

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

ТЕРЛЕЦЬКИЙ ІВАН РОСТИСЛАВОВИЧ

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

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

14.01.03 – хірургія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Львів – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Орел Юрій Глібович
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України,
кафедра хірургії № 2, професор

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Корсак В'ячеслав Васильович
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
МОН України, кафедра хірургічних хвороб
медичного факультету, професор

доктор медичних наук, професор
Ляховський Віталій Іванович
Українська медична стоматологічна академія
МОЗ України, кафедра хірургії №1, завідувач

Захист відбудеться « 2 » квітня 2021 року о 14 годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.01 при Львівському
національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України
за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69 в.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (79000, м. Львів,
вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий « 26 » лютого 2021 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

О.Я. Мокрик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. 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 (Brownrigg J.R. et al., 2013; Richmond N.A. et al., 2013; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2013). Найбільш поширеними причинами ХВНК, після венозної недостатності, є хронічна артеріальна недостатність нижніх кінцівок (10-30 %) та цукровий діабет (ЦД) (15-20 %) (Nunan R. et al., 2014; Frykberg R. et al., 2015).

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 (Кобза І.І. та співав., 2012; Корсак В.І. та співав., 2015; Patel S.D. et al., 2016; Орел Ю.Г. та співав., 2018). 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 (Davies M.G. et al., 2015; Ciocan R.A. et al., 2017; Bullard M.K. et al., 2018). Проте у великій кількості хворих навіть після вдалої ревааскуляризації процес загоєння є тривалим і складним, особливо це стосується пацієнтів із ЦД. У 25 % пацієнтів із ЦД після успішної ревааскуляризації виразки не загоюються, у 28 % хворих буде виконано великі і малі ампутації (Nobuyoshi A. et al., 2014; Vouillarmet J. et al., 2015; Tresierra-Ayala M.Á. et al., 2017). 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 (Паламарчук В.І. та співав., 2014; Свиридов М.В. та співав., 2016). Відповідно до світової статистики, кількість пацієнтів з ХІНК зростає, кожні 13-15 років кількість людей з ЦД подвоюється (Gottrup F. et al., 2010).

Зважаючи на потребу в покращенні результатів лікування пацієнтів із ХІНК та ХВНК, доцільним видається пошук додаткових засобів, окрім хірургічного втручання (Frykberg R.G. et al., 2015; Alcolea J.M. et al., 2017). 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 (Monsen C. et al., 2014; Gould L. et al., 2015; Levine J.M., 2017). Останніми роками накопичується доказова база про ефективність застосування препарату після ревааскуляризації, 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 (Bedenis R., et al., 2014; de Franciscis S. et al., 2015).

Суттєвий вплив на швидкість загоєння виразок, особливо у пацієнтів з ЦД, мають інфекція, утворення біоплівки (Hatch D.C. et al., 2016; Mohseni S. et al., 2019). Вакуум-асистована терапія (ВАТ) – метод локального впливу, що має достатнє доказове обґрунтування ефективності застосування при лікуванні пацієнтів із хронічними діабетичними виразками (Braun L.R. et al., 2014; Sharma D. et al., 2017; Ляховський В.І. та співав., 2018). Однак при застосуванні методу зафіксовано контраверсійні результати впливу на бактерійне навантаження виразок (БНВ) (Li Z. et al., 2014; Glass G.E. et al. 2017).

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 із 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 ЯЖ, активність репаративних процесів у виразках пацієнтів із ХІНК; 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.

Доповнено 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 БНВ при застосуванні БАТ, 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 подобового визначення змін рівня бактерійного забруднення діабетичних трофічних виразок при застосуванні БАТ, 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 БАТ розроблено раціональні схеми застосування методу для пацієнтів із проявами інфекції 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 іноземну 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 Тимчук І. В., 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 викладено та обговорено на засіданні кафедри хірургії № 2 ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол № 65 від 18.11.2020 року) та були оприлюднені 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 «Ш 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); СБЕР 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, присвяченій Дню науки «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодні 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. При проведенні проспективного дослідження проаналізовані обстеження та лікування 217 пацієнтів із ХВНК атеросклеротичного та діабетичного генезу. Усі пацієнти лікувались у хірургічному відділенні №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, що підтверджено позитивним висновком комісії з питань біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького (витяги з протоколів № 2 від 16 лютого 2015 р. та № 2 від 10 жовтня 2020 р.).

