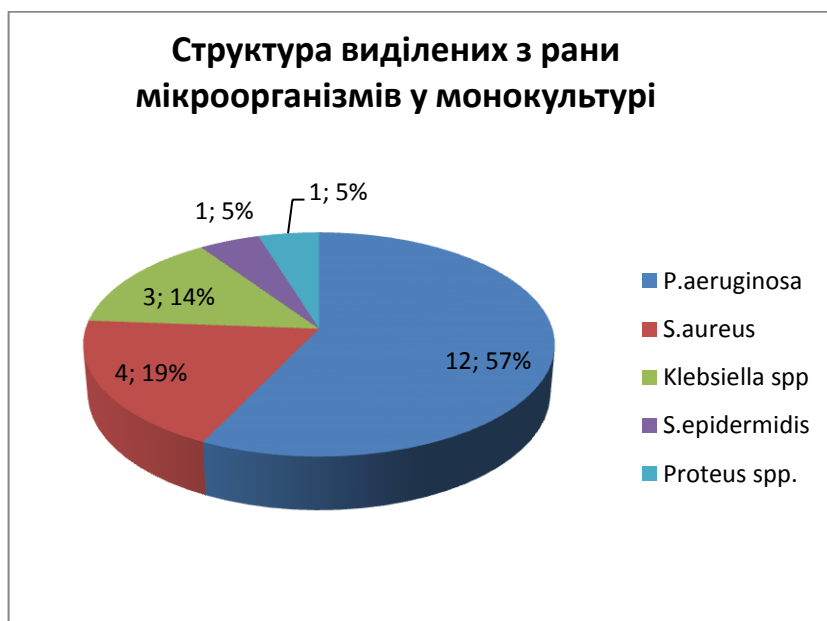


Рис 6.8 Структура виділених у монокультури мікроорганізмів із хронічних діабетичних виразок пацієнтів

Інші мікроорганізми виділено лише в асоціаціях (рис. 6.9). Найчастіше зустрічається асоціація *S. aureus* і *P. aeruginosa* – в 22 випадках, що становить $33,85\% \pm 5,87\%$. Значно рідше *S. epidermidis* і *P. aeruginosa* – у 6 випадках $9,23\% \pm 3,59\%$. Поодинокі асоціації виявлено серед таких мікроорганізмів, як *Streptococcus* і *P.aeruginosa* (3,08 %); *Acinetobacter spp.* і *S. aureus* (3,08 %); *Klebsiella spp.* і *S. epidermidis* (1,54 %); *E. coli* і *Proteus spp.* (1,54 %); *P. aeruginosa* і

Acinetobacter spp. (1,54 %); *Acinetobacter* spp. і *S. epidermidis* (1,54 %); *Citrobacter* spp. і *S. aureus* (3,08 %); *Peptostreptococcus* spp. і *P. aeruginosa* (3,08 %); *S. epidermidis* і *Proteus* spp. (1,54 %); *Klebsiella* spp. і *S. aureus* (1,54 %); *Peptostreptococcus* spp. і *S. aureus* (1,54 %); *Enterobacter* spp., *Candida albicans* і *S. aureus* (1,54 %); *Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae* та *S. epidermidis* (1,54 %).



Рис. 6.9 Структура асоціацій мікроорганізмів, виділених із хронічних діабетичних виразок пацієнтів

Перевага пседомонад у виразці пов'язана, передусім, з наявністю потужних факторів патогенності та витіснення мікроорганізмів, що в нормі колонізують рани. Серед факторів патогенності можна виділи кілька основних. *P. aeruginosa* є типовим позаклітинним збудником. Поверхневі мікрроворсинки забезпечують адгезію бактерій до епітелію. Адгезійний фрагмент ліпополісахариду (ЛПС) діє як сигнал через рецептори, що мають пошкодження, і складається з трьох частин: ліпід А (також відомий як ендотоксин, що взаємодіє з рецептором клітини-хазяїна

для ініціювання запальної реакції); олігосахарид (взаємодіє з CFTR на епітеліальних клітинах, що спричиняє імунну резистентність до збудника); бічні ланцюги О-антигену (відповідальні за стійкість до нормальної сироватки людини, миючих засобів та деяких антибіотиків). Збудник синтезує сильний екзотоксин А, який спричиняє пряме пошкодження тканин, набряк та некроз; активує позаклітинні протеази і лужну протеазу, що пригнічують синтез еластину. Серед активних патогенних факторів також система секреції типу III, яка дозволяє безпосередньо керувати функцією клітини хазяїна шляхом ін'єкції вірулентних білків безпосередньо в клітину; лейкоцидин, який руйнує нейтрофіли [83, 139, 267, 290].

При хронічних інфекціях *P. aeruginosa* властиве формування біоплівки, яка захищає бактерії від факторів імунного захисту організму та антибіотиків. Відбувається зондування кворуму, що є стимулюючим механізмом для автоіндукції, активації транскрипції ряду генів, що сприяє комунікації між клітинами, а також продукції мукополісахариду або слизової форми зі зміненим ліпополісахаридом та ліпідом А, які перешкоджають ідентифікації мікроорганізму імунною системою [151]. Для отримання дефіцитних поживних речовин під час інфікування *P. aeruginosa* утворює сидерофори, піочелін, піовердін та піоціанін, що хелатують залізо, для підтримки бактеріальних метаболічних процесів та контролю експресії інших факторів вірулентності, таких як екзотоксин А, ендопротеаза та піовердин; гемолізینی, такі як фосфоліпаза С і лецитинази, які гідролізують фосфоліпіди мембрани-хазяїна для вивільнення фосфату в доступній формі [151]. Всі ці механізми є в основі локального запалення та деструкції тканин, сприяючи отриманню *P. aeruginosa* необхідних поживних речовин [95].

Антимікробна резистентність *P. aeruginosa* розвивається внаслідок формування біоплівок, що захищають бактерії від звичних концентрацій антибактерійних засобів. Вроджена резистентність до антибіотиків розвивається через вибірккову проникність зовнішньої мембрани, а також, чисельні багатопрепаратні опорно-відбійні помпи і легке отримання

антибіотикорезистентних генів від інших бактерій шляхом трансформації, кон'югації та трансдукції [95].

Антибіотикочутливість визначали залежно від виду мікроорганізмів, враховуючи їх природну стійкість до деяких антибіотиків. Найактивнішим препаратом відносно *P. aeruginosa* визначено колістин – 86,67 % чутливих ізолятів (рис. 6.10). Це пов'язано із обмеженим застосуванням антибіотиків резерву. Високу чутливість виявлено до гентаміцину – 73,30 %, піперациліну з тазобактамом – 71,11 %, ципрофлоксацину – 66,67 %. Незважаючи на високі показники чутливості, нами виявлено не менше 20 % ізолятів, які володіють слабкою чутливістю до перелічених препаратів, що неодмінно потрібно враховувати при їх застосуванні. Дещо меншу чутливість встановлено до цефтазидиму та цефепіму, 57,78 % і 56,0 %, відповідно. Серед них із слабкою чутливістю 15,56 %-24,44 % ізолятів. Найменш активними виявилися такі препарати, як тобраміцин, цефоперазон, меропенем та іміпенем (35,56%-26,67%) (рис. 6.10).

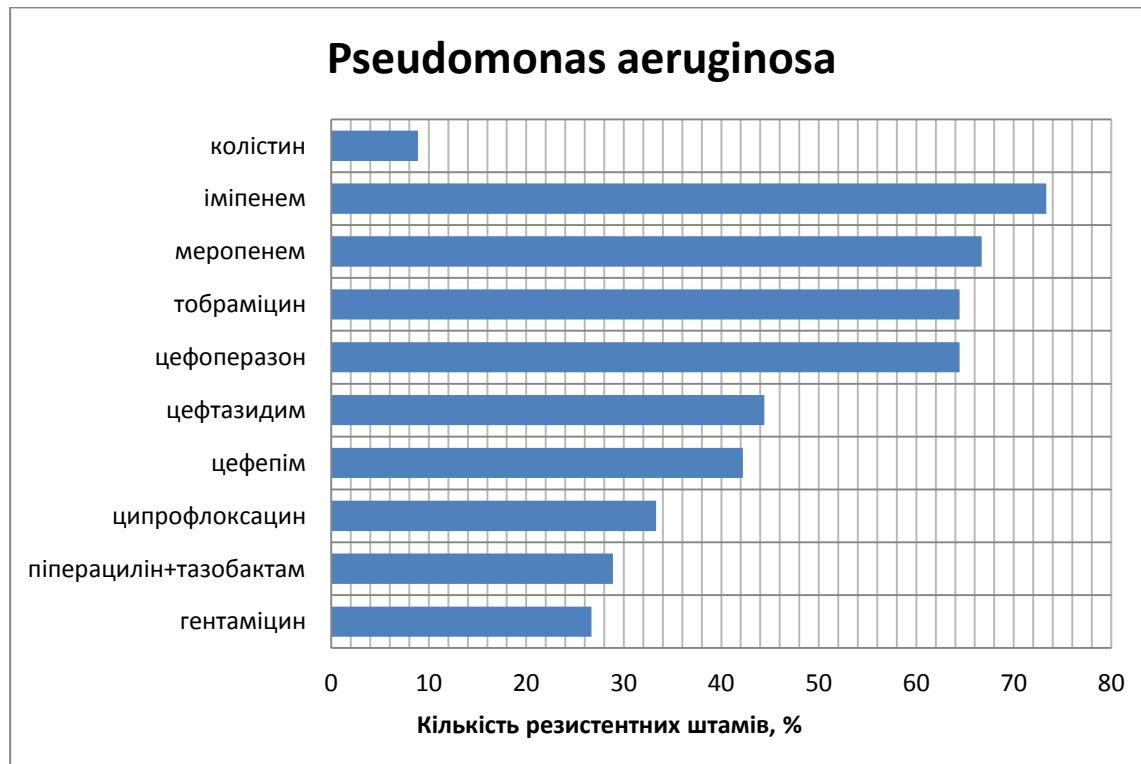


Рис. 6.10 Рівень резистентності, виділених із діабетичних виразок штамів *Pseudomonas aeruginosa*, до дії антибактерійних препаратів

Досліджуючи чутливість ізолятів *P. aeruginosa* до 10 антибіотиків, було виявлено тільки 12 штамів з однаковою резистентністю, що становить 25,7 %. Ці штами були резистентними до усіх досліджуваних антибіотиків, окрім колістину. Можна зробити висновок, що ці 12 штамів є внутрішньолікарняною інфекцією нашої клініки, але без генетичного дослідження цей висновок підтвердити неможливо.

Наступним, за частотою виявлення мікроорганізмом, був *S. aureus*. Найвища кількість резистентних штамів спостерігалася до гентаміцину (48,48%), антибіотиків цефалоспоринового ряду (цефалексин, цефотаксим, цефуроксим) (39,39-36,36%), фторхінолонів (ципрофлоксацин, левофлоксацин) (21,21-18,18%) (рис. 6.11).

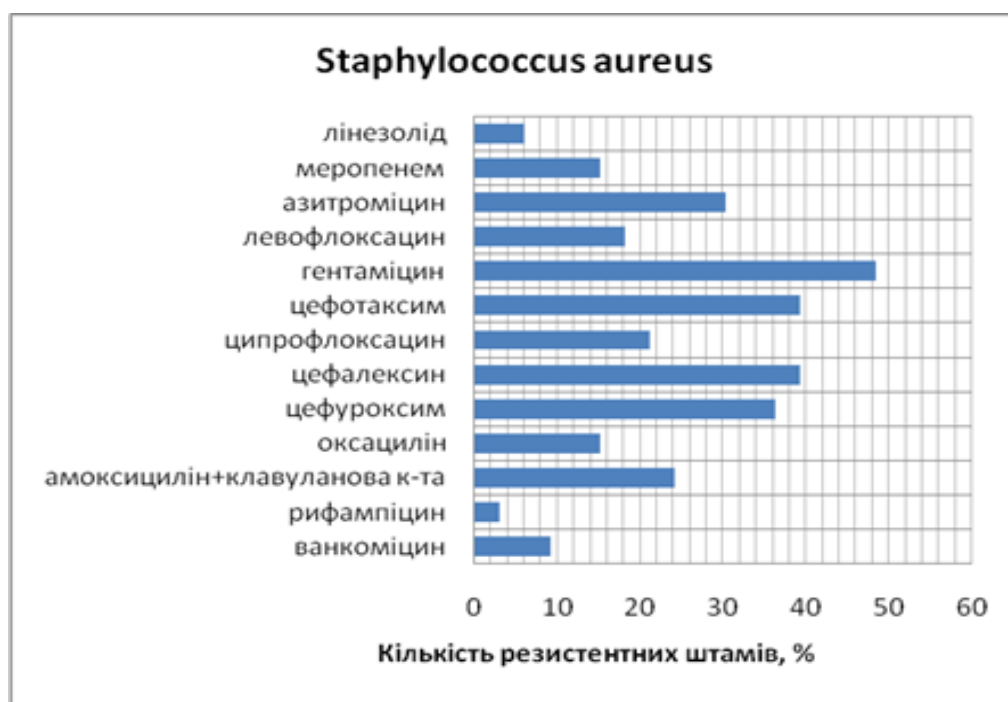


Рис. 6.11 Рівень резистентності, виділених із діабетичних виразок штамів *Staphylococcus aureus*, до дії антибактерійних препаратів

Варто відзначити велику кількість MRSA (метицилінрезистентних) – 5 штамів (15,15 %) та VRSA (ванкоміцинрезистентних) – 3 штами (9,09 %). Усі MRSA володіють резистентністю до цефалоспоринів. За даними чутливості до антибіотиків нами припущено наявність 3 штамів (9,09 %) HAMRSA (госпітальні

штами метицилінрезистентних стафілококів). Найвища чутливість виявлена до рифампіцину (96,96 %), лінезоліду (93,93 %), ванкоміцину (90,91 %) (рис. 6.11).

Серед інших мікроорганізмів насторожує однакова антибіотикорезистентність *Klebsiella pneumoniae* у 50 % до усіх тестованих антибіотиків, окрім колістину, та слабка чутливість до меропенему (рис. 6.12). Це може свідчити про внутрішньогоспітальний штам. Щодо інших штамів *Klebsiella pneumoniae*, то вони були високочутливі до піперациліну з тазобактамом, цефепіму, слабчутливі до тобраміцину, іміпенему та меропенему. Гентаміцин виявився дієвим щодо 33,33 % штамів, цефуроксим і цефтазидим до – 16,67 %. До амоксициліну були резистентні усі виділені штами (рис. 6.12).

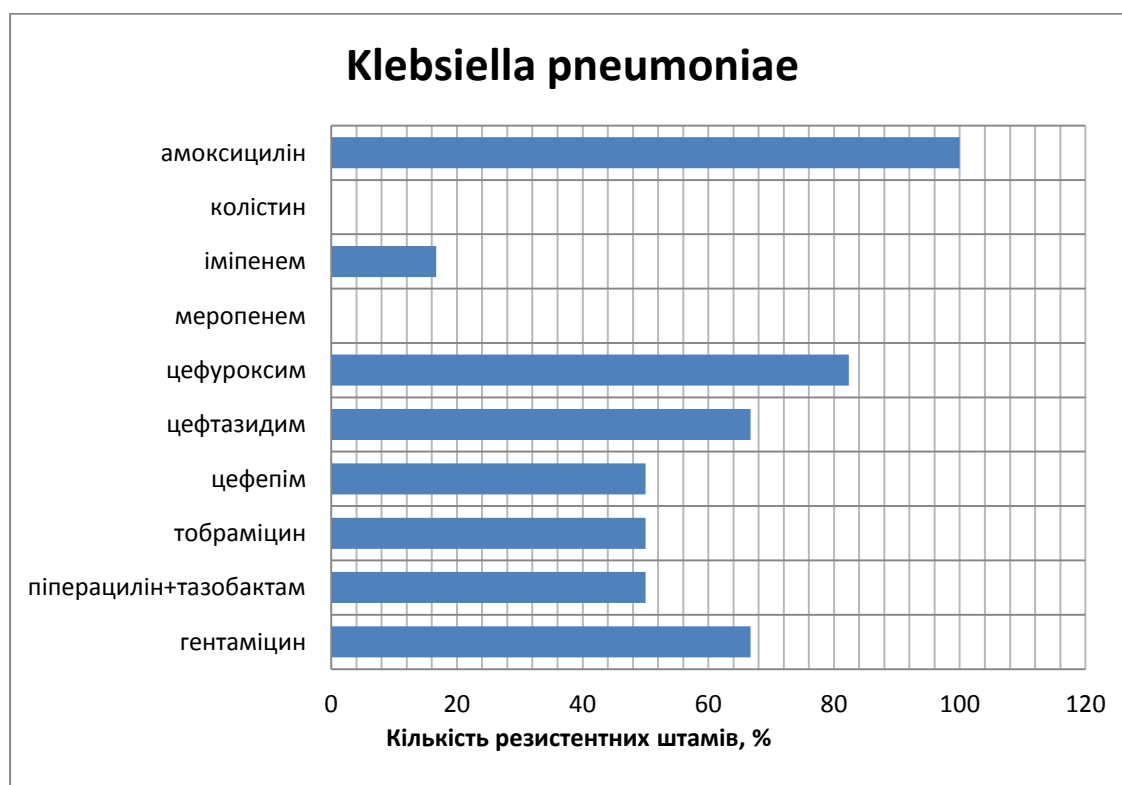


Рис. 6.12 Рівень резистентності, виділених із діабетичних виразок штамів *Klebsiella pneumoniae*, до дії антибактерійних препаратів

Щодо інших виділених мікроорганізмів, таких, як *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus vulgaris*, виявлено стійкість до цефалоспоринів, що зумовлено їх здатністю індукувати активність бета-лактамаз. Для лікування

виразок, інфікованих даними мікроорганізмами, доцільно застосовувати карбопенеми або аміноглікозиди, що за даними антибіотикограми є чутливими до даних груп препаратів. Мікроорганізми, що були ідентифіковані, як *Acinetobacter* spp., виявилися резистентними до цефалоспоринів, фторхінолонів, пеніцилінів, слабку чутливість виявили до амоксициліну з сульбактамом.

6.3 Зміни бактерійного навантаження діабетичних виразок у пацієнтів із проявами легкої інфекції при застосуванні вакуум-асистованої терапії

Незважаючи на підтвердження ефективності терапії ран негативним тиском значною кількістю досліджень, механізм дії та оптимальні режими застосування методу остаточно не з'ясовані та дискусійні. Кожного року з'являється низка повідомлень, які піддають сумніву оптимальність загальноприйнятих схем застосування методу, фіксується низка ускладнень, пов'язаних з його використанням [161]. Що стосується тривалості експозиції вакуумної пов'язки, інтервалів між її зміною при різних патологіях, то одностайного рішення, чітких рекомендацій також немає. Щороку з'являються нові результати досліджень, що суперечать попереднім рекомендаціям. Загалом, згідно даних опублікованих результатів, інтервал між зміною вакуум-асистованої пов'язки при лікуванні ран різної етіології варіює від 12 годин до 7 діб [182, 187]. Контраверсійними є результати вивчення впливу терапії виразок негативним тиском на їх бактерійне навантаження, біоплівку. При аналізі досліджень впливу ВАТ на характер змін БНВ виявлено значні відмінності, а в деяких випадках і абсолютно протилежні показники. При цьому більшість дослідників відмічають підвищення або однаковий рівень БНВ у динаміці лікування, порівняно з ранами, при лікуванні яких метод не застосовувався [149, 280, 289]. Контраверсійність отриманих результатів обґрунтовує актуальність даного етапу дослідження.

Загалом проаналізовані результати обстеження та лікування 60 пацієнтів: 20 хворих із хронічними виразками з проявами легкої інфекції, які не отримували АБТ (І група) та 40 пацієнтів із хронічними виразками з проявами

тяжкої інфекції, які отримували АБТ (II та III групи). У хворих III групи ВАТ була доповнена інстиляцією антисептика. 5 пацієнтів з 65, у яких визначали мікробіоценоз ран, не були включеними в подальші етапи дослідження (у 1 з них, до проведення подальших етапів, відбувся гострий інфаркт міокарда, ще у одного до проведення подальших етапів відбулось ГПМК, 3 пацієнтів відмовились від подальшої участі).

Статистичний аналіз результатів дослідження змін вмісту БНВ проведений методом варіаційної статистики, який виконаний із застосуванням програмного пакету Microsoft Office Excel 2011 та Statistica 8,0 for Windows. Отримані первинні дані перевірено на нормальність розподілу за допомогою критеріїв Колмогорова-Смирнова, Лілієфорса і Шапіро-Вілка. З огляду на обмеженість кожного з критеріїв, ми не вважали досліджуваний розподіл нормальним, якщо хоча б один з цих критеріїв був значущим ($p < 0,05$). При виконанні статистичної обробки отриманих даних здійснений розрахунок середнього арифметичного та його середньої похибки; проведена оцінка вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах. Достовірність різниці між двома середніми величинами визначалась при нормальному розподілі з використанням t-критерію Стюдента. Достовірність відмінностей між двома середніми величинами, при порівнянні залежних вибірок і відсутності «нормальності розподілу», обчислювалася за допомогою критерію Вілкоксона.

Об'єктом першого фрагменту мікробіологічного дослідження були пацієнти з ЦД із хронічними поверхневими (шкіра, підшкірна клітковина) діабетичними виразками стопи із проявами легкої інфекції, що не отримували системної АБТ (I група, підгрупи IA та IB, по 10 пацієнтів). У результаті проведених досліджень було встановлено, що БНВ у пацієнтів підгрупи IA до початку застосування ВАТ варіювало в межах від $8,4 \times 10^4$ КУО/г до $4,5 \times 10^7$ КУО/г. Середнє БНВ у групі становило $(6,15 \pm 0,27)$ lg КУО/г, що є значно вище критичного рівня бактерійного забруднення виразок [107]. Через три доби після зняття вакуумної пов'язки у більшості пацієнтів цієї групи спостерігалось вірогідне збільшення БНВ ($p < 0,05$). Зокрема, у 8 (80 %) хворих зафіксовано

збільшення популяційного рівня мікроорганізмів, а у 2 (20 %) залишилось без змін. Показники варіювали в межах від $2,3 \times 10^5$ КУО/г до $1,2 \times 10^9$ КУО/г. Середнє БНВ у групі після зняття пов'язки становило $(8,11 \pm 0,44)$ lg КУО/г, що на 31,9 % перевищувало вихідний рівень ($p < 0,05$).

