

Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КРИЖЕВСЬКИЙ ЄВГЕНІЙ ЄВГЕНІЙОВИЧ

УДК 617.586:616.13-002.18:616.379-008.64]-089-085.246.2-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ТА
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ МЕТОДІВ
МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ**

(експериментально-клінічне дослідження)

14.01.03 – хірургія

медичні науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (кандидата медичних наук)

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

Крижевський Є.Є.

Науковий керівник Біляєва Ольга Олександрівна, доктор медичних наук, професор.

Київ 2022

АНОТАЦІЯ

Крижевський Є. Є. Обґрунтування комплексного лікування та порівняльна оцінка ефективності різних методів місцевого лікування синдрому діабетичної стопи. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.03 хірургія (Медицина). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Міністерство охорони здоров'я України, Київ, 2022.

Зміст анотації

Дисертація присвячена комплексному лікуванню синдрому діабетичної стопи (СДС), яке включає хірургічне та консервативне лікування, з метою покращення результатів лікування хворих на СДС за допомогою оксиду азоту, аплікаційних сорбентів та власних розроблених методик.

Гнійно-запальні процеси в хірургії є розповсюдженим захворюванням і серед хірургічної патології складають від 22 до 41%.

Пізнім та важким ускладненням цукрового діабету (ЦД) вважається СДС, який включає симптомокомплекс (діабетичну мікроангіопатію, макроангіопатію, периферичну нейропатію нижніх кінцівок, остеоартропатію) який у структурі хірургічних захворювань у пацієнтів із ЦД становить 10–30%, і проявляється у вигляді порушень мікроциркуляції, ураження периферичної нервової системи, змін у кістково-суглобовому апараті.

Цукровий діабет та його ускладнення є актуальною проблемою в хірургії, незавжди позитивні результати лікування СДС, які пов'язані з тривалим лікуванням потребують пошук та виконання нових наукових досліджень для поліпшення результату лікування хворих на СДС. Проблема лікування хворих з гнійно-запальними ускладненнями синдрому діабетичної стопи та розробка нових методів лікування залишається актуальним і вкрай важливим завданням на сьогодні, що обумовлює актуальність обраної теми дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота включає експериментальну та клінічну частину.

Експериментальне дослідження проводилося на базі експериментально-біологічної клініки (віварій) Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на 40 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Vistar. У піддослідних тварин моделювали гнійну рану за розробленою нами методикою (Отримано патент України на КМ № 121047). Тварини були розподілені на 3 групи: В I групу (основна) увійшло 20 щурів, у яких лікування гнійних ран проводилося, розробленим нами, некомерційним аплікаційним сорбентом нового покоління «Орнідасил», який містить аеросил та іммобілізований на ньому орнідазолу. В II групу (порівняння) увійшло 10 щурів, у лікуванні яких використовувався аплікаційний сорбент «Гентаксан». В III групу (порівняння) увійшло також 10 тварин, у яких лікування гнійних ран проводилося з 10% розчином NaCl та маззю «Левомеколь».

При вивченні макроскопічних даних перебігу ранового процесу в експерименті встановлено, що очищення ран, поява грануляцій та крайової епітелізації у тварин відбувалося значно швидше в основній групі, порівняно з групами порівняння: очищення рани в основній групі відмічалось в 1,5 рази швидше ніж в групах порівняння ($p < 0,05$), поява грануляцій – в 2 рази швидше ($p < 0,05$), поява крайової епітелізації – 1,9 разів відповідно ($p < 0,05$).

При мікробіологічному дослідженні з гнійних ран у щурів домінуючим збудником був *Staphylococcus aureus* - 41,4%, *Proteus mirabilis* – 17.3%, *Escherichia coli* – 9,8%, *Pseudomonas aeruginosa* – 6,4%, *Enterobacter cloacae* – 6,1%, *Staphylococcus epidermidis* – 5,9%, *Enterobacter spp.* – 4,6%, *Streptococcus pyogenes* – 3,8%, *Enterococcus faecalis* -2,8%, *Acinetobacter baumannii* – 1,9%.

Рановий процес в усіх тварин перебігав з усіма ознаками кожної фази, але з різною їх тривалістю. До 21 доби експерименту рани у всіх щурів основної групи загоїлись повністю, тоді як у щурів в групах порівняння на 21 добу експерименту загоєння ран не відмічалось ні в одному випадку.

В клінічній роботі ми застосовували: клінічні, лабораторні, інструментальні, цитологічні, мікробіологічні та статистичні методи дослідження.

В клінічне дослідження покладено досвід лікування 601 хворого з СДС, що знаходились на лікуванні у відділенні гнійної хірургії КНП Київської міської клінічної лікарні №6 протягом 2017–2020 років.

У відділенні гнійної хірургії КНП Київської міської клінічної лікарні №6 протягом 2017–2020 років знаходилось на лікуванні 7636 хворий з різними хірургічними захворюваннями з них 4061 (53,2%) хворих з гнійно-запальними захворюваннями та ускладненнями, серед них з цукровим діабетом 2 типу було 728 (17,9%) хворих, а з синдромом діабетичної стопи 601 (14,8%).

В своїй роботі ми користувались класифікацією Wagner (1979р.), в основу якої покладено ступені враження стопи, в вигляді гнійно-некротичних процесів, виразок, кісткових вражень, які виникають на фоні специфічних змін периферичної нервової системи, судин, шкіри, м'яких тканин, кісткової системи стопи та суглобів.

Як вже сказано в основу дослідження покладено досвід лікування 601 хворого з СДС. Чоловіків серед них – 326 (54,2 %), жінок – 275 (45,8 %), у віці від 43 до 89 років. Нейропатична форма СДС відмічена у 72 (12,0%) хворих, ішемічна – у 102 (16,9%), нейроішемічна – у 427 (71,1%) хворих. Хірургічне лікування проведено у 529 хворих з СДС в стадії 2-5 за Wagner, основну групу склали 253 хворих, група порівняння - 276 і 72 хворих проліковано консервативно в 1 стадії за Wagner, в основну групу увійшло - 29, групу порівняння – 43 хворих.

Пацієнти дослідження були поділені на 4 групи. Основна група включала 282 хворих з СДС в стадії по Wagner 1-5, з них 29 хворих в стадії по Wagner 1 – проліковано консервативно, 253 хворим проведене хірургічне лікування.

В основну групу IA увійшло 134 хворих яким в комплексному лікуванні СДС застосовували NO-терапію в поєднанні з аплікаційним сорбентом в склад якого входить аеросил з іммобілізацією на його матриці орнідазолу.

В ІВ групу увійшло 119 хворий яким для місцевого лікування СДС застосовували тільки аплікаційний сорбент в склад якого входить аеросил з іммобілізацією на його матриці орнідазолу.

Група порівняння включала 319 хворих з СДС в стадії по Wagner 1-5, з них 43 хворих в стадії по Wagner 1 – проліковано консервативно, 276 хворим проведене хірургічне лікування.

В групу порівняння ПА увійшло 121 хворий яким в комплексному лікуванні застосовували аплікаційний сорбент «Гентаксан», в його склад входить: гентаміцин сульфат, L-триптофан та цинк сульфат.

В групу порівняння ПВ увійшло 155 хворих яким для місцевого лікування СДС застосовували 10 % розчин NaCl з подальшим переходом на мазь «Левомеколь», в склад якої входить левоміцетин та метилурацил.

В експериментальному дослідженні ми використовували електронно-мікроскопічні, імуногістохімічні, гістологічні, мікробіологічні та статистичні методи дослідження.

Гістологічні дослідження, проведені в динаміці експерименту на 7- у добу показали, що в усіх групах щурів на фоні помірно вираженої запальної лейкоцитарної інфільтрації в дні рани відбувався розвиток молодого грануляційної тканини, що складалася з гістіоцитів, молодих і зрілих фібробластів, макрофагоцитів, поодиноких лімфоцитів і плазматичних клітин, а також новоутворених тонких колагенових волокон із яких формуються спрямовані у різних напрямках тонкі пучки колагенових волокон.

Імуногістохімічні дослідження, проведені для вивчення клітинного складу склеротичної тканини, які визначали за експресією білків клону диференціювання, зокрема, CD 34 (молекулярний маркер ендотеліоцитів дрібних кровоносних судин) і CD 68 (молекулярний маркер макрофагоцитів, нейтрофільних лейкоцитів, базофілів та активованих Т-лімфоцитів), а також проапоптичного білку p 53 (молекулярний маркер апоптозу) показали, що в склеротичній тканині щурів групи 1 рівень експресії CD 34 і CD 68 характеризувався, як відносно високий, а рівень експресії p 53 – як помірний.

Разом із цим у щурів групи 2 було відмічено відносно високий рівень експресії CD 68 і помірний рівень експресії CD 34 та p 53. Натомість, у щурів групи 3 рівень експресії білків CD 34, CD 68 і p 53 характеризувався, як помірний, що визначало відмінності в клітинному складі новоутвореної склеротичної тканини у щурів різних експериментальних груп. Це могло бути пов'язано з особливостями процесу загоєння ран, обумовлених впливом різних засобів для місцевого застосування, які були використані в експерименті при лікуванні гнійних ран.

Таким чином результати проведених імуногістохімічних досліджень вказують на відмінність клітинного складу новоутвореної склеротичної тканини щурів групи 1, 2 і 3, які на 7 добу експерименту характеризують відмінності в перебігу запального процесу, ангиогенезу та апоптозу клітин при застосуванні різних засобів для місцевого лікування гнійних ран.

Проведені комплексні морфологічні в т.ч. і електронно-мікроскопічні дослідження свідчать про те, що на 14 добу експерименту найбільш кращі результати, що характеризують процес загоєння гнійної рани. спостерігали у щурів групи 1, порівняно зі щурами групи 2 і 3.

Місцеве медикаментозне лікування - одне з важливих компонентів лікування гнійно-некротичних форм діабетичної стопи. Воно доповнює хірургічне лікування, але не замінює його.

В клінічному розділі дослідження для вивчення динаміки протікання ранового процесу ми визначали наступні клінічні показники: купірування больового синдрому, нормалізація температури тіла, очищення рани, поява грануляцій, крайова епітелізація.

При аналізі вказаних показників достовірно найкращі результати отримані в групі ІА і ІВ в порівнянні з групами хворих ІІА і ІІВ ($p < 0,05$).

Купірування больового синдрому відбулось в ІА групі (основній) в порівнянні з ІІА групою (порівняння) в 2,4 разів швидше, з ІІВ групою (порівняння) в 2,4 разів відповідно. В ІВ групі (основній) в порівнянні з ІІА

групою (порівняння) 1,4 разів швидше, з ПВ групою (порівняння) в 2,3 разів відповідно.

Очищення рани в ІА групі в порівнянні з ПА групою відбулося в 1,8 разів швидше, а з ПВ групою в 1,9 разів відповідно. В ІВ групі в порівнянні з ПА групою відбулося в 1,4 разів швидше, а з ПВ групою в 1,5 разів швидше відповідно.

В ІА групі поява грануляційної тканини відбулась на $4,5 \pm 0,12$ добу, тоді як в групах порівняння (ПА, ПВ) поява грануляцій відмічалась в 1,8 та 1,9 разів пізніше. А в ІВ групі поява грануляційної тканини відбулась на $5,2 \pm 0,13$ добу, тоді як в групах порівняння (ПА, ПВ) поява грануляцій відмічалась в 1,5 та 1,6 разів пізніше.

В ІА групі поява епітелізації була відмічена на $5,9 \pm 0,24$ добу, що в порівнянні з ПА групою швидше в 1,6 рази, а з ПВ групою швидше в 1,7 рази. В ІВ групі поява епітелізації була відмічена на $7,2 \pm 0,13$ добу, що в порівнянні з ПА і ПВ групою швидше в 1,4 рази.

Для аналізу та оцінки ефектів лікування у хворих досліджували біохімічні показники, що характеризують стан про- та антиоксидантної системи організму і метаболізму оксиду азоту (NO), а також функціональної активності ендотелію кровоносних судин.

Стан про- антиоксидантної системи вивчали за показниками вмісту в плазмі крові та в зоні рани дієнових кон'югатів (ДК), ТБК активних продуктів (ТБК-АП) і активності в еритроцитах супероксиддисмутази (СОД) – ферменту, який каталізує реакцію дисмутації супероксиду в кисень і пероксид водню, завдяки чому забезпечується захист клітин від дії вільних радикалів. Також в плазмі крові досліджували вміст нітрат/нітритів ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$) – стабільних метаболітів оксиду азоту (NO), що впливає на ПОЛ і функціональний стан ендотеліальних клітин, а також вміст S-нітрозотіолів (S-НТЗТ) – клітинних продуктів, які утворюються при нітрозолуванні SH- груп вільних тіолів і впливають на обмін ендогенного NO. Стан функціональної активності ендотелію кровоносних судин вивчали за показником вмісту в плазмі крові ендотеліну-1

(ET-1) та гомоцистетїну, що є гомологом цистеїну, збільшення якого характеризує пошкодження ендотеліальних клітин.

В динаміці лікування, на 14 добу в плазмі крові хворих групи 1, 2 і 3 спостерігали значиме порівняно з 1 днем зменшення вмісту ДК ($p < 0,05$) та відсутність змін цього показника у порівнянні з 7 днем лікування. Разом із цим у хворих групи 1 на 14 добу їх лікування спостерігали значиме порівняно з 1-м днем зменшення вмісту в плазмі крові ТБК-АП ($p < 0,05$) та збільшення їх вмісту в плазмі крові хворих групи 3. За таких умов у хворих групи 2 на 14 добу було виявлено значиме порівняно з 7 добою ($p < 0,05$) збільшення показника вмісту в плазмі крові ТБК-АП, яке відбувалося на фоні збільшення в еритроцитах крові активності ферменту СОД ($p < 0,05$).

Таким чином зміни про- та антиоксидантної системи, які відбуваються на місцевому рівні, безпосередньо в зоні некротичного ураження, в тому числі при місцевому застосуванні різних лікувальних засобів, що набуває провідного значення для оцінки їх ефективності при лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин, найкращі результати отримані в групі 1.

Дослідження функціональної активності фагоцитів, зокрема, поліморфноядерних нейтрофільних лейкоцитів і моноцитів за показниками спонтанного та індукованого НСТ-тесту, а також середнім цитохімічним показником (СЦП) активності ферменту МПО в моноцитах, які визначали в периферійній крові та в капілярній крові зони некротичного ураження хворих групи 1, 2 і 3 в динаміці їх лікування дозволили отримати нові дані щодо оцінки ефективності застосування різних лікарських засобів для місцевого застосування.

В динаміці лікування, на 14-у добу, у хворих групи 1 і 2 середні значення показника спонтанного НСТ-тесту НГ значимо не змінювалися, порівняно з 7-ою добою їх лікування ($p < 0,05$), а значення показника індукованого НСТ-тесту гранулоцитів збільшувалися ($p < 0,05$). У хворих групи 3 при цьому спостерігали значиме зменшення показника спонтанного НСТ-тесту НГ та збільшення показника індукованого НСТ-тесту НГ ($p < 0,05$).

Хірургічне лікування гнійно-некротичного процесу є кардинальним в комплексному лікуванні СДС.

Стратегія хірургічного лікування залежить від форми і стадії СДС.

Більшість хірургічних втручань при СДС це ампутації пальців: в основній групі у 105 (41,5%) хворих, в групі порівняння у 115 (41,7%) хворих. Ампутацій на рівні стопи виконано 27 хворим: в основній групі 13 (5,1%) хворим, в групі порівняння – 14 (5,1%) відповідно. З них ампутація за Шарпом виконана 16 (3,0%) хворим, за Шопаром – 7 (1,3%), за Лісфранком – 4 (0,8%) хворим. Ампутацій на рівні гомілки в основній групі виконано у 5 (1,9%) хворих, в групі порівняння у 7 (2,5%) хворих; на рівні стегна в основній групі виконано у 23 (9,1%) хворих, в групі порівняння у 30 (10,7%) хворих. Високі ампутації на рівні гомілки та стегна в основній групі виконані у 28 (11,1%) хворих, в групі порівняння - у 37 (13,4%) хворих.

Таким чином в основній групі хворих число високих ампутацій зменшилось в 1,3 рази. На нашу думку такий позитивний результат пов'язаний з впровадженням в клінічну практику нових методів лікування СДС: NO-терапії (оксид азоту), аплікаційних сорбентів, судинних препаратів, антиоксидантної терапії.

Після ампутацій на рівні стопи застосовували УЗД-кавітацію рани і VАС-терапію.

В структурі хірургічних втручань при СДС за вказаний період виконано реваскуляризацій кінцівок 17 (3,2%) хворим на СДС в віці від 53 до 72 років, з терміном захворювання на ЦД від 10 до 17 років. Чоловіків було 9, жінок – 8.

Хірургічні втручання ми поділили на екстренні, термінові та планові. Більшість хірургічних втручань виконані в екстреному порядку: в основній групі – у 174 (68,8%), в групі порівняння – 183 (66,3%).

В екстреному порядку домінуючі операції були ампутації одного пальця і флегмони стопи. В основній групі ці хірургічні втручання склали 58,9%, в групі порівняння – 54,7% ($p > 0,05$).

Серед післяопераційних ускладнень при високих ампутаціях найчастішими ускладненнями були сероми. Нагноєння рани після ампутації на рівні гомілки відмічено у одного хворого в групі порівняння, у зв'язку з чим була виконана реампутація на рівні стегна.

Комплексне лікування СДС включає: корекцію вуглеводного обміну, антибіотикотерапію, метаболічну, антикоагулянтну, антиагрегантну, ангіотропну, протизапальну терапію.

Одним з причин пошкоджень в організмі хворого при ЦД є оксидативний стрес, він є невід'ємним при метаболічних порушеннях ЦД, оскільки представляє порушення балансу між прооксидантами і системою антиоксидантного захисту, в організмі йде надмірне утворення вільних радикалів, що приводить до пошкодження клітин, тканин і органів.

В організмі існує антиоксидантна система і основним антиоксидантом є глутатіон. Ми провели дослідження активності СОД, ТБК-активних продуктів, дієнових кон'югат та S-нітрозотіолів в периферичній крові у хворих на СДС на 1, 7 і 14 добу. Дослідження провели у 30 хворих на СДС які отримували місцеве лікування ран з 10% розчином хлористого натрію з переходом на мазеві пов'язки.

Основну групу склали 17 хворих на СДС, яким в комплексному лікуванні призначали глутатіон, групу порівняння - 13 хворих на СДС які не отримували глутатіон, з тривалістю ЦД більше 10 років. Хворі обох груп за віком, статтю, стадією та формою СДС, тривалістю захворювання на СДС були співставні.

При порівнянні показників антиоксидантної активності периферичної крові хворих основної та групи порівняння нами встановлено, що значення СОД на 7 добу у досліджуваних групи порівняння в 1,23 рази ($p < 0,05$) були нижче значень основної групи. На 14 добу показники СОД в групі порівняння були знижені відносно значень основної в 1,46 рази ($p < 0,05$). При порівнянні вмісту ТБК-активних форм кісню в периферичній крові у хворих основної та групи порівняння нами встановлено зниження цих показників у хворих групи порівняння відносно основної в 1,04 рази на 7 добу, на 14 добу – в 1,05 рази. При вивчені динаміки змін вмісту продуктів ПОЛ E_{220} (дієнові кон'югати)

встановлено, що у хворих групи порівняння ці показники перевищували значення у обстежених основної групи на 7 добу в 1,13 рази, на 14 добу – в 1,24 рази ($p < 0,05$). Вміст S-нітрозотіолів в периферичній крові у хворих обох груп визначався підвищенням на протязі всього дослідження, у хворих групи порівняння ці показники перевищували значення у обстежених хворих основної групи на 7 добу в 1,05 рази, на 14 добу – в 1,09 рази ($p < 0,05$).

Представлені зміни показників про- та антиоксидантної системи свідчать про ефективність антиоксидантної терапії в лікуванні хворих на СДС.

Застосування в лікуванні СДС створеного аплікаційного сорбенту Орнідасил в поєднанні з NO-терапією дозволяє отримати хороші результати комплексного лікування хворих на СДС. Розроблення способу лікування ускладнень СДС з використанням аплікаційного сорбенту та NO-терапії дозволило скоротити терміни загоєння ран та швидко відновити працездатність хворих.

Одним з грізних ускладнень цукрового діабету є діабетична ретинопатія (ДР). Проведено дослідження частоти ДР у хворих на СДС. В дослідження включені 134 хворих (268 очей) з СДС, з них у 53 хворих (106 очей) діагностовано ДР.

Чоловіків було 85 (63,4%), жінок – 49 (36,6%). Середній вік склав $64,7 \pm 7,3$ років. Групу порівняння склали 59 пацієнтів (118 очей) з СД відповідного віку без СДС і ДР. Обидві групи були співставні по віку та статі. Як показали наші дослідження ДР розвивається у хворих з тривалістю захворювання на цукровий діабет більше 10 років і частота ДР складає 39,6% серед хворих на СДС.

Ключові слова: цукровий діабет, синдром діабетичної стопи, оксид азоту, NO-терапія, аплікаційний сорбент, гомоцистеїн, дієнові кон'югати, діабетична ретинопатія, супероксиддисмутаза, ТБК активні продукти.

ABSTRACT

Kryzhevskiy Ye.Ye. Justification of complex treatment and comparative evaluation of the efficacy of different approaches for local diabetic foot syndrome management. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences (doctor of philosophy, PhD) in the specialty 14.01.03 surgery (Medicine). – P.L.Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2022.

Annotation content

The dissertation deals with complex management of diabetic foot syndrome (DFS) including surgical and conservative treatment aiming to perfect the results of DFS treatment using nitrogen oxide, applicative sorbents, and approaches developed by the author.

Purulent inflammatory processes in surgery are rather widespread among surgical patients and include 22-41% of all surgical pathologies cases.

The DFS is considered to be a late and severe diabetes mellitus (DM) complication including a well-known symptomocomplex (diabetic microangiopathy, macroangiopathy, peripheral low extremities neuropathy, osteoarthropathy); it reaches 10-30% among surgical pathologies of diabetic patients causing microcirculation damage, damage of peripheral nervous system, and changes of osteoarticular apparatus. Both DM and its complications are actual problems in surgery; the results of the DFS treatment taking a rather long time are not always positive, so it is necessary to search new possibilities and to undertake new efforts for improving the results of DFS patient treatment. The problem of DFS patient management with purulent inflammatory complications and development of new adequate approaches is of great actuality and importance and determines the extreme importance of this dissertation theme.

The dissertation includes both experimental and clinical data.

The experimental study was realized on the base of experimental biological clinic (vivarium) of the P.L.Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of

Health of Ukraine, Kyiv. Forty sexually matured male rats (Vistar) were taken for experiments.

The purulent inflammatory processes in experimental animals were simulated according to an approach developed by the author [a patent of Ukraine was obtained for a useful model (KM) N 121047]. All the animals were divided into 3 groups: the group I (the main group) contained 20 rats, and the wound management was carried out using an approach developed by the author and using a non-commercial applicative new generation sorbent «Ornidasil» containing an aerosol and ornidazole immobilized on the sorbent. The group II (comparison group) contained 10 rats treated by the applicative sorbent «Hentaxan». The group III (comparison group) contained also 10 animals treated by 10% NaCl solution and the ointment «Levomekol».

While investigating macroscopic data concerning the wound process course in animal experiment, we have understood the wound cleansing, appearance of granulations, and marginal epithelization to take place markedly quicker in the main group versus comparison groups: the wound cleaning in the main group goes by 1.5 times quicker than in comparison ones ($p < 0.05$), granulation and marginal epithelization appearance becoming by 2 times and by 1.9 times quicker, respectively ($p < 0.05$).

Microbiological studies of festering wounds show *Staphylococcus aureus* to be the dominant infectious agent (41.4%); these wounds include also *Proteus mirabilis* (17.3%), *Escherichia coli* (9.8%), *Pseudomonas aeruginosa* (6.4%), *Enterobacter cloacae* (6.1%), *Staphylococcus epidermidis* (5.9%), *Enterobacter spp.* (4.6%), *Streptococcus pyogenes* (3.8%), *Enterococcus faecalis* (2.8%), and *Acinetobacter baumannii* (1.9%).

The wound process course showed all the signs of each phase in each animal, their duration having been, however, quite different. The wounds of all animals of the main group healed up to the 21th day of our experiment, the wounds in the comparing group animals having shown no signs of healing in any case.

In our clinical activities we used for investigations clinical, laboratory, instrumental, cytological, microbiological, and statistical approaches.

The basis of our clinical studies was obtained due to our own experience concerning the management of 601 DFS patients treated at the Purulent Surgery Department of the Kyiv-City Clinical Hospital N 6 (a public utility non-profit enterprise) during 2017–2020.

During this period, 7,838 patients with different surgical problems were hospitalized in this Department including 4,061 (53.2%) ones with purulent inflammatory processes and their complications; among them, we treated 728 diabetic patients (17.9%) with purulent inflammatory conditions and complications; 601 patients with DM2 (14.8%) were DFS ones.

In our work we used the Wagner classification of foot damage degree (1979) taking into consideration the presence of purulent necrotic processes, ulcers, bone damages accompanied by specific changes of peripheral nervous system, vessels, skin, soft tissues, skeletal system of feet and joints.

We have already mentioned this investigation was based on our experience concerning the treatment of 601 DFS patients including 326 males (54.2 %) and 275 females (45.8 %) aged from 43 up to 89. Neuropathic DFS form was found in 72 patients (12.0%), ischemic and neuroischemic ones having been demonstrated in 102 (16.9%) and 427 (71.1%) persons, respectively. The surgical treatment was carried out in 529 DFS patients of the stages 2-5 according to the Wagner classification; the main group and the comparison one included 253 and 276 patients, respectively; conservative management was realized in 72 cases of the stage 1 according to the Wagner classification, the main and the comparison groups including 29 and 43 persons, respectively.

The patients were divided into 4 groups. The main group included 282 DFS patients of stages Wagner 1-5; among these patients, 29 ones on the stage Wagner 1 were treated conservatively, 253 patients had surgeries.

The main IA group contained 134 DFS patients; their complex management included NO-therapy combined with applicative sorbent containing aerosol with ornidazole immobilized on its matrix.

The IB group contained 119 patients; for local DFS treatment only applicative sorbent was used containing aerosol with ornidazole immobilized on its matrix.

The comparison group included 319 DFS patients on stages Wagner 1-5; 43 of them on the stage Wagner 1 were treated conservatively, 276 patients had surgeries.

The comparison group IA contained 121 patients; in their complex treatment, the applicative sorbent “Hentaxan” was taken including gentamicin sulfate, L-tryptophan, and zinc sulfate.

The comparison group IIB included 155 locally treated DFS patients; at first 10% NaCl solution was used, later the ointment “Levomekol” was taken for this aim containing chloramphenicol and methyluracil.

In our experimental investigation electron microscopic, immunohistochemical, histological, microbiological, and statistical approaches were used.

Our histological studies having been carried out on the 7th day of experiment in all rat groups showed the development of young granulation tissue on the wound bottom in the presence of moderate general leukocyte infiltration; this young tissue contained histiocytes, young and mature fibroblasts, macrophagocytes, single lymphocytes, and plasmatic cells as well as newly formed thin collagen fibers becoming a source for development of multidirectional thin collagen bundles.

Immunohistochemical studies were realized to determine the type of cells forming sclerotic tissue; it was understood due to the study of protein expression in differentiation clone cells, namely of CD 34 (a molecular marker of small vessel endotheliocytes) and CD 68 (a molecular marker of macrophagocytes, neutrophiles, basophiles, and activated T-lymphocytes), as well as of pro-apoptic protein p53 (apoptosis molecular marker); rat sclerotic tissues of group 1 animals demonstrate their CD 34 and CD 68 levels to be relatively high, the p53 expression level staying moderate. At the same time we noted a relatively high CD 68 expression level accompanied by relatively moderate CD 34 and p53 expression levels in the group 2 rats. However, the expression level of CD 34, CD 68, and p 53 proteins in rats of the group 3 was moderate indicating the differences in the cellular components of newly formed sclerotic tissue in rats of different experimental groups. It may be due to

peculiarities of wound healing processes directed by the effect of different locally used compounds taken for wound healing.

Thus, the results of our immunohistochemical studies show the differences of cellular compounds of newly formed sclerotic tissue of rats from different groups, describing the peculiarities in inflammatory process, angiogenesis, and cell apoptosis on the 7th day of experiment, when different compounds for local purulent wound healing have been used.

Our complex morphological studies including also electron microscopic ones testify that better results concerning purulent wound healing were reached on the 14th day of experiment namely in the group 1 rats comparing to results obtained in animals from groups 2 and 3.

Local drug treatment belongs to the most important components concerning the treatment of purulent inflammatory diabetic foot forms. It is an additional approach for the surgical one, being, however, no adequate replacement for it.

To assure the proper approach for the study of the wound process dynamics in the clinical part of our work, we investigated the following indicators: relief of pain syndrome, normalization of body temperature, wound cleansing, appearance of granulations, and marginal epithelization.

The analysis of indicators mentioned above shows reliably the best results to be obtained in patients of groups IA and IB comparing to results in IIA and IIB groups ($p < 0.05$).

The relief of the pain syndrome occurred in the main group IA quicker than in the comparison ones II and IIB by 2.4 times and 2.4 times, respectively. In the main group IB this process was by 1.4 times and by 2.3 times quicker versus comparison groups IIA and IIB, respectively.

The wound cleansing in group IA patients was by 1.8 times and by 1.9 times quicker comparing to IIA and IIB groups, respectively. In the group IB this process course was by 1.4 times and by 1.5 times quicker comparing to IIA and IIB groups, respectively.

The appearance of granulation tissue in the group IA was registered in 4.5 ± 0.12 days, this process having been found in comparison groups (IIA, IIB) by 1.8 and 1.9 times later. In the group IB the appearance of granulation tissue was seen in 5.2 ± 0.13 days, whereas it was observed in comparison IIA and IIB groups by 1.5 and 1.6 times later.

In the IA group, the epithelization process appeared in 5.9 ± 0.24 days, it is by 1.6 times and 1.7 times quicker comparing to groups IIA and IIB, respectively. The epithelization in the group IB was registered after 7.2 ± 0.13 days following the beginning of the treatment – by 1.4 times quicker comparing to IIA and IIB groups.