Всім пацієнтам виконували клінічне обстеження, яке складалось із визначення скарг, збору анамнезу, посистемного огляду пацієнта, проведення лабораторних та інструментальних обстежень в об'ємі, якого згідно протоколів потребували пацієнти, 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, кістково-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, глікозильований гемоглобін (HbA1C), коагулограму, загальний аналіз сечі, реакцію Васермана, визначення групи крові та резус-фактора).

У першій частині роботи оцінювали доцільність застосування цилостазолу при лікуванні пацієнтів із ХІНК, ХВНК атеросклеротичного генезу після виконання їм відкритої реваскуляризації. Проаналізовані результати обстеження та лікування 152 пацієнтів. У 75 з них причиною наявності виразок було порушення кровопостачання нижніх кінцівок на ґрунті облітеруючого атеросклерозу (група А); у 77 пацієнтів, 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 (відповідно А2, Б2). У контрольну групу (група порівняння, хворі отримували стандартну схему лікування) включено 75 пацієнтів, з них: 37 – підгрупа А1 (17 жінок, 20 чоловіків) та 38 пацієнтів – підгрупа Б1 (19 жінок, 19 чоловіків). До основної групи пацієнтів, лікувальна схема яких після виконання відкритої реваскуляризації була доповнена вживанням препарату цилостазол (Плестазол, KB3 у дозі 100 мг двічі на добу протягом року), загалом увійшло 77 пацієнтів, які, також, залежно від наявності чи відсутності ЦД, були розділені на підгрупи А2 (38 пацієнтів без

ЦД, 20 жінок, 18 мужчин) і B2 (39 пацієнтів з ЦД, 21 жінка, 18 мужчин). Групи пацієнтів були співставні за віком, статтю, супутньою патологією. У всіх пацієнтів була отримана інформована згода на запропоноване лікування. Критеріями виключення з дослідження були застійна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, онкологічні захворювання та інші важкі супутні патології, деструкції суглобів та кісток. Також пацієнти виключались з дослідження при виникненні побічних реакцій, пов'язаних із вживанням цилостазолу, що змушували відмінити препарат; виникненні ранніх післяопераційних ускладнень, що не давало змогу провести подальше відслідковування перебігу процесів загоєння виразок та впливу цилостазолу на ці процеси. 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. Оцінка ЯЖ у всіх пацієнтів проводилась до реваскуляризації та через 4 тижні після її проведення за допомогою опитувальника «SF-36 Health Status Survey» (SF-36), що містить 36 запитань, згрупованих у вісім шкал, з яких формують два параметри: фізичний та психологічний компоненти здоров'я (Saris-Baglana R.N. et al., 2010). Кожна відповідь оцінюється в балах, які в подальшому переводяться у відсотки, де 100 % означає повне здоров'я.

У 40 пацієнтів з ХВНК атеросклеротичного генезу (по 10 пацієнтів з підгруп A1, A2, B1, B2) проводили лектиногістохімічні дослідження з використанням лектинів різної вуглеводної специфічності, виготовлених у лабораторії «Лектиногест» ЛНМУ імені Данила Галицького. Проаналізовано 120 гістологічних препаратів. Забір тканин виконано з візуально найбільш здорової ділянки виразки, перед початком лікування (до реваскуляризації), після двох та чотирьох тижнів лікування в групах порівняння та основних групах. Тканини висікались лезом, цільним фрагментом на межі шкіри та ранової поверхні. Фіксацію досліджуваного гістологічного матеріалу проводили у 4 % нейтральному формаліні. Цитотопографію рецепторів лектинів візуалізували з використанням лектин-пероксидазної техніки (Антонюк В.А., Яценко А.М., 1996). 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 (лектин 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.

У другій частині роботи проаналізовано 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 БАТ. Оцінка тяжкості інфекції виконувалась згідно класифікації для визначення наявності та тяжкості інфекції IWGDF/IDSA (Lipsky B.A. et al., 2011), що є фрагментом класифікації PEDIS classification of the International Working Group on the Diabetic Foot IWGDF. Стан пацієнтів згідно класифікації PEDIS відповідав – $P_{1-2}ED_{1-2}I_{2-4}S_{1-2}$. У основному