Зважаючи на отримані результати, проведено визначення динаміки змін БНВ після кожної доби ВАТ, щоб з'ясувати, через який час експозиції вакуумної пов'язки розпочинається стрімке зростання рівня бактерійного забруднення виразок (підгрупа ІВ). До підгрупи ІВ були відібрані особи за тими ж критеріями включення, що й пацієнти підгрупи ІА. При дослідженні матеріалу з виразок пацієнтів підгрупи ІВ встановлено, що середнє БНВ у даній вибірці хворих до початку ВАТ варіювало від $1,0 \times 10^4$ КУО/г до $2,6 \times 10^6$ КУО/г. Середнє БНВ становило $(5,19 \pm 0,20)$ lg КУО/г, що вище критичного рівня бактерійного забруднення ран [107]. Вже через 24 години з моменту накладання вакуумної пов'язки середнє значення досліджуваного показника вірогідно збільшилось, порівняно з кількістю мікроорганізмів до початку застосування ВАТ, і сягнуло $(5,62 \pm 0,23)$ lg КУО/г ($p < 0,05$) (рис. 6.13).

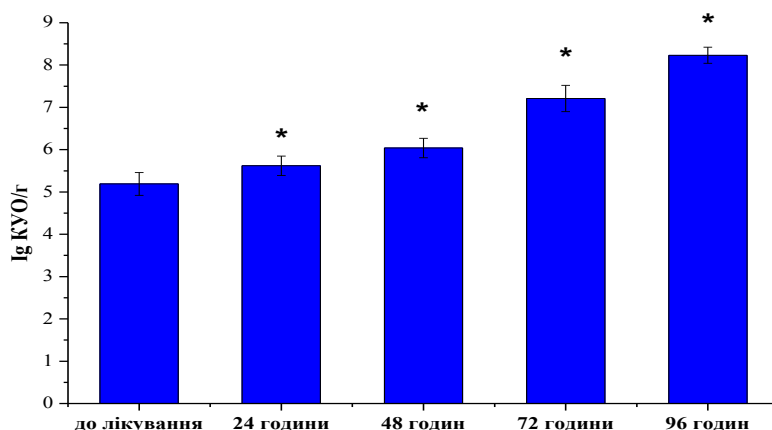


Рис. 6.13 – Рівень бактерійного навантаження виразок (lg КУО/г) при застосуванні ВАТ у пацієнтів з цукровим діабетом із проявами легкої інфекції

Примітка. * – вірогідність відносно вихідного рівня ($p < 0,05$)

Через 48 годин їх кількість зросла і становила ($6,04 \pm 0,23$) lg КУО/г ($p < 0,05$), через 72 годин – ($7,21 \pm 0,31$) lg КУО/г ($p < 0,01$), а через 96 годин – ($8,23 \pm 0,19$) lg КУО/г ($p < 0,01$). Загалом через 24, 48, 72 і 96 годин спостерігалось прогресуюче вірогідне збільшення середнього БНВ у підгрупі на 10,8 %, 16,4%, 38,9 % і 58,6 % відповідно ($p < 0,05$).

Очевидно не можна робити беззаперечні висновки, опираючись лише на зміни кількісного складу бактерійного середовища виразки, проте їх слід враховувати в пацієнтів із проявами інфекції [147]. Хворі з ЦД та проявами легкої інфекції переважно лікуються амбулаторно та не перебувають під щоденним наглядом медичного персоналу [197]. Терапія ран негативним тиском у пацієнтів із ЦД та хронічними виразками стопи, які не отримують системної АБТ, попри позитивний вплив на загоєння виразок, сприяє збільшенню їх бактерійного навантаження. У результаті проведених нами досліджень у пацієнтів І групи виявлено вірогідне зростання БНВ вже через 24 години експозиції вакуум-асистованої пов'язки, що збільшує ризик інфекційних ускладнень [66, 67, 283]. Отримані результати обґрунтовують актуальність подальших досліджень для встановлення впливу системної АБТ на БНВ при застосуванні ВАТ у пацієнтів із ЦД та хронічними виразками стопи, які мають прояви інфекції.

Висновок.

Зважаючи, що результатами дослідження продемонстровано значне зростання БНВ при застосуванні вакуумної пов'язки, що проявляється вже через 24 години з моменту її накладання, можна стверджувати, що у пацієнтів із ЦД та хронічними виразками стопи з проявами інфекції, які не отримують системної АБТ, ВАТ не забезпечує належного контролю над рівнем БНВ. Зважаючи на зростання рівня БНВ у цієї групи пацієнтів, метод не варто застосовувати без системної АБТ.

6.4 Зміни бактерійного навантаження діабетичних виразок у пацієнтів із проявами тяжкої інфекції при застосуванні вакуум-асистованої терапії

Є багато досліджень, результати яких вказують на можливість зростання рівня БНВ при застосуванні терапії негативним тиском [238]. Проте невідомо, у зв'язку з чим відбувається збільшення БНВ при застосуванні ВАТ. Однією з ймовірних причин може бути значне бактерійне забруднення поліуретанової губки [307]. Перспективним для подолання проблеми видається доповнення ВАТ інстиляцією розчинів [305].

Варто відмітити, що на даний час медики володіють недостатньою кількістю інформації, щоб однозначно стверджувати про необхідність застосування для інстиляції фізіологічного розчину чи певного антисептика, визначити оптимальну тривалість припинення дії негативного тиску, визначення оптимального об'єму введеної рідини [137, 163, 297 305]. Доцільність застосування певного режиму визначається згідно внутрішніх правил клінік та для конкретних клінічних випадків, тому терапія ран негативним тиском, доповнена інстиляцією розчину, залишається актуальною темою для подальших досліджень.

Основною метою наступного етапу мікробіологічного дослідження було визначення БНВ при доповненні ВАТ інстиляцією антисептика (розчину діоксидину). Відібрано 40 пацієнтів із ЦД та хронічними виразками стопи із проявами тяжкої інфекції (II та III групи), які отримували емпіричну АБТ. Для лікування застосовувалась ВАТ у стандартному режимі. У хворих III групи ВАТ була доповнена інстиляцією антисептика. Дослідження у II та III групах проводилось у два етапи – спочатку аналізували рівень БНВ до та після 3-х денного накладання вакуум-асистованої пов'язки (відповідно група IIA та IIIA, по 10 осіб), а далі проводили дослідження змін БНВ через кожні 24 години впродовж 96 годин (групи IIB та IIIB, по 10 осіб). Групи були співставні за статеві-віковими параметрами.

У результаті проведених досліджень встановлено, що БНВ у пацієнтів з хронічними виразками стопи із проявами тяжкої інфекції (підгрупа ІІА) до початку застосування ВАТ варіювало в межах від $3,4 \times 10^4$ КУО/г до $1,3 \times 10^7$ КУО/г. Середнє значення показника в групі становило $(5,77 \pm 0,27)$ lg КУО/г, що є значно вище критичного рівня бактерійного забруднення виразок [107]. Через три доби після зняття вакуумної пов'язки не зафіксовано достовірних змін щодо змін рівня середнього БНВ у цій групі хворих ($p > 0,05$) (табл. 6.2).

При цьому в пацієнтів із проявами легкої інфекції без застосування АБТ через три доби після зняття вакуумної пов'язки відзначено вірогідне зростання даного показника ($p < 0,05$).

При встановленні подовгої динаміки змін рівня БНВ впродовж 4 діб у пацієнтів з хронічними виразками стопи із проявами тяжкої інфекції було встановлено, що значення цього показника у хворих підгрупи ІІВ до початку застосування ВАТ варіювало в межах від $2,1 \times 10^4$ КУО/г до $2,5 \times 10^6$ КУО/г. Середнє БНВ у групі становило $(5,57 \pm 0,24)$ lg КУО/г (табл. 6.3.), що є вище критичного рівня бактерійного забруднення виразок [240].

Таблиця 6.2

Бактерійне навантаження виразок у пацієнтів із цукровим діабетом та хронічними виразками з проявами тяжкої інфекції при застосуванні ВАТ (підгрупи ІІА та ІІІ А) ($M \pm m$) (lg КУО/г)

Групи пацієнтів	До накладання пов'язки	Через 72 год
ІІ група, ІІА підгрупа	$5,77 \pm 0,27$	$5,38 \pm 0,41$
ІІІ група, ІІІА підгрупа	$6,45 \pm 0,32$ ($p_1 > 0,05$)	$3,83 \pm 0,52^*$

Примітки:

- Δ – статистично значуща різниця між контрольними підгрупами ($p < 0,05$);
- * – статистично значуща різниця відносно вихідного рівня ($p < 0,05$)

Через 24, 48 та 72 години після початку терапії спостерігалось незначне збільшення кількості мікроорганізмів у рані, що не було статистично значущим ($p>0,05$) (рис. 6.9). Через 96 годин відзначено вірогідне збільшення середнього БНВ пацієнтів підгрупи ІІВ до $(7,34\pm 0,21)$ lg КУО/г ($p<0,05$).

Таблиця 6.3

Бактерійне навантаження виразок у пацієнтів з цукровим діабетом та хронічними виразками із проявами тяжкої інфекції при застосуванні ВАТ (підгрупи ІІВ та ІІІ В) ($M\pm m$) (lg КУО/г)

Групи	До накладання пов'язки	Через 24 год	Через 48 год	Через 72 год	Через 96 год
Підгрупа ІІВ	$5,57\pm 0,24$	$5,63\pm 0,24$	$6,15\pm 0,21$	$6,21\pm 0,20$	$7,34\pm 0,21^*$
Підгрупа ІІІВ	$5,37\pm 0,24$ $p_1>0,05$	$3,39\pm 0,24^*$	$4,08\pm 0,23^*$	$4,18\pm 0,23^*$	$5,69\pm 0,17$

Примітки:

1. Δ – статистично значуща різниця між контрольними підгрупами ($p_1<0,05$);
2. * – статистично значуща різниця відносно вихідного рівня ($p_2<0,05$)

У результаті проведених досліджень змін бактерійного забруднення виразок у хворих з проявами тяжкої інфекції, які отримували системну АБТ, доповнену інстиляцією розчину антисептика (група ІІІ А), було встановлено, що БНВ у цих пацієнтів до початку застосування ВАТ варіювало в межах від $5,6\times 10^4$ КУО/г до $1,5\times 10^7$ КУО/г. Середнє БНВ у групі становило $(6,45\pm 0,32)$ lg КУО/г, що суттєво перевищує критичний рівень бактерійного забруднення виразок [240]. Через три доби після зняття вакуумної пов'язки у всіх пацієнтів цієї групи було відзначено тенденцію до зниження показників середнього БНВ. У цій групі хворих їх значення варіювали в межах від $1,2\times 10^2$ КУО/г до $7,1\times 10^5$ КУО/г. Середнє БНВ в

групі після зняття пов'язки становило $(3,83 \pm 0,52)$ ІgКУО/г, що було на 41 % нижче вихідного рівня ($p < 0,05$) (рис. 6.14.) (табл. 6.2).

При дослідженні матеріалу з виразок пацієнтів з ЦД та хронічними виразками із проявами тяжкої інфекції підгрупи ІІВ, які отримували ВАТ, доповнену інстиляцією розчину антисептика, встановлено, що БНВ у даній вибірці хворих до початку ВАТ становило від $1,5 \times 10^4$ КУО/г до $3,1 \times 10^6$ КУО/г, середнє значення показника у групі сягало $(5,37 \pm 0,24)$ Іg КУО/г. Дані величини свідчать про значне бактерійне забруднення виразок [240].

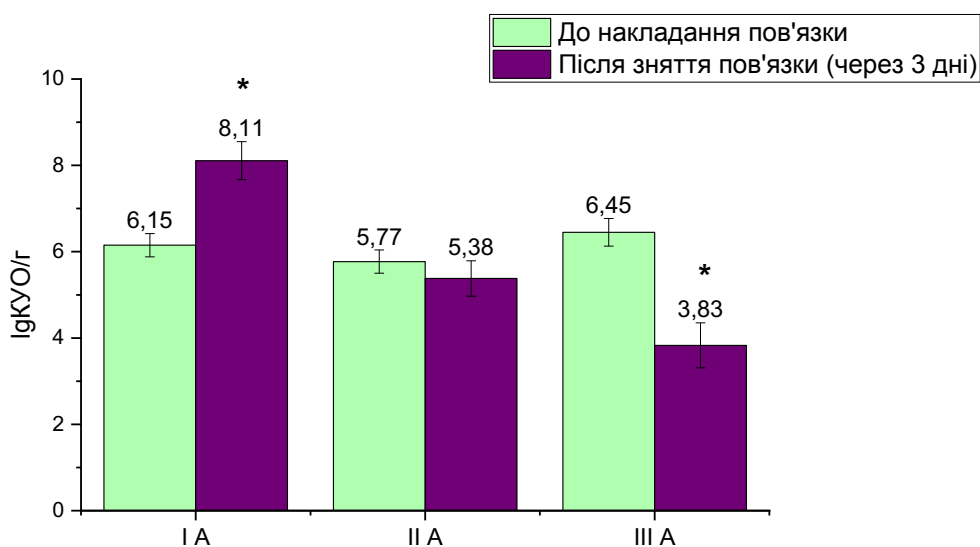


Рис. 6.14 Зміни рівня бактерійного забруднення виразок у пацієнтів досліджуваних груп при проведенні ВАТ

Примітка. * – статистично значуща різниця відносно вихідного рівня ($p < 0,05$)

Протягом перших 72 годин застосування ВАТ, доповненої інстиляцією розчину антисептика, спостерігалось статистично вірогідне зниження рівня мікробного забруднення виразок, порівняно із початковими показниками ($p < 0,05$). Через 24, 48 та 72 годин воно становило 63,1%, 76,5 % та 77,8 % відповідно від вихідного рівня. Після 96 годин лікування пацієнтів підгрупи ІІВ було відмічено фазу наростання рівня мікробного забруднення виразок, зокрема до значень $(5,69 \pm 0,17)$ Іg КУО/г, що вірогідно не різнилось від вихідних значень ($p > 0,05$) (рис. 6.15, табл. 6.3).

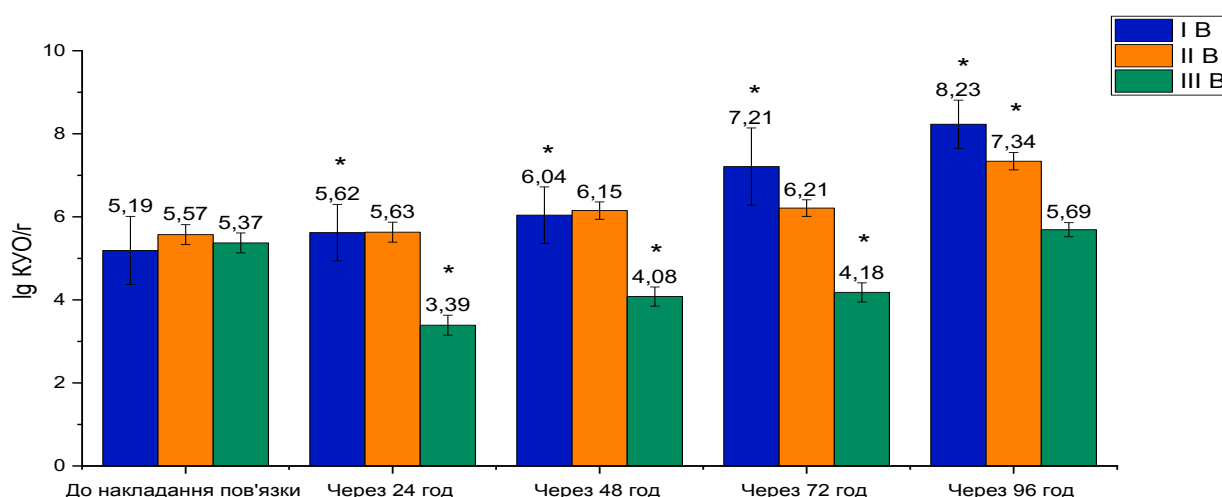


Рис. 6.15 Зміни рівня бактерійного забруднення виразок у пацієнтів досліджуваних груп у динаміці проведення ВАТ

Примітка. * – статистично значуща різниця відносно вихідного рівня ($p < 0,05$)

Лікування пацієнтів із діабетичними виразками стоп є складним та комплексним процесом, особливо, якщо йдеться про хворих із проявами тяжкої інфекції. ВАТ вже стала традиційною складовою лікування таких хворих [145, 196]. Проте, окрім позитивних ефектів, терапія виразок негативним тиском має ряд недоліків, серед яких ймовірне зростання БНВ при тривалій експозиції пов'язки, проблематичне проходження густого ексудату через губку та болі при заміні пов'язки [149]. Доповнення стандартної ВАТ інстиляцією антисептика, із тимчасовим припиненням дії негативного тиску з подальшим його відновленням, скероване на усунення вищеписаних недоліків, зокрема на зменшення рівня бактерійного забруднення. Результати дослідження підтверджують, що доповнення терапії ран негативним тиском інстиляцією антисептика у пацієнтів із ЦД та хронічними виразками стоп зменшує рівень БНВ, порівняно із традиційним застосуванням методу. У більшості випадків хворі з ЦД та хронічними виразками стоп із проявами тяжкої інфекції, лікуються в стаціонарних умовах під наглядом медичного персоналу. Якщо стан пацієнта стабільний, тканини навколо рани не викликають застереження, немає клінічних даних, що вказують на потребу ревізії виразки, зважаючи на результати дослідження, інтервал між замінами пов'язки

може бути пролонгованим до 4 діб, оскільки у пацієнтів III групи не виявлено значного зростання БНВ протягом 96 годин. Менша кількість замін пов'язок може також зменшити больовий синдром та бути економічно вигіднішою. У пацієнтів II групи (підгрупа ІІВ) виявлено значне зростання БНВ на 4-ту добу, тож при застосуванні ВАТ в її традиційному вигляді, інтервал між замінами пов'язок не повинен перевищувати 3 доби.

Висновки до розділу:

1. При використанні ВАТ у пацієнтів із цукровим діабетом, хронічними виразками стоп та проявами тяжкої інфекції інтервал між замінами пов'язок не повинен перевищувати 3 доби.
2. Застосування ВАТ, доповненої інстиляцією розчину антисептика, продемонструвало себе перспективною інновацією з позитивними ефектами, одним із яких виявилось вірогідне зменшення бактерійного навантаження виразок.
3. Якщо ВАТ доповнена інстиляцією антисептика, інтервал між заміною ранового покриття може бути продовженим до 4 діб.
4. Необхідні подальші дослідження для визначення оптимальних режимів застосування терапії виразок негативним тиском, доповненої інстиляцією розчину.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [30, 65-68, 283, 287, 288]:

1. Кобза ІІ, Верхола МР, Терлецький ІР. Досвід та перспективи використання вакуум-асистованої терапії (ВАТ) у комплексному лікуванні ран. В: Збірник матеріалів міжнар. наук.-практ.конф. Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст.; 2014 трав. 30-31; Львів; 2014. с.23. *(Здобувачем опрацьовано та узагальнено отримані дані, підготовлено матеріали до друку).*

2. Tymchuk I, Verkhola M, Terletskyi I, Panas M. Antymicrobial therapy of trophic ulcers infected with P.aeruginosa. In: International conference of natural and medical

sciences: young scientists, PhD students and students, Poland, Lublin 1-3 December, 2017, p.13-4. *(Здобувачем опрацьовано та узагальнено отримані дані, підготовлено матеріали до друку).*

3. Terletskyi I, Orel U, Verkhola M, Tymchuk I, Korniiichuk O. An estimation of the bacterial loading of wound at application of vacuum assisted therapy. In: Annals of Mechnikov Institute, 2017, N 2, p.86-7. *(Здобувачем опрацьовано та узагальнено отримані дані, підготовлено матеріали до друку).*

4. Tymchuk IV, Terletskyi I, Verkhola M. Improved efficacy of antibiotic therapy in patients with diabetic foot ulcer. In: CBEP Ukraine Regional One Health Research Symposium, April 24-28, 2017. p.102. *(Здобувачем опрацьовано та узагальнено отримані дані, підготовлено матеріали до друку).*

5. Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Верхола МР, Орел ЮГ, Корнійчук ОП Оцінка бактеріального навантаження рани при застосуванні вакуум-асистованої терапії. В: Збірник матеріалів наук.-практ. конф. «Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями (мікробіологія, ветеринарія, фармація)»; 2017 трав. 18-19; Харків; 2017. с.55-6. *(Здобувачем опрацьовано та узагальнено отримані дані, підготовлено матеріали до друку).*

6. Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Верхола МР, Панас МА. Протимікробна дія антисептичних препаратів на *Pseudomonas aeruginosa*. В: Збірник матеріалів наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки. Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє; 2017 трав. 19; Харків; 2017. с.34. *(Здобувачем опрацьовано та узагальнено отримані дані, підготовлено матеріали до друку).*

7. Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Панас МА, Орел ЮГ. Динаміка мікробного навантаження рани при застосуванні вакуум-асистованої терапії. В: Матеріалах наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті акад. Л.В. Громашевського, приуроченої до 130 річчя від дня його народження. Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека; 2017 жовт. 12-13; Київ; 2017. с.182-3.

(Здобувачем опрацьовано та узагальнено отримані дані, підготовлено матеріали до друку).