To analyze and to evaluate the patients' management effect, we studied some biochemical indicators characterizing the state of pro- and antioxidant system of the body and nitrogen oxide (NO) metabolism as well as functional activity of endothelial blood vessels.

The state of pro- and antioxidant systems was taken into consideration, the content of some substance indicators in blood plasma and in wound zone having been determined; here we are talking about diene conjugates (DCs), TBA-active products, and erythrocyte superoxide dismutase (SOD), this enzyme catalyzing the superoxide dismutation to oxygen and hydrogen peroxide leading in such a way to cell defense against free radical damage. We studied also the blood plasma content of nitrate/nitrites ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$) – a stable nitrogen oxide (NO) metabolite having the influence on POL and functional possibilities of endothelial cells, as well as the content of S-nitrosotiles – cell products being formed by SH-group nitrosylation in free thiols and influencing on the endogenous NO metabolism. The state of functional activity of blood vessel endothelium was studied by determining the content of blood plasma endothelin-1 (ET-1) and homocysteine, a cysteine analog and indicator of endothelial cell damage.

On the 14th day of treatment, the DCs content in the blood of patients was significantly lower comparing to the 1st day ($p < 0.05$), no changes having been found comparing to the 7th day of management. At the same time, on the 14th day significant plasma TBA-AP decrease was seen in group 1 patients comparing to the 1st day ($p < 0.05$) as well as its increase in group 3 patients. In group 2 patients, a significant

increase of TBA-AP content was seen on the 14th day comparing to the 7th one ($p<0.05$) having been stated against the background of erythrocyte SOD activity ($p<0.05$).

It is evident we observe the changes of local pro- and antioxidant systems being occurred directly in the necrotic damage zone even in conditions of different drugs use; these changes are of leading significance for the evaluation of purulent inflammatory process management of soft tissues; the best results were obtained for the group 1.

The study of phagocytes functional activity, especially of polymorphonuclear neutrophilic leukocytes and monocytes was carried out analyzing the data obtained using the spontaneous and induced NCT test as well as the mean cytochemical index (MCI) of the myeloperoxidase activity in monocytes; these values were determined in peripheral and capillary blood samples taken from zones of necrotic damage in patients of groups 1, 2, and 3; the dynamics of these data during the treatment permit to obtain new data concerning the evaluation of different locally used drug substances.

The treatment dynamics data show the mean values of the spontaneous NTB test in patients of groups 1 and 2 on the 14th were not changed comparing to these values on the 7th day of management ($p<0,05$), the indicator values of induced NTB test for granulocytes having become higher ($p<0.05$). At the same time, we observed a significant decrease of the spontaneous NTB test indicator for neutrophil granulocytes as well as this indicator increase of the induced NTB test for these cells ($p<0.05$).

Surgical management of purulent necrotic process is a leading one in the complex DFS treating.

The strategy of of surgical DFS management depends on this disease form and stage.

The majority of surgical interventions in DFS cases keep in mind finger amputations; they were realized in 105 patients (41.5%) of the main group and in 115 ones (41.7%) of the comparison group. Foot amputations were made in 27 cases – in 13 cases (5.1%) of the main group patients and in 14 ones (5.1 %) in the comparison group, respectively. Among these cases, the amputations were carried out according to approaches proposed by Sharp (16 patients, 3.0%), Chopard (7 patients, 1.3%), and Lisfranc (4 patients, 0.8%). Amputations on the shin level in the main and comparison

groups were made in 5 (1.9%) and 7 (2.5%) patients, respectively; operations on the hip level were carried out for 23 (9.1%) and 30 (10.7%) DFS patients of main and comparison groups, respectively. High amputations on the shin and hips level were realized in 28 (11.1%) and 37 (13.4%) DFS patients of the main and comparison groups, respectively.

It is seen the level of high amputations in the main group became lower by 1.3 times. According to our opinion, such a positive result is due to new DFS management approaches implemented to the clinical practice including NO-therapy (nitrogen oxide), applicative sorbents, drugs improving vascular health, and antioxidant therapy.

Following amputations on the foot level, ultrasonic cavitation and VAC-therapy were used.

Among other surgical interventions in DFS patients (aged from 53 to 72) during the period of our study, we realized 17 extremity revascularizations (3.2% of all cases; the diabetes duration was from 10 up to 17 years; there were 9 males and 8 females).

All our surgical interventions were classified as emergent, urgent, and planned ones. They were mostly emergent – 174 (68.8%) in the main group and 183 (66.3%) in the comparison one.

Dominant emergency interventions were amputations of a finger and removal of foot phlegmon. Such operations reached 58.9% in the main group and 54.7% in the comparison one ($p > 0.05$).

In cases of high amputations of our practice, seromas were among the most usual post-operative complications. The wound suppuration on the shin level was found in a comparison group patient; this complication led inevitably to re-amputation on the hip level.

The complex DFS management includes correction of carbohydrate metabolism and other metabolic disorders, use of antibiotics, anticoagulant, anti-aggregative, angiotropic, and anti-inflammatory therapy.

Among different factors of damages in organisms of diabetic patients there is also oxidative stress being always present as a part of metabolic diabetic disorders. It

is a result of balance disturbance between pro-oxidants and antioxidant defense system leading to excessive free radical formation and damage of cells, tissues, and organs.

Any organism possesses an antioxidant system, glutathione being the leading antioxidant compound. We carried out the study of some activities – SOD, TBA-active products, diene conjugates, and S-nitrosothiols in peripheral blood of DFS patients on the 1st, 7th, and 14th days of experiment. The studies were carried out in DFS patients having been treated locally using 10% NaCl solution and further therapy with ointment bandages.

The main group contained 17 DFS patients treated complexly using glutathione, the comparison group having received no glutathione contained 13 patients; the diabetes duration term in both groups was above 10 years. The patients of both groups were comparable in their age, sex, disease stage, DFS form, and disease duration.

Having compared some indicators of peripheral blood antioxidant activity in patients of main and comparison groups, we found the SOD values on the 7th day to be by 1.23 times lower ($p < 0.05$) in comparison group versus the main one. On the 14th day the SOD levels in the comparison group were by 1.46 times lower versus the main one ($p < 0.05$). Having compared the content of TBA-active oxygen forms in patients' peripheral blood in main and comparison groups, we stated the decrease of these indices to be lower in the comparison group than in the main one; the declines were by 1.04 times and by 1.05 times on the 7th and on the 14th day, respectively. While studying the content dynamics of POL products E₂₂₀ (diene conjugates), we have found these indicators in the comparison group to be higher than in the main one by 1.13 and by 1.24 times on the 7th and on the 14th day, respectively ($p < 0.05$). The S-nitrosothiol contents in peripheral blood of both patients groups was increased during all the period of investigation, in comparison group patients these indicators having exceeded their values found in the main group patients by 1.05 times and by 1.09 times on the 7th and 14th days, respectively ($p < 0.05$).

The results concerning the changes of pro- and antioxidant systems indicators testify the efficacy of antioxidant therapy realized in DFS cases.

The use of a new applicative sorbent, Ornidasil, in combination with NO-therapy permits to obtain good results in the DFS management. The development of a new approach for the DFS treatment using this sorbent and NO-therapy shortens the duration of wound healing and promotes the renewal of patients' working capacity.

One of formidable diabetes mellitus complications is diabetic retinopathy (DR). We studied also the DR frequency in DFS patients. This investigation included 134 DFS patients (268 eyes), the DR having been found in 53 persons (106 eyes). Among such patients there were 85 males (63.4%) and 49 females (36.6%), their mean age being 64.7 ± 7.3 years. The comparison group contained 59 DFS patients (118 eyes) of comparable age without DFS and DR. The age and sex of both groups were comparable. Our study demonstrates the DR to be developed in patients with diabetes mellitus duration above 10 years, the DR frequency among DFS patients reaching 39.6%.

Key words: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, nitrogen oxide, NO-therapy, applicative sorbent, homocystein, diene conjugates, diabetic retinopathy, superoxide dismutase, TBA-active products.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Беляева ОА, Крыжевский ЕЕ. Современная проблема медицины – антибиотикорезистентность, рациональная антибиотикотерапия при синдроме диабетической стопы. Научно-інформаційний вісник Національної академії наук вищої освіти України. 2019; 1-2: 55-60. *(Дисертанту належить аналіз літературних джерел, збір та інтерпретація результатів).*

2. Беляева ОА, Рыков СА, Шаргородская ИВ, Осадчая ОИ, Крыжевский ЕЕ, Жмурик ДВ, Баринов ЮВ, Литвиненко СС. Роль оксида азота в развитии диабетической ретинопатии у пациентов с синдромом диабетической стопы. Офтальмология. Восточная Европа. 2021; 11(3): 261–272. DOI: 10.34883/PI.2021.11.3.025 *(Дисертант проводив клінічне дослідження, здійснив аналіз джерел літератури, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

3. Біляєва ОО, Балінська МІ, Крижевський ЄЄ, Погребняк ВВ, Щеглюк РП, Скида ІО. Обґрунтування застосування судинного препарату цілостазол у хворих з цукровим діабетом II типу з синдромом діабетичної стопи. Сучасні медичні технології. 2018; 4(39): 11–13. *(Дисертанту належить збір, аналіз літературних джерел та інтерпретація результатів).*

4. Біляєва ОО, Голуб ОА, Вакулик ПВ, Крижевський ЄЄ. Ефективність аплікаційного сорбенту нового покоління в комплексному лікуванні синдрому діабетичної стопи. Scientific trends: modern challenges. Volume 2 : collective monograph Compiled by V. Shpak; Chairman of the Editorial Board S. Tabachnikov. Sherman Oaks, California : GS Publishing Services, 2021: 61-71. DOI: 10.51587/9781-7364-13302-2021-004 *(Дисертанту належить аналіз літературних джерел, збір та інтерпретація результатів).*

5. Біляєва ОО, Голуб ОА, Кароль ІВ, Нешта ВВ, Крижевський ЄЄ, Бродська АП, винахідники. Спосіб одержання комплексного антимікробного сорбційного препарату орнідасил для профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ № 115228. 2017 Квіт.10.

6. Біляєва ОО, Голуб ОА, Кароль ІВ, Нешта ВВ, Крижевський ЄЄ, Бродська АП, винахідники. Комплексний антимікробний сорбційний препарат орнідасил для профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ № 112523. 2016 Груд.26.

7. Біляєва ОО, Голуб ОА, Крижевський ЄЄ. Характеристика аплікаційного антимікробного сорбенту для комплексного лікування синдрому діабетичної стопи. Клінічна хірургія. 2019; 86(11.2): 17–20. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

8. Біляєва ОО, Дядик ОО, Заріцька ВІ, Крижевський ЄЄ. Морфологічні ознаки ефективності використання в лікуванні гнійних ран аплікаційного сорбенту (експериментальне дослідження). Morphologia. 2020; 14(4): 7–15. *(Дисертант проводив експериментальне дослідження, брав участь у патоморфологічних дослідженнях, здійснив аналіз джерел літератури).*

9. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб моделювання ранової інфекції. Патент України на КМ № 121047. 2017 Лист. 27.

10. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ. Новий спосіб моделювання гнійної рани в експерименті. В: Збірник наукових робіт ХХІV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова; 2018 Верес. 26-28; Київ; 2018, с. 556–557. *(Дисертант проводив експериментальне дослідження).*

11. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Філоненко ГВ, Крижевський ЄЄ. Особливості видового складу збудників гнійно-запальних захворювань м'яких тканин. Український медичний часопис. 2017; 3 (119): 140–142. *(Дисертант здійснив вибірку тематичних хворих для мікробіологічного обстеження, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних).*

12. Біляєва ОО, Козинець ГП, Осадча ОІ, Крижевський ЄЄ, Кнівець МА. Роль оксиду азоту в розвитку ендотеліальних дисфункцій при синдромі діабетичної стопи запально-гнійного ураження кінцівок. Сучасні медичні

технології. 2019; 4(43): 26–30. *(Дисертант проводив клінічне дослідження, здійснив аналіз джерел літератури, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

13. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, Балінська МІ, Бродська АП, винахідники. Спосіб лікування запальних інфільтратів м'яких тканин та профілактики ранових гнійно-запальних післяопераційних ускладнень. Патент України на КМ № 119719. 2017 Жов. 10.

14. Біляєва ОО, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб ампутації пальців при СДС III-V стадіях по WAGNER. Патент України на КМ № 142907. 2020 Лип. 10.

15. Біляєва ОО, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб лікування синдрому діабетичної стопи із застосуванням оксиду азоту. Патент України на КМ № 137999. 2019 Лист. 11.

16. Біляєва ОО, Осадча ОІ, Крижевський ЄЄ, Бітінш АР. Обґрунтування застосування антиоксидантної терапії в комплексному консервативному лікуванні синдрому діабетичної стопи. Укр. Мед. Часопис. 2022; 1 (147): 1–5. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.147.225667 *(Дисертант самостійно обрав пацієнтів для клінічного обстеження, виконував хірургічні втручання та в подальшому лікував хворих, виконав аналіз літературних джерел, статистичну обробку даних та її аналіз, аналіз отриманих результатів).*

17. Біляєва ОО, Риб'янець ЮВ, Крижевський ЄЄ. Порівняльна оцінка місцевого лікування гнійно-некротичних ускладнень при синдромі діабетичної стопи за допомогою аплікаційних сорбентів. Сучасні медичні технології. 2017; 4(35): 9–12. *(Дисертант здійснював клінічне обстеження хворих, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

18. Крижевський ЄЄ. Результати місцевого лікування гнійних ран за допомогою аплікаційних сорбентів в експерименті. В: Матеріали Всеукраїнської

науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої Дню науки: «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи»; 2019 Трав. 16 - 17; Київ; 2019, с. 36–37. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

19. Крижевський ЄС. Шляхи зменшення високих ампутацій у хворих на синдром діабетичної стопи. В: Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «Young science 2.0»; 2020 Лют. 19; Київ; 2020, с. 32–33. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

20. Риков СО, Шаргородська ІВ, Біляєва ОО, Осадча ОІ, Крижевський ЄС, Жмурик ДВ, Барінов ЮВ, Литвиненко СС. Дослідження патогенетичних чинників розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на синдром діабетичної стопи. В: Матеріали ІХ Науково-практичної конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю: «Своє дитинство треба бачити 2021»; 2021 Черв. 10 - 12; Київ; 2021, с. 139–141. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

21. Kryzhevskiy Y, Bilyayeva O, Rykov S, Shargorodska I, Osadchaya O, Barinov Y, Petrovsky M. Study of new pathogenetic mechanisms of diabetic retinopathy development in patients with diabetic foot syndrome. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(04): 233-246. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	29
ВСТУП.....	30
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ	38
1.1 Стан проблеми синдрому діабетичної стопи.....	38
1.2 Особливості змін формування запальної відповіді та метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет.....	45
1.3 Консервативне лікування синдрому діабетичної стопи	51
1.4 Хірургічне лікування синдрому діабетичної стопи	53
1.5 Роль аплікаційних сорбентів в лікуванні хірургічної інфекції	57
1.5.1 Нанокompatитні препарати на основі кремнезему	58
1.5.2 Місцеве лікування гнійно-запальних процесів при СДС.....	61
1.6 Оксид азоту в медицині.....	63
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	67
2.1. Експериментальне дослідження	67
2.2. Клінічне дослідження.....	68
2.3 Динаміка ранового процесу у хворих на СДС в залежності від методу лікування.....	76
2.4 Частота ретинопатії у хворих на ЦД з СДС.....	78
2.5. Лабораторні методи дослідження	79
2.6. Патоморфологічні та імуногістохімічні методи дослідження	80
2.7. Електронномікроскопічний метод дослідження	81
2.8 Статистичні методи дослідження	82
2.9 Характеристика апарата «Плазон» та методики NO-терапії.....	84
2.10 Характеристика аплікаційного сорбенту	86

РОЗДІЛ 3 МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ МЕТОДІВ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН В ЕКСПЕРИМЕНТІ	89
3.1 Динаміка ранового процесу в експерименті	90
3.2 Результати місцевого лікування гнійної рани шляхом вивчення гістологічних, імуногістохімічних та електронно-мікроскопічних зміни в рані експериментальних тварин	92
РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ВВЧЕННЯ ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА СДС	115
4.1. Аналіз змін показників про- та антиоксидантної системи в плазмі крові та капілярній крові зони некротичного ураження хворих на СДС	117
4.2 Аналіз змін ендотеліальної дисфункції в плазмі крові та капілярній крові зони некротичного ураження хворих на СДС	129
4.3 Аналіз змін показників неспецифічної імунної відповіді в плазмі крові та капілярній крові зони некротичного ураження хворих на СДС	149
РОЗДІЛ 5 КОНСЕРВАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ	167
5.1 Принципи консервативного лікування синдрому діабетичної стопи.	167
5.2 Коррекція вуглеводного обміну.	168
5.3 Антибіотикотерапія.	168
5.4 Метаболічна терапія.	169
5.5 Антикоагулянтна терапія	170
5.6 Антиагрегантна терапія.....	171
5.7 Ангіотропна терапія.	171
5.8 Знеболююча та протизапальна терапія.....	172
5.9 Антиоксидантна терапія.....	172
РОЗДІЛ 6 ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ	177
6.1 Стратегія хірургічного лікування СДС	178

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	200
ВИСНОВКИ.....	208
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	210
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	211
Додаток А Список опублікованих праць за темою дисертації.....	249

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБТ	антибіотикотерапія
ГЦ	гомоцистеїн
ДДА	двохфакторний дисперсійний аналіз
ДК	дієнові кон'югати
ДР	діабетична ретинопатія
E ₂₂₀	дієнові кон'югати
МП	мієлопероксидаза
ПОЛ	перекисне окиснення ліпідів
СДС	синдром діабетичної стопи
СОД	супероксиддисмутаза
СРБ	С-реактивний білок
СЦП	середнім цитохімічний показником
ТБК АП	ТБК активні продукти
ФНП	фактор некрозу пухлини
ЦД	цукровий діабет
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
НТС- тест	тест відновлення нітросинього тетразолія
NO	оксид азоту
NO-терапія	терапія оксидом азоту

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Цукровий діабет (ЦД) – це група метаболічних захворювань, що характеризуються гіперглікемією, яка виникає внаслідок порушення секреції інсуліну, дії інсуліну або поєднаної дії. Хронічна гіперглікемія при цукровому діабеті пов'язана з тривалим пошкодженням, дисфункцією та недостатністю різних органів, серця, кровоносних судин, очей, нирок [170].

Вважається, що ЦД – одне з найвідоміших хронічних та небезпечних захворювань. Його поширеність серед дорослого населення становить близько 9,2% і неухильно зростає, особливо у країнах із середнім та низьким рівнем доходу [273].

Розповсюдженням та важким ускладненням ЦД вважається синдром діабетичної стопи (СДС), який включає симптомокомплекс (діабетичну мікроангіопатію, макроангіопатію, периферичну нейропатію нижніх кінцівок, остеоартропатію) і відноситься до пізніх ускладнень ЦД, який у структурі хірургічних захворювань у пацієнтів із ЦД становить 10–30%, і проявляється у вигляді порушень мікроциркуляції, ураження периферичної нервової системи, змін у кістково-суглобовому апараті, що загрожує появою трофічних порушень у вигляді виразок, і подальшим їх нагноєнням та іноді формуванням гангрени. Все це призводить до тимчасової або стійкої втрати працездатності, високої вартості лікування і часто закінчується хірургічними втручаннями, які інвалідизують, що тягне за собою важкі соціально-економічні наслідки. Навіть за успішного лікування частота рецидивів СДС становить 66% [15, 19, 131, 179, 261, 274, 283, 293, 301].

Одним з проявів ЦД є оксидативний стрес. Оксидативний стрес - це патологічний процес, який виникає при багатьох захворюваннях. Посилення окисних процесів при недостатності системи антиоксидантного захисту підтримує розвиток оксидантного стресу, що є одним з універсальних механізмів ушкодження тканин організму [41].

Багато авторів відзначає, що одним з найбільш поширених ускладнень ЦД є діабетична ретинопатія яка зустрічається від 25,3 до 56,3% хворих на ЦД, що є основною причиною втрати зору серед людей працездатного віку та сліпоти [10, 90, 111, 120, 230, 273].

Досить сказати, що протягом 10-15 років пацієнтів з ЦД з'являються ознаки діабетичної ретинопатії, і через 30 років більше 90% діабетиків набувають такої патології зору [171].

Перспективним на сьогодні є напрямок по створенню сучасних нанокompatитних препаратів (аплікаційних сорбентів) для лікування гнійних ран, шляхом іммобілізації лікарських речовин на матрицях природніх сорбентів які мають властивість бути носієм лікарських засобів. Іммобілізація лікарського засобу зменшує побічну дію препарату і сприяє пролонгації.

До схем медикаментозної терапії активно впроваджують методи сорбційного лікування, у зв'язку з наявністю значної сорбційної поверхні – до сотень квадратних метрів на 1 г сорбенту. Сорбенти виконують лімфопротекторну та лімфокоректорну функції [72]. Незважаючи на використання антибіотикотерапії, застосування засобів місцевої терапії залишається обов'язковим компонентом в комплексному лікуванні гнійних ран [22, 151].

Застосування NO-терапії при гнійно-запальних процесах м'яких тканин дозволяє прискорити очищення ранової поверхні, нормалізувати мікроциркуляцію та посилити кровотік в враженій ділянці, виконає антисептичну функцію за рахунок зменшення запального процесу активації фагоцитарної функції макрофагів та нейтрофілів, проліферації фібробластів, синтеза цитокінів, неоангіогенезу та антиоксидантного захисту [3, 17, 27, 34, 39, 109].

В літературі недостатньо висвітлені питання щодо створення та застосування аплікаційних сорбентів нового покоління, відсутні данні щодо застосування оксиду азоту (NO - терапії) в комплексному лікуванні СДС, недостатньо вивчений фагоцитоз, СОД, дієнові кон'югати, ТБК-активні

продукти, гомоцистеїн, оксид азоту під впливом різних методів місцевого лікування гнійно-запальних процесів при СДС, що і обґрунтовує актуальність обраної теми дисертаційної роботи.

Отже, із вище сказаного випливає, що всі аспекти даної роботи є актуальними на сьогодні і потребують поглибленого вивчення для підвищення ефективності лікування гнійно-некротичних ускладнень при СДС.

Мета дослідження. Покращення результатів лікування хворих з гнійно-запальними процесами при синдромі діабетичної стопи шляхом застосування новітніх технологій: оксиду азоту, аплікаційного сорбенту нового покоління, корекції антиоксидантної системи.

Завдання дослідження

1. Визначити частоту СДС в структурі цукрового діабету та гнійно-запальних хірургічних захворювань, і частоту ретинопатії у хворих на СДС.

2. Створити новий антимикробний аплікаційний сорбент та вивчити його ефективність в лікуванні експериментальної гнійної рани у щурів.

3. Провести порівняльну характеристику ефективності NO-терапії (оксиду азоту), аплікаційного сорбенту нового покоління в комплексному лікуванні гнійно-запальних процесів при СДС.

4. Вивчити особливості змін біохімічних показників крові, що характеризують стан про- і антиоксидантної системи, метаболізму оксиду азоту, ендотеліальної дисфункції в зоні некротичного враження та периферичної крові у хворих в залежності від методу лікування СДС.

5. На основі отриманих результатів стану антиоксидантної системи у хворих на СДС доказати необхідність застосовувати антиоксидантну терапію.

6. Провести оцінку результатів лікування хворих з різними формами СДС та створити алгоритм стратегії хірургічного лікування в залежності від стадії СДС.

7. На основі отриманих результатів визначити роль комплексного консервативного лікування СДС.

Об'єкт дослідження: синдром діабетичної стопи.

Предмет дослідження: різні методи лікування СДС та лабораторні, морфологічні, цитологічні, електронно-мікроскопічні дослідження.

Методи дослідження: В процесі виконання дисертації використані експериментальні дослідження, загальноклінічні, інструментальні, апаратні, лабораторні, патоморфологічні, електронно-мікроскопічні методи дослідження. Проведена статистична обробка отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів

Доповнені наукові знання про частоту СДС у хворих на цукровий діабет і встановлено, що частота СДС в структурі хірургічних гнійно-запальних захворювань складає 14,8%.

Рзширена наукова інформація про частоту ретинопатії у хворих з СДС і показано, що ретинопатія відмічається у 39,6% хворих на СДС.

Вперше запропоновано спосіб моделювання гнійної рани на щурах (отримано Патент України на КМ № 121047).

Вперше створено та проведене експериментальне дослідження про ефективність комплексного антимікробного аплікаційного сорбенту нового покоління в лікуванні експериментальної гнійної рани. Доказано, що повне загоєння рани в піддослідних тварин під впливом сорбенту відмічено на $15 \pm 2,9$ добу, тоді як в групах порівняння на 21 добу повного загоєння не відмічалось.

Розширена та доповнена наукова інформація про стан антиоксидантної системи (нітрат/нітрит, активність СОД, ТБК-активні продукти, E₂₂₀ (дієнові кон'югати), S-нітрозитіоли, гомоцестеїн, ендотеліїн-1 у хворих на СДС.

Запропонована, впроваджена в клінічну практику та доведена висока ефективність в комплексному лікуванні гнійно-запальних процесів при СДС NO-терапія разом з аплікаційним сорбентом в склад якого входить аеросил з іммобілізацією на його матриці орнідазолоу (Патент України на КМ № 137999).

Вперше запропоновано та впроваджено в клінічну практику спосіб ампутації пальців при СДС (отримано Патент України на КМ № 142907).

Вперше було вивчено особливості впливу та порівняльного аналізу методів хірургічного лікування синдрому діабетичної стопи з використанням NO та сорбційної терапії та їх порівняння на показники клітинного складу та функціональний стан природної резистентності в зоні некротичного ураження.

Вперше доказана ефективність глутатіона в комплексному лікуванні хворих на СДС, що стало підставою включення антиоксидантної терапії в комплексне лікування.

Вперше створено алгоритм стратегії хірургічного лікування хворих на СДС в залежності від форми та стадії СДС.

Особистий внесок здобувача

Вибір теми дисертації, спрямованість та методологія дослідження належить науковому керівнику, доктору медичних наук, професору Біляєвій Ользі Олександрівні. Спільно з науковим керівником були визначені мета та завдання дослідження, методологія побудови дисертації.

Автором спільно з науковим керівником, визначена програма дослідження, мета, завдання, наукова новизна, практична значимість, висновки та практичні рекомендації, розробка лікувальної тактики та впровадження її в клінічну практику, узагальнено та обґрунтовано отримані результати, дано практичні рекомендації. Особисто автором виконаний патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел, збір та обробка клінічного матеріалу, статистична обробка отриманих результатів. Особисто та з його участю виконано більшість хірургічних втручань у хворих, що увійшли в дослідження. Самостійно автором в клініці використані методики лікування гнійно-запальних ускладнень СДС із застосуванням NO-терапії та аплікаційного сорбенту. Внесок дисертанта у наукові праці, що опубліковані у співавторстві, полягав у наборі клінічного матеріалу, статистичній обробці даних, узагальнення результатів та формулюванні висновків, підготовці робіт до друку. Особисто дисертантом написані всі розділи дисертації.

В наукових працях опублікованих за матеріалами дисертації, в співавторстві, дисертанту належала провідна роль в виконанні дослідження, оформленні публікацій, статистична обробка отриманих результатів.

Всі розділи дисертації написані самостійно дисертантом.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації були викладені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії» до 100-річчя заснування національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (Київ, 2018), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії» (Київ, 2019), XIX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани, електрозварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа» (Київ, 2019), Всеукраїнська науково-практична конференція, присвячена Дню науки «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи» (Київ, 2019), IMF XI Міжнародний медичний форум. Іновації в медицині – здоров'я нації. IX Міжнародний медичний конгрес. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України (Київ, 2020), Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція «Young science 2.0» (Київ, 2021).

Структура та обсяг дисертації

Матеріали дисертації викладені на 253 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, 6 розділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури, який містить 317 посилання, з них 163 кирилицею і 154 латиною. Дисертація ілюстрована 59 рисунками та 27 таблицями.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри загальної та невідкладної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Діагностика та лікування хворих з загальною та невідкладною хірургічною патологією з застосуванням інноваційних технологій» (номер державної реєстрації 0115U002166, термін виконання – 2015–2019 роки). В 2020 році тема НДР кафедри змінена - «Оптимізація діагностики та лікування хворих з загальною та невідкладною хірургічною патологією» (номер державної реєстрації 0120U100927, термін виконання – 2020–2024 роки).

Практичне значення отриманих результатів

При вивченні макроскопічних даних перебігу ранового процесу в експерименті встановлено, що очищення ран, поява грануляцій та крайової епітелізації у тварин відбувалося значно швидше в основній групі, порівняно з групами порівняння: очищення рани в основній групі відмічалось в 1,5 рази швидше ніж в групах порівняння ($p < 0,05$), поява грануляцій – в 2 рази швидше ($p < 0,05$), поява крайової епітелізації – 1,9 разів відповідно ($p < 0,05$).

Доказана висока ефективність створеного аплікаційного сорбенту. Так на 21 добу експерименту рани у всіх щурів основної групи загоїлись повністю, тоді як у щурів в групах порівняння на 21 добу експерименту загоєння ран не відмічалось ні в одному випадку.

Проведені комплексні морфологічні в т.ч. і електронно-мікроскопічні дослідження свідчать про те, що на 14 добу експерименту показано, що найбільш кращі результати спостерігались у щурів основної групи.

В основній групі хворих на СДС число високих ампутацій зменшилось в 1,3 рази. На нашу думку такий позитивний результат пов'язаний з впровадженням в клінічну практику нових методів лікування СДС: NO-терапії (оксид азоту), аплікаційних сорбентів, судинних препаратів, антиоксидантної терапії.

Проведення запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів поліпшили результати лікування гнійно-запальних процесів при СДС та знизили число ускладнень.