етапі дослідження прийняли участь 60 пацієнтів, у яких оцінювали динаміку змін БНВ у процесі лікування, з метою визначення оптимальної тривалості експозиції та інтервалів між замінами вакуум-асистованих пов'язок. У 20 пацієнтів були хронічні поверхневі (шкіра, підшкірна клітковина) діабетичні виразки стопи із проявами легкої інфекції, хворі не отримували АБТ (І група, підгрупи ІА та ІВ, по 10 пацієнтів у кожній підгрупі). До II та III груп було включено 40 пацієнтів (по 20 хворих у групі) із хронічними діабетичними виразками та проявами тяжкої інфекції, які отримували системну АБТ. У пацієнтів III групи ВАТ була доповнена інстиляцією антисептика. Для цього через поліуретанову губку проводили двоканальну дренажну трубку для рівномірного зрошування поверхні виразки, дренаж виводили через окремий отвір у плівці і через конектор з'єднували з системою для внутрішньовених інфузій. Тричі на добу терапію негативним тиском припиняли на 20 хвилин і в дренажну трубку струминно вводили 40 мл розчину антисептика (NaCl 0,9%:діоксидин 1% 1:1), після чого відновлювали негативний тиск. Пацієнти II та III груп також були розділені на підгрупи по 10 хворих у кожній (підгрупи ІІА, ІІВ, ІІІА, ІІІВ). У пацієнтів ІА, ІІА та ІІІА підгруп визначали рівень БНВ до і після 3 діб ВАТ. У хворих ІВ, ІІВ та ІІІВ підгруп визначено динаміку змін БНВ після кожної доби ВАТ впродовж 96 годин експозиції пов'язок. Для забору тканин здійснювали перфорацію плівки, після чого відновлювали її герметичність. Всі групи та підгрупи пацієнтів статистично не відрізнялися за віком, статтю, супутньою патологією. Забір матеріалу для мікробіологічних досліджень виконувався шляхом біопсії уражених, проте життєздатних тканин з виразки, інструментом Dermo-Punch виробника Sterylab, діаметром 3,5мм. Матеріал скеровувався в мікробіологічну лабораторію для визначення виду та кількості мікроорганізмів у розрахунку на 1 г біопсійного матеріалу. Кількість мікроорганізмів для статистичної обробки виражали в десяткових логарифмах колонієутворюючих одиниць у грамі тканини (lg КУО/г). У всіх пацієнтів проводилась ВАТ ран з негативним тиском -125 mm Hg у постійному режимі, за виключенням етапу дослідження, при якому застосовувались інстиляції антисептика, для чого здійснювались паузи. Застосовувались апарати NP32S HEACO та стерильні комплекти пов'язок і контейнери HEACO.

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-Вілکا. 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 Вілксона (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.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз клінічних особливостей пацієнтів із ХІНК та ХВНК 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. ($p < 0,05$).

Стан пацієнтів досліджуваних груп відповідав IVст. згідно класифікації Фонтейна (Fontaine R. et al., 1954). При оцінці за системою WIfI (Mills J.L. et al., 2014) у пацієнтів встановлено 3-4 стадію (табл. 1). Розподіл хворих у підгрупах, відповідно до клінічної стадії, засвідчує співставність досліджуваних підгруп, відповідно 3 стадія: підгрупа А1 та А2 – 9 та 11, підгрупа Б1 та Б2 – 8 та 7; 4 стадія: підгрупа А1 та А2 – 28 та 27, підгрупа Б1 та Б2 – 30 та 32 пацієнти.

Таблиця 1 – Показники пацієнтів згідно оцінки за класифікацією WIfI

Ступені ураження тканин (W), ішемії (I), тяжкості інфекції (fI)	Підгрупи пацієнтів (абс.)			
	A1	A2	Б1	Б2
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 $p < 0,05$

Всім пацієнтам було виконано відкриту реваскуляризацію, яка у відповідних підгрупах була співставна за способом проведеного втручання. До реваскуляризації середній показник КПП у всіх хворих становив $0,38 \pm 0,02$, а 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 хворих із 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 визначення швидкості загоєння виразок всім пацієнтам визначали площу виразки методом мануальної планіметрії, а далі розраховували відносну швидкість загоєння ранового дефекту. Визначення виконувалось після проведення

реваскуляризації, очищення виразки та через 14 днів після першого вимірювання. На основі проведених досліджень встановлено, що вживання цилостазолу забезпечило вірогідне зростання відносної швидкості загоєння ранового дефекту в пацієнтів із ХВНК підгруп А2 та Б2 відносно відповідних груп порівняння (А1 та Б1) – у 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. Інтенсивність лектин-рецепторної реакції оцінювали напівкількісним методом з наступним чотириступеневим ранжуванням за інтенсивністю забарвлення препаратів: слабка реакція (1 бал), помірна реакція (2 бали), сильна реакція (3 бали), дуже сильна реакція (4 бали) відповідно. Як у пацієнтів без ЦД, так і з ЦД 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 зафіксованими 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.