8. Tymchuk I, Panas M, Terletsnyi I, Verkhola M. Microbiological assessment of the effects of disinfectants and antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. In: Third Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium, April 16-20, Kyiv; 2018, p.136. *(Здобувачем опрацьовано та узагальнено отримані дані, підготовлено матеріали до друку).*

9. Terletsnyi IR, Verkhola MR, Tymchuk IV, Zhykovskiy VS, Orel Yu.H. Vacuum-Assisted Therapy for patients with diabetes mellitus and chronic foot ulcers *Novosti Khirurgii*. 2019;27(6):656-661. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.6.656 Journal Q4, (scopus). *(Здобувачем опрацьовано та узагальнено отримані дані, підготовлено матеріали до друку).*

10. Терлецький ІР, Верхола МР, Тимчук ІВ, Орел ЮГ, Кобза ІІ, Вихтюк ТІ, Савченко АА, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб застосування вакуум-асистованої терапії для лікування пацієнтів із цукровим діабетом та хронічними ранами стоп із проявами інфекції. Патент України UA 134345 U. 2019 трав. 10. Бюл. № 9. 4с. *(Здобувач провів патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, клінічні дослідження, статистичну обробку результатів, оформлення заявки).*

11. Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Шикула РГ, Панас МА., Корнійчук ОП, Тістечок СІ, Громико ОМ. Пошук ефективних антибактеріальних засобів та активних метаболітів стрептоміцетів проти високорезистентних клінічних ізолятів бактерій. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія ЕСРВ*. 2020;2(90):52-7. *(Здобувачу належить визначення напрямків та планування дослідження, опрацювання та узагальнення отриманих даних, написання статті).*

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність проблеми лікування пацієнтів з ХВНК визначається поширеністю даного захворювання, тривалістю перебігу, схильністю до рецидивів [156, 166, 243], а також недостатньо високою ефективністю їх лікування [9, 86, 111, 136]. Хронічні виразки часто описуються як епідемія, оскільки кількість пацієнтів з такими проблемами набуває тривожних масштабів, що створює величезне навантаження на фінансову структуру охорони здоров'я. Суми стають ще більш вражаючими, якщо підрахувати шкоду через втрату пацієнтами працездатності та довгострокові виплати [155, 156, 158, 258].

Незважаючи на значне розширення арсеналу сучасних лікувальних засобів та методик, що спрямовані на загоєння ХВНК різного генезу, недостатня ефективність лікування пацієнтів такого профілю залишається однією з актуальних проблем сучасної хірургії та медицини загалом. Важливим при цьому є обґрунтований вибір найбільш раціональних та дієвих методів лікування, які могли би якісно поповнити комплексні лікувальні схеми, а також критеріїв для моніторингу перебігу репаративно-відновних процесів у рані [136, 164, 184, 194, 216, 235].

Найбільш частою причиною ХВНК є венозна недостатність, пацієнти із виразками даної етіології становлять 50-70 % від загальної кількості. Наступними за поширеністю причинами хронічних виразок є хронічна артеріальна недостатність нижніх кінцівок (10-30 %) та ЦД (15-20 %) [145, 231, 264]. Варто зазначити, що групи пацієнтів із артеріальними та діабетичними виразками тісно пов'язані. 60-70 % пацієнтів із ЦД та ХВНК мають лише нейропатію, 15-20 % – лише ураження артерій, а 15-20 % – обидва чинники, і виразки мають міксовану етіологію, що ускладнює діагностику та визначення правильної стратегії лікування таких хворих [123, 205, 252]. Відносними є статистичні показники співвідношень поширення нейропатичних, нейроішемічних та ішемічних виразок у пацієнтів з ЦД. Залежно від класифікацій, що використовуються, методів діагностики, внутрішніх правил клінік та особистої думки медика, частину

пацієнтів із ЦД і хронічною ішемією та виразкою відносять до артеріальних виразок, а діабет трактується, як супутнє захворювання, і навпаки за наявності хронічної ішемії, ЦД, в деяких випадках виразка трактується, як діабетична. У пацієнтів з хронічною артеріальною недостатністю, загрозливою ішемією нижніх кінцівок єдиним ефективним методом лікування є операція реваскуляризації [1, 15, 16, 18, 23, 24, 37, 63, 69]. Частота оклюзивних захворювань артерій нижніх кінцівок (80-90 % з них атеросклеротичного генезу) у старшій віковій групі може становити до 23 %, серед яких у 20-40 % розвивається хронічна загрозлива ішемія нижніх кінцівок, сягаючи 600-800 осіб на 1 млн населення. Через рік після розвитку хронічної загрозливої ішемії 30 % пацієнтів втрачають кінцівку, а 25 % помирають. Адекватна реваскуляризація знижує відсоток втрати кінцівки через рік після операції до 12-25 % [78, 79, 126, 128, 228].

Однак у великій кількості пацієнтів навіть після вдалої реваскуляризації процес загоєння виразок є тривалим, складним, а у значної частини досягнути загоєння не вдається [90, 91, 129, 207, 263, 306]. У пацієнтів з виразками атеросклеротичного генезу без ЦД результати лікування після реваскуляризації кращі, ніж у пацієнтів з ЦД [207, 263, 292]. Шведське дослідження Elgzyri et al., в якому проаналізовано результати лікування 602 пацієнтів з ХВНК, критично низькими показниками систолічного тиску в артеріях ніг та ЦД, яким не було виконано реваскуляризацію, відстежило, що 50 % пацієнтів мали задовільні результати лікування лише при адекватному догляді за виразками та виконаних малих ампутаціях, у 17 % виконано високі ампутації і 33 % померли зі збереженими кінцівками, але з незагоєними виразками [135]. Дані підсумки ефективності лікування незначно поступаються середньостатистичним результатам у пацієнтів із ЦД, яким виконано реваскуляризацію, що звичайно ж не заперечує доцільність виконання реконструктивних операцій в пацієнтів із ЦД та хронічними виразками. Проте дана інформація повинна акцентувати увагу на необхідності визначення етіопатогенезу розвитку виразки та ретельному відборі кандидатів до операції. Дане питання є надзвичайно важливим для досягнення задовільного результату, адже основними завданнями реваскуляризації є

збереження кінцівки, ліквідація чи зменшення інтенсивності болю, загоєння ранового дефекту.

Таким чином, окрім вирішення проблеми покращення ефективності реваскуляризації, з'ясування, який метод, відкритий чи ендоваскулярний, є оптимальним в тій чи іншій ситуації, важливим є питання прогнозування успішності реваскуляризації, досягнення загоєння виразки після її проведення. Виділяють наступні фактори, детальне вивчення та аналіз яких повинно допомогти у вирішенні питання прогнозування успішності лікування: загальний стан та супутня патологія, об'єм незворотньо втрачених тканин, інфекція, адекватність лікування виразок, адекватність стратегії реваскуляризації. Для стандартизації даних та визначення прогнозу загоєння виразок запропоновано використання бальних систем, особливо у пацієнтів з ЦД. Однією з таких систем є WIfI system, згідно якої в балах оцінюється стан рани (wound, “W” factor), ступінь ішемії (ischemia “I”, factor) і важкість інфекції виразки стопи (foot infection “FI” factor), яка є частиною науково-обґрунтованого підходу до реваскуляризації, і оптимально повинна застосовуватись у поєднанні із системами PLAN та GLASS [121]. Прогнозування успішності лікування до реваскуляризації дозволяє уникнути безперспективного травматичного, загрозливого для пацієнта та дороговартісного лікування. Приклади клінічних ситуацій, які демонструють важливість застосування науково-обґрунтованого підходу до реваскуляризації, представлено на рисунках 1-2.

Детальний комплексний аналіз стану пацієнта до реваскуляризації та вивчення подальших результатів, співставлення цих даних і відповідні висновки зможуть допомогти системам охорони здоров'я витримати зростання навантаження, у зв'язку із прогнозованим збільшенням кількості пацієнтів із хронічною загрозливою ішемією, ЦД та ХВНК. Така ситуація зумовлена старінням населення та стрімким зростанням кількості пацієнтів із ЦД [158, 159, 194, 210, 274]. У 2016 році ВООЗ опубліковано звіт, в якому ЦД розглядається, як глобальна епідемія. Кількість людей, які хворіють на ЦД з 1980 до 2014 р.

збільшилась учетверо, що спричинило зростання кількості пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій, ХВНК.



Рис. 1 Фотографічне зображення хронічної виразки нижньої кінцівки пацієнта Б.М., 1964 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 7147, облітеруючий атеросклероз + хронічна венозна недостатність. Незважаючи на хороші технічні умови для проведення відкритої реваскуляризації, ймовірність загоєння виразки та збереження стопи мінімальна.

Актуальним є не тільки адекватний вибір доцільності та методики реваскуляризації, а й підтримка ефекту операції, адже зв'язок між успішністю реваскуляризації та досягненням загоєння виразки є доведеним. У дослідженні, в якому виконувалось ангіографічне спостереження за прохідністю зони реконструкції після ендovasкулярної реваскуляризації, встановлено, що прохідність реваскуляризованого сегменту має значний вплив на загоєння хронічних виразок. Рестеноз або оклюзія були виявлені у 72 % пацієнтів протягом 3 місяців після проведення балонної ангіопластики, а терміни загоєння виразок

були значно довшими, ніж у групі хворих, у яких не розвинулось звужень просвіту в ділянці реваскуляризації, в цифровому еквіваленті це відображалось наступним чином: 127 проти 66 днів [176].



Рис. 2 Фотографічне зображення хронічної виразки нижньої кінцівки пацієнта В.Й., 1954 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 9132, облітеруючий атеросклероз + цукровий діабет, нейроішемічна виразка стопи. Незважаючи на виконану реваскуляризацію та хороше функціонування реконструкції, через 3 тижні після реваскуляризації виконано високу ампутацію, у зв'язку із поширенням гнійно-некротичних змін тканин стопи. В ранньому післяопераційному періоді розвинулись ознаки інфекції ділянки хірургічного втручання, сепсис, пацієнт загинув на 6-у добу після високої ампутації.

Перспективним у даній ситуації може стати використання засобів, які би ефективно покращували результати лікування після проведення реваскуляризації. При аналізі літератури найбільша кількість повідомлень про ймовірні покращення результатів лікування пацієнтів після відкритої та ендovasкулярної реваскуляризації стосується застосування цилостазолу. Препарат виявляє анти тромботичні та вазодилатуючі властивості, які послідовно підтверджені

багатьма дослідженнями [82, 99, 124, 218]. Доведено його високу ефективність відносно розширення дієздатності, а також і щодо покращення рівня якості життя пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок, переміжною кульгавістю [117, 134]. Препарат також виявився перспективним у підтримці реконструкції після відновлення кровообігу в нижніх кінцівках [175]. Це відображається одним з досліджень, в якому проаналізовано результати лікування 22954 пацієнтів, яким було виконано відкриту або ендovasкулярну реваскуляризацію [224]. Частина пацієнтів вживали цилостазол до операції та після її проведення. Оцінювали частоту втрати кінцівки через 30, 60 днів та через 1 рік після проведення реваскуляризації. У пацієнтів, що вживали цилостазол, виявлено нижчий відсоток втрати кінцівки на всіх термінах, як після відкритої, так і після ендovasкулярної інтервенції. Також наявні докази впливу препарату на розвиток та перебіг процесів загоєння у хворих із ХВНК, у низці досліджень цилостазол розглядається, як засіб для профілактики виникнення виразок нижніх кінцівок, варіант додаткової терапії у пацієнтів з хронічною ішемією або й основним лікувальним засобом, якщо неможливо виконати реваскуляризацію. Проте, вплив цилостазолу на загоєння виразок у хворих з хронічною ішемією має недостатньо доказового підґрунтя, що і обґрунтовує актуальність наших досліджень.

З цією метою проаналізовано результати обстеження та лікування 152 пацієнтів з ХВНК атеросклеротичного генезу, яким виконано відкриту реваскуляризацію. Стан ішемії у пацієнтів досліджуваних груп відповідав IVст. згідно класифікації Фонтейна [144]. При оцінці за системою WIfI [121] у пацієнтів встановлено 3-4 стадію. Всіх хворих було розділено на контрольну та основну групи. Лікувальна схема пацієнтів основної групи була доповнена цилостазолом. Пацієнти вживали препарат (Плестазол, KB3) в дозі 100 мг двічі на добу протягом року після реваскуляризації. В контрольну групу, пацієнти якої отримували стандартну схему лікування, було включено 75 хворих, з них: 37 (підгрупа А1) – без ЦД та 38 (підгрупа Б1) – з ЦД. У основній групі загалом було 77 хворих, з них: 38 – без ЦД (підгрупа А2) і 39 – з ЦД (підгрупа Б2). Групи порівняння пацієнтів були співставні за віком, статтю, супутньою патологією, способом

проведеного оперативного втручання. Критеріями оцінки впливу застосування препарату на перебіг процесів загоєння хронічних виразок були порівняльний аналіз клінічних показників, змін параметрів ЯЖ, кількісних показників швидкості загоєння виразок, аналіз гістохімічних змін тканин з виразок та віддалених результатів лікування пацієнтів основної та контрольної груп.

Для визначення швидкості загоєння виразок всім хворим визначали площу виразки методом мануальної планіметрії, а далі розраховували відносну швидкість загоєння ранового дефекту. На основі проведених досліджень встановлено, що вживання цилостазолу забезпечує вірогідне зростання відносної швидкості загоєння хронічних виразок у пацієнтів з підгруп А2 та Б2 (без та з ЦД) відносно відповідних груп порівняння (А1 та Б1) – в 1,4 раза та в 1,3 раза відповідно ($p < 0,05$). Зважаючи на те, що ми надаємо перевагу пластичному заміщенню ранового дефекту перед загоєнням виразки вторинним натягом, а збільшення відносної швидкості загоєння виразок фактично означає швидший розвиток проліферативних процесів та появу якісних грануляцій, це сприяє пришвидшенню термінів виконання аутодермопластики, а також дозволяє розраховувати на значне скорочення перебування пацієнта в стаціонарі. Також швидке загоєння виразки означає більш раннє закриття вхідних воріт для інфекції, що зменшує частоту інфекційних ускладнень та розвитку рецидивів.

Велике значення для покращення якості лікування пацієнтів з ХВНК має з'ясування фундаментальних пускових механізмів, що зумовлюють виникнення чи формування хронічних виразок, для яких часто властива різна міра відхилень від стереотипної динаміки запально-репаративних процесів [14, 43, 48, 130, 152, 160, 210]. Виходячи з відповідних теоретичних засад, для встановлення основ порушення процесів регенерації в хворих із ішемічними виразками нами проведено лектиногістохімічні дослідження, зважаючи, що зміна цитотопографії та складу вуглеводних детермінант різних структурних компонентів тканин у процесі перебігу патологічного процесу можуть бути маркерами численних креаторних зв'язків, мембранопов'язаних механізмів та внутрішньоклітинного метаболізму. [6, 7, 38, 40, 53, 100-103]. Основною метою при цьому було оцінити

ефект застосування цилостазолу при лікуванні пацієнтів із ХВНК атеросклеротичного генезу (груп А та Б, відповідно без та з ЦД II типу) після проведеної їм відкритої реваскуляризації.

Гістологічними дослідженнями тканин з ішемічних виразок пацієнтів до початку лікування встановлено комплекс змін, що загалом засвідчує деструктивно-некротичні та запальні процеси з порушенням регенерації на тлі виражених розладів кровообігу. Як у хворих з ЦД, так і без нього, до лікування відстежено високу (3-бальну) експресію рецепторів Con A, HPA, SBA у складі лейкоцитарних інфільтратів навколо судин та у деградованих волокнистих структурах, з поступовим зменшенням (до 1-бальної) локалізації Con A, HPA, SBA-позитивних лейкоцитів навколо судин у процесі лікування виразок.

Динаміка змін композиції глікокон'югатів біомембран специфічних лектинів LABA, WGA та PNA на фоні лікування із застосуванням цилостазолу засвідчує прогресуюче наростання відповідних глікополімерів у ростковому шарі епідермісу та ядрах окремих епітеліоцитів остистого шару епідермісу, в сосочковому шарі дерми, ендотеліоцитах судин мікроциркуляторного русла та організованих пучках колагенових волокон (вдвічі-втричі щодо груп порівняння). Вже на 14-ту добу лікування, більш виразно у хворих з ЦД (підгрупа Б2), зафіксовано появу специфічних вуглеводних детермінант у ендотелії новоутворених судин, тоді як у більшості препаратів тканин з виразок пацієнтів із контрольної підгрупи (без вживання цилостазолу – Б1) таких виражених проявів не було. Це засвідчує активніший перебіг регенераторних процесів у групі із застосуванням цилостазолу. У хворих із ішемічними виразками групи А аналогічно, при цьому менш переконливо на 14-ту та виразно на 28-у добу, відстежено значну відмінність у вираженості та якості репаративних процесів у підгрупі із застосуванням цилостазолу (підгрупа А2). Динаміку змін глікокон'югатів можна трактувати як поступове пригнічення запально-деструктивних змін з вираженим позитивним перебігом процесів гоєння, особливо виразно зафіксованим на 28 день лікування, при залученні до стандартної лікувальної схеми цилостазолу. Важливим є той факт, що, судячи з

отриманих результатів та співставляючи їх з даними відповідної профільної літератури [6, 7, 100-103], покращення процесів гоєння у пацієнтів основних підгруп з хронічними виразками значною мірою пов'язане з активацією процесів розпаду у спосіб апоптозу, котрий є механізмом реутилізації продуктів розпаду, на фоні пригнічення некрозу, що є більш прогностично сприятливим для перебігу реparatorних процесів. Активація регенераторно-відновних процесів під впливом лікування, а також наявність деструктивних змін у таких клітинах без некротизуючих ушкоджень, на тлі активації апоптозу, можна розглядати як один з позитивних коригуючих ефектів у регуляції місцевого гомеостазу.

Ефективність застосовування цилостазолу для лікування хворих із ХВНК атеросклеротичного генезу (без та з ЦД), яким виконано відкриту реvascularизацію, корелює зі збільшенням відносної швидкості загоєння виразок у відповідних групах пацієнтів, а також підтверджується результатами оцінки ЯЖ за опитувальником SF-36 [28, 29, 32, 253].

Хронічна наявність виразок виявляється не лише ускладненням клінічного стану, але негативно відображається на психоемоційному стані пацієнтів, їх фізичній та соціальній активності. На сучасному етапі розвитку медицини виникає потреба в переведенні в кількісні показники ряду характеристик індивідуума, що можуть відображати емоційний, соціальний, психологічний стани. Насамперед, це пов'язано з тим, що навіть за умови досягнення позитивних лабораторних, рентгенологічних, клінічних та інших показників, які будуть вважатися задовільним результатом для медиків, людина не завжди відчуває себе здоровою і повноцінною в суспільстві. Об'єктивна інтерпретація оцінювання свого стану хворим стала можливою із впровадженням у медичну практику ряду спеціальних опитувальників, основною метою яких є вивчення показників ЯЖ. У дослідженні було застосовано опитувальник «SF-36 Health Status Survey» – неспецифічний опитувальник для оцінки ЯЖ пацієнта, що широко застосовується при проведенні досліджень в Італії, Франції, Австралії, США та інших розвинутих країнах [253].

Опитування було проведено у всіх 152 пацієнтів А та Б груп до реваскуляризації та через 4 тижні після її проведення. Хворі основних підгруп (А2 та Б2) протягом даного періоду вживали цилостазол. Отримані результати переконливо засвідчили, що наявність ХВНК атеросклеротичного генезу в пацієнтів обох груп до лікування відображається низькими показниками фізичного та психологічного компонентів здоров'я. Найбільшою мірою низькі показники ЯЖ хворих з ішемічними виразками групи А до лікування стосувалися РФ – впливу фізичного стану на повсякденну рольову діяльність – роботу, виконання повсякденних обов'язків, значення якого становило у середньому 10-13 % (за максимальних значень – 100%). Значення показника ФФ сягало лише 20-25 %, що вказує на суттєве обмеження фізичної активності пацієнта станом його здоров'я, зокрема обсягу виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах та ін.). Показники, що визначають, якою мірою інтенсивність болю обмежує активність пацієнта та оцінку хворим свого стану здоров'я зараз і на перспективу, були майже в 5 разів нижчими від фізіологічних значень (100 %).

Критично низькими до лікування у пацієнтів групи А були і показники психологічного компоненту здоров'я. Зокрема, найнижчим було значення показника, що визначає, якою мірою погіршення емоційного стану обмежує виконання повсякденної роботи – майже в 8,8 раза менше від максимальних величин. Показники СА та ПЗ цієї категорії хворих до лікування сягали лише 20-25 %, ЖА пацієнтів – у межах 14-20 %.

Судячи з результатів опитування, істотнішу різницю між групами порівняння після лікування відмічено у пацієнтів групи А. Як у підгрупі зі стандартною схемою лікування (А1), так і в основній (А2), після лікування зафіксовано вірогідне покращення аналізованих показників, хоча жоден з них не досягав максимальних значень. Вірогідно значущими проти підгрупи порівняння були значення всіх аналізованих показників опитувальника SF-36, окрім критеріїв ЗСЗ та ЖА, проте і їх величини мали тенденцію до зростання. У основній підгрупі (А2) відсоток таких змін був істотно вищим. Такі зміни виявлялись, насамперед,

показником, що оцінював вплив болю на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу вдома і поза межами дому, котрий у підгрупі А2 покращувався в 1,7 раза відносно підгрупи А1, поліпшенням ФФ (1,3 раза проти підгрупи порівняння) та загалом психоемоційного стану. Зокрема, значення показника, що оцінював СФ, було вищим в 1,4 раза відносно групи А1. В основній підгрупі після лікування в 1,9 раза проти підгрупи порівняння зменшувався вклад емоційних проблем (ЕС) та в 1,5 раза зростав показник ПЗ.

У хворих групи Б, у яких діагностовано ЦД, аналогічно, як і у пацієнтів групи А, до лікування відстежено різке зниження показників ЖА та СФ, що відповідно сягали не більше 18 % та 12 %. При цьому такі хворі, окрім обмеження в фізичному функціонуванні, соціальному спілкуванні, відмічали депресивні тривожні переживання, психічне неблагополуччя. Параметри оцінювання фізичної активності у групі Б до лікування практично не відрізнялися від аналогічних у групі А і сягали не більше 24-28 %. Критично низькі значення показника РФ (варіювали в межах 13-18 %) свідчили про те, що щоденна фізична активність пацієнта значно обмежувалась станом його здоров'я. Показники ЗСЗ становили лише 29-33 %, а значення ПЗ майже в 5 разів були нижчими за фізіологічні параметри (100 %). Судячи з відповідної шкали, істотно обмежувало фізичну та соціальну активність пацієнтів відчуття болю. У даній категорії хворих, як і у пацієнтів групи А, різко погіршувався емоційний стан, що суттєво знижувало обсяг, якість та ефективність виконання повсякденної роботи, а також визначало низький рівень фізичної, життєвої та соціальної активності.