Публікації

По темі дисертації опубліковано 21 друкованих праць, з них 9 статей у рекомендованих наукових фахових виданнях України, 2 статті у міжнародних виданнях, 5 праць опубліковано в тезах та збірниках наукових конференцій, з'їздів та симпозіумів, отримано 5 патентів України на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

1.1 Стан проблеми синдрому діабетичної стопи

Цукровий діабет (ЦД) – це група метаболічних захворювань, що характеризуються гіперглікемією, яка виникає внаслідок порушення секреції інсуліну, дії інсуліну або поєднаної дії. Хронічна гіперглікемія при цукровому діабеті пов'язана з тривалим пошкодженням, дисфункцією та недостатністю різних органів, серця, кровоносних судин, очей, нирок [170].

Цукровий діабет - це хронічне захворювання, в основі якого лежить абсолютна або відносна недостатність інсуліну в організмі. В даний час цукровий діабет посідає перше місце серед ендокринної патології. Цукровий діабет не тільки медична, але і соціальна проблема [51, 121, 122, 162, 164, 198, 201, 272].

За даними Міжнародної федерації діабету, цукровий діабет (ЦД) розглядають як пандемію ХХІ століття [64, 273].

Сьогодні у світі проживає понад 480 млн пацієнтів із ЦД та, за прогнозами експертів, до 2030 р. їх чисельність збільшиться практично вдвічі. Вважається, що ЦД – одне з найвідоміших хронічних та небезпечних захворювань. Його поширеність серед дорослого населення становить близько 9,2% і неухильно зростає, особливо у країнах із середнім та низьким рівнем доходу [273].

Цукровий діабет - одна з швидкозростаючих патологій в 21 ст, кількість дорослих, що страждають на ЦД, за останні 20 років збільшилася в 3 рази. На даний момент більше 537 мільйонів дорослих у віці 20-79 років живуть з ЦД. За прогнозами, це число зростає до 643 мільйонів до 2030 року і 783 мільйонів до 2045 року. Діабет є причиною 6,7 мільйонів смертей у 2021 році - 1 кожні 5 секунд. У США на лікування ЦД витрачено щонайменше 966 мільярдів доларів з бюджету охорони здоров'я, витрати за останні 15 років збільшились на 316%.

Дослідження показали, що 541 мільйон дорослих мають порушення толерантності до глюкози (IGT), що ставить їх у групу високого ризику діабету 2 типу [300].

Цукровий діабет 1 типу - аутоімунне захворювання, пов'язане з руйнуванням інсулін-продукуючих β -клітин підшлункової залози [183, 265].

Це відбувається в результаті утворення специфічного власного острівкового β -антигену. Дані аутоантигени є активаторами для антигенпрезентуючих клітин - Т-хелпери (Th1 і Th2) [178, 203, 241, 259, 276].

В теперішній час використовуються в науковій та клінічній практиці різноманітні класифікації СДС. Розповсюдженою є класифікація СДС, запропонована на Першому Міжнародному симпозіумі з діабетичної стопи в 1991 році (Нідерланди), вона ґрунтується на патогенезі розвитку цього ускладнення цукрового діабету та включає: нейропатичну, ішемічну та нейроішемічну форми [225].

У багатьох дослідженнях гнійно-некротичних ускладнень ЦД пропонують не розділяти ішемічну та нейроішемічну форму, оскільки ішемічна форма (без ознак нейропатії) трапляється рідко, а наявність ішемії є визначальним фактором для прогнозу та лікування хворих [23, 175].

У клінічній практиці також використовуються класифікації, що відображають характер ранового (виразкового) дефекту. Рахується, що найбільшого поширення набули такі класифікації: ранових дефектів по Вагнеру; класифікація, запропонована в Техаському Університеті; а також класифікація, рекомендована в 2003 році Міжнародною робочою групою з діабетичної стопи: PEDI S (Perfusion (Перфузія) Extent (Розмір) Depth (Глибина рани) Infection (Інфекція) Sensation (Чутливість) [177, 190, 220, 252, 285].

В нашій роботі ми використовуємо класифікацію Wagner-Meggitt, яку описав Meggitt в 1976 р. і розповсюдив Wagner в 1979 р., вона включає 6 стадій, а саме: 0 – передвиразкова або післявиразкова ділянка, 1- поверхнева виразка, 2 - виразка, що проникає до сухожилля або суглобової капсули, 3 - абсцеси глибоких тканин, остеомієліт, 4 - гангрена дистальної частини стопи, 5 - гангрена

цілої стопи, яка охоплює більше двох третин стопи. Багато авторів в своїй роботі використовують, цю класифікацію. Ми також користуємося нею в своїй роботі [249, 255, 310].

Класифікація СДС по Вагнеру 1979 року, дозволяє виділити групи хворих у яких високий ризик виникнення гнійно-запальних процесів, що дозволяє проводити профілактику у цієї групи хворих [42].

В 1998 році в Техаському університеті запропонована класифікація СДС яка включає такі параметри, як: глибина ураження тканин, наявність інфекції та ішемії нижніх кінцівок, в ній виділяють 16 форм [177, 255].

Класифікація P.E.D.I.S. враховує характеристики захворювань периферичних артерій і стан рани у пацієнтів з СДС: перфузію, розмір і глибину рани, інфекцію і чутливість (Perfusion. Extent. Depth. Infection. Sensation) [190, 220, 252, 285].

Існують також класифікації по Фонтейну (Fontaine), Рутерфорд (Rutherford) і / або TransAtlantic Inter-Society Consensus (Трансатлантичний між суспільний консенсус щодо ведення пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій), пацієнтам з СДС вони не підходять тому, що вони не враховують розвиток інфекції, трофічних виразок та нейропатії [207, 252, 282].

Одним з проявів ЦД є оксидативний стрес. Оксидативний стрес - це патологічний процес, який виникає при багатьох захворюваннях. Посилення окисних процесів при недостатності системи антиоксидантного захисту підтримує розвиток оксидантного стресу, що є одним з універсальних механізмів ушкодження тканин організму [41].

Як правило при ЦД збільшується процеси вільнорадикального окислення ліпідів, що приводить до оксидантного стресу, який чинить пошкоджуючу дію на судини та гемореологічний стан організму. Основною причиною оксидантного стресу при ЦД є стан хронічної гіперглікемії [135].

Вільнорадикальні процеси є необхідною ланкою таких життєво важливих процесів, як транспорт електронів ланцюга дихальних ферментів, синтез простагландинів і лейкотрієнів, проліферація і диференціювання клітин і т.д. Ці

процеси є універсальним патофізіологічним феноменом, роль якого доведена при більш ніж 100 різних захворюваннях. В організмі людини виявлено складний ланцюг взаємопов'язаних вільнорадикальних процесів, в які втягуються білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди та фосфоліпіди. Окисдатовний стрес при цукровому діабеті розвивається в результаті підвищеного утворення реактивних оксидантів, що утворюються при окисленні як самих вуглеводів, так і вуглеводів, що утворюють комплекси з різними білками, а також в результаті аутоокислення жирних кислот в тригліцеридах, фосфоліпідах і ефірах холестерину [43, 81, 88, 269].

При постійній гіперглікемії атеросклероз прогресує в результаті окисної модифікації ліпопротеїнів низької щільності, в подальшому посилюється поглинання моноцитами, що перетворюються в пінисті клітини, які беруть участь в доатерогенній ліпідній інфільтрації судинної стінки [158, 238].

Розповсюдженим та важким ускладненням ЦД вважається синдром діабетичної стопи, який включає симптомокомплекс (діабетичну мікроангіопатію, макроангіопатію, периферичну нейропатію нижніх кінцівок, остеоартропатію) і відноситься до пізніх ускладнень ЦД, який у структурі хірургічних захворювань у пацієнтів із ЦД становить 10–30%. Все це призводить до тимчасової або стійкої втрати працездатності, високої вартості лікування і часто закінчується хірургічними втручаннями, які інвалідизують, що тягне за собою важкі соціально-економічні наслідки. Навіть за успішного лікування частота рецидивів СДС становить 66% [15, 19, 131, 179, 261, 274, 283, 293, 301].

По даним різних авторів у 3-50% хворих на цукровий діабет виникають гнійно-некротичні ускладнення на стопі, що є причиною нетравматичних ампутацій кінцівок. Вартість даної операції і реабілітації після неї дуже висока, що завдає відчутної матеріальної шкоди, а сама ампутація змінює соціальний статус хворого. Всі ці фактори дуже часто призводять хворих, які пережили цю процедуру, до важкої депресії [59, 65, 148, 254].

Синдром діабетичної стопи, що ускладнений трофічними порушеннями є основною причиною нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок. Досліджено,

що кожні 30 секунд у світі відбувається ампутація нижньої кінцівки з приводу даної проблеми [211, 264].

Приблизно від 40% до 60% нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок у всьому світі спричинені ускладненнями ЦД, і у 80% хворих в анамнезі відмічалась наявність трофічної виразки стопи [222].

Попередні дослідження показали, що ампутації (включаючи великі та незначні ампутації), спричинені цукровим діабетом, мають високий рівень смертності з 5-річною виживаністю від 41% до 48% [219, 305].

Навіть у пацієнтів з малими ампутаціями 5-річна виживаність становить лише 59% [219].

Одним з проявів СДС є запальна реакція в якій приймають участь багато клітин організму. Активована клітина Th1 продукує інтерлейкін-2 (ІЛ-2) для активації цитотоксичної Т-клітини, яка руйнує острівкові клітини за рахунок секреції токсичних хімічних речовин, перфоринів і гранзимів, а гамма-інтерферон активує макрофаги і стимулює вивільнення запальних цитокінів, таких як ІЛ 1 і фактор некрозу пухлини альфа (TNF α), які в подальшому руйнують бета-клітини. CD4 + Т-клітини можуть також активувати острівкові антиген-специфічні В-клітини для вироблення антитіл, які опосередковують знищення комплементу, а також зв'язування з рецепторами Fc на макрофагах [259, 281, 311, 312].

Martinez et al. також повідомили, що експресія Toll-подібного рецептора (TLR) -2 і адаптивного білка, що містить домен Toll / ІЛ-1R (TIRAP), які грають роль в розпізнаванні патогенів, була знижена при діабеті [199].

Однак деякі дослідження показали підвищену експресію TLR в нейтрофілах і моноцитах, виділених від людей з діабетом [228, 248, 313].

Аналіз Gupta et al. виявили, що експресія TLR була нижче у пацієнтів з діабетом з ускладненнями і поганим глікемічним контролем, але підвищувалася у пацієнтів з добре контрольованою гіперглікемією без ускладнень [218].

Отже, вплив гіперглікемії на експресію TLR і пов'язаний з ним імунітет у пацієнтів з діабетом залишається не визначеним.

Багато авторів відзначає, що одним з небезпечних і найбільш поширених ускладнень ЦД є діабетична ретинопатія яка зустрічається від 25,3 до 56,3% хворих на ЦД, що є основною причиною втрати зору серед людей працездатного віку та сліпоти [10, 90, 111, 120, 230, 273].

Діабетична ретинопатія - це мікросудинна патологія внаслідок якої відбувається ураження судин сітківки з подальшим утворенням мікроаневризм, крововиливів і як наслідок, у хворих знижується гострота зору та розвивається сліпота [21, 138, 172, 235, 288].

Як правило, основною причиною інвалідизації внаслідок діабетичних уражень органу зору у такої категорії пацієнтів є розвиток діабетичної ретинопатії (ДР) та діабетичної макулопатії, а втрата зору відбувається внаслідок розвитку діабетичного макулярного набряку [309].

Досить сказати, що протягом 10-15 років пацієнтів з ЦД з'являються ознаки діабетичної ретинопатії, і через 30 років більше 90% діабетиків набувають такої патології зору [171].

Незважаючи на дослідження, що продовжуються, патогенез судинних захворювань при ЦД залишається до кінця не виясненим. Останніми роками актуальним питанням багатьох дослідників залишається вивчення ролі релаксуючого чинника ендотелію оксиду азоту у розвитку важких станів і ускладнень ЦД [10, 15, 309].

Крім того, є відомості щодо змін, що сприяють окисному та нітрозативному стресу, включаючи підвищене утворення оксиду азоту (NO) та супероксиду, надмірну експресію різних ізоформ синтази оксиду азоту (NOS), нітрованих полів (АДФ-рибози) білків, а також інгібування антиоксидантних ферментів у патогенезі цього захворювання [10, 309, 263].

Існує думка і розглядається можлива роль цих компонентів у розвитку ДР, підкреслюється їх значення як терапевтичні складові для зниження ризиків її розвитку [64, 172, 316].

Як показує досвід зарубіжних учених, NO широко визнаний як важливий міжклітинний посередник у серцево-судинній та нервовій системах, в

імунологічних реакціях, у тому числі і в очах. Відомо, що NO виробляється трьома ізоформами NOS, які різною мірою експресуються в сітківці [304].

Ендотеліальна (eNOS) ізоформа знаходиться в ендотелії судинного русла, міокардіоцитах та тромбоцитах, активність яких регулюється іонами Ca^{2+} та активується агоністами Ca^{2+} , ацетилхоліном та брадикініном. Нейрональна (nNOS) ізоформа є конститутивною формою синтази оксиду азоту та знаходиться у нейронах. Її також активують градієнтами Ca^{2+} . Індукована (iNOS) (макрофагальна, імунологічна) ізоформа NO виробляє значно більше молекул NO порівняно з eNOS та nNOS і не регулюється рівнем внутрішньоклітинного Ca^{2+} [304].

В основному ізоформи NO експресуються в ендотеліальних клітинах, мозкових та периферичних нервах та, відповідно, макрофагах [243, 304].

Встановлено, що NO може вироблятися будь-яким типом клітин сітківки, і це важлива сигнальна молекула, яка регулює вивільнення нейротрансмітерів і модулює процеси, що проходять в сітківці. Крім того, в сітківці ока виробляються конститутивні NOS, eNOS і nNOS, які сприяють регулюванню нормальної гемодинаміки, і життєздатності та захисту клітин сітківки від оксидантних стресів [174, 243].

При аналізі літератури слід відмітити, що такому ускладненню як ретинопатія у хворих з наявністю СДС недостатньо приділено уваги.

Дані літератури, успіхи у вивченні патогенезу ДР не відповідають на всі питання офтальмологів щодо можливостей прогнозування розвитку ДР, її ускладнених форм та їх профілактики. Здебільшого простежується відповідна комбінація всіх умов, що призводять до розвитку ДР [10].

Тому рання діагностика ДР як у дітей, так і у дорослих відіграє особливу роль. Слід зазначити, що питання патогенезу та розвитку деяких офтальмологічних захворювань, у тому числі ДР, досі залишаються маловивченими.

1.2 Особливості змін формування запальної відповіді та метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет

Цукровий діабет 2 типу виникає в результаті порушення секреції інсуліну і підвищеної інсулінорезистентності, на яку впливають генетичні фактори і фактори навколишнього середовища, включаючи ожиріння [209].

Ожиріння викликає гіпертрофію і зміни в складі стромоваскулярних клітин, що порушує їх функції, яке призводить до взаємодії з макрофагами жирової тканини і активує їх [204].

При ожирінні і цукровому діабеті 2 типу жирова тканина характеризується наявністю макрофагів і Т-лімфоцитів з переходом від протизапальних до прозапальних станів [196, 204].

Незважаючи на це, дисбаланс між імунними клітинами призводить до вироблення надлишкових хемокінів і прозапальних цитокінів, які сприяють системному запаленню за рахунок фосфорилування серину, що призводить до периферичної резистентності до інсуліну за рахунок пригнічення фосфорилування тирозину [196, 253, 262].

Дослідження показало, що пацієнти з діабетом, швидше за все, мали високе бактеріальне навантаження *Staphylococcus aureus*, ніж недіабетиків. Крім того, у діабетиків частіше зустрічаються деякі хронічні захворювання, такі як: отит, риноцеребральний мукомікоз і гангренозний холецистит [186, 194, 228, 268].

Отже, основними патогенними механізмами на шляху до ризику інфікування пацієнтів з діабетом є гіперглікемічне середовище, яке збільшує вірулентність патогенів за рахунок більш низької продукції інтерлейкінів у відповідь на інфекцію, зниження хемотаксису і фагоцитарної активності, іммобілізації поліморфноядерних лейкоцитів і глюкозурія і порушення моторики шлунково-кишкового тракту і сечовивідних шляхів [186, 266].

Відмінності в природженому імунитеті між діабетиками і недіабетиків дуже значні. Було виявлено, що функція нейтрофілів, макрофагів, DC, NK-клітин і деяких інших компонентів вродженого імунітету різко порушується метаболічними змінами при ЦД. Імунна дисфункція може відігравати важливу

роль в реактивації і сприйнятливості господаря до екзогенної інфекції [212, 246, 278, 314].

Нейтрофіли - перша клітина, яка мігрує в інфіковану тканину, щоб вбити бактерії і секретувати широкий спектр цитокінів та хемокінів, які викликають рекрутинг і активацію інших імунних клітин. Множинні рецептори, включаючи TLR, рецептори лектинів С-типу (CLR) і рецептори цитокінів, беруть участь у взаємодії між нейтрофілами, *M. tuberculosis* і прозапальних цитокінів. Нейтрофіли відіграють важливу роль в гострій запальній відповіді на *M. tuberculosis*. Було досліджено вплив гіперглікемії на нейтрофіли при туберкульозі: збільшення адгезії і експресії інтегринів, зниження хемотаксису, дефектність фагоцитів і зниження мікробної активності в порівнянні з нейтрофілами з контрольної групи з еуглікемії. Були також свідчення того, що глікований колаген перешкоджає міграції нейтрофілів в порівнянні з неглікованим колагеном через рецептори кінцевих продуктів глікування (RAGE), який експресується на нейтрофілах і інших лейкоцитах [197, 234, 246, 277, 278].

Дослідження показали, що гіперглікемія викликає дисфункцію нейтрофілів, включаючи дефекти продукції сіглетного кисню, порушення дегрануляції нейтрофілів, інгібування опсонізації, опосередкованої імуноглобуліном, зниження фагоцитозу [188, 226, 299].

Дослідження *in vitro* продемонструвало, що мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) і ізольовані моноцити людей з ЦД 1 тип і ЦД 2 типу секретують менше інтерлейкіну 1 бета (IL-1 β) у порівнянні з контролем після стимуляції ліпополісахаридів (LPS). В іншому дослідженні моноцити, виділені з PBMC суб'єктів T1D, секретуватися нижчий рівень IL-1 і IL-6 в порівнянні зі здоровими. Показано, що стимуляція моноцитів, у людей не страждають на ЦД, які були стимульовані анти-CD3-антитілами і піддавалися впливу високих рівнів глюкози, показали придушення продукції цитокінів IL-2, IL-6 і IL-10. Оскільки IL-6 важливий для захисту від патогенів та для адаптивного імунної відповіді, індукуючи продукцію антитіл і розвиток ефекторних Т-клітин ці дослідження

показали, що гальмування цих цитокінів при гіперглікемії може пригнічувати імунну відповідь проти вторгнення патогенів [218, 223, 267, 295, 302].

Адаптивний імунітет проти інфекції - це в основному клітинна імунна відповідь [313].

Клітини Т-хелперів 1 (Th1) відіграють центральну роль в захисті господаря, індукуючи продукцію IFN γ , який підсилює кіллерну активність макрофагів, залежну від оксиду азоту (NO-), в той час як IL-2 є важливим цитокіном для розвитку і проліферація Th1 і CD8 + Т-клітин, а клітини Th17 секретують IL-17 і IL-23, які відтворюють запальну реакцію ТБ [236, 245, 246, 297, 313].

Ряд досліджень вказує, що цитокінова відповідь у хворих з ЦД вказують на те, що секреція IFN γ має різноспрямований протяг; може бути пов'язана з типами стимулюючого антигену. Інше експериментальне дослідження показало, що частота функціональних Th1-клітин знижена в осіб з ЦД в порівнянні з людьми з без ЦД [237, 248, 278, 313].

Незалежно від секреції цитокінів, інше дослідження вказує, що кількість CD4 + Т-клітин, що експресують цитокіни Th2, насправді знижена, припускаючи, що ЦД пов'язаний з зниження антиген-специфічних клітин більшості субпопуляцій CD4 + Т-клітин [237].

Інший механізм, який може сприяти зменшенню відповіді Th1, Th2 і Th17, пов'язаний зі збільшенням кількості регуляторних Т-клітин (Treg) при захворюванні на ЦД. Treg-клітини беруть участь в контролі антитільного синтезу, зниження їх кількості веде до порушення механізмів ауто толерантності і розвитку аутоагресії. При цьому підвищення вмісту Treg у хворих на ЦД призводить до розвитку загальної іммуносупресії і зниження толерантності до інфекційних агентів [208].

Зміст регуляторних Т-клітин значно вище у хворих на ЦД у порівнянні з індивідуумами без ЦД, у яких IL-10 і TGF β є регуляторними цитокінами з широким спектром активності, переважно протизапальними цитокінами, які перешкоджають продукції цитокінів Th1 і Th2 [167].

Незважаючи на те, що підвищена секреція ІЛ-10 може сприяти посиленню патогенезу у пацієнтів з ЦД [167, 237, 313].

Визначення СОД базується на відновленні нітротетразолія супероксидними радикалами, що утворюються при реакції між феназинметасульфатом і відновленою формою нікотинаміддинуклеотида. Один процент блокування утворення нітроформазама приймається за 1 умовну одиницю (ум.од.). Активність СОД у здорової людини від 60 до 80 ум. Од [105, 107, 108, 117, 133].

Високий рівень циркулюючих атерогенних ліпопротеїдах низької щільності та халестерину, є одним з провокуючих факторів виникнення атеросклерозу [107, 108].

Підвищення рівня гомоцистеїну (ГЦ) в плазмі крові є вагомим фактором розвитку атеросклерозу, що виникає в наслідок автоокислення ГЦ, під час якого утворюються вільні радикали, що пошкоджують ендотелій судин і призводять до ендотеліальної дисфункції [210, 240, 247].

Гомоцистеїн чинить цитотоксичну дію на організм людини, зміни його рівня може призвести до порушення прооксидантно-оксидантної рівноваги [315].

Гомеостаз у організмі зберігає рівновагу між активністю антиоксидантної системи та швидкістю ПОЛ. При надмірному збільшенні продуктів ПОЛ руйнуються клітини, це виникає внаслідок цитотоксичної дії, для попередження цього потрібно компенсувати вуглеводний обмін або додавати до лікування ЦД антиоксидантних препаратів [119].

Вважається, що головна роль у розвитку судинних ускладнень цукрового діабету належить окислювальному стресу [6, 32, 116, 271].

Зміни імунного статусу відіграють важливу роль у формуванні діабетичної ангіопатії: порушується співвідношення Т- і В-лімфоцитів та їх взаємодія, знижується загальна комплементарна активність та накопичуються циркулюючі імунні комплекси [169].

Порушення в співвідношенні вмісту ендотеліну та оксиду азоту має певне значення у розвитку атеросклерозу та вазоспастичних реакцій. Тобто при зменшенні рівня NO судинозвужувальні речовини, такі, як ендотелін, можуть викликати ішемію тканин [147, 284].

Одним із основних показників гомеостазу, при нормальних умовах, вважається рівновага між швидкістю ПОЛ та активністю антиоксидантної системи [5, 46, 143].

Відмінності в природженому імунитеті між діабетиками і недіабетиками дуже значні. Було виявлено, що функція нейтрофілів, макрофагів, DC, NK-клітин і деяких інших компонентів вродженого імунітету різко порушується метаболічними змінами при ЦД. Імунна дисфункція може відігравати важливу роль в реактивації і сприйнятливості господаря до екзогенної інфекції [212, 246, 278, 314].

Нейтрофіли - перша клітина, яка мігрує в інфіковану тканину, щоб вбити бактерії і секретувати широкий спектр цитокінів та хемокінів, які викликають рекрутинг і активацію інших імунних клітин. Множинні рецептори, включаючи TLR, рецептори лектинів С-типу (CLR) і рецептори цитокінів, беруть участь у взаємодії між нейтрофілами, *M. tuberculosis* і прозапальних цитокінів [197].

Більш того, нейтрофіли відіграють важливу роль в гострій запальній відповіді на *M. tuberculosis*. Було досліджено вплив гіперглікемії на нейтрофіли при туберкульозі: збільшення адгезії і експресії інтегринів, зниження хемотаксису, дефектність фагоцитів і зниження мікробіцидної активності в порівнянні з нейтрофілами з контрольної групи з еуглікемії [234, 277].

Були також свідчення того, що глікований колаген перешкоджає міграції нейтрофілів в порівнянні з неглікованим колагеном через рецептора кінцевих продуктів глікування (RAGE), який експресується на нейтрофілах і інших лейкоцитах [246, 278].

Дослідження показали, що гіперглікемія викликає дисфункцію нейтрофілів, включаючи дефекти продукції сігнетного кисню, порушення

дегрануляції нейтрофілів, інгібування опсонізації, опосередкованої імуноглобуліном, зниження фагоцитозу і дефекти освіти NET [188, 226, 299].

У пацієнтів з ЦД встановлено зниження секрецією IL-1 β , IL-12 і IL-18 і IFN γ у відповідь на антигенні на стимуляцію, що призводить до зниження толерантності до бактеріальної інфекції [297].

Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним із головних механізмів, які регулюють стабільність і проникність мембран. Досліджено, що процес ПОЛ – це окиснення ліпідів активними радикалами кисню, що відбувається через стадію утворення гідропероксидів ліпідів та пероксидів, під час цього активні радикали кисню залучаються в молекули ненасичених жирних кислот фосфоліпідів мембран, які є основними субстратами ПОЛ [8, 47, 85].

Рівень показників ПОЛ визначається шляхом вимірювання малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів. Активація процесів ПОЛ може спричинювати порушення вищезазначених показників [217].

Вважається, що гіперглікемія при діабеті викликає дисфункцію імунної відповіді, яка не може контролювати поширення вторгаються патогенів у пацієнтів з діабетом. Отже, відомо, що пацієнти з діабетом більш сприйнятливі до інфекцій. Підвищена поширеність цукрового діабету 2 типу збільшує частоту інфекційних захворювань і пов'язаних з ними супутніх захворювань.

Головним в лабораторній діагностиці ЦД є рівень глюкози в сировотці крові та рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c). Показник HbA1c дозволяє отримати інтегровану уяву про рівень глікемії на протязі тривалого часу, а саме за 60 (до 90) днів перед дослідженням [104, 213, 231].

При СДС важливим є визначення показників ЛП, СРБ, що характеризує наявність запального процесу [128, 134].

При збільшенні концентрації С-реактивного білка (СРБ) в плазмі крові пригнічується продукція ендотеліального оксиду азота, збільшується поглинання ЛПНЩ макрофагами та індукується продукція молекул адгезії [308, 317].

1.3 Консервативне лікування синдрому діабетичної стопи

Велике значення в терапії СДС має консервативне лікування. Так, Василюк С. М. і спів. в своїй роботі підкреслили, що медикаментозне лікування СДС повинно включати: в передопераційному та післяопераційному періоді парентеральне введення інсуліну, антибіотикотерапію, інфузійну терапію, коррекцію кислотно-лужної рівноваги з обов'язковим введенням препаратів альфа-ліпоєвої кислотию [50].

Dery HG et al. висвітлили стан хворих на ЦД з хронічною нирковою недостатністю і доказали, що ризик виникнення СДС високий в цієї групи хворих. Для профілактики виникнення СДС необхідно проводити оцінку стану стопи, який включає: збір анамнезу, цілісність шкіри стопи, наявність сенсорної нейропатії або судинної недостатності, а також біомеханічний огляд і огляд взуття хворого [200].

Консервативне лікування є важливим в профілактиці СДС та прогресування СДС. Багато робіт присвячено розробці різних методів лікування СДС, а особливо для місцевого лікування трофічних виразок, тому, що трофічні виразки потребують багато зусиль для їх загоєння.

Так, Marston, Usala та ін. запропонували лікування діабетичних виразок шляхом розробленої ін'єкції (E-Matrix) для прискорення загоєння ран при діабетичній виразці стопи і отримали хороші результати. Автори помітили різку початкову реакцію на ін'єкцію, середнє зменшення розміру рани на 72% через 2 тижні після ін'єкції. Тривають рандомізовані дослідження, щоб визначити потенційну користь цього нового методу лікування діабетичної виразки стопи [244].

Тактика лікування хворих з СДС залежить від форми. Необхідно проводити диференційну діагностику між двома формами СДС – ішемічною та нейроішемічною. Ішемічна форма СДС без нейропатії зустрічається вкрай рідко від 4 до 10%.

Галимзянов ФВ та інші в своїх дослідженнях акцентували на необхідність комплексного лікування СДС [54].

При лікуванні хворих з СДС найважливішим є нормалізація показників вуглеводного обміну, перед протоколом лікування ставиться запитання, чи переводити хворого на інсулінотерапію? Особливо, при підготовці до хірургічного втручання. Більшість авторів притримуються наступної тактики - перевід хворих на простий інсулін за 2-3 дні перед хірургічним втручанням та 7-8 днів після хірургічного втручання [11, 37, 55].

Під час лікування ускладнень ЦД потрібно притримуватись індивідуального підходу, орієнтуємся на терапію ЦД, яку хворий отримував до госпіталізації, на глікемічний профіль та рівень глікованого гемоглобіну. Тому, що не тільки вміст глюкози в крові, а й концентрація інсуліну має значення для нормального загоєння ран та профілактики гнійно-запальних ускладнень. Оцінка стану вуглеводного та ліпідного обміну є абсолютно необхідним компонентом обстеження [37, 90, 275].

Постійною і актуальною проблемою хірургії є постійно зростаюча антибіотикорезистентність [14, 16].

Антибіотикотерапія по значимості займає друге місце в комплексному лікуванні СДС після хірургічного лікування [94, 202].

Важливу роль для досягнення результатів лікування грає стартова адекватна антимікробна терапія. Застосовувані антибіотики повинні мати здатність проникати в зони інфекції, особливо в кісткову тканину, створюючи там бактерицидні концентрації, мати широкий спектр дії, охоплювати аеробні і анаеробні збудники. При лікуванні важких форм гнійно-некротичних ускладнень необхідно застосовувати комбіновану антибактеріальну терапію. Такою дією володіють препарати групи фторхінолонів (ципрофлоксацин, левофлоксацин та ін.) в поєднанні з препаратами групи нітроїмідазолів (метронідазол, орнідазол, тинідазол та інш.) [16, 19, 20].