Для об'єктивної інтерпретації оцінювання свого стану пацієнтами (фізичного та психологічного компонентів здоров'я) у всіх 152 пацієнтів до реваскуляризації та через 4 тижні після її проведення застосований опитувальник SF-36. 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 ($p > 0,05$). 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 (рис. 1-2). Серед показників фізичного компоненту здоров'я в обох групах найнижчими були значення рольового функціонування (РФ). Фізичне функціонування (ФФ) у всіх обстежених пацієнтів зменшене щодо максимального показника (100%) не менше, як у 4 рази. Суттєво, що у групах пацієнтів із ЦД та без нього, показники, які характеризували інтенсивність болю (ІБ), загальний

стан здоров'я (ЗСЗ) та соціальне функціонування (СФ), на відміну від усіх інших, вірогідно різнилися ($p < 0,05$). Зокрема, значення ЗСЗ було в 1,8 раза вищим, а показники ІБ свідчили про меншу інтенсивність болю (в 1,9 раза) в пацієнтів із ЦД проти групи А ($p < 0,05$), що значною мірою може корелювати з пізнішим зверненням до спеціалістів пацієнтів із ЦД. Критично низькими до лікування у пацієнтів А та Б груп були показники психологічного компоненту здоров'я. Показник життєвої активності (ЖА) у всіх досліджуваних підгрупах до лікування не перевищує 20 %, а показники психічного здоров'я (ПЗ) майже в 5 разів нижчі середніх фізіологічних параметрів ($p < 0,05$). З-поміж інших, у всіх обстежених пацієнтів найнижчими були значення показника емоційного стану (ЕС). 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.

Судячи з результатів проведеного опитування, встановлено покращення практично всіх показників фізичного та психологічного компонентів оцінки ЯЖ пацієнтів як без, так і з ЦД, як проти вихідного рівня, так і щодо групи порівняння (рис. 1-2).

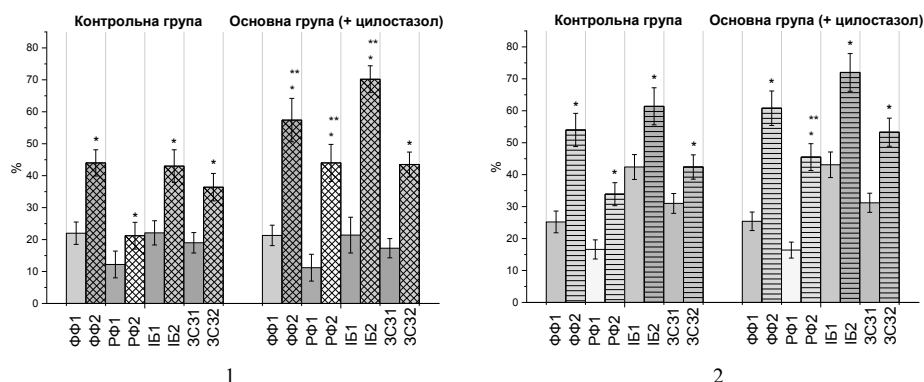


Рисунок 1 – Зміни показників фізичного компоненту здоров'я пацієнтів у процесі лікування (1 – група А; 2 – група Б). (ФФ1 – до, ФФ2 – після лікування; РФ1 – до, РФ2 – після лікування; ІБ1 – до, ІБ2 – після лікування; ЗСЗ1 – до, ЗСЗ2 – після лікування). Примітка: * – вірогідність відносно вихідного рівня ($p < 0,05$); ** – вірогідність відносно контрольної групи ($p < 0,05$)

Істотнішу різницю між групами порівняння після лікування виявлено у пацієнтів без ЦД (група А). 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 в 1,9 раза (відносно групи порівняння) зменшувався вклад емоційних проблем (ЕС) ($p < 0,05$), у 1,7 раза ($p < 0,05$) – вплив відчуття болю на повсякденну діяльність, вірогідно покращувалися (проти групи А1) показники, що оцінювали роль фізичних проблем (РФ) – в 2,3 раза ($p < 0,05$), показники СФ (в 1,4 раза, $p < 0,05$) та ПЗ (в 1,5 раза, $p < 0,05$). Значення шкали, що

визначала роль фізичних проблем (РФ), у підгрупі Б2 покращувалось відносно групи порівняння (Б1) в 1,4 раза ($p<0,05$), значення показника ЖА в 1,3 раза, що засвідчує покращення психоемоційного стану, яке пов'язане зі зростанням відчуття впевненості, енергійності, життєвої активності. Як щодо вихідного рівня, так і відносно групи порівняння вірогідно покращувався емоційний статус пацієнтів основної групи (Б2) – в 4,7 раза відносно вихідного рівня та в 1,3 раза проти контрольної групи (Б1) ($p<0,05$). У підгрупі Б2 більшою мірою поліпшувалися показники стану психічного здоров'я.