Проведене лікування у обох підгрупах (Б1 та Б2) вірогідно покращувало практично всі оцінювані параметри. Це, насамперед, проявлялось зменшенням ролі фізичних проблем, покращенням життєздатності та психоемоційного стану, зменшенням прояву тривоги, депресивних переживань, психічного неблагополуччя. При цьому відсоток прояву цих відмінностей у підгрупі із застосуванням цилостазолу (Б2) був істотно вищим. До прикладу, значення шкали, що визначала роль фізичних проблем у підгрупі Б2, покращувалось відносно підгрупи порівняння (Б1) в 1,4 раза ($p < 0,05$). Вірогідно збільшувалось

значення показника життєздатності у основній підгрупі (Б2) – в 1,3 раза проти контрольної (Б1), що засвідчує покращення психоемоційного стану, пов'язане зі зростанням відчуття впевненості, енергійності, життєвої активності. Як щодо вихідного рівня, так і проти групи порівняння вірогідно покращувався емоційний статус пацієнтів основної підгрупи (Б2) – в 4,7 раза відносно вихідного рівня та в 1,3 раза проти підгрупи (Б1) ($p < 0,05$). У підгрупі Б2 більшою мірою покращувались показники стану ПЗ.

Підсумовуючи отримані результати, можна зробити заключення про доцільність застосування цилостазолу після виконання відкритої реваскуляризації у пацієнтів з ХВНК атеросклеротичного генезу, за наявності чи відсутності ЦД, оскільки препарат сприятливо впливає на ЯЖ пацієнтів обох аналізованих груп.

На користь ефективності застосування цилостазолу вказує і оцінка віддалених результатів лікування пацієнтів. Вплив цилостазолу на досягнення загоєння хронічних виразок у хворих груп А та Б після реваскуляризації вдалось оцінити у 137 відстежених пацієнтів (90,1 % від загальної кількості обстежених). У основній групі повне загоєння через рік після реваскуляризації зафіксували у 88,6 % пацієнтів з ЦД (підгрупа Б2) і у 83,3 % хворих без ЦД (підгрупа А2). У пацієнтів контрольної групи відсоток був вірогідно нижчим: по 78,8 % у пацієнтів підгруп А1 та Б1 ($p < 0,05$). Відсоток виконаних пацієнтам високих ампутацій нижніх кінцівок був нижчим у групі пацієнтів, що вживали цилостазол. Очевидною є потреба проведення об'ємніших досліджень, з оцінкою більшої кількості показників та визначенням їх і у триваліших термінах для з'ясування впливу вживання цилостазолу на частоту виникнення рецидивів виразок, терміни життя без ампутації, тривалість та якість життя, водночас аналіз віддалених результатів засвідчує вірогідне зростання відсотку загоєння хронічних виразок у пацієнтів основної групи з ХІНК та ЦД ($p < 0,05$).

Зважаючи на результати проведеного дослідження, препарат цилостазол варто розглядати як ефективний засіб для лікування пацієнтів із ХВНК атеросклеротичного генезу, після проведення їм відкритої реваскуляризації.

Звичайно, при виявленні у пацієнта хронічної загрозливлі ішемії, що призвела до появи виразки, основним лікуванням буде проведення реваскуляризації. Проте у пацієнтів з діабетичними виразками, у яких немає показів до реваскуляризації, після якої можна розраховувати на значне покращення і загоєння виразки, спектр лікування значно звужується. Зростає важливість чинників локальної дії та засобів локального лікування, які також мають суттєвий вплив на ефективність лікування та швидкість загоєння виразок. Деякі з них, такі, як інфекція, утворення біоплівки, є надзвичайно важливими, особливо у пацієнтів з ЦД [105, 241]. Всі особи з ЦД, у яких наявні виразки стопи, повинні розцінюватись, як пацієнти з ймовірно інфікованими ранами, а за наявності більш чи менш вираженої імуносупресії, характерної для ЦД, наявність значної кількості патогенних організмів у виразці може швидко трансформуватися у системну інфекцію [44, 73, 136, 197, 204], яка загрожуватиме не тільки здоров'ю, а й життю пацієнта [93, 298]. Хронічні виразки, як підсумок тривалого патологічного процесу, часто дуже стійкі до лікувальних дій та схильні до прогресування [231]. Перебіг ранового процесу, очевидно, залежить від основного захворювання, однак великою мірою, також від ступеня інфікованості виразки. Порушена мікроциркуляція призводить до зниження доступу системних антибіотиків у рану і, як наслідок, недостатньої ефективності їх застосування [133, 242]. Саме тому, такі пацієнти потребують більш прецизійного контролю стану виразки, а зростання бактерійного забруднення виразки може мати серйозніші наслідки, ніж у пацієнтів без ЦД. Мультифакторний патогенез діабетичних виразок зумовлений ангіо- та нейропатією, інфекційними ускладненнями, що спричиняє труднощі при лікуванні ХВНК у діабетиків [140, 267]. Також вищезгадані фактори сприяють високому відсотку рецидивів, що також відрізняє діабетичні виразки від інших типів ран. Навіть при наявності відповідного, за сучасними мірками, об'єму лікування протягом 20 тижнів вдається загоїти виразки лише у третини пацієнтів, а відсоток рецидивів протягом 5 років після загоєння становить до 70 % [189, 197].

Ймовірність загоєння виразки корелює, як із розміром, так і з тривалістю наявності рани. Виразки, які мають розмір менше 10 см² та наявні менше 12 місяців при першому зверненні за медичною допомогою мають ймовірність загоєння 71 % протягом перших 24 тижнів лікування. Хронічні виразки, які мають площу більше 10 см² та наявні більше 12 місяців, вдається загоїти лише у 22 % пацієнтів протягом перших 24 тижнів лікування. Встановлено також, що швидкість загоєння діабетичних виразок корелює з рівнем БНВ, зростання якого негативно впливає на процес загоєння [147, 151, 199, 267, 285, 302].

Одним із методів, який впевнено закріпився у схемах лікування ХВНК, зокрема діабетичних, є ВАТ [33, 104, 204, 217, 220]. З 1990 по 2015 р.р. опубліковано 3287 робіт, в яких йдеться про ВАТ. 85% з цих публікацій – це статті, в яких описуються клінічний випадок або серія клінічних випадків, рівень доказовості цих робіт низький. Лише близько 200 робіт має високий рівень доказовості. Проведено 271 порівняльне дослідження ефективності ВАТ з іншими методами лікування. Що ж до рандомізованих досліджень, то їх виявлено лише 27 [188, 234, 280].

Вперше клінічні рекомендації щодо застосування ВАТ для лікування хронічних діабетичних виразок стопи були представлені у 2004 році [96]. Описано широкі покази до застосування ВАТ, серед яких нейропатичні та нейроішемічні виразки стопи [86, 93, 280]. Наголошено також на важливості усунення ішемії та прецизійного контролю за станом інфекції при застосуванні ВАТ [161, 198, 199, 238, 289].

Однією з переваг методу є якісне гігієнічне закриття виразки. Вважається, що у зв'язку із герметичністю пов'язки зменшується ймовірність інфікування ран флорою із зовнішнього середовища. Ці переваги стосуються, насамперед, внутрішньолікарняної флори, яка, як відомо, має високі показники резистентності до дії антибіотиків. Проте, згідно результатів наших досліджень, даний ефект дещо нівелюється при лікуванні хронічних діабетичних виразок. У значній кількості пацієнтів, що були включені в наше дослідження, ймовірно виразки

були інфіковані мультирезистентною внутрішньолікарняною флорою ще до початку застосування ВАТ.

Одним з фрагментів проведеного нами мікробіологічного дослідження було вивчення якісного спектру мікроорганізмів, що колонізують трофічні діабетичні виразки нижніх кінцівок та визначення спектру чутливості виділених штамів до антибактерійних препаратів. Забір матеріалу для мікробіологічних досліджень виконувався шляхом біопсії життєздатних уражених тканин з виразок 65 пацієнтів з ЦД та хронічними виразками із проявами інфекції різного ступеня тяжкості.

Найчастіше серед інших мікроорганізмів було виділено *P. aeruginosa* (69,23% $\pm$ 5,72%) та *S. aureus* (50,77% $\pm$ 6,20%) [287, 288]. Досліджуючи чутливість ізолятів *P. aeruginosa* до антибіотиків, було виявлено тільки 12 штамів з однаковою резистентністю (25,7 %), що були стійкими до дії усіх досліджуваних антибіотиків, окрім колістину. Вірогідно, що ці 12 штамів є внутрішньолікарняною флорою. Також зафіксовано значну кількість MRSA (метицилінрезистентних) – 5 штамів (15,15 %) та VRSA (ванкоміцинрезистентних) – 3 штами (9,09 %). За даними чутливості до антибіотиків нами припущено наявність 3 штамів (9,09 %) HAMRSA (госпітальні штами метицилінрезистентних стафілококів). Найвищою була чутливість до рифампіцину (96,96 %), лінезоліду (93,93 %), ванкоміцину (90,91%). Серед інших мікроорганізмів визначено однакову антибіотикорезистентність *Klebsiella pneumoniae* у 50 % до усіх тестованих антибіотиків, окрім колістину, та низьку чутливість до меропенему. Ці дані вказують про належність штаму до внутрішньолікарняної флори. Інші штами *Klebsiella pneumoniae* були високочутливі до піперациліну з тазобактамом, цефепіму, слабочутливі до тобраміцину, іміпенему та меропенему. Отримані нами результати доводять високу інфікованість резистентними внутрішньогоспітальними бактеріями виразок хворих ще до початку застосування ВАТ. Незважаючи на це, герметичність пов'язки повинна запобігти інфікуванню новими штамми внутрішньогоспітальної флори. Також зроблено висновок, що важливе значення

має вплив ВАТ на зростання чи зменшення кількості патогенних мікроорганізмів, які вже населяють тканини виразки.

Аналізуючи публікації щодо характеру змін БНВ у пацієнтів з діабетичними виразками, правдоподібними видаються твердження про більш істотну залежність успішного гоєння діабетичних виразок від якісного співвідношення біоценозу рани і про те, що потрібно оцінювати кількість певних видів бактерій, що є більш важливим, ніж зміни загального БНВ [149, 196, 267, 285]. Відповідно при дослідженнях впливу ВАТ також важливим є оцінювати зміни якісного співвідношення бактерій. Проте на даному етапі розвитку медицини такі дослідження в достатньому об'ємі ще не виконано, а проведення їх для гомогенних груп із достатньою кількістю пацієнтів є надзвичайно складним та дорогавартісним. Натомість, на нашу думку, для пацієнтів із хронічними діабетичними виразками показники кількісного визначення БНВ є важливими та інформативними, а їх вплив на перспективи загоєння є підтвердженим. Це стосується пацієнтів із хронічними діабетичними виразками стопи, особливо, якщо йдеться про пацієнтів із проявами інфекції, для яких ВАТ вже стала традиційною складовою їх лікування [86, 93]. Звичайно, при формуванні стратегії лікування не варто опиратись лише на зміни кількісного складу бактерійного середовища ран, проте ігнорування збільшення рівня БНВ може призвести до серйозних інфекційних ускладнень, що загрожуватимуть збереженню кінцівки та життя пацієнта, особливо за наявності клінічних проявів інфекції [198, 199, 285].

Окрім зниження частоти проникання бактерій із зовнішнього середовища при застосуванні ВАТ, описується і запобігання розмноженню флори, яка вже є у виразці при застосуванні методу [149, 280]. Проте даний ефект піддається сумніву багатьма авторами.

Першими дослідженнями, в яких вивчали рівень БНВ при застосуванні ВАТ і порівнювали зі стандартним лікуванням, були роботи Morykwas et al. і Moues et al. [88, 221, 238]. Їх результати свідчили про зниження рівня БНВ при застосуванні ВАТ. Проте, зважаючи, що дві групи пацієнтів, які порівнювались у дослідженні Moues, неоднорідні за тривалістю наявності та етіологією ран,

результати дослідження важко вважати достатнім підґрунтям, щоб оцінити вплив ВАТ на бактерійне навантаження. Також на результати могло вплинути те, що частина пацієнтів отримувала АБТ. Неоднозначність результатів проведених досліджень підтверджуються результатами ретроспективного аналізу Weed et al, в якому спостерігалась загальна тенденція до збільшення бактерійного навантаження у 43 % випадків, відсутність істотних змін відмічено у 35 %, і лише у 22 % пацієнтів констатовано зниження рівня бактерійного забруднення. Відповідно, не можна стверджувати, що зміни рівнів БНВ були пов'язані із застосуванням ВАТ [294]. Інше запитання, яке виникає при аналізі результатів цих трьох досліджень: чи успішність загоєння виразок залежала від бактерійного навантаження? Адже велика кількість виразок зі значним бактерійним навантаженням загоїлись, а деякі рани не загоїлись, хоча їх бактерійне навантаження було значно нижчим. Зробити однозначні висновки з результатів цих досліджень неможливо, адже групи пацієнтів не були гомогенними, на нашу думку не можна порівнювати хворих із діабетичними та венозними виразками, пацієнтів із гострими операційними ранами та хронічними ранами вкритими біоплівками. Також нез'ясованим є запитання, чи частіші зміни пов'язки мали би більш сприятливий вплив на рівень БНВ, бо невідомо, на яку добу експозиції пов'язки відбуваються зміни показників, і якого характеру ці зміни.

Ще більше запитань щодо бактерійного навантаження при застосуванні ВАТ спровокували Anagnostakos і Mosser, які опублікували результати дослідження, в якому вивчили флору 101 рани та пов'язок, що застосовувались для їх лікування. В 20 % випадків флора, виявлена на матеріалі, що застосовувався для ВАТ, відрізнялася від флори рани. Це ставить важливе питання про те, що ж насправді відбувається під вакуумною пов'язкою, чи змінюється БНВ, як змінюється кількісний та якісний склад флори та звичайно ж, чи впливає це на клінічні результати [84].

Хоча потенціал широкого застосування терапії виразок негативним тиском багатообіцяючий, зокрема це стосується пацієнтів із ХВНК, проте певні аспекти застосування методу залишаються неоднозначними і потребують доказового

підтвердження [149, 153, 245]. Потрібно зазначити, що відсутність великої доказової бази доцільності застосування методу при лікуванні ХВНК зумовлена тим, що патологія є складною для чіткого аналізу, існує багато факторів та способів їх оцінки, за якими можна визначати ефективність лікування і автори часто використовують різні з них. Також ускладнюють аналізи ефективності особливості застосування ВАТ у різних клініках та неоднозначне розуміння можливостей методу спеціалістами, звідти різниця між уявленнями про бажаний результат від застосування. При оцінці лікування пацієнтів із ХВНК важливе значення мають значні відмінності дизайнів досліджень.

Метою нашого дослідження було визначення оптимальних режимів застосування методу, тривалості експозиції та інтервалів між замінами вакуум-асистованих пов'язок, при яких можна отримати позитивні впливи ВАТ та мінімізувати ризики небажаних ефектів методу. Основний обсяг мікробіологічних досліджень був проведений для оцінки впливу ВАТ на БНВ пацієнтів з ЦД та хронічними виразками із проявами інфекції різного ступеня тяжкості інфекції. Стан хворих згідно класифікації PEDIS відповідав – $P_{1-2}ED_{1-2}I_{2-4}S_{1-2}$.

Загалом проаналізовано результати обстеження та лікування 60 пацієнтів. З них: 20 хворих із ЦД з хронічними поверхневими (шкіра, підшкірна клітковина) виразками стопи із проявами легкої інфекції, що не отримували АБТ (І група, ІА та ІВ підгрупи), та 40 пацієнтів із хронічними виразками з проявами тяжкої інфекції, які отримували АБТ (ІІ та ІІІ групи, відповідно ІІА та ІІВ і ІІІА та ІІІВ підгрупи), у частини з яких ВАТ котрих була доповнена інстиляцією антисептика (ІІІ група). Всі групи були співставні за статеві-віковими параметрами.

Результатами дослідження спершу продемонстровано значне зростання БНВ через 3 доби експозиції вакуумної пов'язки у пацієнтів підгрупи ІА (на 31, %, $p < 0,05$). Це обґрунтувало необхідність відстежити динаміку змін БНВ після кожної доби експозиції вакуумної пов'язки (підгрупа ІВ). Виявлено значне зростання його показників вже через 24 години з моменту її накладання. Дана тенденція зберігалась через 48, 72, 96 годин експозиції, що у відсотковому співвідношенні становило 10,8 %, 16,4 %, 38,9 % і 58,6 % відповідно ($p < 0,05$).

Зважаючи на отримані результати можна стверджувати, що у пацієнтів із ЦД та хронічними виразками стопи з проявами інфекції, які не отримують системної АБТ, ВАТ не забезпечує належного контролю над рівнем БНВ. Застосування ВАТ без АБТ у даної групи хворих може негативно вплинути на процеси регенерації тканин та призвести до інфекційних ускладнень. З огляду на це, у даної когорти пацієнтів метод не варто застосовувати без системної АБТ.

Останніми роками популярності набуває доповнення терапії виразок негативним тиском інстиляцією розчинів, що передбачає низку ймовірних позитивних ефектів [65, 163, 207]. Одним із можливих ефектів доповнення ВАТ одночасним промиванням рани антисептиком вважається зменшення БНВ [163, 305]. Особливе значення це має при лікуванні хронічних виразок у пацієнтів з ЦД, у яких БНВ має важливе значення для досягнення задовільних результатів терапії [198, 199, 285]. Дані сподівання потребують проведення якісних досліджень із високим рівнем доказовості для подальшого впровадження даної модифікації терапії ран негативним тиском у рутинне застосування при лікуванні пацієнтів із ЦД.

ВАТ з інстиляцією передбачає введення у вакуумну пов'язку того чи іншого розчину, з певною тривалістю експозиції, під час чого припиняється дія негативного тиску, а згодом негативний тиск відновлюється. ВАТ з інстиляцією застосовується у клінічній практиці з 1996 року, а впродовж періоду з 1999 по 2013 р.р. декілька виробників вивели на ринок вакуумні помпи з вмонтованим обладнанням, яке автоматично контролює процес інстиляції, що сприяло поширенню застосування методу. Перша публікація про застосування такої модифікації методу датується 1998 р. [142], а станом на 2017 р. було 105 публікацій на тему ВАТ з інстиляцією та 7 досліджень, у яких порівнювали стандартну вакуум-асистовану-терапію з ВАТ доповненою інстиляцією. Рандомізованих досліджень проведено не було. Серед інших показів, метод рекомендовано застосовувати при лікуванні діабетичних виразок нижніх кінцівок. Проте метод є відносно новим і хоч поширення його застосування стрімко збільшується, з визначеністю ідеальних розчинів та частотою їх введення,

тривалістю зупинки дії негативного тиску після введення розчину, тривалістю експозиції пов'язки ситуація ще складніша, ніж із застосуванням ВАТ у стандартному вигляді [122, 142, 153, 305].

Огляд та аналіз літератури свідчать про те, що ВАТ з інстиляцією в певних клінічних ситуаціях є більш ефективною, ніж стандартна ВАТ, зокрема для лікування гострих та хронічних інфікованих ран, що вимагають госпіталізації [122, 305].

Отже ВАТ з інстиляцією – перспективний метод лікування ран, який безумовно вартує уваги практикуючих лікарів, проте оптимальні режими та покази до застосування є на етапі вивчення, формування та є однозначною потреба в проведенні якісних досліджень, що сприятиме подальшому раціональному використанню переваг методу. Також важливим є питання з'ясування економічної вигоди застосування ВАТ з інстиляцією. На даному етапі ВАТ з інстиляцією застосовується, зважаючи на рекомендації виробника, проте часто зустрічаються модифікації згідно внутрішніх рішень та рекомендацій клінік.

На основі проведених досліджень нами обгрунтовано застосування методу ВАТ з доповненням її інстиляцією розчину антисептика (розчину діоксидину), спрямованої на запобігання зростання БНВ.

Насамперед слід відзначити, що застосування ВАТ у стандартному режимі на фоні АБТ суттєво видозмінило динаміку змін рівня БНВ у пацієнтів II групи, порівняно з першою. Вірогідне збільшення середнього БНВ, незважаючи на те, що це були хворі з проявами тяжкої інфекції, відстежено лише через 96 годин після початку терапії – на 31,8%, відповідно до значень $(7,34 \pm 0,21)$ Ig КУО/г проти $(5,57 \pm 0,24)$ Ig КУО/г до початку накладання вакуум-асистованої пов'язки ($p < 0,05$) (підгрупа ІІВ). Таким чином, протягом 3 діб експозиції вакуумної пов'язки вірогідного зростання рівня БНВ не було виявлено. Відповідно можна стверджувати, що АБТ має вплив на рівень БНВ під час ВАТ.

У результаті проведених досліджень динаміки змін БНВ при застосуванні ВАТ з інстиляцією розчину антисептика (підгрупа ІІІВ) було встановлено, що

через 24, 48 та 72 годин рівень БНВ вірогідно знижувався і становив 63,1 %, 76,5% та 77,8 % відповідно від вихідного рівня. Через 96 годин значення цього показника поступово зростало, що при цьому не було статистично значущим ($p>0,05$). Якщо порівняти цю динаміку змін із показниками пацієнтів II групи, зважаючи на гомогенність відібраних пацієнтів і різницю між лікувальною схемою хворих цих груп лише у доповненні ВАТ інстиляцією, можна стверджувати, що модифікація методу достовірно знижує БНВ пацієнтів із хронічними діабетичними виразками та проявами тяжкої інфекції. Це дозволяє зробити висновок, що при застосуванні ВАТ у хворих із ЦД, ХВНК та проявами інфекції необхідно призначати антибактерійні препарати. Для зменшення БНВ та збільшення тривалості експозиції вакуум-асистованої пов'язки в пацієнтів із діабетичними виразками нижніх кінцівок та проявами тяжкої інфекції доцільно застосовувати доповнення ВАТ інстиляцією антисептика.