При наявності у хворого з СДС остеомієліта потрібно призначати комбінацію антибіотиків, що накопичуються в кістковій тканині – лінкоміцин або кліндоміцин або фторхінолони [63].

Таким чином, ми підтвердили дослідженням, що при СДС слід призначати фторхінолони, які накопичуються і в кістковій тканині.

Велике значення для отримання позитивних результатів лікування СДС має адекватна знеболююча терапія в поєднанні з нестероїдними протизапальними препаратами, вітамінотерапія, метаболічна терапія.

Згортальна система крові визначається станом гемостазу в яку входить наступне: стан тромбоцитів, фактори коагуляції та порушення цілостності судинної стінки, при порушенні одного з вказаних компонентів виникає тромбоутворення. Багатьма дослідниками доказано, що при ЦД відмічається порушення всіх трьох компонентів, особливо при ЦД відмічається висока адгезивність тромбоцитів та їх агрегація. Процес порушення згортальної системи при ЦД складний і йому присвячено багато досліджень.

Таким чином, при СДС відмічається гіперкоагуляція, що потребує в комплексному лікуванні призначати антикоагулянтну терапію (низькомолекулярні гепарини, антиагреганти та ангіотромні препарати).

Дослідженнями Біляєвої О.О. et.al. доказано, що під впливом цілостазола зменшується агрегація тромбоцитів у хворих з хронічною венозною недостатністю в поєднанні з СДС, агрегація тромбоцитів на 10 добу зменшується в 1,8 разів. Отримані данні обґрунтовують необхідність призначення цілостазолу (Плестозол) в комплексній терапії СДС [26].

1.4 Хірургічне лікування синдрому діабетичної стопи

Хірургічні втручання у хворих на СДС за класифікацією D.G. Armstrong і R.G. Frykberg розділяють на 4 класи: два класи планові втручання і два класи відносяться до екстрених хірургічних втручань. Перший клас - це планові ортопедичні коригуючі операції у пацієнтів без порушення чутливості стопи. Другий клас - це так само планові хірургічні втручання, спрямовані на корекцію деформації стопи, що виконуються у хворих з порушенням чутливості, хворих з нейропатичними трофічними виразками які загоїлись або у разі загрози їх

виникнення. Третій клас хірургічних втручань має на меті лікування відкритих ран (пластичне закриття рани, некректомія). Четвертий клас - екстрені хірургічні втручання, що виконуються при гнійно-некротичному вогнищі [176].

Gabriela Carro et al. в своєму дослідженні пропонує розділяти діабетичну стопу на гострий і важкий перебіг, що загрожує ураженій кінцівці та життю пацієнта. Це термін, який виникає через необхідність ідентифікувати тих пацієнтів, які потребують термінового втручання; він передає відчуття невідкладності. Класична картина – важка інфікована стопа з швидко прогресуючим некрозом, що вимагає невідкладної операції для видалення всіх некротичних тканин і гнійних скупчень, забезпечення адекватного лікування антибіотиками [184].

В основі хірургічного лікування гнійно-некротичних уражень стоп у хворих на ЦД лежать принципи активної хірургічної тактики, що включають: хірургічну обробку рани; додаткові методи фізичної обробки рани; місцеве лікування гнійного вогнища сучасними перев'язними засобами; ранні відновлювальні операції.

Хірургічна тактика при розвитку гнійно-некротичних ускладнень визначається не тільки виразністю гнійно-некротичного процесу, а й формою СДС. Основною метою хірургічного лікування є збереження кінцівки і життя хворого [68, 69, 153, 187, 289].

Показанням до екстрених оперативних втручань є волога гангрена стопи. В даний час при діабетичній гангрені нерідко виконують щадні ампутації з формуванням опорної стопи, що є гарантією успішної реабілітації хворого, відновлення його фізичної і соціальної активності.

Показанням до термінових оперативних втручань є: флегмона стопи; глибокі абсцеси стопи; гнійно-некротичні рани, які не мають адекватного дреновання; віддалені септичні метастатичні вогнища; повторно утворені абсцеси та погано дреновані гнійні процеси.

Показанням до планових операцій служать: хронічний остеомієліт кісток стопи; вторинні некрози в рані або трофічної виразці (етапні некретомії); наявність ранового дефекту шкірних покривів м'яких тканин стопи.

Метою хірургічної обробки гнійно-некротичного вогнища є забезпечення широкого доступу до гнійно-некротичного вогнища, його адекватне дренивання, видалення некротизованих тканин, що підтримують інфекцію, а також попередження її подальшого поширення. На тильній поверхні стопи використовуються поздовжні розрізи до межі здорових тканин. При локалізації процесу на підошовній поверхні доцільно використовувати широкий медіальний або латеральний Т-подібний розріз в проекції головок плеснових кісток з переходом на край підошовної поверхні до рівня литок. При підошовному або тильному доступі обов'язково є висічення сухожилів згиначів і розгиначів пальців, залучених в гнійний процес [123, 214].

Складність анатомічної будови стопи в поєднанні з важким гнійно-некротичним процесом без чітких меж ураження не дозволяє виконати радикальності хірургічної обробки під час одного хірургічного втручання, тому воно може носити багатоетапний характер. Найбільш доцільна хірургічна обробка, при якій видаляють тільки явно нежиттєздатні тканини, що втратили анатомічну структуру і характерний колір [83, 140].

Показаннями до локальних операцій при гнійно-некротичному ураженні стопи є: розповсюдження гнійно-некротичного процесу не більше, ніж на дві анатомічні ділянки стопи; стеноз магістральних артерій нижніх кінцівок менше 60-70%; відсутність бактеріємії, сепсису; ендогенна інтоксикація не більше I ступеня; досягнення компенсації або субкомпенсації діабету в передопераційному періоді. Принципи локальних операцій полягають в радикальному видаленні гнійного і / або некротичного вогнища, максимально можливий збереженні опорної і пресорної функції стопи, накладення первинних швів або ранньому пластичному закритті рани [61, 303].

Після відновлення фізіологічних механізмів раневого процесу, що забезпечують відмежування некротів, очищення поверхні рани, а також

активізації процесів репарації в рані виникають умови для успішного виконання відновлювальних операцій. Виконання ранніх відновлювальних операцій є обов'язковим компонентом хірургічного лікування діабетичної стопи і направлено на надання стопі функціонально вигідної форми. Усунення дефекту стопи повинно здійснюватися на фоні компенсації загального стану пацієнта, усунення інфекційного процесу і купірування ішемії кінцівки. Існує ряд методик закриття ранових поверхонь на стопі.

У практиці застосовуються: пластика вільним розщепленим шкірним клаптом, первинні, вторинні шви, пластика рани місцевими тканинами методом дозованого тканинного розтягнення, пластика рани з використанням клаптів, викроєних з місцевих тканин стопи, комбіноване застосування різних методів [13, 74, 75].

У разі неефективності консервативної терапії, при відсутності протипоказань і наявності анатомічних можливостей розглядається питання про виконання судинних реконструктивних операцій. У таких хворих обов'язково виконання ангіографічної дослідження, що дозволяє детально оцінити стан артеріального русла на ураженій кінцівці. Показанням до судинних реконструктивних операцій є: ішемія ІІ, ІІІ, ІV ступеня при наявності можливості виконання; реконструктивних операцій по судинному статусу; неефективність консервативного лікування [146, 161].

До основних методів хірургічного лікування критичної ішемії кінцівок відносяться чрезшкірну ангіопластику і реконструктивні судинні операції. Виконання артеріальних реконструктивних операцій дозволяє зберегти кінцівки у пацієнтів і знизити кількість ампутацій. Якість життя у хворих після судинних реконструктивних операцій залежить від стадії ішемії і збереження прохідності шунтів [66, 76, 77, 280].

На фоні проведення реконструктивних операцій вдається купірувати критичну ішемію, збільшити основні показники артеріального кровотоку і мікроциркуляції. Комплексна інтенсивна медикаментозна терапія із застосуванням активних методів детоксикації та фізичного впливу на організм

хворого на діабет і рановий процес з адекватною хірургічною корекцією сприяє зниженню ризику високих ампутацій і частоти несприятливих післяопераційних ускладнень, особливо в осіб похилого віку [45].

Число відновлювальних операцій при діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок обмежено через поширеного ураження дистального судинного русла, порушення мікроциркуляції, загального тяжкого стану хворих, обумовленого супутнім захворюваннями або метаболічними порушеннями, а при наявності гнійно-некротичних уражень тканин небезпекою генералізації інфекції. Відновлювальні операції можуть бути виконані тільки у 30-40% пацієнтів [156, 160].

Висока ампутація кінцівки повинна виконуватися тільки за суворими показаннями, виявленим для кожної клінічної групи хворих СДС.

Показаннями до ампутації є: великі ішемічні некрози переднього і середнього відділів стопи і п'яткової області; волога гангрена стопи з поширенням інфекції на проксимальні відділи кінцівки; гнійно-деструктивні артрити стопи; довгостроково існуючі, великі трофічні виразки поверхні стопи в поєднанні з важкими деструктивними формами остеоартропатії; критична ішемія кінцівки з вираженим больовим синдромом, що не піддається консервативної терапії і при неможливості виконання судинної реконструкції [165, 189, 279, 291].

1.5 Роль аплікаційних сорбентів в лікуванні хірургічної інфекції

Перспективним на сьогодні є напрямок по створенню сучасних нанокompatитних препаратів (апликаційних сорбентів) для лікування гнійних ран, шляхом іммобілізації лікарських речовин на матрицях природніх сорбентів які мають властивість бути носієм лікарських засобів. Іммобілізація лікарського засобу зменшує побічну дію препарату і сприяє пролонгації.

Доказано, що новітні тхнології дозволяють створювати нанокompatиції для лікування хірургічної інфекції [205].

1.5.1 Нанокompatитні препарати на основі кремнезему

Одним із напрямів вдосконалення зазначених комбінованих препаратів є створення нанокompatитних систем в яких кремнезему за рахунок міжмолекулярних взаємодій з молекулою діючої речовини можуть впливати на динаміку її вивільнення. У цьому випадку ефективність застосування високодисперсного кремнезему в гібридних нанокompatитних матеріалах визначається низкою таких важливих характеристик як: велика питома площа поверхні, сорбційна здатність, високий ступінь чистоти, стабільність тривалого зберігання, а також практично повна відсутність токсичності [130, 152, 205].

Ці властивості дозволяють також активно використовувати кремнезем у медичній практиці, сільському господарстві та багатьох інших сферах діяльності людини [180, 191, 192].

Зокрема, одним з перспективних напрямків використання високодисперсного кремнезему в сучасній фармакології вважається його застосування як носія лікарських та дезінфікуючих засобів [250].

Це зумовлено тим, що іммобілізація згаданих сполук здатна поліпшувати їхні фізико-хімічні властивості, підвищувати стабільність, знижувати токсичність, змінювати біодоступність та кінетику вивільнення активної речовини [260].

При створенні гібридних нанокompatитних систем, у тому числі й на основі високодисперсного кремнезему, варто враховувати, що специфічні властивості модифікованих наноматеріалів можуть виявлятися як результат їхньої взаємодії з різними сполуками, що відбувається у поверхневому шарі [25].

Дані експериментальних досліджень засвідчують, що чим більша питома площа поверхні носія, тим інтенсивніше будуть проявлятися специфічні властивості молекул, закріплених на його поверхні [80].

При цьому важливою характеристикою, що відіграє значну роль у використанні модифікованих кремнеземів у біомедичній галузі, а також у вивченні хімії поверхні кремнезему, є щільність прищеплення, тобто кількість прищеплених груп на 1 nm^2 [195].

При створенні нанокompозитних матеріалів для медичної практики треба враховувати, що для цих препаратів притаманна адсорбція антимікробних препаратів, що забезпечує їх ефективність [180].

Зважаючи на можливість змін певних фізико-хімічних властивостей активного компонента за умови його поєднання з матрицею-носієм, у дослідженні як активний компонент вивчали відомий лікарський засіб орнідазол (1-(2-гідрокси-3-хлоропропіл)-2-метил-5-нітроімідазол). Він є похідним 5-нітроімідазолу, має гетероциклічну структуру, складається з ядра на основі нітроімідазолу з 2-гідрокси-3-хлоропропілової групи в положенні 1 і метильної групи в положенні 2, розчинний у воді, ефірі, етанолі та хлороформі [181].

Препарат легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, чинить антимікробну дію, подібну до дії метронідазолу та інших 5-нітроімідазолів [239, 286].

Вибір орнідазолу насамперед зумовлений тим, що він широко застосовується як складова багатьох лікарських засобів, виявляє незначний рівень токсичності та характеризується біодоступністю [215].

Необхідність детального вивчення міжмолекулярної взаємодії активних компонентів лікарських препаратів з наноматеріалами, що використовуються як носії, є надзвичайно важливим для керування процесами фармакокінетики, з'ясування фармакологічних властивостей, створення відповідного дизайну комбінованих наносистем доставки лікарських препаратів тощо. Саме з цією метою автори у багатьох дослідженнях активно застосовують не лише експериментальні методи, а також і апарат квантової хімії, зокрема метод DFT (Density Functional Theory) [93, 144, 216].

Застосування методів молекулярного моделювання дозволило з'ясувати, що на здатність проникати до клітин-мішеней макроорганізму, особливості транспортування лікарських засобів під час доставки за умов *in vivo*, кінетику вивільнення активного компонента та ін., істотно впливають не лише властивості діючої речовини, а й характеристики носія [93].

Сорбенти для аплікаційного застосування, можна розділити за такими ознаками:

За структурно-сорбційними характеристиками:

- високодисперсні порошки з високорозвиненою (до 1000 м²/ г) площею поверхні,
- пористі сорбенти, які характеризуються петлею гістерезису на кривій сорбції-десорбції.

За консистенцією:

- тверді порошкоподібні сорбенти;
- волокнисті сорбенти;
- субстанції, набухають у воді;
- гідро- і ліогелі в пастовидному стані.

За природою поверхні:

- гідрофільні (високу спорідненість до води в основному за рахунок розташованих на поверхні кисневмісних груп: =C=O, ≡C-OH, -CHO та ін.);
- гідрофобні (високу спорідненість до органічним поєднані за рахунок розташованих на поверхні органічних радикалів: -CH₃, -C₂H₅ і т.д.);
- змішані гідрофільно-гідрофобні, поверхня яких сформована і кисневмісними групами та органічними радикалами [22, 155].

В силу своїх фізико-хімічних властивостей сорбенти не тільки самі сорбують патологічні метаболіти, але ще можуть слугувати матрицею для виготовлення комплексних, імобілізованих лікарських засобів - антибіотиків, анестетиків, ферментів і ін [22, 73].

На протязі століть завжди була, є і буде проблема лікування ран, особливо гнійних [168, 290].

Основним методом боротьби з хірургічною інфекцією вважається антибіотикотерапія. Однак зараз серйозною проблемою в медицині, а саме в лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин, є невпинний ріст резистентності мікроорганізмів до сучасних антибактеріальних препаратів. На

думку багатьох дослідників антибіотикорезистентність досягла критичного рівня [14, 40, 294, 296].

Всесвітня організація охорони здоров'я 2011 рік назвала роком боротьби з антибіотикорезистентністю [125, 139].

1.5.2 Місцеве лікування гнійно-запальних процесів при СДС

Незважаючи на використання антибіотикотерапії, застосування засобів місцевої терапії залишається обов'язковим компонентом в комплексному лікуванні гнійних ран [22, 151].

Місцеве медикаментозне лікування - одне з важливих компонентів лікування гнійно-некротичних форм діабетичної стопи, воно доповнює хірургічне лікування, але не замінює його. Догляд за раною в післяопераційному періоді здійснюється з урахуванням фази раневого процесу. У першій фазі раневого процесу застосовують антисептики. У другій фазі раневого процесу застосовують різні ранові покриття, гідрогелеві пов'язки. Доцільно застосування високоенергетичного лазера, ультразвукової кавітації, вакуумної обробки. Є дані про ефективність застосування при лікуванні ран екзогенного оксиду азоту (NO-терапія). При наявності анаеробної флори в рані можливе застосування гіпербаричної оксигенації [102, 166, 232, 242, 270].

Місцеве лікування гнійних ран впливає на розвиток ускладнень і результати лікування хворих з гнійно-запальними процесами, в тому числі при синдромі діабетичної стопи [72, 106].

Незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні хірургічних інфекцій, різноманіття антибактеріальних та антисептичних засобів, різних форм препаратів, що застосовуються в лікуванні ран в залежності від фаз раневого процесу, суттєвого покращення лікування цієї категорії хворих не спостерігається. У зв'язку з цим, перспективним є створення нової групи препаратів нового покоління – ферментів та аплікаційних сорбентів, механізм дії

яких полягає в синергічному впливі з літичними ферментами ендогенної ранової аутофлори [18, 38].

Ефективність аплікаційних сорбентів в лікуванні гнійних та опікових ран підкреслив в своїй роботі Чернокрижний С.І і свідавт. 2016 р. [151].

Аплікаційні сорбенти нового покоління повинні бути безпечними та нетоксичними, мати високу спорідненість до ранових виділень, вибірково сорбувати з рани середньомолекулярні токсичні метаболіти, патогенну мікрофлору та токсини; мати високу адсорбційну ємність; легко видалятися з поверхні рани (мала травматичність та безболісність перев'язок); мати можливість іммобілізації лікарських засобів для забезпечення пролонгованої дії і створення підвищеної концентрації їх безпосередньо в вогнищі запалення [30, 182].

При аналізі літературних джерел звертає на себе увагу сорбент аеросил. Площа поверхні 1 гр. аеросилу досягає 300 м², він сорбує до 800 мг білків, до 10¹⁰ мікробних тіл, поглинає до 9,4 мл води. Осмотична активність його складає більш 500%, аеросил володіє протимікробними та гемостатичними властивостями, стимулює міграцію лейкоцитів в рану, сприяє лізису некротизованих тканин та фібринозних нальотів, зменшує адгезію мікроорганізмів.

Осмотична та сорбційна дія аеросилу послаблює дифузію токсинів та мікроорганізмів вглибину тканин, таким чином знижуючи інтоксикацію та інфікованість ранової поверхні. Зниження в'язкості та розрідження ексудату покращує умови для пасивного дренивання ран [30].

До схем медикаментозної терапії активно впроваджують методи сорбційного лікування, у зв'язку з наявністю значної сорбційної поверхні – до сотень квадратних метрів на 1 г сорбенту. Сорбенти виконують лімфопротекторну та лімфокоректорну функції [72].

К. В. Павлович, 2010 р. в своїй роботі описував результати застосування аплікаційного сорбенту «Гентаксан» на фоні ускладненого загального стану хворих на фоні посттромбофлебійного синдрому, облітеруючого атеросклерозу

нижніх кінцівок, цукрового діабету. Препарат «Гентаксан» (ЗАТ «БХФЗ», Україна) є комбінованим антимікробним препаратом пролонгованої дії для місцевого застосування, що містить гентаміцину сульфат, кремнійорганічний сорбент — поліметилсилоксан (метоксан) і координаційну сполуку цинку з триптофаном. Автор відзначив те, що місцеве лікування гнійних ран і трофічних виразок ран аплікаційним сорбентом «Гентаксан» приводить до зменшення запальних явищ, прискорює очищення ран від некротичних тканин (на 32,01 %) та появу грануляцій (на 27,97 %), а також запобігає вторинній альтерації тканин [84, 124].

Е.Я. Фісталь досліджував клінічну ефективність застосування препарату «Атоксіл» для загального та місцевого лікування опіків та їх ускладнень. Ентеросорбент «Атоксіл» володіє вираженими сорбційними властивостями, виконує ранозагоюючу, детоксикаційну, протимікробну дію. За результатами досліджень, використання даного сорбенту показало високу ефективність в комплексному лікуванні опіків і профілактиці інфекційних ускладнень у цієї групи хворих [150].

Таким чином при вивченні літературних джерел очевидним є висока ефективність даного аплікаційного сорбента при лікуванні гнійних ран в тому числі при синдромі діабетичної стопи.

1.6 Оксид азоту в медицині

Американський вчений Роберт Френсіс Ферчготт, вперше у 1978 році відкрив речовину в ендотеліальних клітинах, яка має властивість викликати релаксацію кровоносних судин, або так званий ендотеліальний фактор релаксації. В подальшому він вивчив природу цього агента та механізм його дії. І в 1986 році в решті решт виявив, що відкритий ним фактор релаксації це оксид азоту (NO). За вивчення даної проблеми, в тому числі, за серію досліджень "Монооксид азоту як сигнальна молекула в серцево - судинній системі" Ф.

Мюррада, Л. Ігнарро і Р. Ферчготт отримали Нобелівську премію з фізіології та медицини за 1998 рік [27, 71, 149].

В першій половині XXI століття було виявлено, що в живих організмах: людей і тварин, за участю NO-синтази (NOS) ферментативним шляхом безперервно продукується хімічна сполука - монооксид азоту (NO). Як виявилось вона виконує регуляторну функцію, звідки і отримала назву «сигнальної молекули». Наприклад, монооксид азоту приймає участь у підтриманні тонуусу кровоносних судин, де виступає в ролі вазодилатуючого фактора, пригнічує агрегацію тромбоцитів та їх адгезію на стінках судин [100, 224, 227, 257].

NO (монооксид азоту) – це токсичний газ, що піддається різним хімічним трансформаціям, здатний виступати в біосистемах вільним радикалом та має короткий період напіврозпаду. Він безперервно виробляється в організмі ферментним та неферментним шляхами і має вплив на безліч фізіологічних та патологічних процесів [53, 141].

Властивості монооксиду азоту починають проявляється при його концентрації до декількох пікомоль (10^{-12}) на 1 кг тканини. Цей показник функціонує за рахунок NOS-ендотеліальної та нейрональних ізоформ, які знаходяться в ендотелії судин і нервової тканини. Якщо монооксид азоту виробляється в більш високій кількості (при концентрації до 100 мкМ/кг), він виконує цитостатичну або цитотоксичну активність, виконуючи роль одного з ефекторів системи клітинного імунітету, а отже, забезпечуюче захистну функцію організму [233, 258].

Значна кількість експериментальних досліджень присвячених ролі ендогенного монооксида азоту виявило його дефіцит при гнійно запальних захворюваннях м'яких тканин, який можливо відновити за допомогою NO-терапії [49, 53, 298].

Аналіз даних про роль ендогенного оксиду азоту при лікуванні ран і ранових інфекцій та результати експериментальних досліджень, дозволили

виявити основні механізми і шляхів впливу монооксиду азоту на ці патологічні процеси: пряме або опосередковане (через утворення пероксинітриту) бактерицидну дію, індукція фагоцитозу бактерій і раневого детриту нейтрофилами і макрофагами, пригнічення вільних кисневих радикалів, які надають патогенний вплив, а також можлива активація антиоксидантної захисту, нормалізація мікроциркуляції за рахунок вазодилатації, антиагрегантних і антикоагулянтних властивостей NO, що покращує судинну трофіку і тканинний обмін, поліпшення нервової провідності, регуляція імунних порушень, характерних для рановий патології, пряма індукція проліферації фібробластів і синтезу ними білка, посилення синтезу колагену, регуляція апоптозу при ремоделюванні грануляційно-фіброзної тканини, вплив на проліферацію кератиноцитів та, як наслідок, епітелізацію раневого дефекту [70, 89, 185].

Використання екзогенного монооксиду азоту в хірургії здійснюється за допомогою апарату «Плазон», який генерує високотемпературні повітряно-плазмові потоки (до 4000 C) для отримання хірургічного ефекту та низькотемпературні (до 40 C) для отримання терапевтичного ефекту. Перевагою методу NO-терапії за допомогою повітряно-плазмового апарату є здійснення локального впливу шляхом безпосередньої дії на уражену ділянку тканин чи органу в необхідній концентрації монооксиду азоту [3, 27, 49, 53, 109, 112, 137].

Застосування NO-терапії при гнійно-запальних процесах м'яких тканин дозволяє прискорити очищення ранової поверхні від гнійно-некротичних мас, нормалізувати мікроциркуляцію та посилити кровотік в враженій ділянці, виконає антисептичну функцію за рахунок зменшення запального процесу та активації фагоцитарної функції макрофагів та нейтрофілів, проліферації фібробластів, синтезу цитокінів, неоангіогенезу та антиоксидантного захисту [3, 17, 27, 34, 39, 109].

Таким чином, цукровий діабет є важким та розповсюдженим захворюванням, а його ускладнення СДС є небезпечним і потребує багато зусиль в лікуванні та економічних витрат, показано що СДС є розповсюдженим

захворюванням і складає серед хірургічних захворювань від 12,5 до 14,7%, є не тільки соціальною але і економічною проблемою. Незважаючи на численні дослідження в проблемі ЦД та СДС на цей час залишається багато невирішених питань. На сучасному рівні досягнені певні результати в діагностиці та лікуванні СДС, але в доступних літературних джерелах недостатньо вивчено функціональний стан нейтрофільних гранулоцитів, продуктів ПОЛ, показників кінцевих продуктів оксиду азоту (нітрат/нітрит), гомоцистеїну, ендотелін-1, ТБК – активні форми кисню, активність супероксиддисмутази, S-нітрозотіоли.

Не існує єдиного алгоритму хірургічного лікування СДС, відсутні данні застосування NO-терапії (оксиду азоту) в лікуванні СДС, недостатньо висвітлені питання ефективності аплікаційних сорбентів нового покоління, особливо сорбентів проти анаеробних збудників, недостатньо вивчена антиоксидантна система та її корекція у хворих на ЦД з СДС, мало досліджена частота ретинопатії у хворих на ЦД і СДС, недостатньо вивчено питання консервативного лікування ЦД, що є одним з ефективних заходів профілактики прогресування СДС.

Все вище сказане підтверджує необхідність та актуальність проведеного нашого дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальне дослідження

Дослідження проведено на базі віварію Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на 40 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Vistar. Щурі утримувались у віварії при постійній температурі, тиску і вологості. Їжа та питво були доступні в будь-який час доби, світловий режим 12:12. Всі тварини вижили. Відповідно до загальноприйнятих етичних норм, всі болісні маніпуляції з тваринами здійснювалися під місцевою інфільтраційною анестезією 0,5 % розчином новокаїну. Всі щурі знаходилися в однакових умовах. Виведення тварин з експерименту здійснювали передозуванням тіопенталу натрію.

При плануванні представленого дослідження керувались загальноприйнятими вітчизняними та світовими законами відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006, а також при дотриманні основних положень «Правил проведення робіт із використанням експериментальних тварин» (1977 р.), GCP 1996 р., Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р., Наказу МОЗ України № 373 від 22.07. 2005 р., Наказ № 95 від 16.02.2009 р., Наказ № 944 від 14.12.2009 р., Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних наукових досліджень за участю людини (1964–2000 рр.).

У піддослідних тварин був змодельований гнійно-запальний процес за розробленою нами методикою (отримано патент України на КМ № 121047). Для

цього попередньо готували розчин, який містить 1 г щурячих фекалій розведених в 10 мл стерильного 0,9 % розчину NaCl і відстояний протягом 30–60 хв. У приготовленому розчині містилися такі мікроорганізми: *E.coli* 10^3 , *St.epidermidis* 10^4 , *E.faecalis* 10^7 . Вказана кількість мікроорганізмів є достатньою для розвитку ранової інфекції, доказом чого було формування абсцесу в усіх піддослідних тварин та позитивні бактеріологічні дослідження. На спині, найменш доступному для розчісування місці, вистригали ділянку хутра $2,5 \times 3,0$ см, обробляли шкіру спиртовим розчином йоду і вводили в підшкірну основу 1 мл попередньо приготовленого розчину щурячих фекалій [31].

Після формування абсцесу на 2 добу, що визначали за загальними клінічними ознаками у місці введення розчину, виконували хірургічну обробку гнійника в стерильних умовах під місцевою анестезією 0,5 % розчином новокаїну.

Тварини були розподілені на 3 групи.

В I групу (основна) увійшло 20 щурів, у яких лікування гнійних ран проводилося, розробленим нами, некомерційним аплікаційним сорбентом нового покоління «Орнідасил», який містить аеросил та іммобілізований на ньому орнідазол (Отримано патент України на КМ № 112523) [28].

В II групу (порівняння) увійшло 10 щурів, у лікуванні яких використовувався аплікаційний сорбент «Гентаксан», в його склад входить: гентаміцин сульфат, L-триптофан та цинк сульфат.

В III групу (порівняння) увійшло також 10 тварин, у яких лікування гнійних ран проводилося з 10% розчином NaCl та маззю «Левомеколь», в склад якої входить левоміцетин та метилурацил.

2.2. Клінічне дослідження

У відділенні гнійної хірургії КНП Київської міської клінічної лікарні №6 протягом 2017–2020 років знаходилось на лікуванні 7636 хворий з різними хірургічними захворюваннями з них 4061 (53,2%) хворих з гнійно-запальними

захворюваннями та ускладненнями, серед них з цукровим діабетом 2 типу було 728 (17,9%) хворих, а з синдромом діабетичної стопи 601 (14,8%).

В своїй роботі ми користувались класифікацією Wagner (1979р.), в основу якої покладено ступені враження стопи, в вигляді гнійно-некротичних процесів, виразок, кісткових вражень, які виникають на фоні специфічних змін периферичної нервової системи, судин, шкіри, м'яких тканин, кісткової системи стопи та суглобів.

В основу дослідження покладено досвід лікування 601 хворого з СДС. Чоловіків серед них – 326 (54,2 %), жінок – 275 (45,8 %), у віці від 43 до 89 років.

З 601 хворих, 72 проліковано консервативно, 529 хворим з СДС в стадії 2-5 за Wagner проведене хірургічне лікування.

Структура СДС серед хірургічних захворювань за 2017 – 2020 роки зображена на рис. 2.1.



Рис. 2.1 Структура СДС серед хірургічних захворювань

Як видно з рис найбільше число хворих з СДС спостерігалось у 2018 році, найменша - у 2020. Зменшення числа хворих з СДС у 2020 р. пов'язане з COVID-19, в зв'язку з скороченням хірургічних ліжок.