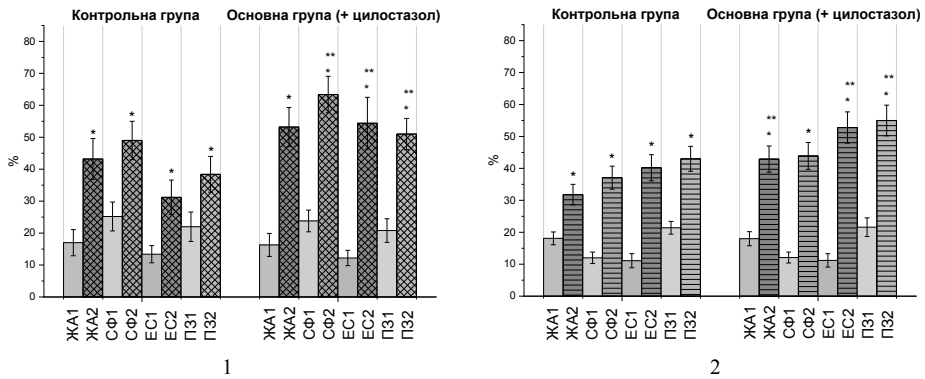


Рисунок 2 – Зміни показників психологічного компоненту здоров'я пацієнтів у процесі лікування (1 – група А; 2 – група Б) (ЖА1 – до, ЖА2 – після лікування; СФ1 – до, СФ2 – після лікування; ЕС1 – до, ЕС2 – після лікування; ПЗ1 – до, ПЗ2 – після лікування). Примітка: * – вірогідність відносно вихідного рівня ($p<0,05$); ** – вірогідність відносно контрольної групи ($p<0,05$)

Підсумовуючи отримані результати, можна зробити заключення про позитивний вплив цилостазолу на показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я у пацієнтів із ХВНК атеросклеротичного генезу, яким виконані відкриті реваскуляризації.

На користь ефективності застосування цилостазолу вказує і оцінка віддалених результатів лікування пацієнтів із ХВНК 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 А2 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 ЦД відповідно, у пацієнтів контрольної групи – по 12,1 % у А1 та Б1 підгрупах.

Комплексний аналіз отриманих результатів дослідження свідчить, що цилостазол варто розглядати як ефективний засіб для лікування пацієнтів із ХІНК та ХВНК атеросклеротичного генезу, після проведення їм відкритої реваскуляризації.

Основним завданням наступного етапу роботи було визначити та обґрунтувати оптимальні режими застосування методу ВАТ, тривалість експозиції та інтервали між замінами вакуум-асистованих пов'язок на основі мікробіологічних досліджень.

З цією метою проаналізовано результати обстеження та лікування 65 пацієнтів із ЦД та хронічними виразками стопи з проявами інфекції різного ступеня тяжкості, у комплексне лікування яких було включено ВАТ. У всіх пацієнтів досліджуваних груп діагностовано ЦД II типу. Тривалість від виявлення у пацієнтів ЦД становила від 3 до 11 років. Розподіл за ступенем важкості ЦД серед пацієнтів був наступним: легкої форми ЦД не було, середня форма важкості була верифікована у 41 (68,3 %), важка – у 19 хворих (31,7 %). Терміни від появи ХВНК до моменту включення в дослідження становили від 3 місяців до 3 років, у середньому – 7 місяців. Інфекційне ураження кістково-суглобового апарату було критерієм виключення з дослідження, тому при підозрі на інфекцію кістки виконували probe-to-bone test, рентгенографію стопи, при потребі – МРТ стопи. У всіх пацієнтів було проведено визначення стану васкуляризації нижніх кінцівок. При виявленні ознак істотного порушення кровопостачання, показів до реваскуляризації пацієнти у дослідження не включались. Спершу в 65 пацієнтів були виконані дослідження якісного спектру мікроорганізмів, що колонізують діабетичні ХВНК та визначення спектру чутливості виділених штамів до антибактерійних препаратів. Найчастіше серед інших мікроорганізмів було виділено *P. aeruginosa* та *S. aureus*. Досліджуючи чутливість ізолятів *P. aeruginosa* до антибіотиків, було виявлено тільки 12 штамів з однаковою резистентністю (25,7 %), що були резистентними до 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 (лікарняні 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. Інші штами *Klebsiella pneumoniae* були високочутливі до піперациліну з тазобактамом, цефепіму та слабочутливі до тобраміцину, іміпенему та меропенему. Отримані нами результати доводять високу інфікованість резистентними внутрішньолікарняними бактеріями виразок хворих ще до початку застосування ВАТ.