Таким чином, застосування ВАТ, доповненої інстиляцією розчину антисептика, у пацієнтів із ХВНК діабетичного генезу та проявами тяжкої інфекції продемонструвало себе перспективною інновацією з позитивними ефектами, одним із яких виявилось вірогідне зменшення бактерійного навантаження виразок. Запропонований метод, окрім запобігання підвищенню бактерійного навантаження виразок до критичного рівня, може знизити ризик інфекційних ускладнень, забезпечити збільшення інтервалу між заміною вакуум-асистованих пов'язок і, тим самим, зменшити кількість болючих маніпуляцій та вартість лікування шляхом підвищення ресурсу дороговартісних розхідних матеріалів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлене теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуального завдання хірургії, яке полягало у підвищенні ефективності лікування пацієнтів із хронічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного та діабетичного генезу шляхом з'ясування їх клінічних особливостей, доцільності доповнення схеми хірургічного лікування пацієнтів із хронічною ішемією та виразками нижніх кінцівок застосуванням цилостазолу та обґрунтування вибору оптимальних режимів використання вакуум-асистованої терапії у пацієнтів із діабетичними виразками стоп та проявами інфекції.

1. Аналіз клінічних особливостей пацієнтів із хронічною ішемією та виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу свідчить, що до проведення їм реваскуляризації тривалість наявності виразок у пацієнтів із цукровим діабетом є значно більшою, ніж у хворих без цукрового діабету. У 56,0% пацієнтів без цукрового діабету (група А) виразки були наявні менше 3 місяців, у 28,0 % – від 3 до 6 місяців і у 16,0 % – більше 6 місяців ($p < 0,05$). У більшості пацієнтів з цукровим діабетом (група Б) тривалість наявності виразок була більшою 3 місяців (74,0 %), з них у 37,7 % – більшою 6 місяців ($p < 0,05$). Наявність хронічних виразок у пацієнтів обох груп (А та Б) до лікування відображається низькими показниками фізичного та психологічного компонентів здоров'я. Найнижчими були показники рольового функціонування (10-13 % та 13-18 % у А та Б групах відповідно за максимального значення 100 %, $p < 0,05$). Показник фізичного функціонування сягав лише 20-25 % та 24-28 % відповідно ($p < 0,05$). Істотно впливали на якість життя пацієнтів відчуття болю, різке погіршення емоційного стану, що значно обмежувало обсяг, якість та ефективність виконання повсякденної роботи, а також визначало низький рівень фізичної, життєвої та соціальної активності.

2. Характер змін цитотопографії та складу глікокон'югатів структурних компонентів досліджуваних тканин з виразок атеросклеротичного генезу

пацієнтів А і Б груп, зафіксованих маркуванням специфічними лектинами, засвідчує поступове пригнічення запально-деструктивних змін із активнішим перебігом регенераторних процесів у підгрупах із застосуванням цилостазолу. При цьому активація реparatorно-відновних процесів у пацієнтів основних груп значною мірою пов'язана з переважанням механізмів апоптозу на фоні пригнічення некрозу, що є прогностично сприятливим для процесів гоєння.

3. Встановлено, що застосування цилостазолу в пацієнтів основних підгруп без та з цукровим діабетом зумовлює вірогідне зростання відносної швидкості загоєння виразок у 1,4 та в 1,3 раза відповідно, відносно результатів пацієнтів контрольних підгруп ($p < 0,05$). Зафіксовано покращення показників фізичного та психологічного компонентів оцінки якості життя пацієнтів із хронічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу, як проти вихідного рівня, так і щодо групи порівняння, при доповненні лікування цилостазолом. У основній підгрупі пацієнтів без цукрового діабету вірогідно покращувалися (відносно групи порівняння) показники, що оцінювали роль фізичних проблем – в 2,3 раза ($p < 0,05$), вплив відчуття болю на повсякденну діяльність – в 1,7 раза ($p < 0,05$), показники соціальної активності (в 1,4 раза, $p < 0,05$) та психічного здоров'я (в 1,5 раза, $p < 0,05$), вклад емоційних проблем зменшувався в 1,9 раза ($p < 0,05$). У основній підгрупі пацієнтів з цукровим діабетом встановлено вірогідне збільшення (щодо групи порівняння) показників рольового функціонування (в 1,4 раза, $p < 0,05$), життєвої активності, ролі емоційних проблем та психічного здоров'я (в 1,3 раза, $p < 0,05$), що загалом засвідчує покращення психоемоційного стану пацієнтів.

4. У пацієнтів із хронічними діабетичними виразками стопи з проявами легкої інфекції, які не отримували антибактерійної терапії, при застосуванні вакуум-асистованої терапії встановлено зростання рівня бактерійного навантаження вже через 24 години експозиції пов'язки. Така тенденція спостерігалась і через 48 та 72 години, а через 96 годин зростання становило 58,6% відносно вихідного рівня ($p < 0,05$). У пацієнтів із хронічними діабетичними виразками стопи з проявами тяжкої інфекції, які отримували антибактерійну

терапію, вірогідне збільшення бактерійного навантаження ран (на 31,8 %, $p < 0,05$) виявлено лише через 96 годин експозиції вакуумної пов'язки.

5. При застосуванні вакуум-асистованої терапії, доповненої інстиляцією розчину антисептика, у пацієнтів із хронічними діабетичними виразками стопи з проявами тяжкої інфекції встановлено вірогідне зниження рівня бактерійного навантаження виразок через 24, 48 та 72 години експозиції вакуум-асистованої пов'язки, відповідно до 63,1 %, 76,5 % та 77,8 % від вихідного рівня ($p < 0,05$). Через 96 годин значення цього показника зросло, при цьому вірогідно не перевищуючи вихідних величин ($p > 0,05$). Це засвідчує, що застосування вакуум-асистованої терапії, доповненої інстиляцією антисептика у поєднанні з антибактерійною терапією, забезпечує контроль над рівнем бактерійного навантаження виразок впродовж 4-х діб експозиції вакуумної пов'язки.

6. Застосування раціональних схем вакуум-асистованої терапії при лікуванні пацієнтів із хронічними діабетичними виразками стопи із проявами інфекції, обґрунтованих результатами мікробіологічного дослідження, запобігає зростанню рівня бактерійного навантаження виразок, знижує ризик гнійно-септичних ускладнень. Доповнення схеми лікування пацієнтів із хронічними ішемією та виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу, після відкритої реваскуляризації, застосуванням цилостазолу підвищує швидкість загоєння виразок, покращує показники якості життя та позитивно впливає на віддаленні результати лікування, що відображається вищим відсотком загоєння виразок у основних підгрупах пацієнтів, без та з цукровим діабетом (83,3 % та 88,6 % проти 78,8 % у відповідних контрольних підгрупах, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам із ХВНК атеросклеротичного генезу після проведення відкритої реваскуляризації доцільне призначення цилостазолу протягом року в дозі 100 мг двічі на добу.
2. Застосування ВАТ у пацієнтів з хронічними діабетичними виразками стопи і проявами інфекції без призначення системної АБТ не рекомендовано.
3. При застосуванні ВАТ для лікування пацієнтів із ХВНК діабетичного генезу з проявами інфекції не рекомендовано експозицію пов'язки більше 3-х діб.
4. При доповненні ВАТ інстиляцією антисептика експозиція пов'язки може сягати, як мінімум 4 доби, за умови прецизійного контролю за станом навколишніх тканин та загальним станом пацієнта.
5. ВАТ, доповнену інстиляцією антисептика у пацієнтів з хронічними діабетичними виразками стоп, слід застосовувати у випадках, коли пріоритетно досягнути зниження бактерійного навантаження та/або пролонгації експозиції вакуумної пов'язки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анисимов АВ. Оптимизация диагностики и лечения больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (клиникоэкспериментальное исследование) [автореферат]. Уфа: Ижевск гос мед акад; 2011. 22 с.
2. Антонюк ВА, Яценко АМ. Конъюгирование лектинов с пероксидазой хрена: усовершенствование методики. Клиническая лабораторная диагностика. 1996;4:102-6.
3. Антонюк ВО. Лектини та їхні джерела. Львів: Кварц; 2005. 565 с.
4. Ашмарин ИП. Глипролины в составе регуляторных пептидов (обзор). Нейрохимия. 2007;24(1):5-7.
5. Безродний БГ, Петренко ОМ. Біоплівки патогенних бактерій та їх роль у хронізації інфекційного процесу. Здоров'я України. 2014;3:259-64.
6. Білий Р. Зміни поверхні відмираючих клітин та імунна відповідь. Праці Наукового товариства імені Шевченка. Медичні науки. 2015;XLIII:12-33.
7. Білий РО, Антонюк ВО, Стойка РС. Глікопротеїни плазматичної мембрани апоптичних клітин та їх використання для кількісної оцінки запрограмованої смерті клітини (апоптозу). Праці Наукового товариства імені Шевченка. Хемія і Біохемія. 2005;15:186-92.
8. Бобров ОЕ, Бабенко ИБ, Дынник ОБ. Использование плазменных технологий и современных перевязочных материалов для местного лечения больных с гнойными ранами. Хірургія України. 2008;4:26-7.
9. Бутко ЯА, Горкавчук АВ. Современные подходы к лечению раневого процесса. В: Матеріали VI Всеукр. наук.-практ.конф. Клінічна фармація в Україні;2007 лист. 17; Харків. Харків; 2007, с.2.
10. Ващук ВВ, Кирик ТП, Кушнірчук МІ, Байдала РП, Іванишин АЗ. Антибіотикопрофілактика в хірургії: сучасні погляди і питання у вирішенні проблеми. Харківська хірургічна школа. 2016;2:73-6.

11. Вихтюк ТІ, Орел ЮГ, Слабий ОМ, Терлецький ІР, Верхола МР. Хірургічна інфекція у пацієнтів із критичною ішемією нижніх кінцівок. *Acta Medica Leopoliensia*. Львів медичний часопис. 2015;21(2):98-103.
12. Винник ЮС, Дунаевская СС, Подрезенко ЕС, Антюфрієва ДА, Никифорова АА. Возможности оценки риска развития прогрессирующего течения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. *Хірургія України*. 2018;3:12-3.
13. Волков АО, Большакова ГМ. Мікрофлора гнійних ран та сучасні підступи щодо застосування антисептиків в хірургічній практиці. Огляд літератури. *Ann Mechnicov Inst*. 2009;(2):19-23.
14. Герасимчук ПО, Павлишин АВ, Головата ТК. Порівняльна морфологічна характеристика гострої та хронічної рани у хворих на синдром діабетичної стопи. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2013;1:22-5.
15. Гончаренко ОВ. Критична ішемія нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет та облітеруючий атеросклероз. *Biomed Biosoc Antropol*. 2016;(26):115-8.
16. Гощинський ПВ. Шляхи покращення результатів реваскуляризуючих оперативних втручань при хронічній критичній ішемії нижніх кінцівок [автореферат]. Тернопіль: Тернопільський держ. мед. університет; 2006. 17 с.
17. Григорьева ЕГ, редактор. Хирургия тяжелых гнойных процессов. Новосибирск: Наука; 2000. 314 с.
18. Губка ВА. Инфекционно-гнойные осложнения в послеоперационном периоде в реконструктивной хирургии облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. *Запорожский медицинский журнал*. 2012;(5):19-21.
19. Даценко БМ. Принципы и технология системной антибактериальной терапии при местном лечении гнойных ран. *Клінічна хірургія*. 2009;(11-12):33.
20. Епідеміологічний нагляд за інфекціями в області хірургічного втручання та їх профілактика. Методичні рекомендації. Київ: МОЗ;2008. Д/б №181. Доступно: [http:// zakon.rada.gov.ua/rada/show/v018128208](http://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v018128208).
21. Ерошкин СН, Сачек МГ, Криштопов ЛЕ, Федянин СД, Ерошкина ЕС. Возможности повторной реваскуляризирующей остеотрепанации

- большеберцовой кости в лечении пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. Новости хирургии. 2016;24(3):249-53. doi: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2016.3.249>.
22. Зузова АП, Белькова ЮА. Инфекции области хирургического вмешательства: общие подходы к антибиотикопрофилактике и терапии. Фарматека. 2007;(4):67-74.
 23. Зюбрицький ММ, Стришка РЄ. Деякі технічні аспекти профілактики ускладнень загоєння рани після високої ампутації нижньої кінцівки. Клінічна хірургія. 2009;(11-12):36-7.
 24. Иванов АВ. Хирургическое лечение облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей в стадии гнойнонекротических поражений [автореферат]. Москва: Центр. Военноморской клинический госпиталь; 2009. 19с.
 25. Кизименко ОО, Краснов ОГ, Ляховський ВІ. Комбіноване місцеве лікування гнійно-некротичних уражень синдрому діабетичної стопи. Сучасні медичні технології. 2018;1:23-8.
 26. Кизименко ОО, Городова-Андрєєва ТВ, Ляховський ВІ. Сучасні підходи до лікування хворих з гнійно-некротичними ураженнями синдрому діабетичної стопи. Світ медицини та біології. 2018; 2 (64):209-213.
 27. Кизименко ОО, Ляховський ВІ, Городова-Андрєєва ТВ. Вплив терапії від'ємним тиском на мікробне забруднення гнійно-некротичних ускладнень синдрому діабетичної стопи. Хірургія України. 2018; 4:44-7.
 28. Кобза ІІ, Терлецький ІР, Верхола МР, Савченко АА, Вихтюк ТІ. Лікування пацієнтів з хронічними виразками нижніх кінцівок. Клінічна флебологія. 2016;9(1):43-7.
 29. Кобза ІІ, Терлецький ІР, Верхола МР, Савченко АА., Ященко АМ. Результати лікування пацієнтів з трофічними виразками ніг. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3):11-4.
 30. Кобза ІІ, Верхола МР, Терлецький ІР. Досвід та перспективи використання вакуум-асистованої терапії (ВАТ) у комплексному лікуванні ран. В: Збірник

матеріалів міжнар. наук.-практ.конф. Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.; 2014 трав. 30-31; Львів; 2014. с.23.

31. Кобза П, Жук РА, Орел ЮГ, Ярема ЯІ, Федорів ДЄ, Кіт ЗМ. Реконструкції артерій гомілки у хірургії дистальних оклюзійностенотичних уражень. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. Ужгород. 2012;3:31-3.

32. Кобза П, Орел ЮГ, Терлецький ІР, Верхола МР, Ященко АМ, Савченко АА. та інш. Оцінка інтенсивності репаративних процесів у ішемічних виразках з використанням лектиногістохімічних досліджень. Клінічна хірургія. 2017;11(2):27-30.

33. Корсак ВВ, Русин ВВ, Горленко ФВ, Лангазо ОВ, Машура ВВ. Обґрунтування непрямих способів реваскуляризації нижніх кінцівок при хронічній артеріальній ішемії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2015;15,1(49):124-9.

34. Коцар ОВ. Аналіз проблеми антибіотико- та фаготерапії захворювань, зумовлених патогенною та умовнопатогенною мікрофлорою. Буковинський медичний вісник.2009;13(3):123-7.

35. Красій НІ, Покришко ОВ. Етіологічна роль умовно патогенної мікрофлори у формуванні інфекційного процесу. Профілактична медицина. 2011;(4):53-5.

36. Кузина МИ, Костюченкока БМ, редакторы. Раны и раневая инфекция:руководство для врачей. 2е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина;1990. 592 с.

37. Кулага ВА. Результаты ампутаций нижних конечностей при критической ишемии [автореферат]. СанктПетербург:Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 2010. 14 с.

38. Куц ОГ. Лектини в імуноморфології. Світ медицини та біології. 2014;4(47):50-7.

39. Лифшиц ЮЗ, Паринов ДВ, Земсков СВ, Крыжевский ВВ, Зайченко ПА, Рибинец ЮВ. Закрытая вакууммассистированная терапия – новый метод лечения больных с острыми и хроническими ранами. Клінічна хірургія. 2009;(11):52.

40. Луцик АД, Детюк ЕС, Луцик МД. Лектины в гистохимии. Панасюк ЕН, редактор. Львов: Выща шк. Изд-во при Львов. ун-те; 1989. 144 с.
41. Ляховський ВІ, Безкоровайний ОМ, Сидоренко АВ. Особливості лікування та загоювання трофічних виразок нижніх кінцівок змішаного генезу. Клінічна хірургія. 2019; 6,7:36-41.
42. Ляховський ВІ, Гавловський ОЛ, Кизименко ОО, Люлька ОМ, Городова-Андрєєва ТВ. Причини виникнення та діагностика синдрому діабетичної стопи. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2018;18,1(61):318-22.
43. Малхас ТС. Гнойнонекротические осложнения после ампутации нижних конечностей у больных облитерирующим атеросклерозом [автореферат]. СанктПетербург: СанктПетербургская гос. мед. академия имени И.И.Мечникова; 2009. 26 с.
44. Милица НН, Солдусова ВВ. Варианты гнойно-некротического поражения у больных при синдроме диабетической стопы. Клінічна хірургія. 2009;(11-12):58-9.
45. Мішалов ВГ, Черняк ВА. Стратегія і тактика лікування критичної ішемії нижніх кінцівок. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. Ужгород; 2012;2:77-82.
46. Паламарчук ВІ, Нікішин ОЛ, Щеглов ДВ, Верещагін СВ, Гаврецький АІ. Ендоваскулярне лікування критичної ішемії нижніх кінцівок. Клінічна хірургія. 2014;11.2:49-51.
47. Перцов ВІ, Пономаренко ОВ, Сєх АВ, Вірський МВ. Комплексне хірургічне лікування ран та ранових дефектів. Клінічна хірургія. 2010;(11-12):35-7.
48. Пітик ОІ, Прасол ВА, Бойко ВВ. Вибір методу реваскуляризації у хворих за критичної ішемії нижніх кінцівок. Клінічна хірургія. 2013;4:48-51.
49. Русин ВІ, Корсак ВВ, Носенко ОА. Вакуум-терапія в комплексному лікуванні нейроішемічної форми синдрому діабетичної стопи. Здоров'я України. 2014;(5):30-1.
50. Русин ВІ, Корсак ВВ, Болдижар ПА, Русин ВВ, Пекарь МІ, Горленко ФВ. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения критической ишемии

нижних конечностей после одномоментной прямой и непрямой реваскуляризации. Новости хирургии. 2017;25,2:131-9.

51. Русин ВІ, Корсак ВВ, Русин ВВ, Носенко ОА, Корсак ЮВ. Комплексне лікування нейроішемічної форми синдрому діабетичної стопи: можливості вакуум-терапії. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2015;67(3):51-3.

52. Попова ЛН Как измеряются границы вновь образующегося эпидермиса при заживлении ран [автореферат]. Воронеж, 1942. 22 с.

53. Прейма ХІ, Яценко АМ. Роль глікокон'югатів у процесах морфогенезу шкіри потомства на тлі гіпотиреозу материнського організму. Буковинський медичний вісник. 2009;4:232-6.

54. Романенко П. Профілактика внутрішньолікарняних інфекцій у відділеннях хірургічного профілю. Медсестринство. 2017;(4):68-70.

55. Салманов АГ, Марієвський ВФ, Бойко ВВ, Іоффе ІВ, Тарабан ІА. Антибіотикорезистентність у хірургії. Харків: НТМТ; 2012. 456 с.

56. Салманов АГ, Марієвський ВФ, Доан СІ. Антибіотикорезистентність нозокоміальних штамів *Enterobacter* spp. у хірургічних стаціонарах України в 2008 році. Харківська хірургічна школа. 2011;(1):61-6.

57. Салманов АГ, Покас ОВ, Поліщук ОІ, Марієвський ВФ. Порівняльний аналіз основних збудників інфекцій ділянки хірургічного втручання у стаціонарах м. Києва. Хірургія України. 2009;1:32-5.

58. Салманов АГ. Визначення рівня розповсюдження інфекцій в ділянці хірургічних втручань із використанням стандартних критеріїв захворювань. Укр журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва. 2007;8(4):49-51.

59. Салманов АГ. Інфекції в хірургії: державна статистика й епідеміологічна діагностика. Профілактична медицина. 2014;1:14-21.

60. Свиридов МВ. Інноваційні підходи до загоєння обширних ранових дефектів стоп у хірургії пізніх ускладнень у хворих із синдромом діабетичної стопи. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2008;4(25):10-4.