Протягом 2017 року знаходилось на лікуванні 2034 хворих з різними хірургічними захворюваннями, з них 1114 (54,8%) хворих з гнійно-запальними захворюваннями та ускладненнями, серед них з ЦД 2 типу було 184 (16,5%) хворих, з СДС 143 (12,8%) хворих.

Протягом 2018 року знаходилось на лікуванні 2256 хворих з різними хірургічними захворюваннями, з них 1238 (54,9%) хворих з гнійно-запальними захворюваннями та ускладненнями, серед них з ЦД 2 типу було 212 (17,1%) хворих, з СДС 176 (14,2%) хворих.

Протягом 2019 року знаходилось на лікуванні 2114 хворих з різними хірургічними захворюваннями, з них 1073 (50,7%) хворих з гнійно-запальними захворюваннями та ускладненнями, серед них з ЦД 2 типу було 193 (17,9%) хворих, з СДС 151 (14,1%) хворих.

Протягом 2020 року знаходилось на лікуванні 1232 хворих з різними хірургічними захворюваннями, з них 636 (51,6%) хворих з гнійно-запальними захворюваннями та ускладненнями, серед них з ЦД 2 типу було 139 (21,9%) хворих, з СДС 131 (20,6%) хворих.

Таким чином за період дослідження хворих з гнійно-запальними захворюваннями було 4061, з них з СДС – 601, що в структурі гнійно-запальних захворювань та ускладнень склало 14,8%.

Визначені критерії включення пацієнтів в дослідження:

- наявність цукрового діабету 2 типу;
- наявність синдрому діабетичної стопи;
- згода пацієнта на участь в дослідженні.

Визначені критерії не включення пацієнтів у дослідження:

- наявність цукрового діабету 1 типу;
- перебування пацієнтів в термінальному стані;
- відмова від участі в дослідженні.

Пацієнти дослідження були поділені на 4 групи. Основна група включала 282 хворих з СДС в стадії по Wagner 1-5, з них 29 хворих в стадії по Wagner 1 – проліковано консервативно, 253 хворим проведено хірургічне лікування.

В основну групу IA увійшло 134 хворих яким в комплексному лікуванні СДС застосовували NO-терапію в поєднанні з аплікаційним сорбентом в склад якого входить аеросил з іммобілізацією на його матриці орнідазолоу.

В IB групу увійшло 119 хворий яким для місцевого лікування СДС застосовували аплікаційним сорбентом в склад якого входить аеросил з іммобілізацією на його матриці орнідазолоу.

Група порівняння включала 319 хворих з СДС в стадії по Wagner 1-5, з них 43 хворих в стадії по Wagner 1 – проліковано консервативно, 276 хворим проведено хірургічне лікування.

В групу порівняння ПА увійшло 121 хворий яким в комплексному лікуванні застосовували аплікаційний сорбент «Гентаксан», в його склад входить: гентаміцин сульфат, L-триптофан та цинк сульфат.

В групу порівняння ПВ увійшло 155 хворих яким для місцевого лікування СДС застосовували 10 % розчин NaCl з подальшим переходом на мазь «Левомеколь», в склад якої входить левоміцетин та метилурацил.

Як вже сказано вище, в своїй роботі ми використовуємо класифікацію Wagner яка визначає програму лікування кожного хворого в залежності від стадії.

В табл. 2.1 представлено патологічні процеси у хворих на СДС за 2017–2020 роки.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих з СДС в залежності від патологічного процесу

Патологічні процеси у хворих на СДС	Стадія СДС за Wagner	Основні групи				Групи порівняння			
		ІА		ІВ		ІІА		ІІВ	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Поверхнева трофічна виразка без ознак запалення	I	17	11,3	12	9,2	22	15,3	21	11,9
Інфікована трофічна виразка стопи	II	9	5,9	6	4,6	11	7,7	8	4,5
Флегмона стопи	III	35	23,2	34	25,9	31	21,7	37	21,0
Гангрена поодиноких пальців стопи	IV	42	27,8	38	29,0	32	22,4	51	29,0
Гангрена 2-х і більше пальців стопи	IV	13	8,6	12	9,2	15	10,5	17	9,7
Остеомієліт поодиноких пальців стоп	III	14	9,3	9	6,9	10	7,0	13	7,4
Гангрена дистального відділу стопи	V	6	4,0	7	5,3	4	2,8	10	5,7
Гангрена стопи з переходом на гомілку	V	15	9,9	13	9,9	18	12,6	19	10,8
Всього		151	100,0	131	100,0	143	100,0	176	100,0

З таблиці видно, що в структурі патологічних процесів у хворих на СДС найчастіше спостерігались у хворих гангрени поодиноких пальців стоп 163 (27,1%) та флегмони стоп у 137 (22,8%).

Велике значення для результату лікування СДС мають супутні захворювання які впливають прямо або опосередковано на результати лікування і потребують додаткового лікування.

На табл. 2.2 представлено супутні захворювання у хворих на СДС за 2017–2020 роки.

Таблиця 2.2

Супутні захворювання у хворих на СДС

Супутня патологія	Основні групи				Групи порівняння			
	ІА (n-151)		ІВ (n-131)		ІІА (n-143)		ІІВ (n-176)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ІХС	119	78,8	106	80,9	115	80,4	135	76,7
Гіпертонічна хвороба	104	68,9	91	69,5	98	68,5	104	59,1
Інфаркт міокарда в анамнезі	24	15,9	17	13,0	19	13,3	27	15,3
Стан після перенесеного ГПМК	17	11,3	15	11,6	18	12,6	21	11,9
Захворювання дихальної системи	27	17,9	24	18,3	29	20,3	34	19,3
Захворювання ШКТ	42	27,8	41	31,3	49	34,3	51	29,0
Діабетична нефропатія	31	20,5	29	22,1	27	18,9	33	18,8
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	15	9,9	11	8,4	13	9,1	10	5,7

Як видно з таблиці найчастішим супутнім захворюванням у хворих на СДС є ІХС (79.2%) та гіпертонічна хвороба (66,5%). Слід також відмітити високу частоту захворювань ШКТ у хворих на СДС - 30,6%, а також великий відсоток складає діабетична нефропатія - 20,1%.

Ми провели дослідження по вивченню високої частоти ретинопатії у хворих на СДС, що представлено в підрозділі 2.4.

Синдром діабетичної стопи є пізнім ускладненням ЦД, важкість та результат лікування СДС залежить від тривалості і важкості захворювання на ЦД.

На табл. 2.3 представлено тривалість захворювання на ЦД у хворих на СДС за 2017–2020 роки.

Таблиця 2.3

Тривалість захворювання на ЦД у хворих на СДС

Тривалість захворювання на ЦД	Основні групи				Групи порівняння			
	IA		IB		IIA		IIB	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 10 років	22	14,6	18	13,7	19	13,3	26	14,8
10-15 років	37	24,5	31	23,7	33	23,1	41	23,3
16-20 років	39	25,8	35	26,7	38	26,6	47	26,7
Більше 20 років	53	35,1	47	35,9	52	37,0	62	35,2
Всього	151	100,0	131	100,0	143	100,0	176	100,0

З таблиці видно, що найчастіше патологічні процеси у хворих на СДС виникають коли тривалість захворювання на ЦД перевищує 20 років - у 214 хворих (35,6%) та 16-20 років у 159 (26,5%).

З табл. 2.3 видно, що захворювання на ЦД, у яких виявлення ускладнення СДС, найменше число їх при захворюванні на ЦД до 10 років і складає 14,1%, тоді як при захворюванні на ЦД більше 20 років, СДС виникає практично у 35,8% хворих на ЦД.

Для визначення стратегії лікування хворих на СДС важливим є визначення форми СДС, яка була запропонована на Першому Міжнародному симпозиумі з діабетичної стопи в Нідерландах (1991 р.). Запропоновані наступні форми СДС: нейропатична, ішемічна та нейроішемічна.

Нейропатичні виразки є найбільш частою формою враження стоп у хворих на СДС, часто виникають в місцях гіперкератозу, виразки безболісні, лікування їх не є складним, як правило лікування їх консервативне.

Що стосується ішемічної форми, то слід відмітити, що віддиференціювати ішемічну від нейроішемічної форми дуже важко.

Слід відмітити, хронічна артеріальна недостатність нижніх кінцівок (ХАННК) часто протікає безсимптомно, що пов'язано з наявністю полінейропатії у хворих на ЦД.

Об'єктивним методом наявності ішемічної або змішаної форми СДС є кісточково плечовий індекс (КПІ).

Форму СДС визначали за показниками кісточково плечового індексу (КПІ), що представлено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Визначення форми СДС в залежності від показників кісточково плечового індексу

Магістральний кровотік в нижніх кінцівках	КПІ > 0,8	Нейропатична форма СДС
	КПІ 0,5-0,8	Нейроішемічна форма СДС
	КПІ < 0,5	Ішемічна форма СДС

Розподіл хворих в залежності від форми СДС представлено в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Розподіл хворих в залежності від форми СДС

Форма СДС	Основні групи				Групи порівняння				Всього	
	ІА		ІВ		ІІА		ІІВ			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нейропатична	17	11,3	12	9,2	22	15,4	21	11,9	72	12,0
Ішемічна	28	18,5	21	16,0	19	13,3	34	19,3	102	16,9
Нейроішемічна	106	70,2	98	74,8	102	71,3	121	68,8	427	71,1
Всього	151	100,0	131	100,0	143	100,0	176	100,0	601	100,0

Таким чином з представлених даних очевидно, що найчастіше зустрічається нейроішемічна форма СДС, що стосується нейропатичної форми, то це хворі з поверхневими трофічними виразками, які проліковані консервативно.

Таблиця 2.6

Розподіл хворих на СДС в залежності від віку

Вік хворих на СДС	Основні групи				Групи порівняння			
	ІА		ІВ		ІА		ІВ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
30-44	4	2,6	3	2,3	2	1,4	3	1,7
45-59	79	53,4	71	54,2	77	53,8	90	51,1
60 і старше	68	45,0	57	43,5	58	44,8	83	47,2
Всього	151	100,0	131	100,0	143	100,0	176	100,0

Як видно з табл. 2.5 найбільше хворих з СДС зустрічається у віці від 45-59 рр. (працездатний вік хворих), що підкреслює соціальну та економічну проблему СДС.

2.3 Динаміка ранового процесу у хворих на СДС в залежності від методу лікування.

Місцеве медикаментозне лікування - одне з важливих компонентів лікування гнійно-некротичних форм діабетичної стопи, воно доповнює хірургічне лікування, але не замінює його.

Всі хворі були розподілені на чотири групи, дві основні (ІА, ІВ) та дві групи порівняння (ІА, ІВ).

До ІА групи (основна) увійшло 34 хворих з СДС, яким місцеве лікування після хірургічного втручання проводилось аплікаційним сорбентом «Орнідасил», в поєднанні з застосуванням екзогенного оксиду азоту за допомогою апарату Плазон.

До ІВ групи (основна) склала 39 хворих з СДС, яким місцеве лікування після хірургічного втручання проводилось аплікаційним сорбентом «Орнідасил».

В ІА групу (порівняння) увійшло 26 хворих, в місцевому лікуванні яких використовувався традиційний аплікаційний сорбент «Гентаксан».

В ІІВ групу (порівняння) склала 20 хворих, у яких для місцевого лікування застосовували 10% розчин хлористого натрію з подальшим переходом на мазеві пов'язки «Левомеколь».

Всім хворим визначали та порівнювали такі клінічні показники: купірування больового синдрому, нормалізація температури тіла, очищення рани, поява грануляцій та крайової епітелізації.

Всім хворим були виконані хірургічні втручання в залежності від встановленого діагнозу з обов'язковою іммобілізацією стопи. Перев'язки проводили щоденно лікарськими засобами, в залежності від груп дослідження.

Всім хворим проведене хірургічне лікування з наступним комплексним консервативним лікуванням.

В табл. 4.4 представлена порівняльна характеристика клінічних даних в залежності від місцевого лікування ран при СДС.

Таблиця 2.7

Динаміка ранового процесу у групах клінічного дослідження у хворих на СДС за 2017–2020 роки.

Група хворих	Клінічні показники				
	Купірування больового синдрому (доба)	Нормалізація температури тіла (доба)	Очищення рани (доба)	Поява грануляцій (доба)	Крайова епітелізація (доба)
ІА	2,6±0,17	4,4±0,19	4,2±0,13	4,5±0,12	5,9±0,24
ІВ	4,4±0,18	5,3±0,18	5,5±0,16	5,2±0,13	7,2±0,13
ІІА	6,3±0,21	6,8±0,27	7,8±0,19	8,2±0,21	9,8±0,21
ІІВ	6,2±0,24	7,2±0,23	8,3±0,23	8,4±0,25	10,2±0,39
	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05

Одним з важливих проявів СДС є наявність больового синдрому, купірування больового синдрому відбулось в ІА групі (основній) в порівнянні з ІІА групою (порівняння) 2,4 разів швидше, з ІІВ групою (порівняння) в 2,4 разів

відповідно. В ІВ групі (основній) в порівнянні з ІА групою (порівняння) 1,4 разів швидше, з ІІВ групою (порівняння) в 2,3 разів відповідно ($p < 0,05$).

Для визначення ефективності проведеного лікування важливим показником є очищення рани від некротичних тканин яке в ІА групі в порівнянні з ІА групою відбулося в 1,8 разів швидше, а з ІІВ групою в 1,9 разів відповідно. В ІВ групі в порівнянні з ІА групою відбулося в 1,4 разів швидше, а з ІІВ групою в 1,5 разів відповідно ($p < 0,05$).

Загоєння рани починається з появи грануляційної тканини, що є об'єктивним критерієм ефективності лікування. В ІА групі поява грануляційної тканини відбулась на $4,5 \pm 0,12$ добу, тоді як в групах порівняння (ІА, ІІВ) поява грануляцій відмічалась в 1,8 та 1,9 разів пізніше. А в ІВ групі поява грануляційної тканини відбулась на $5,2 \pm 0,13$ добу, тоді як в групах порівняння (ІА, ІІВ) поява грануляцій відмічалась в 1,5 та 1,6 разів пізніше ($p < 0,05$).

Також важливим показником протікання ранового процесу є поява крайової епітелізації, що свідчить про початок загоєння рани. В ІА групі поява епітелізації була відмічена на $5,9 \pm 0,24$ добу, що в порівнянні з ІА групою швидше в 1,6 рази, а з ІІВ групою швидше в 1,7 рази. В ІВ групі поява епітелізації була відмічена на $7,2 \pm 0,13$ добу, що в порівнянні з ІА групою швидше в 1,4 рази, а з ІІВ групою швидше' в 1,4 рази ($p < 0,05$).

Рановий процес в усіх хворих перебігав з усіма ознаками кожної фази, але з різною їхньою тривалістю.

2.4 Частота ретинопатії у хворих на ЦД з СДС.

Одним з грізних ускладнень цукрового діабету є діабетична ретинопатія. Ми провели дослідження частоти ДР у хворих на СДС. В дослідження включені 134 хворих (268 очей) з СДС, з них у 53 хворих (106 очей) діагностовано діабетичну ретинопатію, що склало 39,6%.

Чоловіків було 85 (63,4%), жінок – 49 (36,6%). Середній вік склав $64,7 \pm 7,3$ років. Групу порівняння склали 59 пацієнтів (118 очей) з СД відповідного віку

без СДС і ДР. Обидві групи були співставні по віку та статі. Як показали наші дослідження ДР розвивається у хворих на ЦД з тривалістю ЦД більше 10 років, підвищеним рівнем глікованого гемоглобіну і при індексі маси тіла більше 36,5.

Частоту діабетичної ретинопатії в залежності від ступеня її важкості представлено в табл. 2.8.

Таблиця 2.8

Характеристика пацієнтів з СДС в залежності від ступеня важкості ДР

Показник ступеню тяжкості ДР	Пцієнти з ЦД, з СДС і ДР, n=53
Непроліферативна ДР легкого ступеню, %	13,2 (12,7–13,7)
Непроліферативна ДР середнього ступеню, %	39,6 (31,2–48,0)
Непроліферативна ДР тяжкого ступеню, %	18,9 (14,4–23,4)
Проліферативна ДР, %	16,9 (12,2–21,6)
Діабетичний макулярний набряк, %	11,4 (10,7–12,1)

Як видно з таблиці 58,5% у хворих на СДС спостерігалось непроліферативна ДР середнього та тяжкого ступеню.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження ДР у хворих на СДС діагностовано у 39,6% хворих.

2.5. Лабораторні методи дослідження

Для вивчення оксидантної системи у хворих на СДС ми визначали на 1, 7, 14 добу ми визначали в рані та сиворотці крові вміст метаболітів активних форм кисню ТБК-активних продуктів в плазмі крові [287], активність антиоксидантної системи супероксиддисмутази (СОД) [86], вміст активних метаболітів оксиду азоту оцінювали по вмісту S-нітрозотіолів [48, 229].

Показники функціональної активності моноцитів периферичної крові оцінювали в тесті відновлення нітросинього тетразолія (НСТ-тест) в двох модифікаціях: спонтанному та індукованному ліпополісахаридом (ЛПС) [229].

Рівень нітритів та нітратів плазми крові визначали згідно з перерахунком результатів за стандартною кривою нітриту та нітрату натрію [1, 79, 115, 256].

Мікробіологічні дослідження виконані в бактеріологічній лабораторії КНП Київської міської клінічної лікарні №6 (завідувач лабораторії Торчинська М. О.). Матеріал для бактеріологічного дослідження в клінічних групах забирався інтраопераційно та в динаміці на 3, 5 і 7 добу, а в експериментальних групах – інтраопераційно і на 3, 5, 7, 10 та 14 добу. Забір біологічного матеріалу здійснювали стерильними тампонами після видалення гнійного детриту та поміщали в транспортне середовище для тривалого зберігання мікроорганізмів. Посів виконували методом секторів на щільні поживні середовища. Ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили загальноприйнятими бактеріологічними методами, дотримуючись класифікації Бергі (1997) і чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків.

2.6. Патоморфологічні та імуногістохімічні методи дослідження

Патоморфологічні дослідження проводили на базі кафедри патологічної та топографічної анатомії НУОЗ України імені П. Л. Шупика завідувач кафедри д. мед. н., професор Дядик О. О. та к. мед. н., доцент Заріцька В. І.).

Забір матеріалу для гістологічного дослідження виконувався на 1, 7, 14 та 21 добу. Зібраний матеріал фіксували в 10%-му розчині нейтрального формаліну (рН 7,4) протягом 24 - 48 годин. Далі фіксований у формаліні матеріал промивався в проточній воді, з якого вирізали відповідні шматочки тканини, вирізані шматочки проводили через спиртово-хлороформовий розчин зі зростаючою концентрацією і заливали парафіном для створення парафінових блоків.

З цих блоків на санному мікротомі HM 325 (Thermo Scientific, Англія) виготовляли зрізи товщиною 5 мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізеном. Всі отримані данні вивчали за допомогою світлооптичного мікроскопа Axio Imager.A2 «Carl Zeiss» (Німеччина) та системи

обробки даних «Axiovision» при збільшенні об'єктива $\times 5$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, біноккулярної насадки $\times 1,5$ і окулярів $\times 10$.

Забір матеріалу для імуногістохімічного дослідження виконувався на 1, 7, 14 та 21 добу. Зібраний матеріал фіксували в 10%-му розчині нейтрального формаліну (рН 7,4) протягом 24 - 48 годин. Далі фіксований у формаліні матеріал промивався в проточній воді, з якого вирізали відповідні шматочки тканини, вирізані шматочки проводили через спиртово-хлороформовий розчин зі зростаючою концентрацією і заливали парафіном для створення парафінових блоків.

З парафінових блоків на санному мікротомі HM 325 (Thermo Scientific, Англія) виготовлювали серійні гістологічні зрізи товщиною 3-4 мкм, які наносили на спеціально оброблені адгезивні предметні скельця і депарафінували з наступним проведенням теплової індукції шляхом нагріву в автоклаві протягом 8хвилин при температурі 121С в цитратному буфері з рН 6,0. Для проведення ІГХД використовувались антитіла та систему детекції UltraVision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto виробництва Thermo Fisher Scientific (США). Для встановлення особливостей фенотипування клітинного інфільтрату моноклональні мишачі антитіла до CD68 - маркер макрофагів (клон KP1), CD34 (клон QVEnd/10) - маркер ендотелію судин, моноклональні кролячі антитіла до p53 (клон SP5) для виявлення апоптозу.

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили за допомогою світлооптичного мікроскопа Axio Imager.A2 «Carl Zeiss» (Німеччина) та системи обробки даних «Axiovision» при збільшенні об'єктива $\times 5$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, біноккулярної насадки $\times 1,5$ і окулярів $\times 10$.

2.7. Електронномікроскопічний метод дослідження

Для проведення електронно-мікроскопічних дослідження використовували відібрані з краю і дна рани зразки тканин, розміром $1 \times 1 \times 1$ мм, які згідно протоколу, запропонованого Куо J. у 2007р. Матеріал фіксували

в 2,5 % розчині глютарового альдегіду на 01 М какоділатному буфері (рН 7,2-7,4) та 1 % розчині чотирьохокису осмію. Після промивання в буфері тканинні зразки за протоколом контрастували ураніацетатом, зневоднювали в серії етанолів (50 %; 60 %; 70 %; 80 %; 96 %, 100%) і заключали в суміш епону та аралдиту. Напівтонкі (1 мкм) та ультратонкі (200-500 нм) зрізи готували за допомогою ультрамікротому LKB III (Швеція). Напівтонкі зрізи фарбували 1 % розчином метиленового синього, або толуїдинового синього, після чого їх вивчали під світловим мікроскопом. Ультратонкі зрізи контрастували цитратом свинцю за Рейнольдсом, як визначено протоколом, після чого їх вивчали під електронним мікроскопом ПЕМ-125К (Україна) при напрузі прискорення 10–30 КВ. (д.мед.н. Луговський С. П.).

2.8 Статистичні методи дослідження

Статистичне дослідження результатів клінічних і експериментальних досліджень проводили за допомогою методів параметричної та непараметричної статистики після перевірки даних щодо їх відповідності закону нормального розподілення за критерієм Шапіро-Уїлка при $\alpha=0,05$ [4]. Для цього використовували програмний продукт STATISTICA 13 TIBCO Software Inc. (SN AXA905I924220FAACD-N). Вибір критеріїв для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні даних у залежних і незалежних вибірках проводили згідно рекомендацій [99]. Умови щодо вибору таких критеріїв наведено в таблиці (табл. 2.7).

Таблиця 2.9

Методи статистичного аналізу, використані в дослідженні

Задача для розв'язання	Умови	Метод аналізу
Порівняння показників основної групи та групи порівняння (гіпотеза про рівність середніх)	Нормальний закон розподілення	t – критерій (Ст'юдента) при рівних або нерівних дисперсіях
Порівняння розсіювання у двох вибірках (гіпотеза про належність дисперсії до однієї генеральної сукупності)	Нормальний закон розподілення	F – критерій (Фішера)

Продовження таблиці 2.9

Порівняння показників основної групи та групи порівняння (гіпотеза про рівність середніх)	Закон розподілення відмінний від нормального	U – критерій (Уїлкоксона-Манна-Уїтні) при рівних дисперсіях
		W – критерій, двохвибірковий (Уїлкоксона)
Порівняння показників вибірки до і після експерименту (гіпотеза про рівність середніх)	Закон розподілення відмінний від нормального	Одновибірковий критерій рангових сум (знакових рангів T – Уїлкоксона)
Визначення значимості відмінностей часток (%) у двох групах порівняння	Оцінка ефекту по аргументу нормального розподілення частот (u_p)	ϕ – критерій (кутового перетворення Фішера)

За відповідності статистичної вибірки закону нормального розподілення даних результатів аналізу представляли середнім значенням показників (M), стандартною похибкою (m ; *Standart Error Mean, SEM*) та середньоквадратичним відхиленням (δ). За таких умов оцінку статистичних гіпотез на рівність середніх у двох залежних і/або незалежних вибірках проводили за критеріями Ст'юдента (t) або Фішера (F) при рівні значущості 95 % ($\alpha=0,05$).

При не відповідності вибірки закону нормального розподілення даних результати статистичного аналізу представляли мінімальним і максимальним значенням (*min-max*) показників, медіаною (Me) та інтерквартильним інтервалом (25 % і 75 %) [98]. За таких умов перевірку статистичних гіпотез проводили за критеріями Вальда-Волфовіца (*rung test*), Колмогорова-Смирнова (*two-sample test*) та Уїлкоксона-Манна-Уїтні (*U-test*) при $\alpha=0,05$.

Статистичний аналіз даних, представлених частотними характеристиками проводили за допомогою точного методу Фішера, а перевірку статичних гіпотез – за критерієм χ^2 , або точного визначення різниці часток (ϕ – кутового перетворення Фішера) [62]. Емпіричне ϕ^* порівнювали з його критичним значенням і при $\phi^* \geq 1,64$ значущість відмінностей визначали на рівні 95% ($p < 0,05$), а при $\phi^* \geq 2,31$ – 99 % ($p < 0,01$), відповідно.

Наявність зв'язку між перемінними встановлювали за допомогою кореляційного аналізу, шляхом розрахунку коефіцієнтів парної кореляції Пірсона (для даних, що відповідають закону нормального розподілення) та рангової кореляції Спірмена (для даних, що не відповідають закону нормального розподілення). Для оцінки даних кореляційного аналізу використовували лише значимі коефіцієнти кореляції (r), що відповідали умовам $\alpha=0,05$.

Оцінку ефектів лікування хворих при використанні різних фармакологічних засобів для місцевого застосування проводили за допомогою методу двохфакторного дисперсійного аналізу (ДДА). Для цього використовували модуль «ANOVA», вбудованого в програму STATISTICA 13. Основними факторами, що були враховані в проведених дослідженнях були «Група» (у градаціях: «Група 1» – основна група, «Група 2» – група порівняння 1), «Група 2» – група порівняння 2), а також фактор «Доба» (у градаціях: «1- а доба», «7- а доба», «14- а доба»). Градація фактору «Група» характеризувала вплив використаних у дослідженні фармакологічних засобів для місцевого застосування, а фактору «Доба» – термін (добу) спостереження в динаміці лікування хворих. При використанні ДДА для аналізу та оцінки ефектів будували лінійні моделі в яких один фактор був фіксований, а інший випадковий, або обидва фактори були випадковими. Для оцінки розміру ефекту використовували величину показника *eta*, а потужності ефекту впливу фактора – величину показника *R*.

2.9 Характеристика апарата «Плазон» та методики NO-терапії

Апарат «Плазон» призначений для забезпечення потоку газу, утвореного шляхом охолодження повітряної плазми і містить молекули монооксиду азоту, для отримання терапевтичного ефекту (NO-терапія).

З допомогою апарату «Плазон» виконується наступне: коагуляція, стерилізація ранової пверхні та деструкція нежиттєздатких тканин в умовах

хірургічних відділень [44]. Крім того до складу апарату «Плазон» входять маніпулятори трьох типів: деструктор, коагулятор та стимулятор-коагулятор. Діаметр вихідного каналу коагулятора (синє маркування) становить 1,2 мм, а температура плазмового потоку на виході з каналу – 3000–4000 °С з невеликим газодинамічним тиском. Вихідний канал деструктора (жовте маркування) має діаметр 0,7 мм, який формує плазмовий потік температурою 2500–3000 °С з підвищеним газодинамічним тиском. Діаметр вихідного каналу стимулятора-коагулятора складає 1,8 мм, в якому формується плазмовий потік температурою 700–800 °С та низьким газодинамічним напором [142].



Рис. 2.2 Апарат СКСП/NO-01 «Плазон»

Лікувальний дія забезпечується підведенням до тканин газових потоків температурою від 4000 °С до кімнатної, але з однаковим вмістом монооксиду азоту, концентрація якого зменшується при віддаленні від вихідного каналу маніпулятора (максимальна – 2500 ppm). Це досягається шляхом прокачування атмосферного повітря через маніпулятор. З допомогою мікрокомпресора повітря потрапляє в маніпулятор та проходить через електричну дугу утворену катодом і анодом. Тут воно нагрівається, прискорюється і переходить в плазмовий стан витікаючи з генераторної частини маніпулятора. Швидкість витікання газового

поток через вихідний отвір коагулятора становить 200 м/с, а деструктора – 600 м/с. Максимальна концентрація NO зосереджена в центрі газового потоку і плавно знижується до периферії, наявність охолоджувача лабіринтного типу забезпечує отримувати газовий потік оксиду азоту кімнатної температури [136].

2.10 Характеристика аплікаційного сорбенту

До складу аплікаційного сорбенту додали, некомерційний препарат Орнідасил, який іммобілізували на поверхню пірогенного нанокремнезему (Патент України на корисну модель № 112523) [28]. Обидва компоненти Орнідасилу дозволені до застосування в медичній практиці. Аплікаційні сорбенти за рахунок сорбційної поверхні до сотень квадратних метрів на 1 г препарату зв'язують детрит, гній та метаболіти в ранах. Ефективність сорбентів на основі високодисперсного кремнезему, зумовлена його гідроксильними групами та дисперсністю, що забезпечують гідрофільність та поглинання білків, оскільки рановий ексудат саме складається переважно з води (90 %) і білків та пептидних деструктів (близько 6 %), більшість з яких є токсичними для організму. Також сорбенти, зокрема нанокомпозитні, утворюють конгломерати з мікроорганізмами, які видаляються з рани при її промиванні [52].

Другий компонент препарату, орнідазол має здатність активно пригнічувати аеробні та анаеробні мікроорганізми, що дуже важливо для лікування хірургічної інфекції. Його висока ефективність визначається швидким бактерицидним ефектом, низькою інгібуючою концентрацією, низьким рівнем токсичності. Проте головними перевагами орнідазолу є гальмування розвитку антибіотикорезистентності у мікроорганізмів завдяки наявності в його молекулі хлорметильної групи (рис. 2.3) та низька частота побічних ефектів, що переважно пов'язано з невеликим ступенем зв'язування з білками плазми [57].