В основному етапі мікробіологічного дослідження прийняли участь 60 пацієнтів, стан яких згідно класифікації PEDIS відповідав $P_{1-2}ED_{1-2}I_{2-4}S_{1-2}$. Результатами мікробіологічного дослідження встановлено, що середнє значення БНВ у всіх групах пацієнтів до лікування було значно вище критичного рівня бактерійного забруднення виразок (Gardner SE et al., 2009). Через 3 доби експозиції вакуумної пов'язки у пацієнтів ІА підгрупи зафіксовано вірогідне зростання БНВ, що на 31,9 % перевищувало вихідний рівень ($p < 0,05$). У хворих цієї групи, в яких рівень БНВ визначали подобою (підгрупа ІВ), вірогідне зростання його зафіксовано вже через 24 години експозиції пов'язки ($p < 0,05$) (рис. 3). Загалом через 24, 48, 72 і 96 годин спостерігалось прогресуюче вірогідне збільшення середнього БНВ у групі на 10,8 %, 16,4 %, 38,9 % і 58,6 % відповідно ($p < 0,05$).

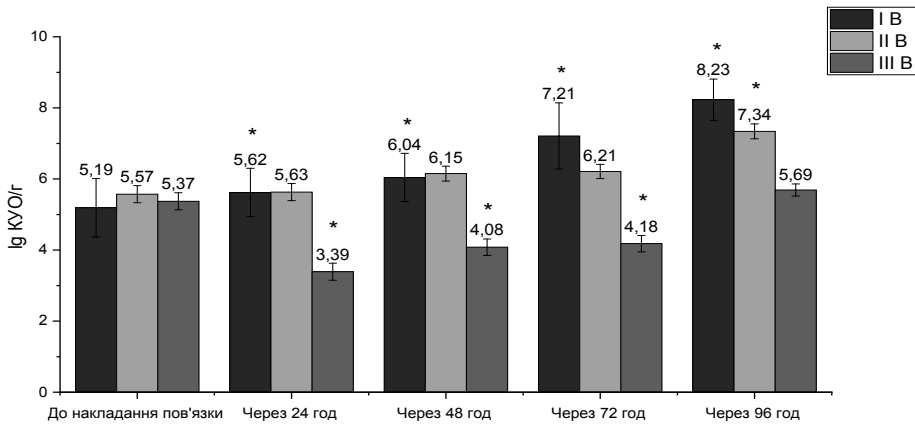


Рисунок 3 – Зміни рівня бактерійного навантаження виразок у пацієнтів досліджуваних груп у динаміці проведення вакуум-асистованої терапії.

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

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. Через три доби експозиції пов'язки у пацієнтів ІА і ІІВ підгруп, незважаючи на те, що це були пацієнти із проявами тяжкої інфекції, проте отримували системну АБТ, не було виявлено вірогідної різниці БНВ порівняно із вихідним рівнем. Середні значення БНВ у ІА підгрупі після зняття пов'язки становило ($5,38 \pm 0,41$) lg KYO/g проти ($5,77 \pm 0,27$) lg KYO/g до лікування, що не було вірогідно значущим ($p > 0,05$). У пацієнтів ІІВ підгрупи, вірогідне збільшення БНВ (на 31,8 %, $p < 0,05$) виявлено лише через 96 годин експозиції вакуумної пов'язки.

При застосуванні ВАТ, доповненої інстиляцією розчину діоксиду, у пацієнтів ІІІА підгрупи через три доби після зняття вакуумної пов'язки середнє БНВ було на 41 % нижче вихідного рівня ($p < 0,05$). При подальшому дослідженні матеріалу з виразок пацієнтів цієї групи (ІІІВ підгрупа) протягом перших 72 годин застосування ВАТ спостерігалось статистично значуще зниження рівня БНВ, порівняно із початковими показниками ($p < 0,05$) (рис. 3). Після 96 годин лікування в пацієнтів підгрупи ІІІВ було зафіксовано наростання рівня мікробного забруднення виразок, що вірогідно не різнилося від вихідних значень ($p > 0,05$). Таким чином, застосування ВАТ, яка доповнена інстиляцією антисептика у поєднанні з системною АБТ, забезпечує контроль над рівнем БНВ впродовж 4-х діб експозиції вакуумної пов'язки. Доповнення ВАТ інстиляцією антисептика, окрім запобігання підвищенню БНВ, може знизити ризик інфекційних ускладнень, забезпечити збільшення інтервалу між заміною вакуум-асистованих пов'язок до 4 діб і, тим самим, зменшити кількість болючих маніпуляцій та вартість лікування шляхом підвищення ресурсу дороговартісних розхідних матеріалів. Випрацьовані схеми застосування ВАТ при лікуванні пацієнтів з ЦД та хронічними