61. Свиридов НВ, Горобейко МБ. Диабетическая стопа - под контролем. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018;1(61):25-31.
62. Свиридов НВ. Обоснование временной кожно-жировой пластики обширных послеоперационных раневых дефектов у больных диабетической стопой. Харківська хірургічна школа. 2012;1:108-112.
63. Темрезев МБ. Комплексное лечение больных с критической ишемией нижних конечностей [автореферат]. Москва: Российская медицинская академия последипломного образования; 2012. 48 с.
64. Терлецький ІР. Вплив цилостазолу на перебіг репаративних процесів у пацієнтів із діабетичними трофічними виразками нижніх кінцівок. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2017;4(80):78-83.
65. Терлецький ІР, Верхола МР, Тимчук ІВ, Орел ЮГ, Кобза П, Вихтюк ТІ, Савченко АА, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб застосування вакуум-асистованої терапії для лікування пацієнтів із цукровим діабетом та хронічними ранами стоп із проявами інфекції. Патент України UA 134345 U. 2019 трав. 10. Бюл. № 9. 4с.
66. Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Верхола МР, Орел ЮГ, Корнійчук ОП. Оцінка бактеріального навантаження рани при застосуванні вакуум-асистованої терапії. В: Збірник матеріалів наук.-практ. конф. Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями (мікробіологія, ветеринарія, фармація); 2017 трав. 18-19; Харків; 2017. с.55-6.
67. Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Панас МА, Орел ЮГ. Динаміка мікробного навантаження рани при застосуванні вакуум-асистованої терапії. В: Збірник матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського, приуроченої до 130 річчя від дня його народження. Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека; 2017 жовт. 12-13; Київ; 2017. с.182-3.
68. Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Шикуча РГ, Панас МА, Корнійчук ОП, Тістечок СІ та інш. Пошук ефективних антибактеріальних засобів та активних

- метаболітів стрептоміцетів проти високорезистентних клінічних ізолятів бактерій. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2020;2(90):52-7.
69. Трофименко АВ. Комплексное лечение критической ишемии нижних конечностей [автореферат]. Москва: Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны России; 2010. 23 с.
 70. Фадеев СБ, Чернова ОЛ, Киргизова СБ, Бухарин ОВ. Особенности хирургической инфекции мягких тканей. Хирургия. 2001;(7):42-4.
 71. Хіміч СД, Калінський ОІ, Фуніков АВ, Превар АП, Багрій АВ, Кулик ЯМ. та ін. Профілактичне застосування антибіотиків: шлях до видужання чи формування антибіотикорезистентності та розвитку внутрішньохірургічної інфекції. Харківська хірургічна школа. 2012;(2):97-9.
 72. Штанюк ЄА, Остапенко ОМ, Мінухін ВВ. Етіологія гнійно-запальних захворювань, спричинених умовнопатогенними мікроорганізмами в неінфекційній лікарні. Експериментальна і клінічна медицина. 2011;(4):9-12.
 73. Якобчук СО. Сучасні питання використання антибіотиків при інфекції шкіри та м'яких тканин у хірургії. Клін анат та операт хірургія. 2014;13(2):99-104.
 74. Яценко АМ, Дудок ВВ, Смолькова ОВ. Селективність зв'язування фукозоспецифічних лектинів із структурними компонентами деяких органів. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2003;2:37-40.
 75. Abstracts of the 2nd World Union of Wound Healing Societies, Paris, France, July 8-13, 2004. Wound Repair Regen. 2005 May;13(3):49-87. doi:10.1111/j.1067-1927.2004.130321.
 76. Abstracts of the 3rd World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). June 4-8, 2008. Toronto, Canada. Int J Low Extrem Wounds. 2008 Dec;7(4):241-7. doi:10.1177/1534734608326917.
 77. Abu-Fadel M. Complications of Peripheral Arterial Interventions. Practical Approach to Peripheral Arterial Chronic Total Occlusions. Springer Singapore. 2017;95-122. doi.org/10.1007/978-981-10-3053-6_7.
 78. Acín F, Varela C, López de Maturana I, de Haro J, Bleda S, Rodriguez-Padilla J. Results of Infrapopliteal Endovascular Procedures Performed in Diabetic Patients with

- Critical Limb Ischemia and Tissue Loss from the Perspective of an AngiosomeOriented Revascularization Strategy. *Int J Vasc Med*. 2014;2014:1-13.doi: 10.1155/2014/270539.
79. Acosta S, Björck M, Wanhainen A. Negative pressure wound therapy for prevention and treatment of surgicalsite infections after vascular surgery. *Br J Surg*. 2016 Nov 30;104(2):75-84. doi.org/10.1002/bjs.10403.
 80. Agostinho Hunt AM, Gibson JA, Larrivee CL, O'Reilly S, Navitskaya S, Needle DB, et al. A bioluminescent *Pseudomonas aeruginosa* wound model reveals increased mortality of type 1 diabetic mice to biofilm infection. *J Wound Care*. 2017 Jul;26(7):24-33. doi.org/10.12968/jowc.2017.26.sup7.s24.
 81. Agarwal P, Kukrele R, Sharma D. Vacuum assisted closure (VAC)/negative pressure wound therapy (NPWT) for difficult wounds: A review. *J Clin Orthop Trauma*. 2019 Sep;10(5):845-8. doi: 10.1016/j.jcot.2019.06.015.
 82. Agrawal NK, Maiti R, Dash D, Pandey BL Cilostazol reduces inflammatory burden and oxidative stress in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. *Pharmacol Res*. 2007 Aug;56(2):118-23. doi.org/10.1016/j.phrs.2007.04.007.
 83. Al-Khudhairy MK, Al-Shammari MMM. Prevalence of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from diabetic foot infections in Iraq. *New Microbes New Infect*. 2020 May;35:100661. doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100661.
 84. Anagnostakos K, Mosser P. Bacteria identification on NPWT foams: clinical relevance or contamination? *J Wound Care*. 2012 Jul;21(7):333-9. doi: 10.12968/jowc.2012.21.7.333.
 85. Anghel EL, Kim PJ. Negative-Pressure Wound Therapy. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2016 Sep;138:129-137. doi.org/10.1097/ prs.0000000000002645.
 86. Apelqvist J, Willy C, Fagerdahl A-M, Fraccalvieri M, Malmsjö M, Piaggese A et al. EWMA Document: Negative Pressure Wound Therapy. *J Wound Care*. 2017 Mar;26(Sup3):1-154. doi.org/10.12968/jowc.2017.26.sup3.s1.
 87. Arakawa K, Arada J. Clinical analysis of Pletal for intractable skin ulcer based on vascular damage and cutis symptom. *Shin'yaku to Rinsho*. *J New Remedies Clinics*. 1993;42:60-8.

88. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: A new method for wound control and treatment: Clinical experience. *Ann Plast Surg.* 1997 Jun;38:563-77. doi.org/10.1097/00000637-199706000-00002.
89. Armstrong DG, Lavery LA, Wrobel JS, Vileikyte L. Quality of Life in Healing Diabetic Wounds: Does the End Justify the Means? *J Foot Ankle Surg.* 2008 Jul;47(4):278-82. doi.org/10.1053/j.jfas.2008.02.015.
90. Armstrong EJ. Endovascular Treatment of Peripheral Artery Disease and Critical Limb Ischemia. *Int Cardiol Clin.* 2017 Apr;6(2):11. doi.org/10.1016/j.iccl.2017.01.001.
91. Armstrong EJ, Laird JR. Commentary: treatment of femoropopliteal in-stent restenosis for patients with diabetes: do we have an answer to the DEBATE? *J Endovasc Ther.* 2014 Feb;21(1):9-11. doi: 10.1583/13-4420c.1.
92. Attinger CE, Janis JE, Steinberg J, Schwartz J, Al-Attar A, Couch K. Clinical approach to wounds: debridement and wound bed preparation including the use of dressings and wound-healing adjuvants. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Jun;117:72-109. doi.org/10.1097/01.prs.0000225470.42514.8f.
93. Baba M, Davis WA, Norman PE, Davis TM. Temporal changes in the prevalence and associates of foot ulceration in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *J Diabetes Complicat.* 2015 Apr;29:356-61. doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.01.008.
94. Bamberger D, Daus GP, Gerding DN. Osteomyelitis in the feet of diabetic patients. *The American Journal of Medicine.* 1987 Oct;83(4):653-60. doi.org/10.1016/0002-9343(87)90894-1.
95. Banu A, Noorul Hassan MM, Rajkumar J, Srinivasa S. Spectrum of bacteria associated with diabetic foot ulcer and biofilm formation: A prospective study. *Australas Med J.* 2015 Sep 30:280-5. doi:10.4066/amj.2015.2422.
96. Banwell PE, Musgrave M. Topical negative pressure therapy: mechanisms and indications. *International Wound Journal.* 2004 Jun;1(2):95-106. doi.org/10.1111/j.1742-4801.2004.00031.x.
97. Barshak MB, Durand ML. The role of infection and antibiotics in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2017 Jan;2(1):36-42. doi: 10.1002/liv.2.61.

98. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct;2014(10). doi: 10.1002/14651858.CD003748.pub4.
99. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med*. 1999 Sep;159(17):2041-50. doi.org/10.1001/archinte.159.17.2041.
100. Bilyy R, Shkandina T, Tomin A, Munoz LE, Franz S, Antonyuk V, et al. Macrophages discriminate glycosylation patterns of apoptotic cell-derived microparticles. *Journal of Biological Chemistry*. 2012 Jan;287(1):496-503. doi.org/10.1074/jbc.m111.273144.
101. Bilyy R, Stoika R. Sweet taste of cell death: role of carbohydrate recognition systems. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 2013 Dec;85(6):183-96. doi.org/10.15407/ubj85.06.183.
102. Bilyy R, Stoika R. Search for novel cell surface markers of apoptotic cells. *Autoimmunity*. 2007 Jan;40(4):249-53. doi.org/10.1080/08916930701358867.
103. Bilyy RO, Antonyuk VO, Stoika RS. Cytochemical study of role of alpha-d-mannose- and beta-d-galactose-containing glycoproteins in apoptosis. *J. Mol. Histol*. 2004 Nov;35(8-9):829-38. doi.org/10.1007/s10735-004-1674-z.
104. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using VacuumAssisted Closure With Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2007 Dec 27;31(4):631-6. doi.org/10.2337/dc07-2196.
105. Boulton AJ: The diabetic foot: from art to science: the 18th Camillo Golgi Lecture. *Diabetologia*. 2004 Jul;47(8):1343-53. doi: 10.1007/s00125-004-1463-y.
106. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *The Lancet*. 2005;366:1719-24.
107. Bowler PG. The 10(5) bacterial growth guideline: reassessing its clinical relevance in wound healing. *Ostomy Wound Manage*. 2003 Jan;49(1):44-53.

108. Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG, Davignon D: Increased mortality associated with diabetic foot ulcer. *Diabet Med.* 1996 Nov;13(11):967-72. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199611)13:11<967:AID-DIA266>3.0.CO;2-K.
109. Brandenburg KS, Calderon DF, Kierski PR, Czuprynski CJ, McAnulty JF. Novel murine model for delayed wound healing using a biological wound dressing with *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microbial Pathogenesis.* 2018 Sep;122:30-8. doi: org/10.1016/j.micpath.2018.05.043.
110. Branski LK, Gauglitz GG, Herndon DN, Jeschke MG. A review of gene and stem cell therapy in cutaneous wound healing. *Burns.* 2009 Mar;35(2):171-80. doi: org/10.1016/j.burns.2008.03.009.
111. Brölmann FE, Ubbink DT, Nelson EA, Munte K, van der Horst CM, Vermeulen H. Evidence-based decisions for local and systemic wound care. *The British Journal of Surgery.* 2012 Jul;99(9):1172-83. doi:org/10.1002/bjs.8810.
112. Brownrigg JR, Apelqvist J, Bakker K, Schaper NC, Hinchliffe RJ. Evidence-based management of PAD & the diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 Jun;45(6):673-81. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.02.014.
113. Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, Saydah SH, Menke A, Geiss LS, et al. Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Mar;67(12):359-61. doi: 10.15585/mmwr.mm6712a2.
114. Chan B, Cadarette S, Wodchis W, Wong J, Mittmann N, Krahn M. Cost-of-illness studies in chronic ulcers: a systematic review. *J Wound Care.* 2017 Apr;26(4):4-14. doi:10.12968/jowc.2017.26.s4.
115. Chapman TM, Goa KL. Cilostazol: a review of its use in intermittent claudication. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2003;3(2):117-38. doi:10.2165/00129784-200303020-00006.
116. Chen S-Y, Giurini JM, Karchmer AW. Invasive Systemic Infection After Hospital Treatment for Diabetic Foot Ulcer: Risk of Occurrence and Effect on Survival. *Clin Infect Dis.* 2017 Dec;64(3):326-34. doi.org/10.1093/cid/ciw736.

117. Chi, Y-W, Lavie CJ, Milani RV, White CJ. Safety and efficacy of cilostazol in the management of intermittent claudication. *Vascular health and risk management*. 2008 Dec;4:1197-203. doi.org/10.2147/vhrm.s3160.
118. Ciocan A, Ciocan RA, Gherman CD, Bolboaca SD. Evaluation of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease by Walking Tests: A Pilot Study. *Notulae Scientia Biologicae*. 2017 Dec;9(4): 467-473. https://doi.org/10.15835/nsb9410168.
119. Cirocchi R, Birindelli A, Biffl WL, Mutaftchiyski V, Popivanov G, Chiara O, et al. What is the effectiveness of the negative pressure wound therapy (NPWT) in patients treated with open abdomen technique? A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016 Sep;81(3):575-84. doi: 10.1097/ta.0000000000001126.
120. Collinge C, Reddix R. The incidence of wound complications related to negative pressure wound therapy power outage and interruption of treatment in orthopaedic trauma patients. *J Orthop Trauma*. 2011 Feb;25(2):96-100. doi.org/10.1097/bot.0b013e3181de0134.
121. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. GVG Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019 Jun;69(6S):3S-125S.e40. doi: 10.1016/j.jvs.2019.05.006.
122. Dale AP, Saeed K. Novel negative pressure wound therapy with instillation and the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2015 Apr;28(2):151-7. doi: 10.1097/QCO.0000000000000146.
123. Dargaville TR, Farrugia BL, Broadbent JA, Pace S, Upton Z, Voelcker NH. Sensors and imaging for wound healing: a review. *Biosensors & bioelectronics*. 2013 Mar;41:30-42. doi: 10.1016/j.bios.2012.09.029.
124. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med*. 2000 Nov;109(7):523-30. doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00569-6.
125. Dean SM, Vaccaro PS. Successful pharmacologic treatment of lower extremity ulcerations in 5 patients with chronic critical limb ischemia. *J Am Board Fam Pract*. 2002 Jan-Feb;15(1):55-62.

126. Deloose K, Bosiers M, Callaert J, Verbist J, Vermassen F, Scheinert D, et al. Primary stenting is nowadays the gold standard treatment for TASC II A & B iliac lesions: the definitive MISAGO 1-year results. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2017 Jun;58(3):416-21. doi: 10.23736/S0021-9509.17.08303-3.
127. Demidova-Rice TN, Salomatina EV, Yaroslavsky AN, Herman IM, Hamblin MR. Low-level light stimulates excisional wound healing in mice. *Lasers Surg Med* 2007;39:706-15. doi.org/10.1002/lsm.20549.
128. Dieter RS. Principles of Endovascular Treatment of Critical Limb Ischemia. *Critical Limb Ischemia*. Cham: Springer; 2016 Oct;373-86. doi.org/10.1007/978-3-319-31991-9_34.
129. Diouri A, Slaoui Z, Chadli A, El Ghomari H, Kebbou M, Marouan F, et al. Incidence of factors favoring recurrent foot ulcers in diabetic patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2002 Dec;63(6 Pt 1):491-6.
130. Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. *Ostomy Wound Manage*. 1999 Aug;45(8):23-7, 29-40; quiz 41-2.
131. Dubhashi SP, Sindwani RD. A comparative study of honey and phenytoin dressings for chronic wounds. *Indian J Surg*. 2015 Mar;77(3):1209-13. doi.org/10.1007/s12262-015-1251-6.
132. Edmonds M, Foster A: The use of antibiotics in the diabetic foot. *Am J Surg*. 2004 May;187(5):25-8. doi.org/10.1016/s0002-9610(03)00300-3.
133. Edmonds M. Body of knowledge around the diabetic foot and limb salvage. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012 Oct;53:605-16.
134. Elam MB, Heckman J, Crouse JR, Hunninghake DB, Herd JA, Davidson M, et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Dec; 18(12):1942-7. doi.org/10.1161/01.atv.18.12.1942.
135. Elgzyri T, Larsson J, Thörne J, Eriksson KF, Apelqvist J. Outcome of ischemic foot ulcer in diabetic patients who had no invasive vascular intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013 Jul;46(1):110-7. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.04.013.

136. Epstein FH, Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341:738-46.
137. Expert Working Group. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document. *Int Wound J*. 2008 Jul;5 S.4:iii-19. doi: 10.1111/j.1742-481X.2008.00537.x.
138. Fakhry F, Fokkenrood HJ, Spronk S, Teijink JA, Rouwet EV, Hunink MGM. Endovascular revascularisation versus conservative management for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 8. doi: 10.1002/14651858.CD010512.pub2.
139. Farhat N, McClung D, Nagel J. Risk Factors for *Pseudomonas aeruginosa* in Diabetic Foot Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):108-10. doi: 10.1093/ofid/ofx163.109.
140. Ferring T, Miller OF. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin*. 2002 Jul;20(3):483-92. doi: 10.1016/S0733-8635(02)00018-9.
141. Flanagan M. The physiology of wound healing. *J Wound Care*. 2000 Jun;9(6):299-300. doi: 10.12968/jowc.2000.9.6.25994.
142. Fleischmann W, Russ M, Westhauser A, Stampehl M. Vacuum-sealing-technique used as drug release system for topical treatment of wound infections. *Unfallchirurg*. 1998 Aug;101(8):649-54. doi: 10.1007/s001130050318.
143. Franczyk M, Lohman RF, Agarwal JP, Rupani G, Drum M, Gottlieb LJ. The impact of topical lidocaine on pain level assessment during and after vacuum-assisted closure dressing changes: a double-blind, prospective, randomized study. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(3):854-61. doi.org/10.1097/prs.0b013e3181b038b4.
144. Fontane R, Kim M, Kieny R. Surgical treatment of peripheral circulation disorders [in German] *Helv Chir Acta*. 1954;21(5–6):499-533.
145. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015 Sep;4(9):560-82. doi: 10.1089/wound.2015.0635.
146. Furuyama T, Onohara T, Yamashita S, Yoshiga R, Yoshiya K, Inoue K, et al. Prognostic factors of ulcer healing and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Vascular*. 2018 Dec;26(6):626-33. doi: 10.1177/1708538118786864.

147. Gardner SE, Haleem A, Jao Y-L, Hillis SL, Femino JE, Phisitkul P, et al. Cultures of Diabetic Foot Ulcers Without Clinical Signs of Infection Do Not Predict Outcomes. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(10):2693-701. doi:10.2337/dc14-0051.
148. Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA. Clinical Signs of Infection in Diabetic Foot Ulcers with High Microbial Load. *Biological Research or Nursing*. 2009 Jan;11(2):119-28. doi: 10.1177/1099800408326169.
149. Glass GE, Murphy GRF, Nanchahal J. Does negative-pressure wound therapy influence subjacent bacterial growth? A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017 Aug;70(8):1028-37. doi: 10.1016/j.bjps.2017.05.027.
150. Goatman C, Antoniou GA, Vincent Smyth J, Murray D. Vacuum assisted closure therapy for infected groin wounds following vascular surgery. *Int J Surg*. 2013 Oct;11(8):739. doi.org/10.1016/j.ijsu.2013.06.812.
151. Goldufsky J, Wood SJ, Jayaraman V, Majdobe O, Chen L, Qin S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* uses T3SS to inhibit diabetic wound healing. *Wound Repair Regen*. 2015 Jul;23(4):557-64. doi.org/10.1111/wrr.12310.
152. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg*. 2004 Mar;28(3):321-6. doi.org/10.1007/s00268-003-7397-6.
153. Goss SG, Schwartz JA, Facchin F, Avdagic E, Gendics C, Lantis JC. Negative Pressure Wound Therapy With Instillation (NPWTi) Better Reduces Post-debridement Bioburden in Chronically Infected Lower Extremity Wounds Than NPWT Alone. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2014 Feb;4(4):74-80. doi:10.1016/j.jccw.2014.02.001.
154. Gottrup F, Apelqvist J, Bjarnsholt T, Cooper R, Moore Z, Peters EJG, et al. EWMA document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care*. 2013 May;22(5):1-89. doi:10.12968/jowc.2013.22.Sup5.S1.
155. Gottrup F. Optimizing wound treatment through health care structuring and professional education. *Wound Repair Regen*. 2004 Mar;12(2):129-133. doi:10.1111/j.1067-1927.2004.012204.x
156. Gottrup F, Apelqvist J, Price P. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds. Recommendations to improve the quality of evidence in wound

- management. *J. Wound Care*. 2010 Jun;19(6):237-68. doi: 10.12968/jowc.2010.19.6.48471.
157. Gottrup F, Apelqvist J. The challenge of using randomized trials in wound healing. *British Journal of Surgery*. 2010 Mar;97(3):303-4. doi: 10.1002/bjs.7030.
 158. Gould L, Abadir P, Brem H, Carter M, Conner-Kerr T, Davidson J, et al. Chronic wound repair and healing in older adults: current status and future research. *J Am Geriatr Soc* 2015 Mar;63(3):427-38. doi.org/10.1111/jgs.13332.
 159. Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci*. 2013 Dec;72(3):206-17. doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.07.008.
 160. Greeley PW. Plastic surgical closure of chronic open wounds of the leg. *Ind Med Surg*. 1954 Jun;13(6):513-4. doi.org/10.1097/00006534-195406000-00034.
 161. Gregor S, Maegele M, Sauerland S, Krahn JF, Peinemann F, Lange S. Negative Pressure Wound Therapy: A Vacuum of Evidence? *Arch Surg*. 2008;143(2):189-96. doi:10.1001/archsurg.2007.54.
 162. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010 Feb;89(3):219-29. doi.org/10.1177/0022034509359125.
 163. Gupta S, Gabriel A, Lantis J, Téot L. Clinical recommendations and practical guide for negative pressure wound therapy with instillation. *Int Wound J*. 2016 Apr;13(2):159-74. doi: 10.1111/iwj.12452.
 164. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008 May;453:314-21. doi.org/10.1038/nature07039.
 165. Halim AS, Khoo TL, Yussof SJM. Biologic and synthetic skin substitutes: An overview. *Indian journal of plastic surgery*. 2010 Sep;43(1):23-8. doi.org/10.1055/s-0039-1699458.
 166. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther*. 2017;34(3):599-610. doi.org/10.1007/s12325-017-0478-y.
 167. Hashimoto A, Miyakoda G, Hirose Y, Mori T. Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-

- kinase/Akt-dependent mechanism. *Atherosclerosis*. 2006 Dec;189(2):350-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.022.
168. Hatch DC, Sauciuc V, Wagler EC, Schenavar B, Armstrong D. Negative Pressure Wound Therapy: Past, Present, and Future. *J Foot Ankle Surg (Asia-Pacific)*. 2016 Jul-Dec;3(2):80-7. doi: 10.5005/jp-journals-10040-1053.
169. Hayashi S, Morishita R, Matsushita H, Nakagami H, Taniyama Y, Nakamura T, et al. Cyclic AMP inhibited proliferation of human aortic vascular smooth muscle cells, accompanied by induction of p53 and p21. *Hypertension*. 2000 Jan; 35(1 Pt 2):237-43. doi.org/10.1161/01.hyp.35.1.237.
170. Hiatt WR, Wolfel EE, Regensteiner JG, Brass EP. Skeletal muscle carnitine metabolism in patients with unilateral peripheral arterial disease. *J Appl Physiol*. 1992 Jul;73(1):346-53. doi:10.1152/jappl.1992.73.1.346.
171. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*. 2001 May;344(21):1608-21. doi.org/10.1056/nejm200105243442108.
172. Hiatt WR. Pharmacologic therapy for peripheral arterial disease and claudication. *J Vasc Surg*. 2002 Dec;36(6):1283-91. doi.org/10.1067/mva.2002.129654.
173. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Apr;35(4):322-32. doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.12.01.
174. Høiby N, Ciofu O, Johansen HK. The clinical impact of bacterial biofilms. *Int J Oral Sci*. 2011 Apr;3(2):55-65. doi.org/10.4248/ijos11026.
175. Iftikhar O, Oliveros K, Tafur AJ, Casanegra AI. Prevention of Femoropopliteal In-Stent Restenosis With Cilostazol: A Meta-Analysis. *Angiology*. 2016 Jul;67(6):549-55. doi: 10.1177/0003319715604768. Epub 2015 Sep 21.
176. Iida O, Soga Y, Kawasaki D, Hirano K, Yamaoka T, Suzuki K, et al. Angiographic restenosis and its clinical impact after infrapopliteal angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012 Oct;44(4):425-31. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.07.017.
177. Ishii H, Aoyama T, Takahashi H, Kumada Y, Kamoi D, Sakakibara T, et al. Treatment with cilostazol improves clinical outcome after endovascular therapy in

- hemodialysis patients with peripheral artery disease. *J Cardiol*. 2016 Feb;67(2):199-204. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.003.
178. Kalan LR, Brennan MB. The role of the microbiome in nonhealing diabetic wounds. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Jul;1435(1):79-92. doi: 10.1111/nyas.13926.
179. Kamizono K, Sakuraba M, Nagamatsu S, Miyamoto S, Hayashi R. Statistical Analysis of Surgical Site Infection After Head and Neck Reconstructive Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2014 Feb;21(5):1700-5. doi:10.1245/s10434-014-3498-8.
180. Kahle, B., Hermanns, H. J., Gallenkemper G. Evidence-based treatment of chronic leg ulcers. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011 Apr;108(14):231-7. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0231>.
181. Kamiya T, Sakaguchi S. Hemodynamic effects of the antithrombotic drug cilostazol in chronic arterial occlusion in the extremities. *Arzneimittelforschung*. 1985 Apr;35(7A):1201-3. doi.org/10.4016/46733.01.
182. Kim YH, Hwang KT, Kim JT, Kim SW. What is the ideal interval between dressing changes during negative pressure wound therapy for open traumatic fractures? *J Wound Care*. 2015 Nov;24(11):536, 538-40, 542. doi: 10.12968/jowc.2015.24.11.536.
183. Kobza I, Terletskyi I. Cilostazol for treatment of patients with diabetic leg ulcers. *Proceedings of the 1st Annual Conference Technology transfer: innovative solutions in medicine*. 2017 Oct 26;1:29-31. doi.org/10.21303/2585-663.2017.00458.
184. Korting HC, Schöllmann C, White RJ. Management of minor acute cutaneous wounds: importance of wound healing in a moist environment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jul;25(2):130-7. doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03775.x.
185. Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004123. doi.org/10.1002/14651858.cd004123.pub2.
186. Kumar M, Bhattacharya V. Cilostazol: a new drug in the treatment intermittent claudication. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2007 Nov;2(3):181-5. doi:10.2174/157489007782418991.