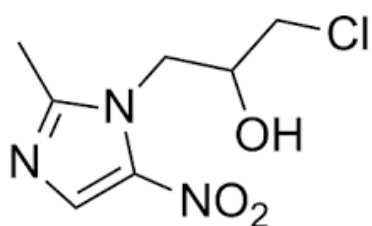


Рис. 2.3 Орнідазол (1-(3-хлор-2-гідроксипропіл)-2-метил-5-нітроімідазол)

Для встановлення характеру зв'язування орнідазолу з поверхнею високодисперсного кремнезему було вивчено інфрачервоні (ІЧ) спектри препарату «Орнідасил» та вихідних речовин. ІЧ-спектри з Фур'є-перетворенням записували на спектрометрі Bruker JFS-66 (Німеччина).

На рис. 2.4 представлено інфрачервоний спектр аеросилу, який характеризується широкою інтенсивною смугою біля 3500 cm^{-1} зв'язаної води і гідроксильних груп поверхні, а також малоінтенсивною смугою біля 1640 cm^{-1} , пов'язаною з деформаційними коливаннями силанолів та адсорбованих молекул води. Також наявна дуже інтенсивна смуга поглинання при 1100 cm^{-1} , що відповідає валентним коливанням силоксанової групи ($\nu_{\text{Si-O}}$) глобули нанокремнезему.

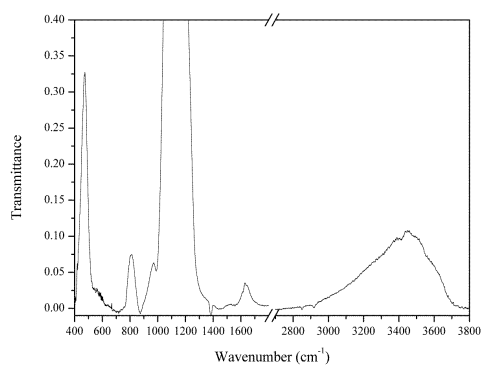


Рис. 2.4 Інфрачервоний спектр високодисперсного пірогенного кремнезему (аеросилу).

В ІЧ спектрах орнідазолу (рис. 2.5) наявні смуги поглинання при 3314 та 3175 cm^{-1} , що відповідають валентним коливанням ОН-групи вільної та зв'язаної водневими зв'язками, смуги поглинання при 3090 cm^{-1} відповідають валентним асиметричним коливанням СН-груп. Також наявні смуги поглинання при 1570 cm^{-1} , що відповідають асиметричним коливанням NO_2 -груп, та 1360 cm^{-1} і 1280 cm^{-1} - відповідають симетричним коливанням NO_2 -груп. Смуги поглинання при 1190 cm^{-1} можна віднести до деформаційних симетричних коливань СН-групи, а 830 cm^{-1} до коливань СN і NO_2 груп. Смуги поглинання при 750 cm^{-1} відповідають валентним коливанням С-Сl групи [307].

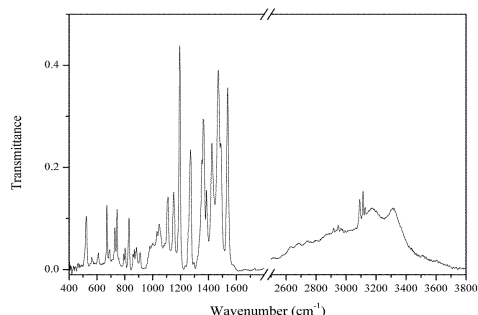


Рис. 2.5 Інфрачервоний спектр орнідазолу.

Інфрачервоний спектр «Орнідасилу» (рис. 2.6) являє собою суперпозицію спектрів складових. В ньому спостерігається смуга валентних коливань ОН груп води кремнезему біля 3500 cm^{-1} . Також в спектрі спостерігається малоінтенсивні (внаслідок низької концентрації компонента) смуги біля 1570 і 1360 cm^{-1} , які відповідають нітро-групі орнідазолу. Деяке уширення смуг та зсув $3\text{-}5\text{ cm}^{-1}$ в низькочастотну область свідчить про участь нітрогрупи в утворенні водневих зв'язків з поверхнею кремнезему, що підтверджується результатами квантовохімічних розрахунків [60].

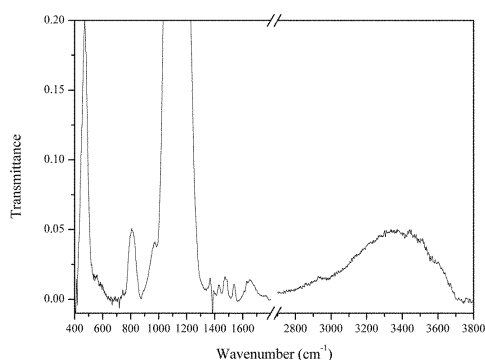


Рис. 2.6 Інфрачервоний спектр «Орнідасилу».

Такі зміни в ІЧ спектрах аплікаційного сорбенту Орнідасил у порівнянні зі спектрами вихідних речовин свідчать про збереження вихідних речовин у незмінному стані і утворення композитного препарату лише за рахунок слабких міжмолекулярних взаємодій та водневих зв'язків між активними компонентами. Це дозволяє прогнозувати можливість поступового вивільнення активної речовини з поверхні аплікаційного сорбенту на основі пірогенного кремнезему при контакті з ексудатом рани і їх комплексний лікувальний вплив на рановий процес, а також знешкодження мікроорганізмів та шкідливих і отруйних виділень.

РОЗДІЛ 3

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ МЕТОДІВ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Лікування гнійних ран залишається невирішеною проблемою, це обумовлене високою частотою розвитку гнійно-запальних захворювань та післяопераційних гнійних ускладнень [129, 154].

У зв'язку з постійно зростаючою антибіотикорезистентністю, актуальним завданням є створення інших ефективних препаратів для лікування гнійних ран – аплікаційних сорбентів нового покоління, які ефективно впливають на аеробних та анаеробних збудників хірургічної інфекції і відпрацювання їх дії на експериментальній моделі гнійної рани [18].

Відомі антисептичні препарати не задовольняють повною мірою потреби клінічних ситуацій, упродовж останніх років досліджується можливість застосування сорбційних матеріалів і препаратів для лікування гнійних ран і трофічних виразок [9, 92].

З метою вивчення ефективності аплікаційного сорбенту нового покоління в склад якого входить аеросил та іммобілізований на ньому орнідазол, проведено експериментальне дослідження на 40 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Vistar [28, 29].

Тварини були розподілені на 3 групи. В I групу (основна) увійшло 20 щурів, у яких лікування гнійних ран проводилося, розробленим нами, некомерційним аплікаційним сорбентом нового покоління «Орнідасил», який містить аеросил та іммобілізований на ньому орнідазол [28, 29].

В II групу (порівняння) увійшло 10 щурів, у лікуванні яких використовувався аплікаційний сорбент «Гентаксан» в його склад входить: гентаміцин сульфат, L-триптофан та цинк сульфат.

В III групі (порівняння) увійшло також 10 тварин, у яких лікування гнійних ран проводилося з 10% розчином NaCl та маззю «Левомеколь» в склад якої входить левоміцетин та метилурацил.

3.1 Динаміка ранового процесу в експерименті

Одним із критеріїв оцінки протікання ранового процесу в експериментальних тварин є тривалість його фаз та планіметричні зміни, що представлено в табл. 3.3.

Таблиця 3.1

Перебіг ранового процесу у групах експериментального дослідження.

Група тварин	Показники		
	Очищення рани (доба)	Поява грануляцій (доба)	Крайова та острівкова епітелізація (доба)
I	6,3±0,1	7,2±0,1	9,3±0,2
II	9,2±0,4	14,5±0,7	17,0±0,8
III	9,7±0,6	14,8±0,7	17,6±0,8
	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05

З таблиці 3.1 видно, що очищення ран, поява грануляцій, а також крайової та острівцевої епітелізації відбувалося значно швидше в основній групі, порівняно з групами порівняння: очищення рани в основній групі відмічалось в 1,5 рази швидше ніж в групах порівняння (p < 0,05), поява грануляцій – в 2 рази швидше (p < 0,05), поява крайової епітелізації – в 1,9 разів відповідно (p < 0,05).

Рановий процес в усіх тварин перебігав з усіма ознаками кожної фази, але з різною їх тривалістю. На протязі 14-19 діб експерименту рани у щурів основної групи загоїлись повністю, тоді як у щурів в групах порівняння на 21 добу експерименту повного загоєння ран у щурів не відмічалось.

Після хірургічного втручання виконували бактеріологічне дослідження ранового вмісту з визначенням антибіотикочутливості виділених мікроорганізмів. Частота виділення мікроорганізмів була наступною: *Staphylococcus. aureus* - 41,4%, *Proteus mirabilis* – 17.3%, *Escherichia coli* – 9,8%,

Pseudomonas aeruginosa – 6,4%, *Enterobacter cloacae* – 6,1%, *Staphylococcus epidermidis* – 5,9%, *Enterobacter spp.* – 4,6%, *Streptococcus pyogenes* – 3,8%, *Enterococcus faecalis* – 2,8%, *Acinetobacter baumannii* – 1,9%.

При бактеріологічному дослідженні, взятих під час розкриття абсесу проведення оперативних втручань матеріалів, кількість мікробних тіл у тварин усіх груп була $10^6 - 10^7$ МК/мл. Зменшення кількості мікробних тіл до $10^2 - 10^3$ МК/мл. у I групі відбулося на 5 добу, а в II та III групах – на 10 добу. На 7 добу в I групі посів росту не дав. Така ж мікробіологічна картина в II та III групах відмічалася на 14 добу.

Динаміка загоєння гнійно-запальних захворювань м'яких тканин в експериментальних тварин представлена на рис. 3.1, 3.2 та 3.3.

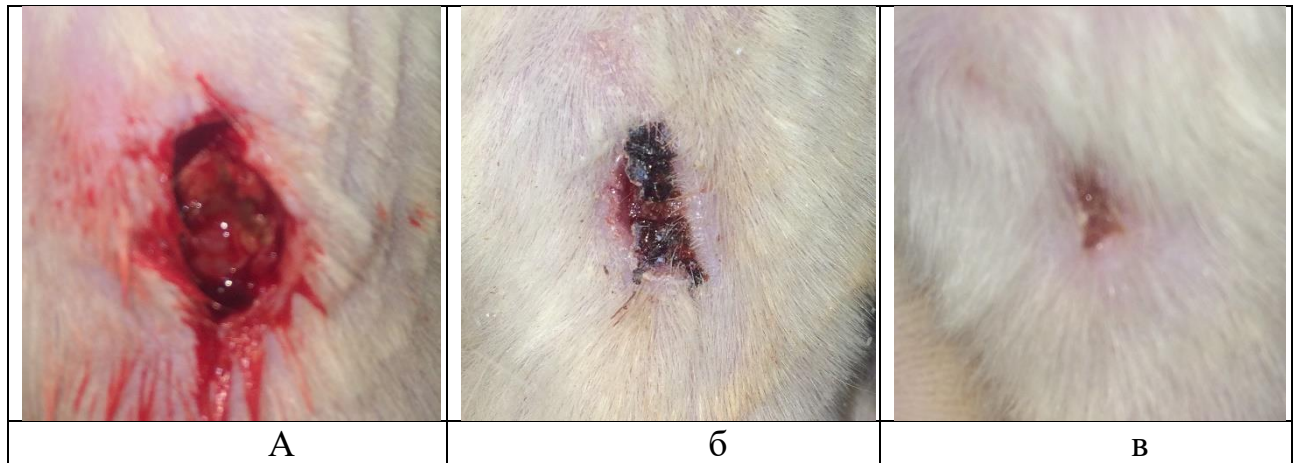


Рис 3.1 Макроскопічні ознаки динаміки загоєння гнійної рани у щура I групи: а – 1 доба; б – 7 доба; в – 14 доба.

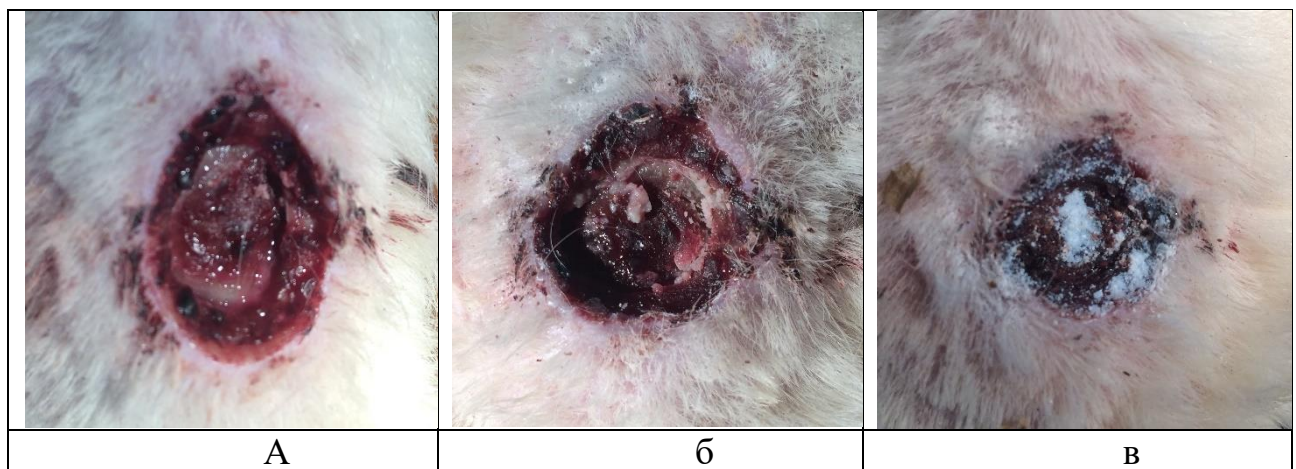


Рис 3.2 Макроскопічні ознаки динаміки загоєння гнійної рани у щура II групи: а – 1 доба; б – 7 доба; в – 14 доба.

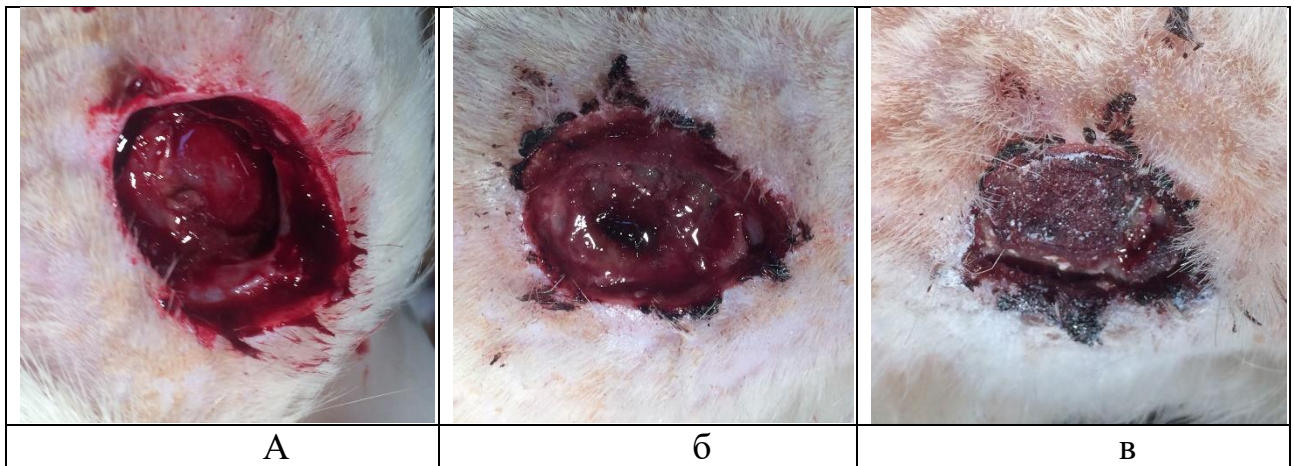


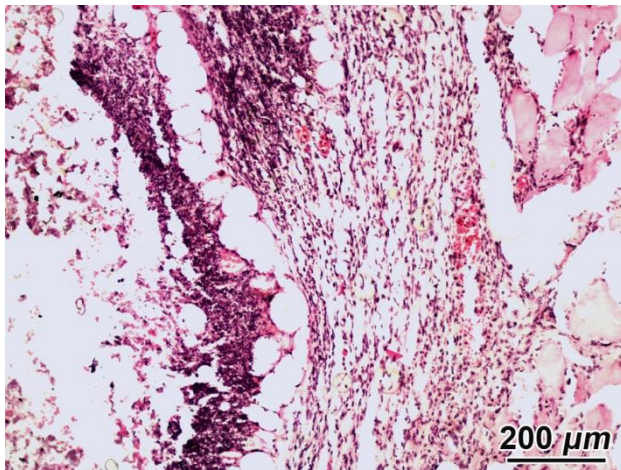
Рис 3.3 Макроскопічні ознаки динаміки загоєння гнійної рани у щура III групи:
а – 1 доба; б – 7 доба; в – 14 доба.

3.2 Результати місцевого лікування гнійної рани шляхом вивчення гістологічних, імуногістохімічних та електронно-мікроскопічних зміни в рані експериментальних тварин

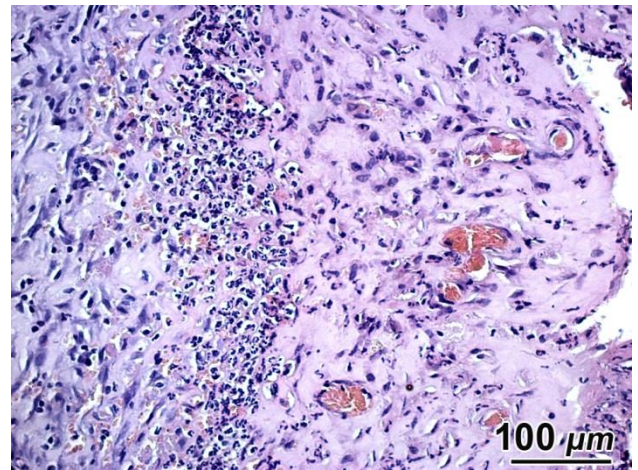
У розділі представлено результати комплексних гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних та електронно-мікроскопічних досліджень зразків шкіри при відтворенні на лабораторних щурах експериментальної моделі гнійних ран для лікування яких були використані засоби для місцевого застосування: Орнідазол (щури групи 1), Гентаксан (щури групи 2) і 3% розчину перексиду водню (H_2O_2) в поєднанні з маззю Левамеколь (щури групи 3). Морфологічні дослідження були проведені в динаміці застосування лікувальних засобів на 1, 7 та 14 добу експерименту.

Результати проведених гістологічних досліджень показали, що на 1- у добу експерименту в усіх групах щурів в дні рани виявляли гнійно-некротичний детрит, представлений дистрофічно і некротично зміненими клітинами та їх фрагментами, поліморфноядерними лейкоцитами (ПМЯЛ), а також еритроцитами та скупченнями фібрину (рис. 3.4 а). Вогнища запальної лейкоцитарної інфільтрації часто поширювалися на глибокі шари дерми шкіри, а також жировий і м'язовий шар (рис. 3.4 б). В дермі спостерігали набряк і

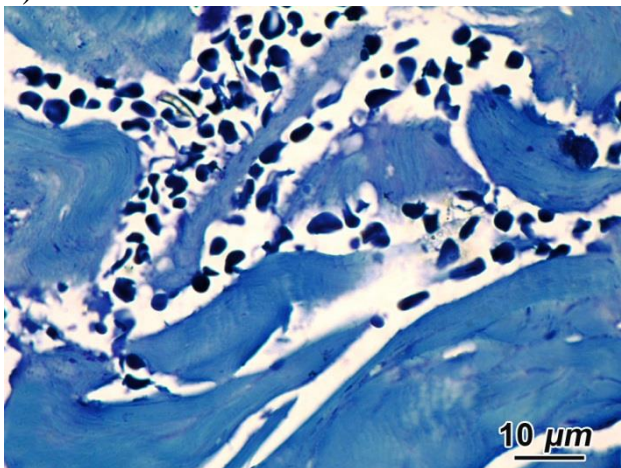
набухання пучків колагенових волокон, що набували різноспрямованої орієнтації, а поміж них – великі скупчення еритроцитів з ознаками дегенеративних змін (рис. 3.4 в). У дермі шкіри та гіподермі часто виявляли вогнища стеатонекрозу, некроз волосяних фолікулів і голокринових залоз, по периферії яких відмічали вогнища запальної лейкоцитарної інфільтрації (рис. 3.4 г). Кровоносні капіляри в дермі були мало кровними зі звуженими просвітами, або повнокровними з розширеними просвітами (рис. 3.4 г, д). По периферії капілярів часто виявляли вогнища периваскулярного набряку, а також набряк ендотелію, що проявлялося значним просвітленням їх цитоплазми.



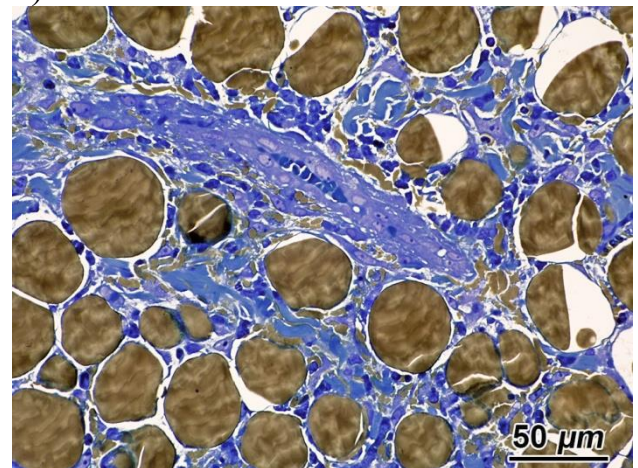
а)



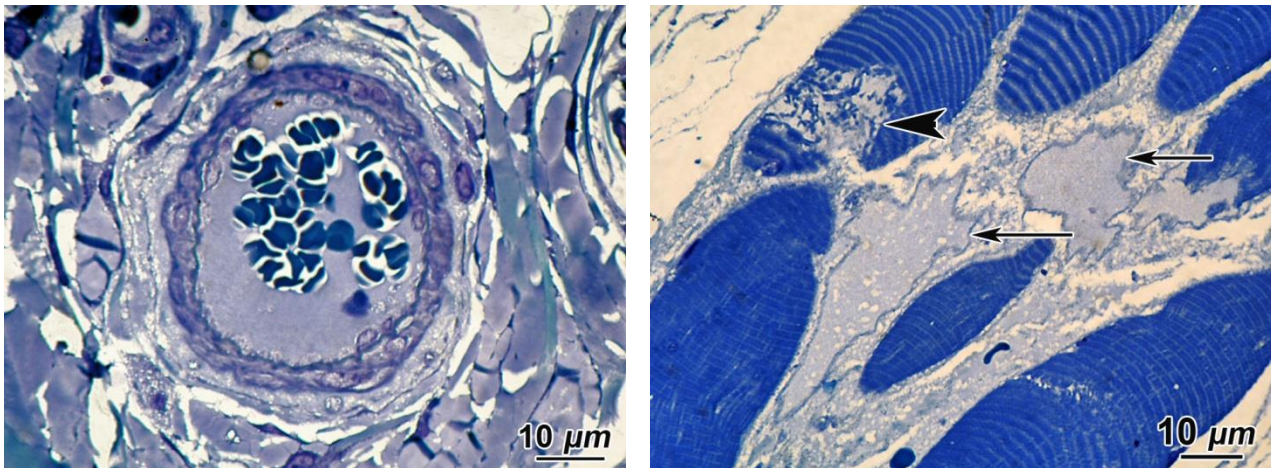
б)



в)



г)



д) ж)
 Рисунок 3.4. Гістологічні зміни в гнійній рані щурів на 1- у добу експерименту: а) – некротичні маси в дні рани; б) – вогнища запальної лейкоцитарної інфільтрації дерми; в) – скупчення еритроцитів поміж пучків колагенових волокон, набряк і набухання колагенових волокон; г) – стеатонекроз дерми, звуження просвіту та потовщення стінки кровоносного капіляру; д) – розширення просвіту і повнокров'я капіляру, дистрофія ендотелію та периваскулярний набряк; ж) – вогнищева деструкція посмугованих м'язових волокон (набряк ендомізію (←), лізис міофібрил (◄)). Гематоксилін-еозин (а, б); метиленовий синій (в, г, д, ж – напівтонкі зрізи).

У м'язовому шарі часто спостерігали деструктивні зміни поперечно-посмугованих м'язових волокон у вигляді набряку ендомізію та вогнищевої деструкції міозитів у вигляді лізису міофібрил (рис. 3.4 ж).

При електронно-мікроскопічному дослідженні в усіх групах щурів у краях рани разом із скупченнями еритроцитів-тіней, фрагментів дистрофічно- та некротично змінених клітин і аморфних мас, а також у дермі шкіри, серед фібробластів і колагенових волокон часто виявляли ПМЯЛ з сегментованим ядром, короткими цитоплазматичними відростками та дрібними щільними гранулами, нерівномірно розподіленими в цитоплазмі (рис. 3.5 а, б), що свідчить про високу функціональну активність ПМЯЛ. Разом із цим велика кількість ПМЯЛ була з ознаками їх дегенеративних змін, поряд з ними часто виявляли поодинокі паличкоподібної форми мікробні тіла, які були вкриті тонкою, електронно-щільною оболонкою.

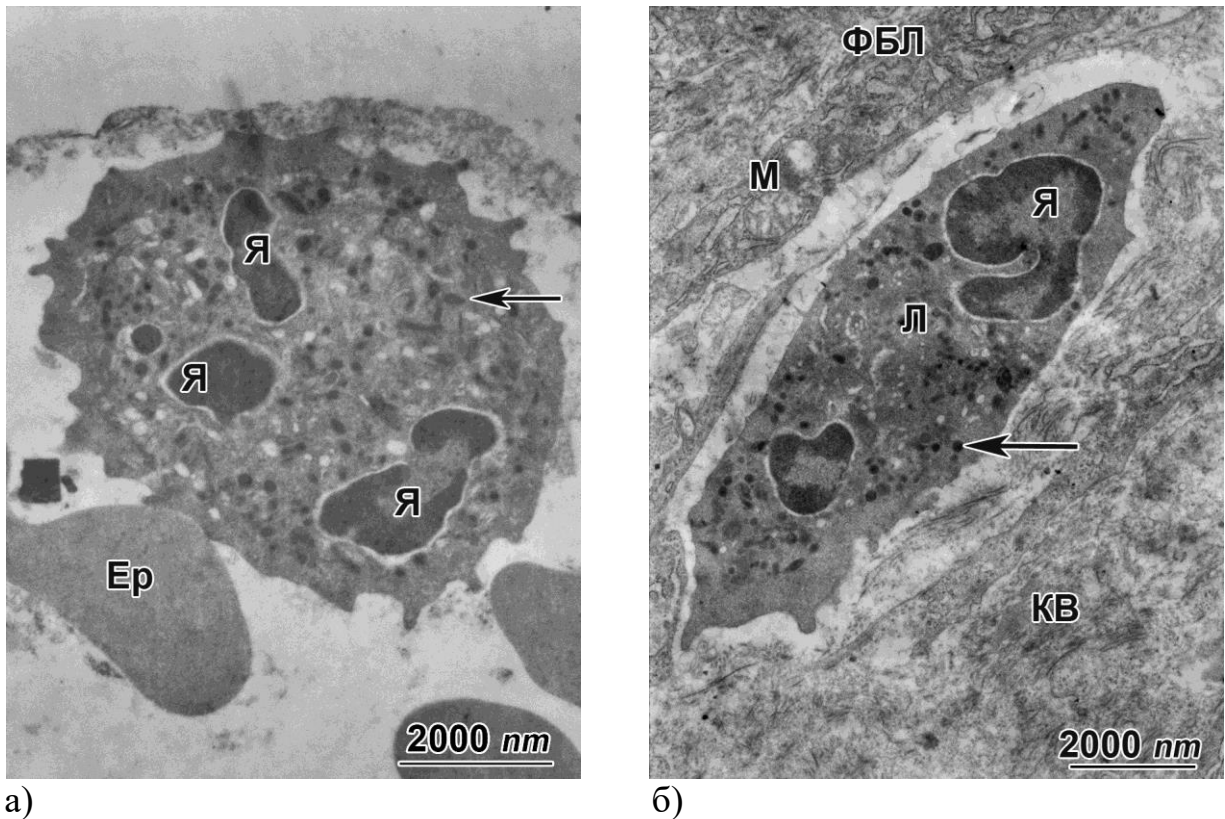


Рисунок 3.5. Ультраструктурна характеристика ПМЯЛ країв рани (а) і глибоких шарів дерми (б) щура групи 1 (а) і щура групи 3 (Я – сегментоване ядро; Ер – еритроцит; ФБЛ – фібробласт; КВ – колагенові волокна; Л – лейкоцит; стрілкою (←) вказані дрібні цитоплазматичні гранули). ТЕМ.

Слід відмітити, що за допомогою методу електронної мікроскопії у щурів групи 1 в краях рани часто виявляли електронно-щільні рогові лусочки (корнеоцити рогового шару епідермісу) з прикріпленими до їх поверхні округлими везикулярними структурами, обмежених товстою осміфільною стінкою на внутрішній поверхні яких були прикріплені округлої форми дрібні, аморфні глобули, розміром 20-40 нм, що надало підстав ідентифікувати їх, як наночастинки аморфного кремнію діоксиду (аеросилу; рис. 3.6 а).