виразками стопи із проявами інфекції дають можливість раціонального та ефективного використання методу, мінімізуючи можливість інфекційних ускладнень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено 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 ревазуляризації 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 репараторно-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 психо-емоційного 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 ревазуляризації, 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, $p<0,05$).

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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 та узагальнення 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, **Terletskeyi 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. **Terletskeyi 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 Journal Q4, (scopus). *(Здобувачу належить клінічний матеріал, написання основної частини роботи).*

7. **Terletskeyi 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**, Шикун 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).*

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 XXI 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-Чикаго; 2014. 1-4(80-83). с.23.

11. Tymchuk I, Verkhola M, **Terletskeyi 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. Terletskeyi I, Orel U, Verkhola M, Tymchuk I, Korniihuk 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, **Terletskeyi 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, **Terletskeyi 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. *(5,9-17 – Здобувачем визначено напрями дослідження, опрацьовано та узагальнено отримані дані, підготовлено матеріали до друку).*

18. Терлецький ІР, Верхола МР, Тимчук ІВ, Орел ЮГ, Кобза ПІ, 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 №134345. 2019 трав. 10. Бюл. № 9. *(Здобувач провів патентно-інформаційний пошук, клінічне обстеження пацієнтів, клінічні дослідження, статистичну обробку результатів, оформлення заявки).*

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 – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, Львів, 2021.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню клінічних особливостей розвитку та перебігу ранового процесу з метою досягнення покращення результатів лікування пацієнтів з хронічними виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного та діабетичного генезу. У першій частині роботи, на підставі комплексного аналізу результатів обстеження та лікування 152 пацієнтів, встановлено доцільність призначення цилостазолу пацієнтам із хронічною ішемією та виразками нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу після проведення їм відкритої реваскуляризації, що обґрунтовано клінічними показниками, результатами визначення відносної швидкості загоєння виразок, показників якості життя, лектиногістохімічних досліджень тканин із виразок та віддаленими результатами лікування. У другій частині роботи у 65 пацієнтів досліджено та проаналізовано особливості мікробіоценозу та динаміку змін рівнів бактерійного навантаження хронічних діабетичних виразок стоп із проявами інфекції різного ступеня тяжкості при застосуванні вакуум-асистованої терапії. На основі клінічних та мікробіологічних досліджень встановлено та обґрунтовано оптимальні режими застосування методу, інтервали між замінами вакуум-асистованих пов'язок, визначено переваги доповнення методу інстиляцією антисептика.

Випрацювана схема комплексного лікування хворих на хронічні виразки дає можливість зменшити тривалість госпіння, 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.

АННОТАЦИЯ

Терлецкий И. Р. Современные аспекты комплексного лечения больных на хронические язвы нижних конечностей атеросклеротического и диабетического генеза. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.03 – Хирургия – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, МЗ Украины, Львов, 2021.

Диссертационная работа посвящена исследованию клинических особенностей развития и течения раневого процесса с целью достижения улучшения результатов лечения пациентов с хроническими язвами нижних конечностей атеросклеротического и диабетического генеза. В первой части работы, на основании комплексного анализа результатов обследования и лечения 152 пациентов, установлено целесообразность назначения цилостазола пациентам с хронической ишемией и язвами нижних конечностей атеросклеротического генеза после проведения им открытой реваскуляризации, что обосновано клиническими показателями, результатами определения относительной скорости заживления язв, показателей качества жизни, лектиногистохимических исследований тканей из язв и отдаленными результатами лечения. Во второй части работы у 65 пациентов исследовано и проанализировано особенности микробиоценоза

и динамику изменений уровней бактериологической нагрузки хронических диабетических язв ступней с проявлениями инфекции различной степени тяжести при использовании вакуум-ассистированной терапии. На основании клинических и микробиологических исследований установлено и обосновано оптимальные режимы использования метода, интервалы между заменами вакуум-ассистированных повязок, определено преимущества дополнения метода инстилляцией антисептика.