187. Lambert KV, Hayes P, McCarthy M. Vacuum Assisted Closure: A Review of Development and Current Applications. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Mar;29(3):219-26. doi:10.1016/j.ejvs.2004.12.017.
188. Laney J, Roake J, Lewis DR. Topical negative pressure wound therapy (TNPWT): current practice in New Zealand. *New Zealand Medical Journal*. 2009 May;122(1295):19-27.
189. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJM. Diabetic foot syndrome: Evaluating the prevalence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a disease management cohort. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1435-8. doi.org/10.2337/diacare.26.5.1435.
190. Leaper DJ, Durani P. Topical antimicrobial therapy of chronic wounds healing by secondary intention using iodine products. *Int Wound J*. 2008 May;5:361-8. doi.org/10.1111/j.1742-481x.2007.00406.x.
191. Lee TM, Su SF, Hwang JJ, Tseng CD, Chen MF, Lee YT, Wang SS. Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with intermittent claudication: potential role for interleukin-6. *Atherosclerosis*. 2001 Oct;158(2):471-6. doi.org/10.1016/s0021-9150(01)00457-9.
192. Levine JM. The Effect of Oral Medication on Wound Healing. *Adv Skin Wound Care*. 2017 Mar;30(3):137-42. doi.org/10.1097/01.asw.0000512112.60254.28.
193. Levine NS, Lindberg RB, Mason AD, Pruitt BA. The quantitative swab culture and smear: a quick simple method for determining the number of viable aerobic bacteria on open wounds. *J Trauma* 1976 Feb;16(2):89-94. doi.org/10.1097/00005373-197602000-00002.
194. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol*. 2007 Jan;25(1):9-18. doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.007.
195. Li XY, Li WZ, Li YJ. The influence of vacuum-assisted drainage on the growth of capillaries in the wound produced by explosion in pig. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2007 Aug;23(4):292-5.
196. Li Z, Yu A. Complications of negative pressure wound therapy: a mini review. *Wound Repair Regen*. 2014 Jul; 22(4):457-61. doi.org/10.1111/wrr.12190.

197. Lipsky BA. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004 May;20(1):68-77. doi.org/10.1002/dmrr.453.
198. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, Senneville É, Urbančič-Rovan V, Van Asten S, International Working Group on the Diabetic Foot, Peters EJ. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32(1):45-74. doi: 10.1002/dmrr.2699.
199. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil JM. et al. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar;36(1):e3280. doi: 10.1002/dmrr.3280.
200. Liu S, He C, Cai Y, Xing Q, Guo Y, Chen Z, et al. Evaluation of negative-pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017 Apr;13:533-44. doi:10.2147/TCRM.S131193.
201. Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10). doi.org/10.1002/14651858.cd010318.
202. Mahdavian Delavary B, van der Veer WM, van Egmond M, Niessen FB, Beelen RH. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology.* 2011 Jul;216(7):753-62. doi.org/10.1016/j.imbio.2011.01.001.
203. Malone M, Bjarnsholt T, McBain AJ, James GA, Stoodley P, Leaper D, et al. The prevalence of biofilms in chronic wounds: A systematic review and meta-analysis of published data. *Journal of Wound Care.* 2017 Jan;26(1):20-5. doi.org/10.12968/jowc.2017.26.1.20.
204. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. *Am J Infect Control.* 1999 Apr;27(2):97-134. doi:10.1016/s01966553(99)70088-x.

205. Margolis DJ, Hoffstad O, Nafash J, Leonard CE, Freeman CP, Hennessy S, et al. Location, location, location: geographic clustering of lower-extremity amputation among Medicare beneficiaries with diabetes. *Diabetes care*. 2011 Sep;34:2363-7. doi.org/10.2337/dc11-0807.
206. Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol*. 2015 Jul;173:370-8. doi.org/10.1111/bjd.13954.
207. Mavrogenis AF, Megaloikonomos PD, Antoniadou T, Igoumenou VG, Panagopoulos GN, Dimopoulos L, et al. Current concepts for the evaluation and management of diabetic foot ulcers. *EFORT Open Rev*. 2018 Sep;3(9):513-25. doi:10.1302/2058-5241.3.180010.
208. Mazoch M, Montgomery C. Retained wound vacuum foam in non-healing wounds: a real possibility. *J Wound Care*. 2015 Jun;24(6):18-20. doi.org/10.12968/jowc.2015.24.sup6.s18.
209. McDermott MM. Medical Management of Functional Impairment in Peripheral Artery Disease: A Review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Mar;60(6):586-92. doi: 10.1016/j.pcad.2018.03.007.
210. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clin Dermatol*. 2007 Jan;25:19-25. doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.12.005.
211. Michel H. Wounds and Ulcers: Back to the Old Nomenclature. *Wounds*. 2010 Nov;22(11):289-93.
212. Mii S, Guntani A, Kawakubo E, Tanaka K, Kyuragi R. Cilostazol Improves Wound Healing in Patients Undergoing Open Bypass for Ischemic Tissue Loss: A Propensity Score Matching Analysis. *Ann Vasc Surg*. 2018 May;49:30-8. doi:10.1016/j.avsg.2017.11.039.
213. Mills JP, Patel P, Broekhuizen E, Burdick S, DeGeorge C, Gallagher KA, et al. Ann Arbor (MI): Michigan Medicine University of Michigan; 2019 Oct.
214. Mohseni S, Aalaa M, Atlasi R, Mohajeri Tehrani MR, Sanjari M. The effectiveness of negative pressure wound therapy as a novel management of diabetic

- foot ulcers: an overview of systematic reviews. *J Diabetes Metab Disord*. 2019 Nov;18(2):625-41. doi:10.1007/s40200-019-00447-6.
215. Molnar JA, Underdown MJ, Clark WA. Nutrition and Chronic Wounds. *Advances in wound care*. 2014;3(11):663-81. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0530>.
216. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing an overview. *Clin Plast Surg*. 2003 Jan;30:1-12. doi.org/10.1016/s0094-1298(02)00070-6.
217. Moneta GL. Use of vacuum-assisted closure (VAC) therapy in treating lymphatic complications after vascular procedures: New approach for lymphoceles. *Yearbook Vasc Surg*. 2009 Jan;2009:88-9. doi.org/10.1016/s0749-4041(09)79148-1.
218. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 1998 Feb;27:267-74.discussion 274-5. doi.org/10.1016/s0741-5214(98)70357-x.
219. Monsen C, WannHansson C, Wictorsson C, Acosta S. Vacuumassisted wound closure versus alginate for the treatment of deep perivascular wound infections in the groin after vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2014 Jan;59(1):145-51. doi.org/10.1016/j.jvs.2013.06.073.
220. Morbach S, Furchert H, Gröblinghoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT. et al. Long-Term Prognosis of Diabetic Foot Patients and Their Limbs: Amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care*. 2012 Jul 18. doi.org/10.2337/dc12-0200.
221. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann. Plast. Surg*. 1997 Jun;55:3-62. doi.org/10.1097/00000637-199706000-00001.
222. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care*. 2003 Feb;26:491-4. doi.org/10.2337/diacare.26.2.491.
223. Muller IS, De Grauw WJC, Van Gerwen WHEM, Bartelink ML, Van Den Hoogen HJM, Rutten GEHM: Foot ulceration and lower limb amputation in type 2

- diabetic patients in Dutch primary health care. *Diabetes Care* 25. 2002 Mar;570-4. doi.org/10.2337/diacare.25.3.570.
224. Neel JD, Kruse RL, Dombrovskiy VY, Vogel TR. Cilostazol and freedom from amputation after lower extremity revascularization. *J Vasc Surg*. 2015 Apr;61(4):960-4. doi: 10.1016/j.jvs.2014.11.067.
225. Nie B, Yue B. Biological effects and clinical application of negative pressure wound therapy: a review. *J Wound Care*. 2016 Nov 2;25(11):617-26. doi: 10.12968/jowc.2016.25.11.617.
226. Noble-Bell G, Forbes A. A systematic review of the effectiveness of negative pressure wound therapy in the management of diabetes foot ulcers. *Int Wound J*. 2008 May;5(2):233-42. doi:10.1111/j.1742-481X.2008.00430.x.
227. Norbury K, Kieswetter K. Vacuum-assisted closure therapy attenuates the inflammatory response in a porcine acute wound healing model. *Wounds*. 2007 Apr;199(4):97-106.
228. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. et al. InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45(Suppl S):5-67. doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037.
229. Nourian Dehkordi A, Mirahmadi Babaheydari F, Chehelgerdi M. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Mar 29;10(1). https://doi.org/10.1186/s13287-019-1212-2.
230. Numano, F., Kishi, Y., Ashikaga, T. Clinical studies of phosphodiesterase inhibitors for cardiovascular disease. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res*. 1992;25:395-407.
231. Nunan R, Harding KG, Martin P. Clinical challenges of chronic wounds: searching for an optimal animal model to recapitulate their complexity. *Dis Model Mech* 2014 Oct;7:1205-13. doi.org/10.1242/dmm.016782.
232. Olin JW, Jang J, Jaff MR, Beckman JA, Rooke T. The top 12 advances in vascular, medicine. *J Endovasc Ther*. 2004 Dec;11(2):121-31. doi.org/10.1177/15266028040110s606.

233. Orgill DP, Manders EK, Sumpio BE. The mechanisms of action of vacuum assisted closure: more to learn. *Surgery*. 2009 Jul;146(1):40-51. doi:10.1016/j.surg.2009.02.002.
234. Othman D. Negative pressure wound therapy literature review of efficacy, cost effectiveness, and impact on patients' quality of life in chronic wound management and its implementation in the United kingdom. *Plastic surgery international*. 2012;374-98. <https://doi.org/10.1155/2012/374398>.
235. Owens CD, Kim JM, Hevelone ND, Gasper WJ, Belkin M, Creager MA, et al. An integrated biochemical prediction model of allcause mortality in patients undergoing lower extremity bypass surgery for advanced peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2012 Sep;56(3):686-95. doi.org/10.1016/j.jvs.2012.02.034.
236. Panayi AC, Leavitt T, Orgill DP. Evidence based review of negative pressure wound therapy. *World J Dermatol*. 2017;6(1):1-16. doi: <https://dx.doi.org/10.5314/wjd.v6.i1>.
237. Patel SD, Biasi L, Paraskevopoulos I, Silickas J, Lea T, Diamantopoulos A, et al. Comparison of angioplasty and bypass surgery for critical limb ischaemia in patients with infrapopliteal peripheral artery disease. *Br J Surg*. 2016 Dec;103(13):1815-22. doi: 10.1002/bjs.10292.
238. Patmo ASP, Krijnen P, Tuinebreijer WE, Breederveld RS. The Effect of Vacuum-Assisted Closure on the Bacterial Load and Type of Bacteria: A Systematic Review. *Advances in Wound Care*. 2014;3(5):383-9. doi:10.1089/wound.2013.0510.
239. Peinemann F, Sauerland S. Negative-pressure wound therapy: systematic review of randomized controlled trials. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(22):381-9. doi:10.3238/arztebl.2011.0381.
240. Peinemann F. Vakuumversiegelungstherapie von Wunden: randomisierte Studien von 2000 bis 2015. *Zentralbl Chir*. 2017;142(3):267-74. doi:10.1055/s-0043-104697.
241. Percival SL, McCarty SM, & Lipsky B. Biofilms and Wounds: An Overview of the Evidence. *Advances in wound care*. 2015;4(7):373-81. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0557>.

242. Posnett J, Franks PJ. The burden of chronic wounds in the UK. *Nurs Times* 2008;104:44-5.
243. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: Focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease: The Eurodiale Study. *Diabetologia*. 2008 May;51(5):747-55. doi.org/10.1007/s00125-008-0940-0.
244. Rasigade J-P, Dunyach-Rémy C, Sapin A, Messad N, Trouillet-Assant S, Dupieux C, et al. A Prophage in Diabetic Foot Ulcer-Colonizing *Staphylococcus aureus* Impairs Invasiveness by Limiting Intracellular Growth. *J Infect Dis*. 2016 Nov;214(10):1605-8. doi.org/10.1093/infdis/jiw432.
245. Reiber GE. Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In: Mi H, editor. *Diabetes in America*. Washington, DC: National Institutes of Health; 1995.
246. Resnick KA, Gordon IL. Effects of cilostazol on arterial wound healing: a retrospective analysis. *Ann Vasc Surg*. 2014 Aug;28(6):1513-21. doi: 10.1016/j.avsg.2014.02.018.
247. Richmond NA, Maderal AD, Vivas AC. Evidence-based management of common chronic lower extremity ulcers. *Dermatol Ther*. 2013 May-Jun;26(3):187-96. doi: 10.1111/dth.12051.
248. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan;(1):CD003748. doi: 10.1002/14651858.CD003748.pub3.
249. Romling U, Balsalobre C. Biofilm infections, their resilience to therapy and innovative treatment strategies. *Journal of Internal Medicine*. 2012 Oct;272(6):541-61. doi.org/10.1111/joim.12004.
250. Rondas AA, Schols JM, Halfens RJ, Stobberingh EE. Swab versus biopsy for the diagnosis of chronic infected wounds. *Adv Skin Wound Care*. 2013 May;26(5):211-19. doi.org/10.1097/01.asw.0000428984.58483.aa.
251. Rowlands TE, Donnelly R. Medical therapy for intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007 Sep;34(3):314-21. dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2007.04.001.

252. Santilli JD, Santilli SM. Chronic critical limb ischemia: diagnosis, treatment and prognosis. *Am Fam Physician*. 1999 Apr;59(7):1899-908.
253. Saris-Baglana RN, Dewey CJ, Chisholm GB. QualityMetric health outcomes™ scoring software 4.0. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2010, p. 138.
254. Saxena V, Hwang C-W, Huang S, Eichbaum Q, Ingber D, Orgill DP. Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Oct;114:1086-96. doi.org/10.1097/01.prs.0000135330.51408.97.
255. Saziye K, Afksendiyos K. The vacuumassisted closure (V.A.C) system for surgical site infection with involved vascular grafts. *Vascular*. 2014 May;23(2):144-50. doi.org/10.1177/1708538114537488.
256. Scherer SS, Pietramaggiori G, Mathew JC, Prsa MJ, Huang S, Orgill DP. The mechanisms of action of the vacuum assisted closure device. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Sep;122(3):786-97. doi.org/10.1097/prs.0b013e31818237ac.
257. Selvin E, Parrinello CM. Beyond HbA1c and Glucose: the Role of Nontraditional Glycemic Markers in Diabetes Diagnosis, Prognosis, and Management. *Curr Diab. Rep*. 2014 Sep;14(11):548-9. doi.org/10.1007/s11892-014-0548-3.
258. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2009 Nov;17(6):763-71. doi.org/10.1111/j.1524-475x.2009.00543.x.
259. Setacci C, Donato G, Setacci F, Chisci E. Ischemic foot: definition, etiology and angiosome concept. *J Cardiovasc Surg*. 2010 May;51(2):223-31. doi. org/10.1016/j.acvfr.2010.12.002.
260. Shankaran V, Brooks M, Mostow E. Advanced therapies for chronic wounds: NPWT, engineered skin, growth factors, extracellular matrices. *Dermatol Ther*. 2013 May;26:215-21. doi.org/10.1111/dth.12050.
261. Sharma D, Singh B, Jaswal KS, Thakur V, Nanda V, Nabh R. Effectiveness of negative pressure wound therapy in the management of chronic diabetic ulcers: a prospective study. 2017 Mar;4(4):1313-8. doi.org/10.18203/2349-2902.isj20171134.

262. Shiffman MA. History of Negative-Pressure Wound Therapy (NPWT). *Recent Clinical Techniques, Results, and Research in Wounds*. 2017;3:223-8. doi.org/10.1007/15695_2017_50.
263. Shiraki T, Iida O, Takahara M et al. Predictors of delayed wound healing after endovascular therapy of isolated infrapopliteal lesions underlying critical limb ischemia in patients with high prevalence of diabetes mellitus and hemodialysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 May;49(5):565-73. doi:10.1016/j.ejvs.2015.01.017.
264. Shubhangi VA. Chronic Leg Ulcers: Epidemiology, Aetiopathogenesis, and Management", *Ulcers*. 2013 Apr 22;2013:1-9. doi.org/10.1155/2013/413604.
265. Sibbald RG, Woo K, Ayello EA. Increased Bacterial Burden and Infection. *Advances in Skin & Wound Care*. 2006 Oct;19(8):462-3. doi.org/10.1097/00129334-200610000-00013.
266. Singer AJ, Tassiopoulos, Kirsner RS. Evaluation and Management of Lower-Extremity Ulcers. *N. Engl. J. Med*. 2018 Jan. 18;378(3):302-3. doi.org/10.1056/nejmra1615243.
267. Sivanmaliappan TS, Sevanan M. Antimicrobial Susceptibility Patterns of *Pseudomonas aeruginosa* from Diabetes Patients with Foot Ulcers. *Int J Microbiol*. 2011;2011:1-4. doi:10.1155/2011/605195.
268. Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, Schwab BH. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. *Wound Repair Regen*. 1999 Sep;7(5):335-46. doi: 10.1046/j.1524-475X.1999.00335.x.
269. Soga Y, Iida O, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D, Miyashita Y. et al. Impact of cilostazol after endovascular treatment for infrainguinal disease in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2011 Dec;54(6):1659-67. doi: 10.1016/j.jvs.2011.06.024.
270. Soga Y, Takahara M, Iida O, Yamauchi Y, Hirano K, Fukunaga M. et al. Efficacy of Cilostazol for Below-the-Knee Artery Disease after Balloon AnGioplasty in Patients with Severe Limb Ischemia (CABBAGE Trial). *Ann Vasc Surg*. 2017 Nov;45:22-8. doi: 10.1016/j.avsg.2017.05.029.

271. Spear M. Acute or chronic? What's the difference? *Plast Surg Nurs*. 2013 Apr-Jun;33(2):98-100. doi.org/10.1097/psn.0b013e3182965e94.
272. Spear M. Infected? Or not? *Plast Surg Nurs*. 2011 Oct-Dec;31(4):174-5. doi.org/10.1097/psn.0b013e31823c445c.
273. Spentzouris G, & Labropoulos N. The evaluation of lower-extremity ulcers. *Seminars in interventional radiology*. 2009 Nov;26(4):286-95. https://doi.org/10.1055/s-0029-1242204.
274. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg*. 1998 Aug;176(2):26-38. doi: 10.1016/S0002-9610(98)00183-4.
275. Stein GE, Schooley S, Peloquin CA, Missavage A, Havlichek DH. Linezolid tissue penetration and serum activity against strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility in diabetic patients with foot infections. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Jul;60(4):819-23. doi.org/10.1093/jac/dkm271.
276. Stojadinovic A, Carlson JW, Schultz GS, Davis TA, Elster EA. Topical advances in wound care. *Gynecol Oncol* 2008;111:70-80. doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.07.042.
277. Stotts NA, Whitney JD. Identifying and evaluating wound infection. *Home Healthc Nurse*. 1999 Mar;17(3):159-64. doi: 10.1097/00004045-199903000-00008.
278. Streubel PN, Stinner DJ, Obrebskey WT. Use of negative-pressure wound therapy in orthopaedic trauma. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012 Sep;20(9):564-74. doi.org/10.5435/00124635-201209000-00003.
279. Stryja J, Staffa R, Říha D, Stryjová K, Nicielníková K. Farmakoeconomika ambulantní terapie ran kontrolovaným podtlakem. *Rozhl Chir*. 2015;94(8):322-8.
280. Suissa D, Danino A, Nikolis A. Negative-pressure therapy versus standard wound care: a meta-analysis of randomized trials. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Nov;128(5):498-503. doi: 10.1097/PRS.0b013e31822b675c.
281. Suleman L. Extracellular Bacterial Proteases in Chronic Wounds: A Potential Therapeutic Target? *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2016;5(10):455-463. doi:10.1089/wound.2015.0673.