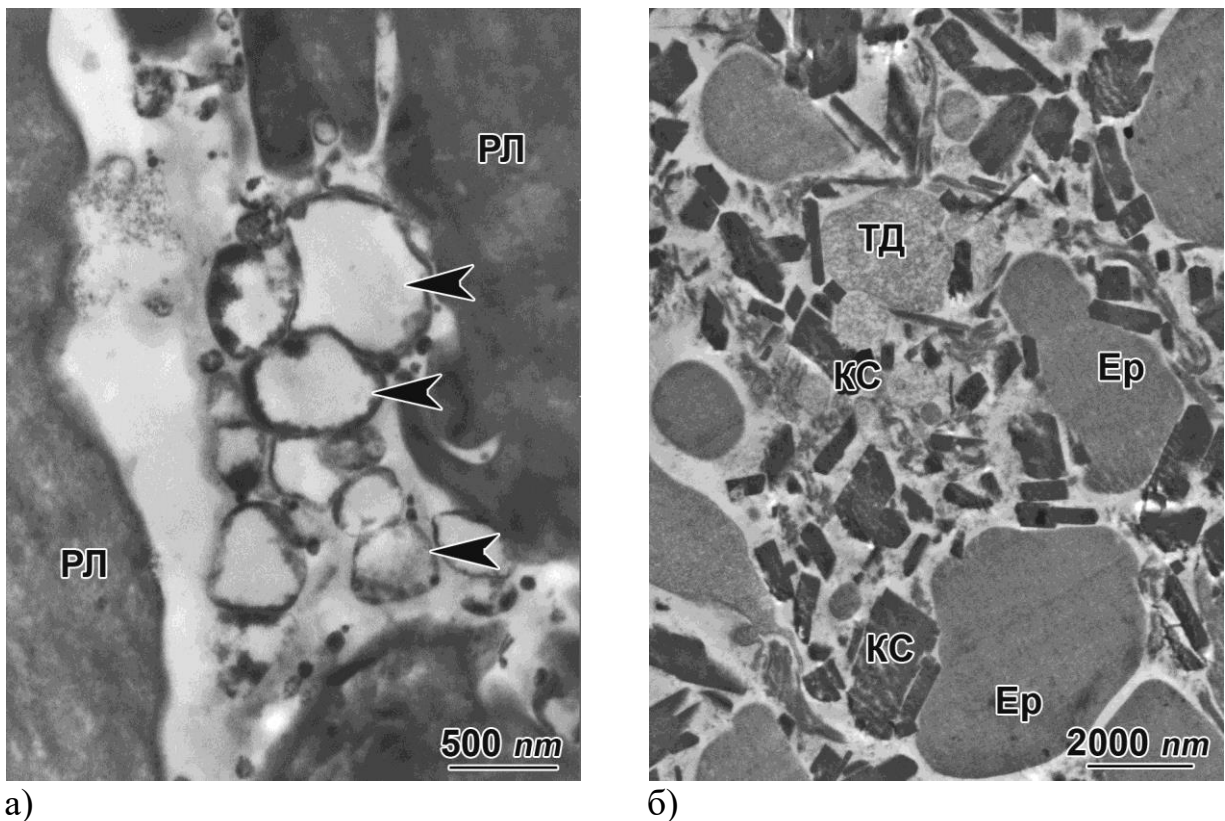


Рисунок 3.6. Ультраструктурні зміни в краю рани щурів групи 1 (а) і щурів групи 3 (б): а) – везикулярні структури з товстою осміфільною стінкою (◄) на поверхні рогових лусочок (РЛ) з дрібними (20-40 нм) глобулами, прикріпленими до внутрішньої поверхні стінки везикулярних структур; б) – подовженої форми кристалічні структури (КС) розташовані поміж еритроцитів-тіней (Ер) і тканинного детриту (ТД). ТЕМ.

На відміну від щурів групи 1, у щурів інших груп (групи 2 і групи 3) в більшості випадків у краях рани разом із тканинним детритом і скупченнями еритроцитів-тіней часто спостерігали наявність великої кількості щільних, кристалічної структури включень (рис. 3.6 б), які були ідентифіковані, як кристали речовин, що є складовими лікарських засобів, які були використані для місцевого лікування ран.

У глибоких шарах дерми часто спостерігали набряк і набухання пучків колагенових волокон, а також розшарування та лізис колагенових фібрил (рис. 3.7 а). Нерідко тут виявляли поодинокі фібробласти з ознаками деструктивних змін у вигляді набряку цитоплазми та формування в ній дрібних вогнищ парціального некрозу, що часто супроводжувалося перинуклерним набряком, ускладненням контуру ядерної мембрани і гетерохроматизацією ядра. Нерідко

виявляли апоптоз клітин, що проявлялося зменшенням розміру клітин, ущільненням їх цитоплазми, формуванням на поверхні клітин пухирців і пухирів, а також фрагментацією ядра та цитоплазми на окремі фрагменти з утворенням щільних апоптозних тілець.

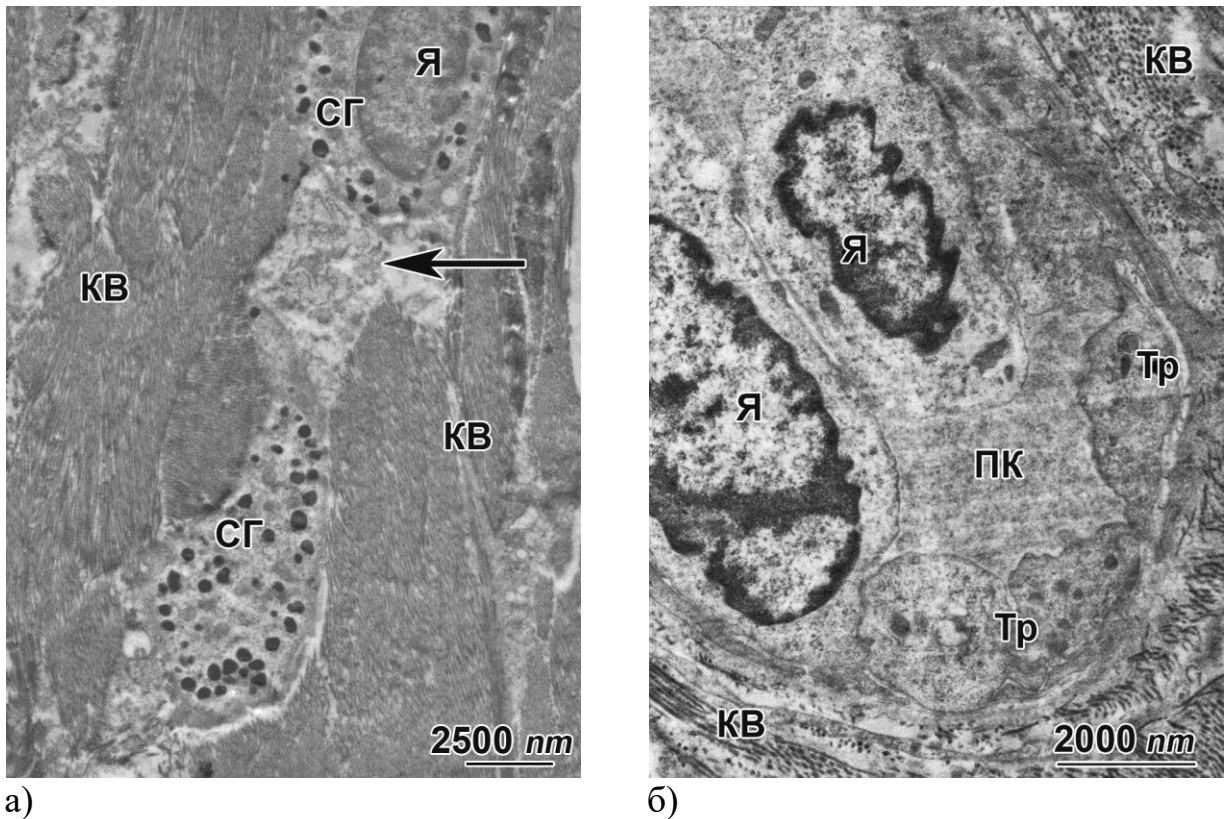


Рисунок 3.7. Ультраструктурні зміни в дермі: а) – набухання пучків колагенових волокон (КВ), розшарування та лізис колагенових фібрил (←). Мастоцити з ознаками їх часткової де грануляції (Я – ядро; СГ – секреторні гранули); б) – кровоносний капіляр з ознаками деструктивних змін ендотеліоцитів до люмінальної поверхні яких відбувається адгезія тромбоцитів, які містять в цитоплазмі дрібні та щільні секреторні гранули (Я – ядро ендотеліоцита; ПК – провіт капіляра; Тр – тромбоцити; КВ – колагенові волокна). ТЕМ.

У глибоких шарах дерми серед колагенових волокон, а також по периферії кровоносних судин часто виявляли поодинокі мастоцити з ознаками їх часткової дегрануляції, що визначалося за дрібними вогнищами деструкції клітинної оболонки, оточенням секреторних гранул дрібними вакуолями, а також зменшенням кількості електронно-щільних секреторних гранул в цитоплазмі за рахунок їх виділення за межі клітинної оболонки (рис. 3.7 а).

В кровоносних капілярах глибоких шарів дерми просвіти кровоносних судин звужені, ендотелій набухлий, з ознаками набряку, місцями потоншений, в цитоплазмі зменшена кількість мітохондрій, рибосом та піноцитозних везикул. Часто в цитоплазмі відмічали формування вогнищ парціального некрозу, а в ядрі – конденсацію брилок хроматину біля ядерної мембрани, що нерідко супроводжувалося ускладненням її контуру та розширенням перинуклеарного простору. В місцях потоншення ендотелію спостерігали порушення структури міжклітинних контактів і адгезію тромбоцитів до люмінальної поверхні клітин, що визначало утворення в просвітах капілярів тромбоцитарних та/або змішаних еритроцитарно-тромбоцитарних тромбів (рис. 3.7 б), що є свідченням пошкодження структури гемато-тканинного бар'єру, а також розвитку порушень в системі мікроциркуляторного русла та гемореології.

Гістологічні дослідження, проведені в динаміці експерименту на 7-у добу показали, що в усіх групах щурів на фоні помірно вираженої запальної лейкоцитарної інфільтрації в дні рани відбувався розвиток молодого грануляційної тканини, що складалася з гістіоцитів, молодих і зрілих фібробластів, макрофагоцитів, поодиноких лімфоцитів, мастоцитів і плазматичних клітин (рис. 3.8 а), а також новоутворених тонких колагенових волокон із яких формуються спрямовані у різних напрямках тонкі пучки колагенових волокон, які виявляються при забарвленні гістологічних препаратів за методом Ван-Гізона (рис.3.8 б).

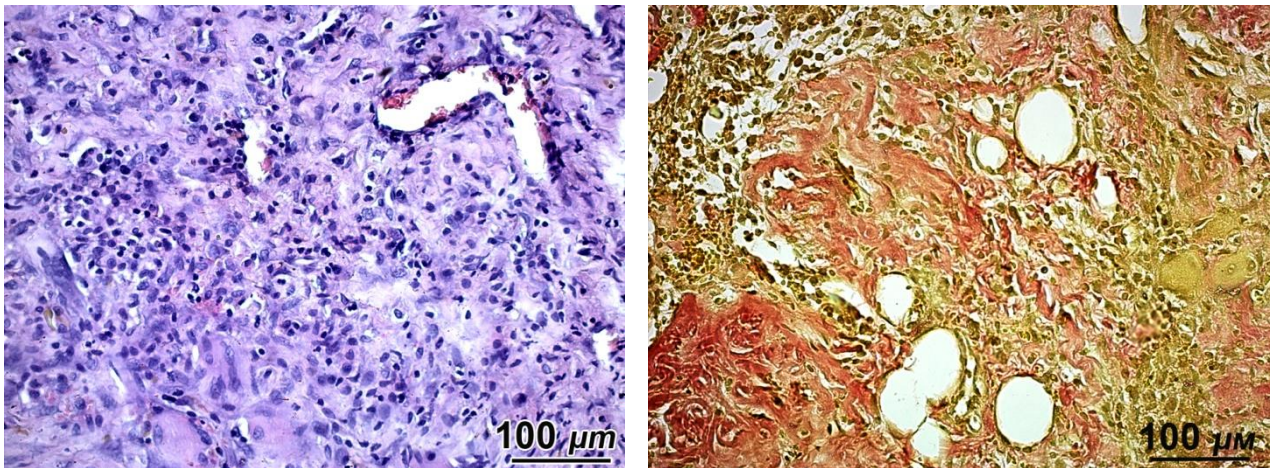
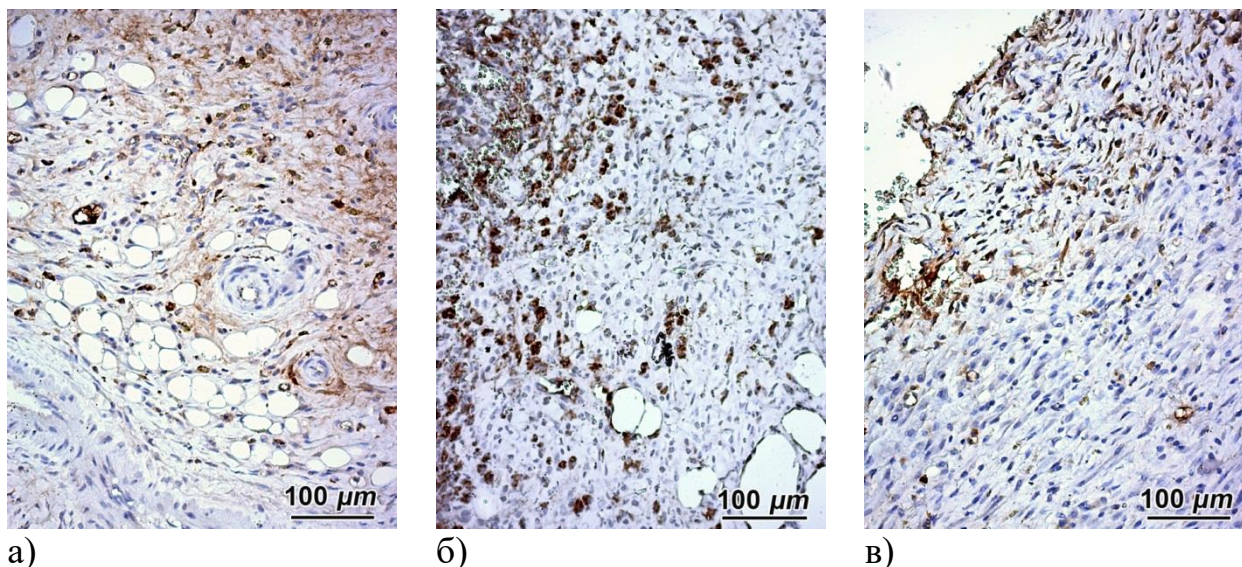


Рисунок 3.8. Вогнища новоутвореної грануляційної тканини в дні рани на фоні помірно вираженої лейкоцитарної інфільтрації у щурів групи 1 (а) і групи 2 (б). Гематоксилін і еозин (а); Ван-Гізон (б).

Імуногістохімічні дослідження, проведені для вивчення клітинного складу склеротичної тканини, які визначали за експресією білків клону диференціювання, зокрема, CD 34 (молекулярний маркер ендотеліоцитів дрібних кровоносних судин) і CD 68 (молекулярний маркер макрофагоцитів, нейтрофільних лейкоцитів, базофілів та активованих Т-лімфоцитів), а також проапоптичного білку p 53 (молекулярний маркер апоптозу) показали, що в склеротичній тканині щурів групи 1 рівень експресії CD 34 і CD 68 характеризувався, як відносно високий, а рівень експресії p 53 – як помірний (рис. 3.9 а). Разом із цим у щурів групи 2 було відмічено відносно високий рівень експресії CD 68 і помірний рівень експресії CD 34 та p 53 (рис.3.9 б). Натомість, у щурів групи 3 рівень експресії білків CD 34, CD 68 і p 53 характеризувався, як помірний (рис.3.9 в), що визначало відмінності в клітинному складі новоутвореної склеротичної тканини у щурів різних експериментальних груп. Це могло бути пов'язано з особливостями процесу загоєння ран, обумовлених впливом різних засобів для місцевого застосування, які були використані в експерименті при лікуванні гнійних ран.

Таким чином результати проведених імуногістохімічних досліджень вказують на відмінність клітинного складу новоутвореної склеротичної тканини щурів групи 1, 2 і 3, які на 7 добу експерименту характеризують відмінності в

перебігу запального процесу, ангиогенезу та апоптозу клітин при застосування різних засобів для місцевого лікування гнійних ран.



а) б) в)
Рисунок 3.9. Імуногістохімічна характеристика експресії поверхневих білків клону диференціації CD34 (а) і CD68 (б), а також білка p53 (г) у щурів групи 1 (а), групи 2 (б) і групи 3 (г).

Результати імуноморфологічних досліджень кореспондуються з даними проведених гістологічних та електронно-мікроскопічних досліджень, які показали, що розвиток новоутвореної склеротичної тканини у щурів групи 1 і 2 набував більш вираженого характеру порівняно зі щурами групи 3, що проявлялося великою кількістю молодих фібробластів – клітин веретеноподібної форми з невеликою кількістю цитоплазматичних відростків, овальним ядром і базофільною цитоплазмою, новоутворених колагенових волокон, зібраних у тонкі пучки, а також новоутворених капілярів з тонкими стінками та звуженими просвітами (рис. 3.10 а). В ядрах фібробластів багатих на еухроматин і дрібними ядерцями спостерігали виражену звивистість контуру ядерної мембрани, що сприяло збільшенню площі контакту ядра і цитоплазми та обміну між ними. На поверхні клітин часто розташовувалися дрібні цитоплазматичні відростки, а в цитоплазмі відмічали розвинуту зернисту цитоплазматичну сітку та комплекс Гольджі, представлений розширеними цистернами і пухирцями (рис. 3.10 б), які були заповнені пухким матеріалом, що

свідчить про високу функціональну активність цих клітин, які відіграють важливу роль при загоєнні рани, приймаючи активну участь в процесах

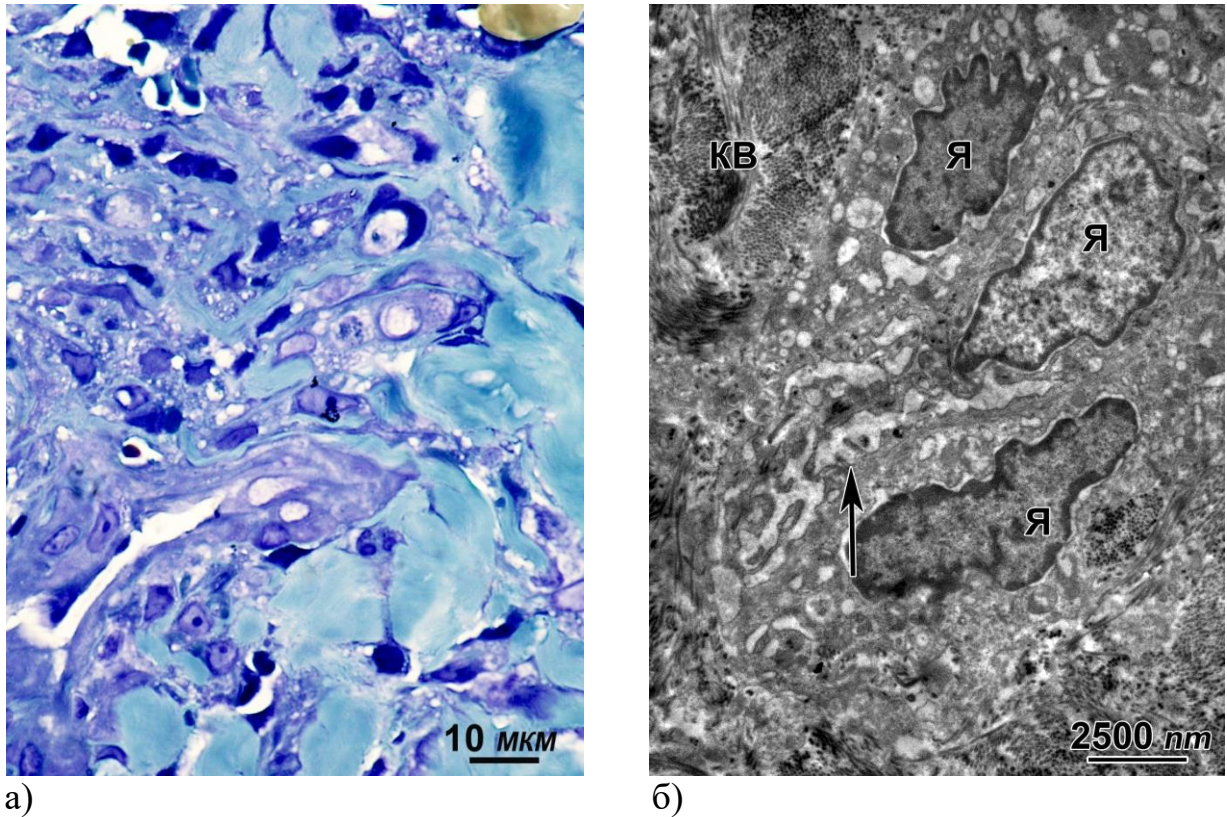


Рисунок 3.10. Гістологічна та ультраструктурна характеристика новоутвореної склеротичної тканини у щурів групи 1: а) – молоді фібробласти між якими виявляються дрібні, з тонкими стінками новоутворені кровоносні капіляри та пучки тонких колагенових волокон (напівтонкий зріз, метиленовий синій); б) – фібробласти з подовженою формою ядром (Я), звивистим контуром ядерної мембрани, розвинутою зернистою цитоплазматичною сіткою та комплексом Гольджі. Розширені міжклітинні простори (↑) і тонкі новоутворенні колагенові волокна (КВ; TEM).

формування позаклітинного матриксу грануляційної тканини. На це вказували розширені міжклітинні простори, де відмічали наявність ніжного фібрилярного матеріалу, з якого утворюються тонкі колагенові фібрили.

Для оцінки ефективності загоєння гнійних ран важливого значення набуває морфо-функціональна оцінка кровоносних судин, що забезпечують підтримку порушеного гомеостазу в краях рани.

Результати проведених досліджень показали, що в усіх групах щурів в краях рани, де разом з вогнищами стеатонекрозу спостерігали формування молодої грануляційної тканини розташовувалися повнокровні капіляри, часто з

вогнищами периваскулярного набряку (рис. 3.11 а, б). В просвітах таких капілярів спостерігали стаз крові та складж еритроцитів, а в окремих просвітах капілярів – адгезію тромбоцитів до люмінальної поверхні ендотеліоцитів (рис. 3.11 г).

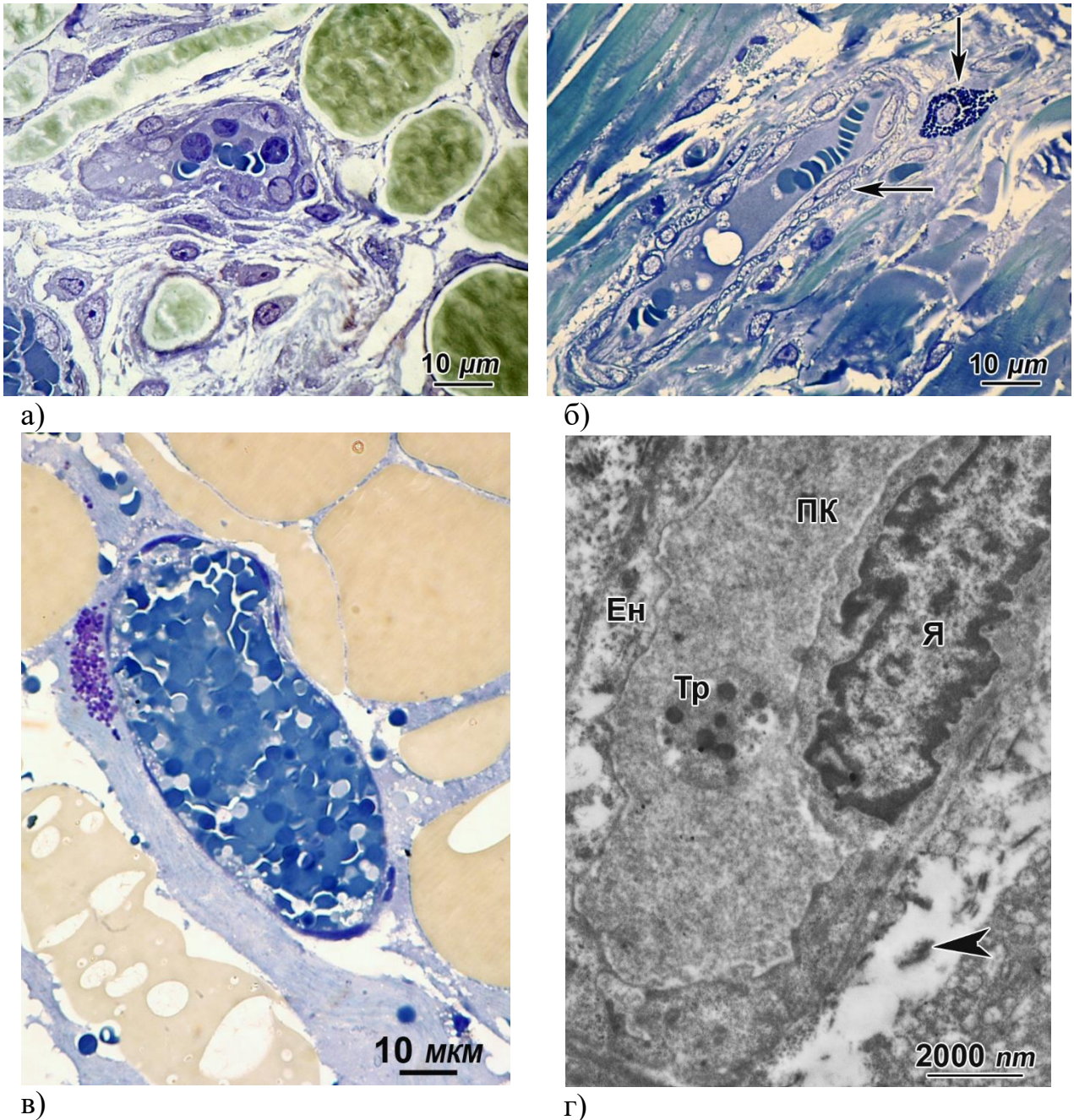
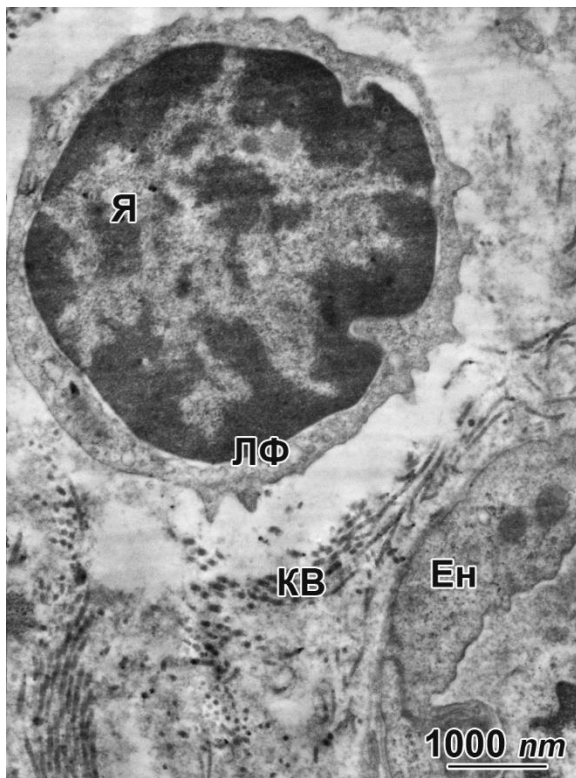


Рисунок 3.11. Морфологічна характеристика кровоносних капілярів у краях гнійної рани на 7-у добу експерименту: а, б) – повнокровні капіляри з потовщеною (а) і тонкою стінкою (б), де відмічається складж еритроцитів (←). Периваскулярний мастоцит з базофільними секреторними гранулами (↓); в) – повнокров'я капіляру з розширеним просвітом. Вогнища периваскулярного набряку. Периваскулярний мастоцит з ознаками часткової де грануляції; г) – в просвіті капіляра (ПК) відмічається адгезія тромбоцита (Тр) до люмінальної поверхні ендотеліоцита (Ен). Вогнище підендотеліального набряку (◄). Напівтонкі зрізи, метиленовий синій (а, б, в); ТЕМ (г).

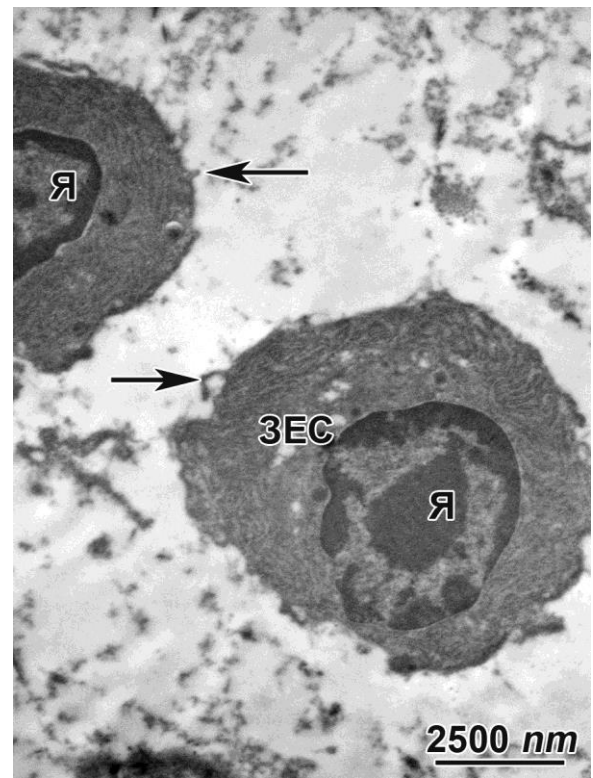
Слід відмітити, що по периферії повнокровних кровоносних судин часто виявляли поодинокі мастоцити з ознаками їх часткової дегрануляції (рис. 3.11 в), що характеризує важливу роль цих клітин в регуляції функціональної активності капілярів.

У щурів групи 3 на відміну від тварин групи 1 і 2 на 7 добу експерименту в дні рани часто виявляли дрібні вогнища некрозу з вираженою зоною перифокального запалення. Разом із цим в краях рани на фоні дрібних вогнищ запальної інфільтрації відмічали формування молоді склеротичної тканини. При цьому в зонах перифокального запалення відмічали значно зменшувалася кількість ПМЯЛ, натомість збільшувалася кількість мононуклеарних клітин, серед яких при електронно-мікроскопічному дослідженні окремо визначали лімфоцити, плазмацити, макрофагоцити та мастоцити. Поодинокі лімфоцити з вузьким обідком цитоплазми навколо округлої форми ядра з дрібними брилками гетерохроматину часто виявлялися по периферії кровоносних капілярів, поміж новоутворених колагенових волокон (рис. 3.12 а). Разом із цим плазмацити зі щільною цитоплазмою за рахунок розвинутої в ній зернистої цитоплазматичної сітки (рис.3.12 б) в більшості випадків виявлялися в зонах набряку.