Выработанная схема комплексного лечения больных с хроническими язвами дает возможность уменьшить длительность заживления, количество ампутаций и рецидивов в отдаленном периоде, улучшить качество жизни пациентов и в целом обеспечивает повышение эффективности лечения этой категории больных.

Ключевые слова: хронические язвы нижних конечностей, хроническая ишемия, атеросклероз, сахарный диабет, реваскуляризация, цилостазол, вакуум-ассистированная терапия.

ANNOTATION

Ivan Terletskyi. 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 thesis for the degree of candidate of medical sciences (Ph.D.), specialty 14.01.03 – Surgery – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2021.

The dissertation is dedicated to the study of clinical features of development and dynamics of wound healing in order to improve the results of the treatment patients with chronic leg ulcers of atherosclerotic and diabetic genesis.

The first part of research focused on the assessment of treatment efficacy of cilostazol administered after open revascularization in 152 patients with chronic ischemia and ulcers of the lower extremities of atherosclerotic genesis. 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 Wifl system. All of the patients have undergone open revascularization.

The control group consisted of 75 participants and the treatment one involved 77 patients who were given the cilostazol in a twice-daily dosage of 100 mgs for a year after revascularization. The patients of two groups were also divided into subgroups depending on whether they were diagnosed with 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, histochemistry changes of ulcer tissues and long-term results of treatment of patients from basic and control groups in the dynamics of treatment were the criteria of efficiency of cilostazol.

To sum up, the application of cilostazol for patients with the chronic ischemia and leg ulcers when the open revascularization was performed, as the preparation favorably influences on quality of life of patients, provides the increase of relative speed of

ulcer healing and level of 1-year follow-up ulcer healing of both analyzable cilostazol subgroups (without and with a diabetes mellitus) ($p < 0,05$). The complex analysis of the results testifies that cilostazol might be considered as an effective treatment of patients with chronic ischemia and leg ulcers, after performing open revascularization.

The second part of the work was to analyze the results of examination and treatment of 65 patients with chronic diabetic foot ulcers with the signs of infection. Vacuum-assisted closure therapy was performed for all patients. The primary purpose of this part of the work was the determination of optimal duration of display and intervals between replacements of vacuum-assisted bandages. In general, the status 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 consisted of 20 patients with chronic diabetes superficial foot ulcers with mild infection ($P_{1-2}ED_{1-2}I_{2-4}S_{1-2}$), who did not receive antibacterial therapy. Both II and III experimental groups included 40 patients with chronic diabetes foot ulcers with the signs of severe infection, who were administered the antibacterial therapy. For patients of group III vacuum-assisted closure therapy was added with antiseptic instillation. In the separate sub-groups of patients determination of the bacterial loading level of ulcers was conducted before and after 3 daily impositions of the vacuum-assisted bandage (accordingly sub-groups of IA, IIA and IIIA, 10 people in the group). The determination was being conducted every 24 hours during 96 hours for the sub-groups IB, IIB and IIIB to find out the dynamics of changes of bacterial loading level of ulcers. All the groups of patients were comparable by sex and age parameters.

The considerable increase of the bacterial loading of ulcers in 3 days of display of a vacuum-assisted bandage for the patients in IA sub-group (on 31,9 %, $p < 0,05$) was observed by the results of microbiological research. For the patients of the sub-group IB, the increase of bacterial loading has been already fixed in 24 hours of display of bandage ($p < 0,05$). For the patients of II group the reliable increase of the bacterial loading of ulcers (on 31, 8 %, $p < 0,05$) was reduced only through 96 hours of display of a vacuum bandage.

At application of the vacuum-assisted closure therapy with the instillation (III group), the reliable decline of the bacterial loading level of ulcers was set through 24, 48 and 72 hours displays of vacuum-assisted bandage, through 96 hours the value of this index grew, but for certain not exceeding initial sizes ($p > 0,05$). Thus, the application of the vacuum-assisted closure therapy with the instillation of antiseptic following antibacterial therapy provides control of the bacterial loading level of ulcers during 4 days of display of a vacuum-assisted bandage.

Developed schemes of vacuum-assisted closure therapy application at the treatment of patients with chronic diabetic 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.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБТ – антибактерійна терапія

БНВ – бактерійне навантаження виразки

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

СФ – соціальне функціонування

ФФ – фізичне функціонування (фізична активність)

ХВНК – хронічні виразки нижніх кінцівок

ХІНК – хронічна ішемія нижніх кінцівок

ЦД – цукровий діабет

ЯЖ – якість життя

Тираж здійснено у друкарні
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69

Підписано до друку 16.02.2021 р.
Формат 60×84/16. Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9.
Тираж 100 прим.