282. Takahashi S, Oida K, Fujiwara R, Maeda H, Hayashi S, Takai H, Tamai T, Nakai T, Miyabo S Effect of cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992 Dec;20(6):900-6. doi.org/10.1097/00005344-199212000-00009.
283. Terletskyi IR, Verkhola MR, Tymchuk IV, Zhykovskiy VS, Orel YuH. Vacuum-Assisted Therapy for patients with diabetes mellitus and chronic foot ulcers. *Novosti Khirurgii*. 2019 Dec;27(6):656-61. doi.org/10.18484/2305-0047.2019.6.656.
284. Terletskyi IR, Orel YH, Verkhola MR, Antoniv MM. Successful Treatment of Multiple Chronic Leg Wounds - a Case Report. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2019 Jul;2(86):72-6. doi.org/10.25040/ecpb2019.02.072.
285. Tjon JA, Riemann LE. Treatment of intermittent claudication with pentoxifylline and cilostazol. *Am J Health Syst Pharm*. 2001 Mar 15;58(6):485-93. doi.org/10.1093/ajhp/58.6.485.
286. Tresierra-Ayala MÁ, García Rojas A. Association between peripheral arterial disease and diabetic foot ulcers in patients with diabetes mellitus type 2. *Medicina Universitaria*. 2017 Jul;19(76):123-6. https://doi.org/10.1016/j.rmu.2017.07.002.
287. Tymchuk I., Verkhola M., Terletskyi I., Panas M. Antymicrobial therapy of trophic ulcers infected with *P.aeruginosa*. In: International conference of natural and medical sciences: young scientists, PhD students and students, Poland, Lublin 1-3 December, 2017, p.13-4.
288. Tymchuk IV, Terletskyi I, Verkhola M. Improved efficacy of antibiotic therapy in patients with diabetic foot ulcer. In: CBEP Ukraine Regional One Health Research Symposium, April 24-28, 2017. p.102.
289. Ubbink DT, Westerbos SJ, Nelson EA, Vermeulen H. A systematic review of topical negative pressure therapy for acute and chronic wounds. *Br J Surg*. 2008 Jun;95(6):685-92. doi: 10.1002/bjs.6238.
290. Ul Hassan F, Qudus MS, Sehgal SA, Ahmed J, Khan M, Ul Haq K, et al. Prevalence of Extended-Spectrum β -Lactamases in Multi-drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* from Diabetic Foot Patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019 Jun;19(4):443-8. doi: 10.2174/1871530319666181128095753.

291. Vaez-zadeh S. In response to blister formation with negative pressure dressings. *Current Orthop Practice*. 2011 Nov;22(6):591. doi.org/10.1097/bco.0b013e31823557e7.
292. Vouillarmet J, Bourron O, Gaudric J, Lermusiaux P, Millon A, Hartemann A. Lower-extremity arterial revascularization: Is there any evidence for diabetic foot ulcer-healing? *Diabetes Metab*. 2016 Feb;42(1):4-15. doi:10.1016/j.diabet.2015.05.004.
293. Webb LX, Dedmond B, Schlatterer D. The contaminated high-energy open fracture: a protocol to prevent and treat inflammatory mediator storm-induced soft-tissue compartment syndrome (IMSICS). *J Am Acad Orthop Surg*. 2006 Oct;14(1):82-6. doi.org/10.5435/00124635-200600001-00019.
294. Weed T, Ratliff C, and Drake DB. Quantifying bacterial bioburden during negative pressure wound therapy: does the wound VAC enhance bacterial clearance? *Ann Plast Surg* 2004;52:276. doi.org/10.1097/01.sap.0000111861.75927.4d.
295. White RA, Miki RA, Kazmier P, Anglen JO. Vacuum-assisted closure complicated by erosion and hemorrhage of the anterior tibial artery. *J Orthop Trauma*. 2005;19(1):56-9. doi.org/10.1097/00005131-200501000-00011.
296. Wilgus TA. Growth Factor-Extracellular Matrix Interactions Regulate Wound Repair. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012 Dec;1:249-54. doi.org/10.1089/wound.2011.0344.
297. Wolvos T. The evolution of negative pressure wound therapy: negative pressure wound therapy with instillation. *Journal of Wound Care*. 2015 Apr;24(Sup4b):15-20. doi.org/10.12968/jowc.2015.24.sup4b.15.
298. Woo K, Ayello EA, Sibbald RG. The Edge Effect. *Advances in Skin & Wound Care*. 2007 Feb;20(2):118-9. doi.org/10.1097/00129334-200702000-00010.
299. Woo KY, Sibbald RG. Vacuum-assisted closure home care training: a process to link education to improved patient outcomes. *Int Wound J*. 2008 Jun;5(s2):1-9. doi.org/10.1111/j.1742-481x.2008.00474.x
300. Wu SC, Driver VR, Wrobel JS, Armstrong DG. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(1):65-76.
301. Xie T, Ye J, Rerkasem K, Mani R. The venous ulcer continues to be a clinical challenge: an update. *Burns Trauma*. 2018;6:18. doi.org/10.1186/s41038-018-0119-y.

302. Xu L, McLennan SV, Lo L, Natfaji A, Bolton T, Liu Y. et al. Bacterial load predicts healing rate in neuropathic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 2007 Feb;30(2):378-80. <https://doi.org/10.2337/dc06-1383>.
303. Yaghoobi R, Kazerouni A, & Kazerouni O. Evidence for Clinical Use of Honey in Wound Healing as an Anti-bacterial, Anti-inflammatory Anti-oxidant and Anti-viral Agent: A Review. *Jundishapur journal of natural pharmaceutical products*. 2013 Jul;8(3):100-4. <https://doi.org/10.17795/jjnpp-9487>.
304. Yagi LH, Watanuki LM, Isaac C, Gemperli R, Nakamura YM, Ladeira PRS. Human fetal wound healing: a review of molecular and cellular aspects. *Eur J Plast Surg*. 2016 Jun;39:239-46. <https://doi.org/10.1007/s00238-016-1201-y>.
305. Yang C, Goss SG, Alcantara S, Schultz G, Lantis Ii JC. Effect of Negative Pressure Wound Therapy With Instillation on Bioburden in Chronically Infected Wounds. *Wounds*. 2017 Aug;29(8):240-6.
306. Ye W, Liu CW, Ricco JB, Mani K, Zeng R, Jiang J. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg* 2011 Jun;53:1728-37. doi.org/10.1016/j.jvs.2011.02.005.
307. Yusuf E, Jordan X, Clauss M, Borens O, Mäder M, Trampuz A. High bacterial load in negative pressure wound therapy (NPWT) foams used in the treatment of chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2013 Sep;21(5):677-81. doi: 10.1111/wrr.12088.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Кобза ІІ, Терлецький ІР, Верхола МР, Савченко АА, Вихтюк ТІ. Лікування пацієнтів з хронічними виразками нижніх кінцівок. Клінічна флебологія. 2016;9(1):43-7.
2. Кобза ІІ, Терлецький ІР, Верхола МР, Савченко АА, Ященко АМ. Результати лікування пацієнтів з трофічними виразками ніг. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3):11-4.
3. Терлецький ІР. Вплив цилостазолу на перебіг репаративних процесів у пацієнтів із діабетичними трофічними виразками нижніх кінцівок. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2017;4(80):78-3.
4. Кобза ІІ, Орел ЮГ, Терлецький ІР, Верхола МР, Ященко АМ, Савченко АА, Вихтюк ТІ. Оцінка інтенсивності репаративних процесів у ішемічних виразках з використанням лектиногістохімічних досліджень. Клінічна хірургія. 2017;11(2):27-30.
5. Kobza Ihor, Terletskyi Ivan. Cilostazol for treatment of patients with diabetic leg ulcers. Proceedings of the 1st Annual Conference Technology transfer: innovative solutions in medicine. 26 October 2017. Tallinn, Estonia. 2017; 29-31.
6. Terletskyi IR., Verkhola MR, Tymchuk IV, Zhykovskiy VS., Orel Yu.H. Vacuum-Assisted Therapy for patients with diabetes mellitus and chronic foot ulcers Novosti Khirurgii. 2019;27(6):656-61. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.6.656 (scopus).
7. Terletskyi IR., Orel YH, Verkhola MR, Antoniv MM. Successful Treatment of Multiple Chronic Leg Wounds – a Case Report. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. ЕСРВ 2019;2(86):72-6.
8. Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Шикула РГ, Панас МА, Корнійчук ОП, Тістечок СІ, Громико ОМ. Пошук ефективних антибактеріальних засобів та активних метаболітів стрептоміцетів проти високорезистентних клінічних ізолятів бактерій. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія ЕСРВ. 2020;2(90):52-7.

9. Кобза П, Верхола МР, Терлецький ІР. Досвід та перспективи використання вакуум-асистованої терапії (ВАТ) у комплексному лікуванні ран. В: Збірник матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст.; 2014 трав. 30-31; Львів; 2014. с.23.
10. Кобза П, Терлецький ІР, Верхола МР. Лікування проблемних ран у пацієнтів з ішемічним ураженням ніг за допомогою вакуум-асистованої терапії. В: Збірник матеріалів XV конгресу СФУЛТ. Українські медичні вісті; 2014 жовт. 16-18; Чернівці. Чернівці-Київ-Чікаго; 2014. 1-4(80-83). с.23.
11. Tymchuk I, Verkhola M, Terletskyi I, Panas M. Antymicrobial therapy of trophic ulcers infected with *P.aeruginosa*. In: International conference of natural and medical sciences: young scientists, PhD students and students, Poland, Lublin 1-3 December, 2017, p.13-4.
12. Terletskyi I, Orel U, Verchola M, Tymchuk I, Korniiichuk O. An estimation of the bacterial loading of wound at application of vacuum assisted therapy. In: Annals of Mechnikov Institute, 2017, N 2. p.86-7.
13. Tymchuk I.V., Terletskyi I., Verkhola M. Improved efficacy of antibiotic therapy in patients with diabetic foot ulcer. In: CBEP Ukraine Regional One Health Research Symposium, April 24-28, Kyiv; 2017. p.102.
14. Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Верхола МР, Орел ЮГ, Корнійчук ОП. Оцінка бактеріального навантаження рани при застосуванні вакуум-асистованої терапії. В: Збірник матеріалів наук.-практ. конф. Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями (мікробіологія, ветеринарія, фармація); 2017 трав. 18-19; Харків; 2017. с.55-6.
15. Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Верхола МР, Панас МА. Протимікробна дія антисептичних препаратів на *Pseudomonas aeruginosa*. В: Збірник матеріалів наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки. Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє; 2017 трав. 19; Харків; 2017. с.34.
16. Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Панас МА, Орел ЮГ. Динаміка мікробного навантаження рани при застосуванні вакуум-асистованої терапії. В: Збірник

матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського, приуроченої до 130 річчя від дня його народження. Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека; 2017 жовт. 12-13; Київ; 2017. с.182-3.

17. Tymchuk I, Panas M, Terletskyi I, Verkhola M. Microbiological assessment of the effects of disinfectants and antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. In: Third Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium, April 16-20, Kyiv; 2018, p.136.

18. Терлецький ІР, Верхола МР, Тимчук ІВ, Орел ЮГ, Кобза ІІ, Вихтюк ТІ, Савченко АА, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб застосування вакуум-асистованої терапії для лікування пацієнтів із цукровим діабетом та хронічними ранами стоп із проявами інфекції. Патент України UA 134345 U. 2019 трав. 10. Бюл. № 9. 4с.

Основні положення роботи викладені та обговорені на:

1. Kobza Ihor, Terletskyi Ivan. Cilostazol for treatment of patients with diabetic leg ulcers. Proceedings of the 1st Annual Conference Technology transfer: innovative solutions in medicine. 26 October 2017. Tallinn, Estonia. 2017; 29-31. (публікація статті).
2. Кобза ІІ, Верхола МР, Терлецький ІР. Досвід та перспективи використання вакуум-асистованої терапії (ВАТ) у комплексному лікуванні ран. В: Збірник матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст.; 2014 трав. 30-31; Львів; 2014. с.23. (публікація тез).
3. Кобза ІІ, Терлецький ІР, Верхола МР. Лікування проблемних ран у пацієнтів з ішемічним ураженням ніг за допомогою вакуум-асистованої терапії. В: Збірник матеріалів XV конгресу СФУЛТ. Українські медичні вісті; 2014 жовт. 16-18; Чернівці. Чернівці-Київ-Чікаго; 2014. 1-4(80-83). с.23. (усна доповідь і публікація тез).
4. Tymchuk I, Verkhola M, Terletskyi I, Panas M. Antymicrobial therapy of trophic ulcers infected with *P.aeruginosa*. In: International conference of natural and medical

sciences: young scientists, PhD students and students, Poland, Lublin 1-3 December, 2017, p.13-4. (стендова доповідь і публікація тез).

5. Terletsnyi I, Orel U, Verchola M, Tymchuk I, Korniiichuk O. An estimation of the bacterial loading of wound at application of vacuum assisted therapy. In: Annals of Mechnikov Institute, N 2, 2017, p.86-7. (публікація тез).

6. Tymchuk IV, Terletsnyi I, Verkhola M. Improved efficacy of antibiotic therapy in patients with diabetic foot ulcer. In: CBEP Ukraine Regional One Health Research Symposium, April 24-28, Kyiv; 2017. p.102. (стендова доповідь і публікація тез).

7. Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Верхола МР, Орел ЮГ, Корнійчук ОП. Оцінка бактеріального навантаження рани при застосуванні вакуум-асистованої терапії. В: Збірник матеріалів наук.-практ. конф. Здобутки та перспективи у боротьбі з інфекційними захворюваннями (мікробіологія, ветеринарія, фармація); 2017 трав. 18-19; Харків; 2017. с.55-6. (публікація тез).

8. Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Верхола МР, Панас МА. Протимікробна дія антисептичних препаратів на *Pseudomonas aeruginosa*. В: Збірник матеріалів наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки. Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє; 2017 трав. 19; Харків; 2017. с.34. (публікація тез).

9. Тимчук ІВ, Терлецький ІР, Панас МА, Орел ЮГ. Динаміка мікробного навантаження рани при застосуванні вакуум-асистованої терапії. В: Збірник матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського, приуроченої до 130 річчя від дня його народження. Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека; 2017 жовт. 12-13; Київ; 2017. с.182-3. (публікація тез).

10. Tymchuk I, Panas M, Terletsnyi I, Verkhola M. Microbiological assessment of the effects of disinfectants and antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. In: Third Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium, April 16-20, Kyiv; 2018, P.136. (стендова доповідь і публікація тез).



Додаток С

КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня
Грица М.М.
« 3 » вересня 2020р.



Акт впровадження

- Пропозиція для впровадження:** Спосіб застосування вакуум-асистованої терапії для лікування пацієнтів із цукровим діабетом та хронічними ранами стоп із проявами інфекції
- Установа розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Джерела інформації:** Пат. 134345 U Україна від 10.05. 2019. Винахідники: Терлецький І.Р., Верхола М.Р., Тимчук І.В., Орел Ю. Г., Кобза І. І., Вихтюк Т. І., Савченко А. А. Патентовласник: ЛНМУ ім.Данила Галицького
- Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня
- Форма впровадження:** впроваджено у роботу хірургічного відділення №1 КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня
- Термін впровадження:** червень 2019р.-червень 2020р.
- Загальна кількість спостереження** - 32.
- Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій» :** 2+ С

Показники	За даними	
	Розроблювачів	Організації, що впровадила
Після запропонованого введення двоканальної дренажної трубки через поліуретанову губку для інсталяції розчином антисептика достовірно знизився рівень бактеріального навантаження ран при застосуванні вакуум-асистованої терапії	на 23%	на 20 %

9. **Зауваження, пропозиції :** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

« 3 » вересня 2020р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач хірургічного відділення №1



Зборівський Я.М..

Додаток Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня
 М.М. 2020р.



Акт впровадження

- Пропозиція для впровадження:** Спосіб застосування вакуум-асистованої терапії для лікування пацієнтів із цукровим діабетом та хронічними ранами стоп із проявами інфекції
- Установа розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Джерела інформації:** Пат. 134345 U Україна від 10.05. 2019. Винахідники: Терлецький І.Р., Верхола М.Р., Тимчук І.В., Орел Ю. Г., Кобза І. І., Вихтюк Т. І., Савченко А. А.
Патентовласник: ЛНМУ ім.Данила Галицького
- Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня
- Форма впровадження:** впроваджено у роботу відділення судинної хірургії центру трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня
- Термін впровадження:** червень 2019р.-червень 2020р.
- Загальна кількість спостереження** - 27.
- Оцінка науково-технічної розробки згідно зі «Шкалою градації доказів і сили рекомендацій» :** 2+ С

Показники	За даними	
	Розроблювачів	Організації, що впровадила
Після запропонованого введення двоканальної дренажної трубки через поліуретанову губку для інсталяції розчином антисептика достовірно знизився рівень бактеріального навантаження ран при застосуванні вакуум-асистованої терапії	на 23%	на 20 %

9. **Зауваження, пропозиції :** немає, доцільне подальше впровадження в практику.

« 3 » вересня 2020р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач відділення судинної хірургії центру трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів

СОРОКА
 Тарас Григорович
 Завідувач відділення судинної хірургії
 КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня

Сорока Т.Г.

Додаток Е



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
 Львівського національного медичного
 університету імені Данила Галицького
 А.Й. Наконечний
 вересня 2020 р.

Акт впровадження

1. **Назва впровадження:** Спосіб застосування вакуум-асистованої терапії для лікування пацієнтів із цукровим діабетом та хронічними ранами стоп із проявами інфекції
2. **Ким запропоновано:** Терлецький І.Р.
3. **Джерело інформації:** Результати дисертаційної роботи “Сучасні аспекти комплексного лікування хворих на хронічні виразки нижніх кінцівок атеросклеротичного та діабетичного генезу”
4. **Впроваджено в:** наукову роботу кафедри хірургії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
5. **Термін впровадження:** з 17 вересня 2019 р.
6. **Загальна кількість спостереження:** 25
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** Ефективність відповідає вказаним критеріям
8. **Зауваження, пропозиції:** : дані одержані автором дають змогу удосконалити знання студентів про лікування хронічних діабетичних виразок нижніх кінцівок

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри хірургії №2
 Львівського національного
 медичного університету імені Данила Галицького
 д.мед.н., професор

І.І. Кобза

Додаток F

АНКЕТА ПАЦІЄНТА

Паспорт	Відділення				л/лікар			
	Прізвище				Ім'я			
	По батькові				Вік			

Діагноз	Варикозна хвороба		C		E		A		P							
	ПТФС		C		E		A		P							
	Хронічна ішемія (Фонтейн)		1		2a		2b		3a		3b		4a		4b	
	Wifi		W		I		fi				Ст.					
	ЦД	Ітип	ІІтип	Компенсований		субкомпенсован		декомпенсован								
	Нейропатична				Ішемічна				змішана							
	PEDIS		P		E		Da		I		S					

Супутня патологія:		ІХС		Миготіння пер		Гіпертонічна х-ба		ФВ%	
ХНН		Системні х-би		Анемія		Ожиріння		СН	ДН
Шкідливі звички		Куріння		алкоголізм		наркоманія			

Анамнез		До 1т	До 1м	До 3м	До 6м	До 1р	До 3р	Біл.3р	
	Тривалість захворювання								
	Тривалість лікування								
	Тривалість наявності рани								
	Тривалість лік. Рани								
	Ефект від лікування		Епітелізація		Зменшення		відсутній		Негативний

Консе	Інсулін		перорал цукр.зн.		дезагреганти			
	антикоагулянти		ПР	НЕПР				
			Статини		Місцеве лікування			
	антибіотикотерапія		пеніц	цефал	Фторхі	Аміног	макрол	карбон

Операційне	Права	Дистальні реконстр.		Проксимальні реконст.			
		Ампутація	Стегно	гомілка		стопа	
		Некректомія		аутодермопластика			
	Ліва	Дистальні реконстр.		Проксимальні реконст.			
		Ампутація	Стегно	гомілка		стопа	
		Некректомія		Аутодермопластика			

уЗДартерій	Права	N	Ст.< 50	Ст.> 50	Окл юз	Кол ат	Ліва	N	Ст.< 50	Ст.> 50	Окл юз	Кол ат
	Клубовий						Клубовий					
	Стегновий						Стегновий					
	Підколінний						Підколінний					
	Гомілковий						Гомілковий					

ПКІ				

SF 36		1	2
	PF		
	RP		
	BP		
	GH		
	VT		
	SF		
	RE		
	MH		

			1т	2т	3т	4т	5т	6т	7т	8т	9т	
ВАН	тиск											
		тривалість										
	Некректомії											
	Очищення, демаркація											
	Грануляція											
	Епітелізація краєва											
	Епітелізація повна											
	Немає ефекту, незначний											
	Аутодермопластика											
	Судинна подія											
	S виразки №1											
	S виразки №2											
	S виразки №3											
	S виразки сумарна											
	Ускладнення											
	1-кровотеча, 2-біль, 3-некроз, 4-нагноєння, , 5 - мацерація та некроз шкіри											
ЗАК	Hb	Ер	Ле	Е	Б	Ю	Мі	с	п	л	м	тромб.
1												
2												
3												
4												
Коаг	Пр.інд.	INR	Заг.ф-н	Ф-н В	Ht							
1												
2												
3												
4												
Біох	Глюк	білок	креат	СРБ	Білір	АлАТ	АсАТ	Сечов	глік. Hb			
1												
2												
3												
4												
Бактеріологічне дослідження рани												
Тривалість стаціонарного лікування		до 2тиж		2тиж-1міс		1-3 міс		≥3міс				
Ефект на момент виписки		Немає ефекту, незначний		Грануляція		Епітелізація краєва		Епітелізація повна		Ампутація Висока Стопа		
Віддалені результати (через 12 міс.)		Немає ефекту, незначний		Грануляція		Епітелізація краєва		Епітелізація повна		Ампутація Висока Стопа		
Біль		Поступлення				Виписка			віддаленний			