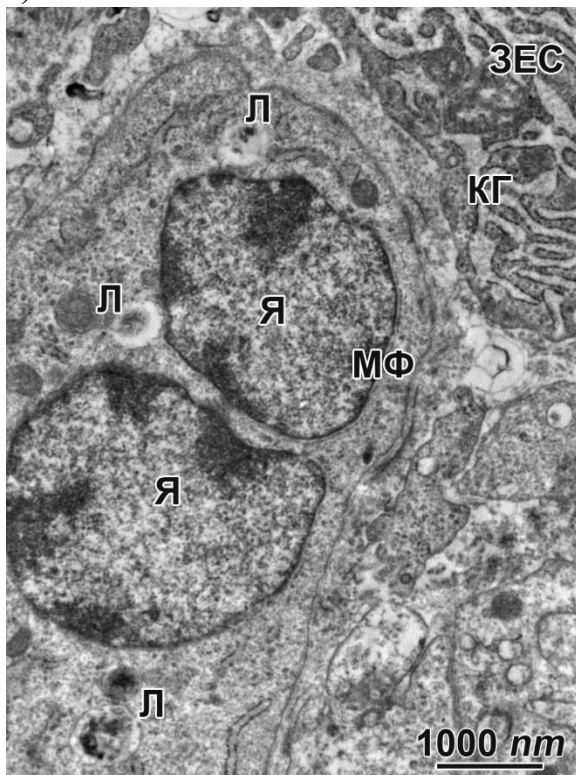
Макрофагоцити з великим, часто сегментованим ядром і добре розвинутими лізосомальними ультраструктурами (первинні і вторинні лізосоми; рис. 3.12 в), як правило розташовувалися поміж фібробластів новоутвореної склеротичної тканини і нерідко виявляли контакт з їх цитоплазматичними відростками, що свідчить про тісний функціональний взаємозв'язок між цими клітинами. Мастоцити з великою кількістю в цитоплазмі щільних поліморфних секреторних гранул (рис. 3.11 г) часто розташовувалися, або по периферії кровоносних судин, де відмічали ознаки часткової дегрануляції цих клітин, або серед фібробластів новоутвореної склеротичної тканини, що визначає їх роль в регуляції репаративних процесів, яка забезпечується шляхом секреції біологічно-активних речовин у складі секреторних гранул цих клітин.



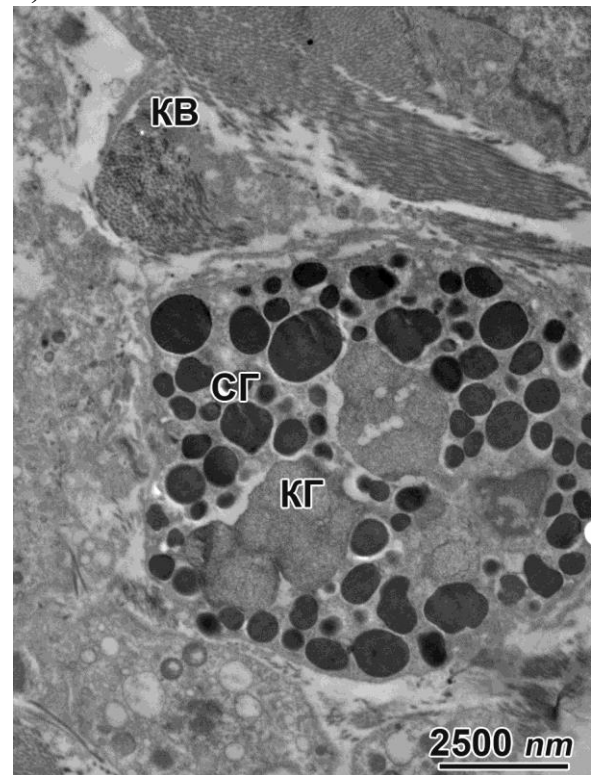
а)



б)



в)



г)

Рисунок 3.12. Ультраструктурна характеристика мононуклеарних клітини в краях рани щурів на 7- у добу експерименту: а) – Лімфоцит (ЛФ); б) – плазмацит; в) – макрофагоцит; г) – мастоцит (Я – ядро; КВ – колагенові волокна; Ен – ендотеліоцит; ЗЭС – зерниста цитоплазматична сітка; Л – лізосоми; СГ – секреторні гранули). ТЕМ.

Таким чином результати проведених комплексних морфологічних досліджень свідчать про те, що на 7 добу дослідження найбільш кращі результати, що характеризують процес загоєння гнійної рани спостерігали у щурів групи 1 і 2. Це проявлялося вираженими морфологічними змінами, що характеризують очищення рани від некротичних мас, зменшення проявів запалення з модифікацією клітинного складу запального інфільтрату, а також розвитком грануляційної тканини в краях і дні рани та новоутворених капілярів, завдяки чому поліпшується трофіка м'яких тканин.

В динаміці експерименту, на 14 добу в усіх групах щурів у краях і дні рани спостерігали розвиток новоутвореної грануляційної тканини, що складалася переважно з клітин фібробластичного диферону (молодих і зрілих фіброblastів, фіброцитів, фіброкlastів та міофіброblastів), поодиноких мононуклеарних клітин (лімфоцитів, макрофагоцитів і мастоцитів), а також новоутворених пучків колагенових волокон (рис.3.13 а, б). При цьому було встановлено, що кількісний склад популяції клітин у новоутвореній грануляційній тканині в краях і дні рани так само, як і її волокнистих елементів визначали відмінності щодо інтенсивності регенераторних процесів в різних ділянках рани щурів різних експериментальних груп.

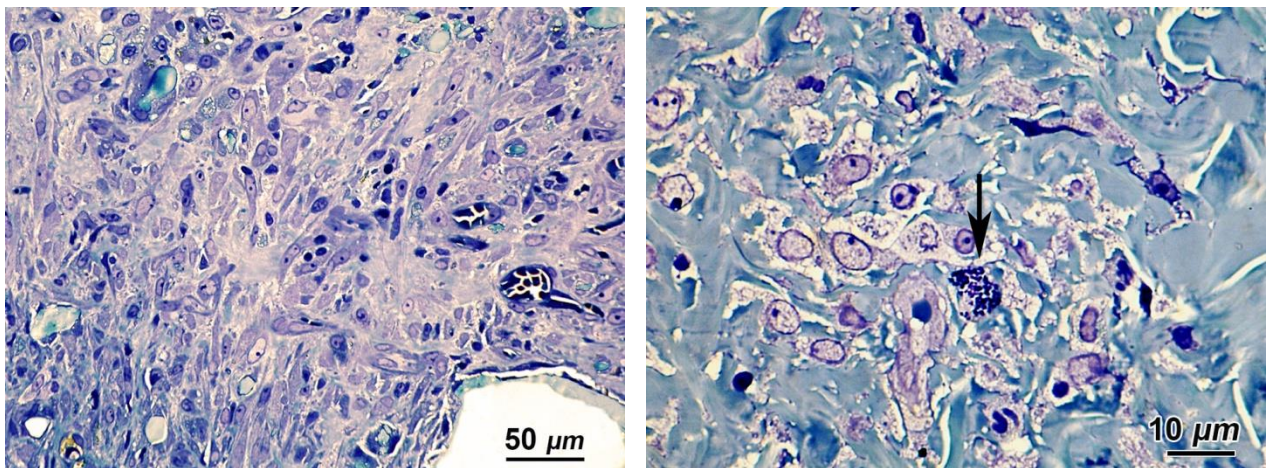
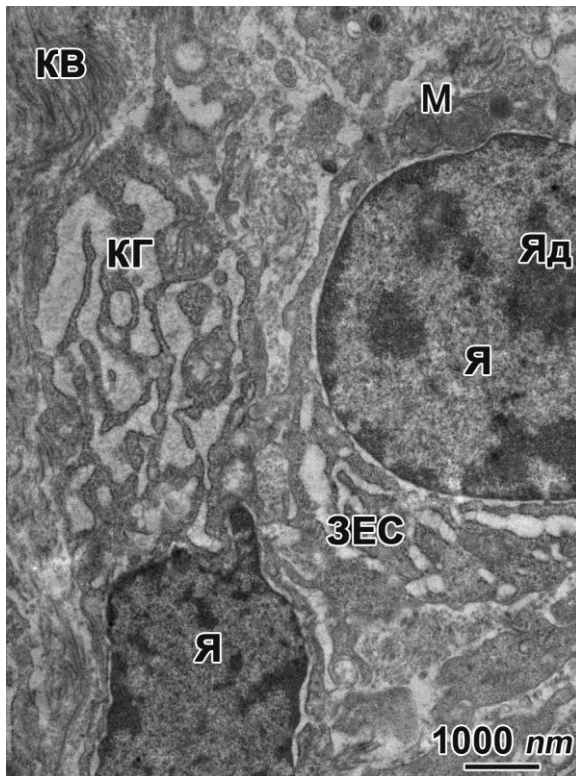


Рисунок 3.13. Гістологічна характеристика склеротичної тканини: а) Виражена гіперплазія фіброblastів і тонких колагенових волокон в краю рани щурів групи 1; б) – помірна гіперплазія фіброblastів на фоні набряку та інфільтрації МНК в дні рани щурів групи 3. Мастоцити з базофільними секреторними гранулами (↓). Напівтонкі зрізи, метиленовий синій.

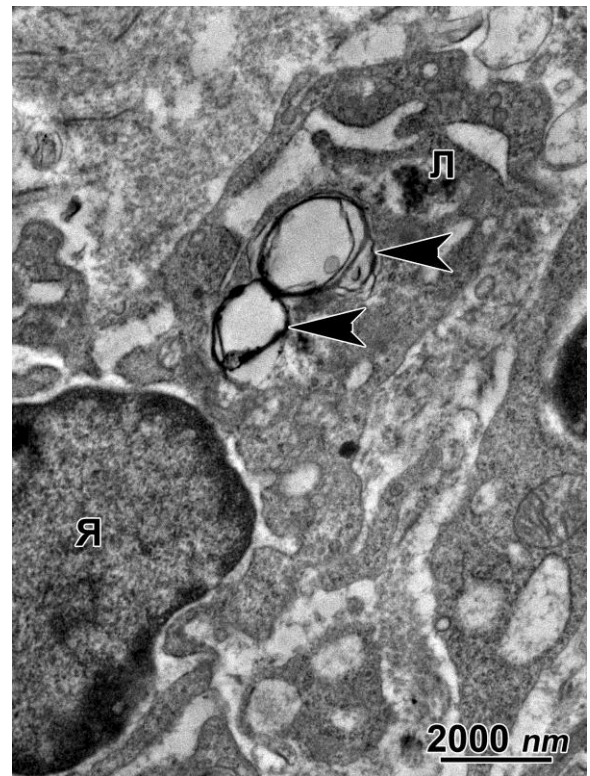
В краях рани так само, як і в дні рани щурів групи 1 і 2 спостерігали помітно виражену гіперплазію клітин фібробластичного диферону, які розташовувалися поміж тонких колагенових волокон (рис. 3.13 а). Натомість у щурів групи 3 в дні рани, де поки-що зберігалися дрібні вогнища запальної лімфо-макрофагальної інфільтрації відмічали помірну гіперплазію клітин фібробластичного диферону, які часто розташовувалися поміж набряклих товстих пучків і тонких, новоутворених колагенових волокон (рис. 3.13 б)

Результати комплексних морфологічних досліджень показали, що найбільш активне відновлення пошкоджених тканин відбувалося у щурів групи 1, де в грануляційній тканині відмічали гіперплазію всіх клітин фібробластичного диферону, які забезпечують: синтез речовин для формування позаклітинного матриксу (молоді і зрілі фібробласти та фіброцити); резорбцію нерозщеплених речовин позаклітинного матриксу (фіброкласти); ремоделювання рани при її загоюванні (міофібробласти). Так, в краях і дні рани поміж тонких, новоутворених колагенових волокон часто виявляли подовженої форми фібробласти з овальним, або округлим ядром і базофільною цитоплазмою, а також короткими цитоплазматичними відростків на поверхні клітин, які забезпечують контакт між сусідніми клітинами (рис. 3.13 а). В їх цитоплазмі виявляли добре розвинуту ЗЦС та КГ, представлений розширеними цистернами і різних розмірів пухирцями, заповнених світлими аморфними масами (рис. 3.14 а), що є свідченням високої активності в клітинах процесів синтезу та секреції речовин – компонентів позаклітинного матриксу.

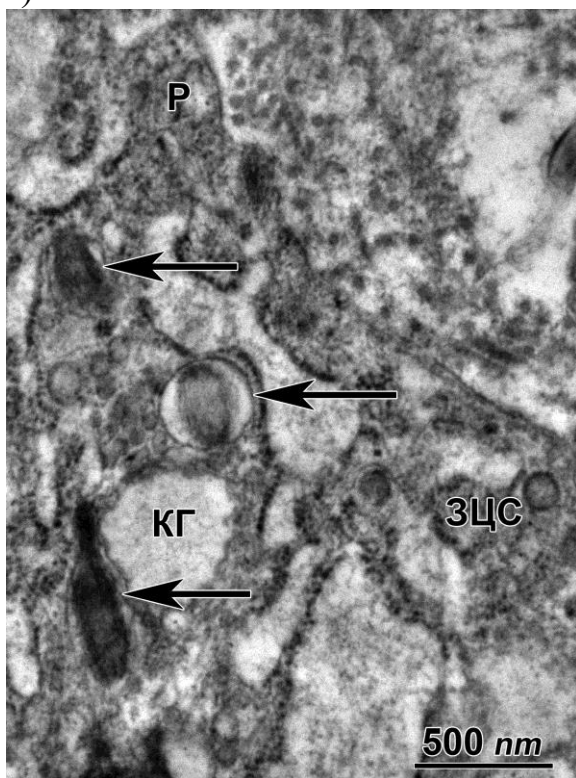
Фіброкласти, які утворюються шляхом трансформації із фібробластів виявляли в грануляційній тканині за характерним для них розвинутим у цитоплазмі лизосомальним апаратом, представленим первинними і вторинними лизосомами, а також залишковими тільцями, часто по типу мієліноподібних тілець (рис. 3.14 б). При загоюванні ран ці клітини беруть активну участь в процесах ремоделювання грануляційної тканини, забезпечуючи резорбцію нерозщепленого матеріалу позаклітинного матриксу, який не здатні розщепити макрофагоцити.



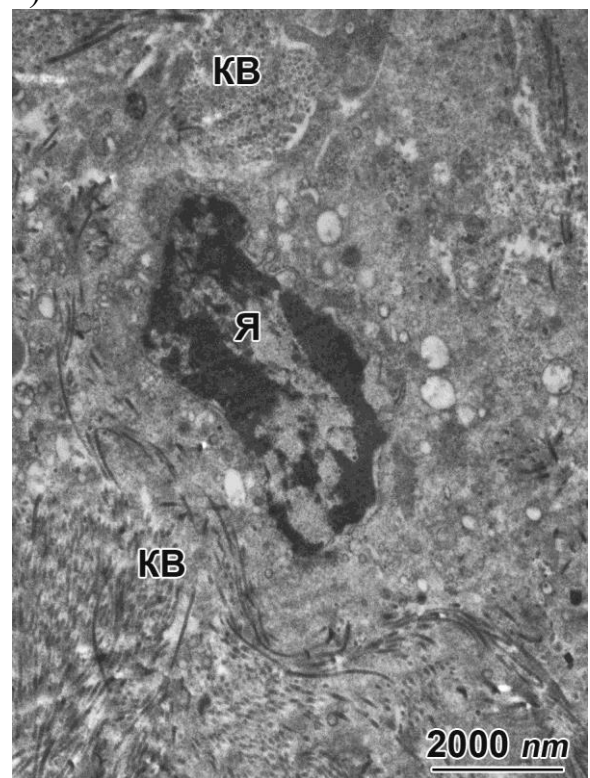
а)



б)



в)



г)

Рисунок 3.14. Ультраструктурна характеристика фібробластів в новоутвореній грануляційній тканині: а) – молодий і зрілий фібробласти з розвинутими в цитоплазмі ЗЦС і КГ; б) – фіброцит із залишковими тільцями в цитоплазмі (◄); в) – фрагмент міофібробласта з фібрилярними структурами та пучками мікрофіламентів (←); г) – апоптоз фіброцита. ТЕМ.

Слід зауважити, що при репаративних процесах, залежно від функціонального призначення, одна й та сама клітина може забезпечувати синтез або утилізацію речовин. За таких умов велика частота виявлення фіброклстів у грануляційній тканині щурів групи 1 дає підстав визначити у них високу інтенсивність репаративних процесів, на відміну від щурів групи 2, у яких інтенсивність цих процесів за частотою виявлення фіброклстів у складі грануляційної тканини відповідала помірному рівню, а у щурів групи 3 – відносно низькому рівню.

Особливої ролі в процесі загоєння ран набувають міофібробласти, які утворюються шляхом дивергенції фіброblastів і виконують синтетичну та механічну функцію. Ці клітини синтезують фібрилярний білок актин, за допомогою якого відбувається скорочення міжклітинного матриксу, що в свою чергу зменшує площу ранового дефекту. Наявність в краях рани у складі грануляційної тканини щурів групи 1 міофібробlastів, у яких в розширених пухирцях комплексу Гольджі спостерігали накопичення фібрилярного матеріалу, а в цитоплазмі – пучки мікрофіламентів (рис. 3.14 в) свідчило про ефективне загоєння ран.

У щурів групи 2 в краях рани міофібробlastи виявляли значно рідше ніж у щурів групи 1, а у щурів групи 3 – дуже рідко, що може свідчити про відмінності в процесах ремоделювання ран при її загоєнні при впливі різних лікувальних засобів для місцевого застосування.

При проведенні імуногістохімічних та електронно-мікроскопічних досліджень було встановлено, що високий рівень функціональної активності фіброblastів супроводжувався також їх апоптозом, що забезпечувало рівновагу та сталість клітинної популяції в грануляційній тканині. Про це свідчили помірний рівень експресії білку p 53 в клітинах грануляційної тканини, а також характерні для апоптозу ультраструктурні зміни фіброцитів у вигляді ущільнення і гетерохроматизації ядра, зменшення в цитоплазмі кількості органел і їх ущільнення, утворення в цитоплазмі та на поверхні клітин різних розмірів

пухирців (рис. 3.14 г). Часто такі зміни супроводжувалися фрагментацією ядра і цитоплазми з утворенням щільних апоптозних тілець.

На 14 добу експерименту в усіх щурів спостерігали епітелізацію ранової поверхні, яка відбувалася в напрямку від краю рани до центру. У зв'язку з цим увагу приділяли вивченню морфологічних змін у краях рани. Їх результати показали, що у щурів групи 1 в краях рани спостерігали стратифікований на шари епідерміс: роговий, зернистий, шипуватий і базальний (рис. 3.15 а). Надто тонкий блискучий шар епідермісу при цьому не виявлявся. Натомість роговий шар місцями був потовщеним (рис. 3.15 а), а місцями – потоншеним (рис. 3.15 б) і складався з тонких рогових лусочок, утворених зі сплющеної форми корнеоцитів (рис. 3.15 а).

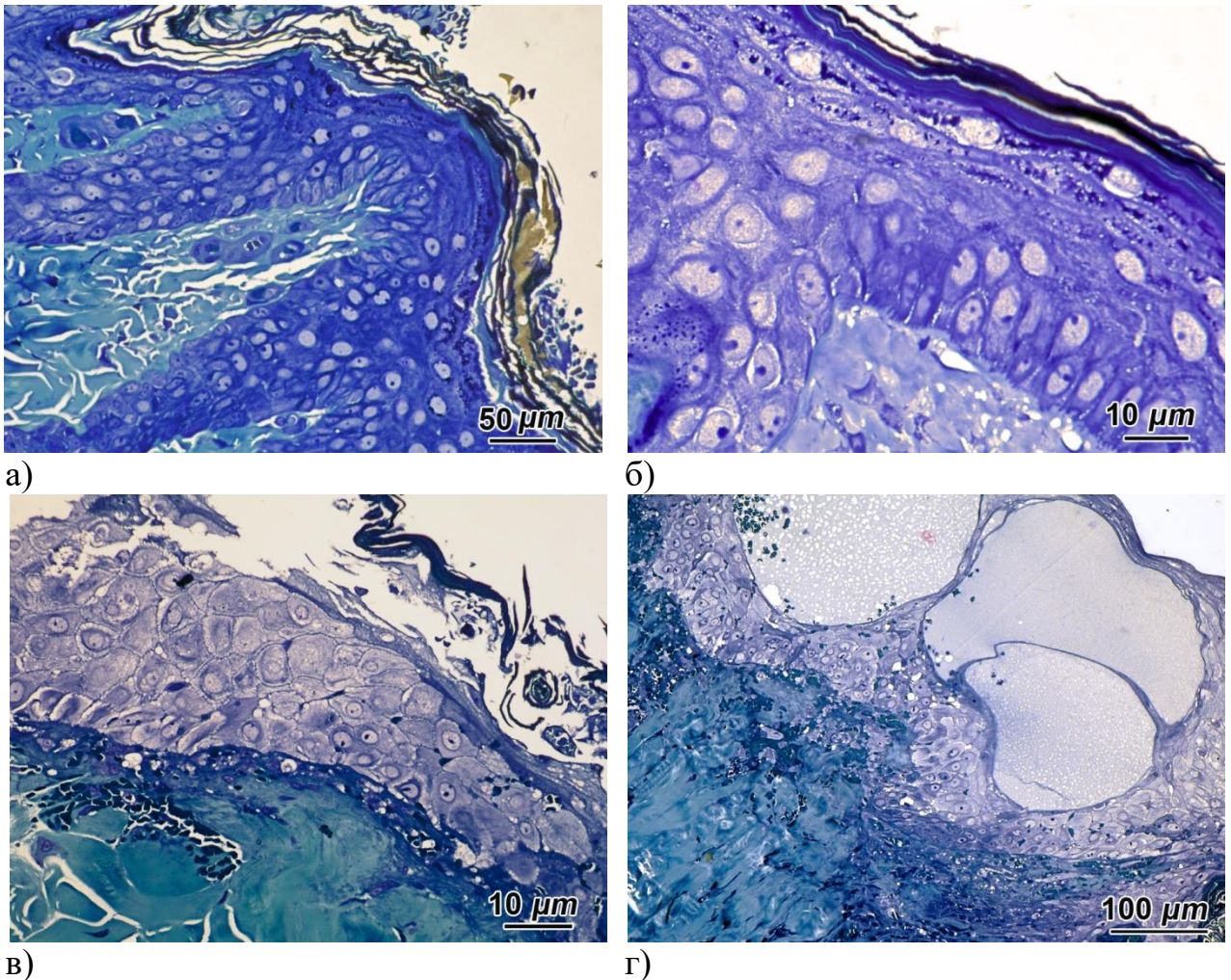


Рисунок 3.15. Гістологічні зміни епідермісу в краях рани підслідних щурів на 14-у добу експерименту : а, б) – у щурів групи 1; в) – у щурів групи 2; г) – у щурів групи 3. Напівтонкі зрізи, метиленовий синій.

Зернистий шар був тонким і складався зі сплющеної форми кератиноцитів з дрібними кератиновими гранулами в цитоплазмі. Шипуватий шар складався з 2-3-х шарів кератиноцитів зі щільною цитоплазмою, округлим ядром і великою кількістю дрібних цитоплазматичних відростків під якими розташовувався шар базальних кератиноцитів зі світлим ядром і базофільною цитоплазмою (рис 3.15 а, б). Іноді серед базальних кератиноцитів зустрічали поодинокі фігури мітозу. Під тонкою базальною мембраною розташовувалися пучки колагенових волокон, а також поодинокі фібробласти, фіброцити, міофібробласти, лімфоцити, макрофагоцити та поодинокі мастоцити.

У щурів групи 2 на 14 добу в краях рани часто разом із стратифікованим епідермісом виявляли ділянки не стратифікованого епідермісу, представленого багатошаровим епітелієм зі світлою цитоплазмою і світлим округлим ядром, який місцями був вкритий тонкими роговими лусочками (рис. 3.15 в). Під шаром епітелію відмічали вогнища деструкції базальної мембрани та формування дрібних вогнищ підендотеліального набряку. В дермі при цьому виявляли повнокровні капіляри, а по їх периферії – дрібні вогнища крововиливу та діapedезу еритроцитів.

У щурів групи 3 в краях рани часто виявляли великі ділянки епідермісу без стратифікації на шари, які з поверхні були вкриті великими пухирями з тонкою стінкою, заповнених світлою рідиною в якій виявляли поодинокі лейкоцити, лімфоцити, а також еритроцити з ознаками їх дегенеративних змін (рис. 3.15 г). Такий епідерміс складався з 4-5 і більше шарів епітеліоцитів зі світлою цитоплазмою і світлим ядром. Під ним часто виявляли вогнища набряку, а нерідко дрібні вогнища гнійного ексудату, що поширювався на глибокі шари дерми та грануляційну тканину, яка формувалася в рановому дефекті.

При електронно-мікроскопічному дослідженні на поверхневих ділянок рани, що загоюється у щурів 1 групи відмічали ознаки стратифікації епідермісу. З поверхні він був вкритий тонкими, сплющеної форми корнеоцитами, з яких формувалися короткі і тонкі рогові лусочки. На їх поверхні спостерігали товстий шар світлої пухкої речовини із залишками тканинного детриту, в яких

нерівномірно розподілені дрібні аморфні глобули, розміром 20-40 нм, а також кристалічні включення (рис. 3.16 а), що за ультраструктурними характеристиками ідентифіковані, як наночастинки аморфного діоксиду кремнію та кристали хімічних речовин – компонентів лікарського засобу для місцевого застосування.

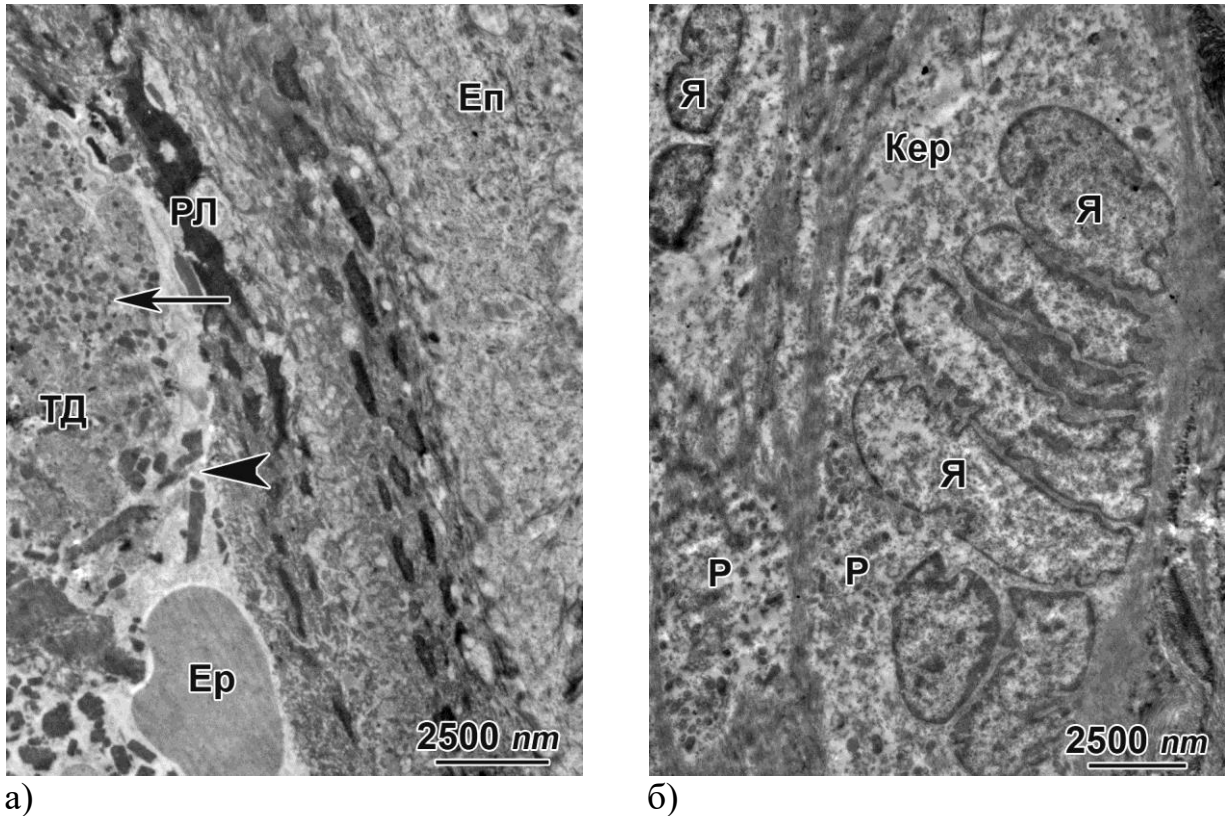


Рисунок 3.16. Ультраструктурні зміни епідермісу в краях рани щурів групи 1 (а) і групи 2: а) – на поверхні рогових лусочок (РЛ) в пухкій речовині нерівномірно розподілені аморфні глобули, розміром 20-40 нм (←) і кристалічні включення (◄); б) – кератиноцит з великим ядром неправильної, складчастої форми і дрібними включеннями кератинових гранул (Еп – епітеліоцит; Я – ядро; Кер – кератиноцит; Р – рибосоми). ТЕМ.

Під роговим шаром виявляли тонкий блискучий шар епідермісу, представлений сплюсненими кератиноцитами з великою кількістю включень кератогіалінових гранул. Під виявляли шар шипуватих клітин, з великою кількістю дрібних цитоплазматичних відростків, утворених плазма лемою, за допомогою яких формувалися не щільні контакти між сусідніми клітинами. Шар базальних кератиноцитів був представлений великих розмірів епітеліоцитами з великим, багатим на еухроматин ядром і світлою цитоплазмою з великою

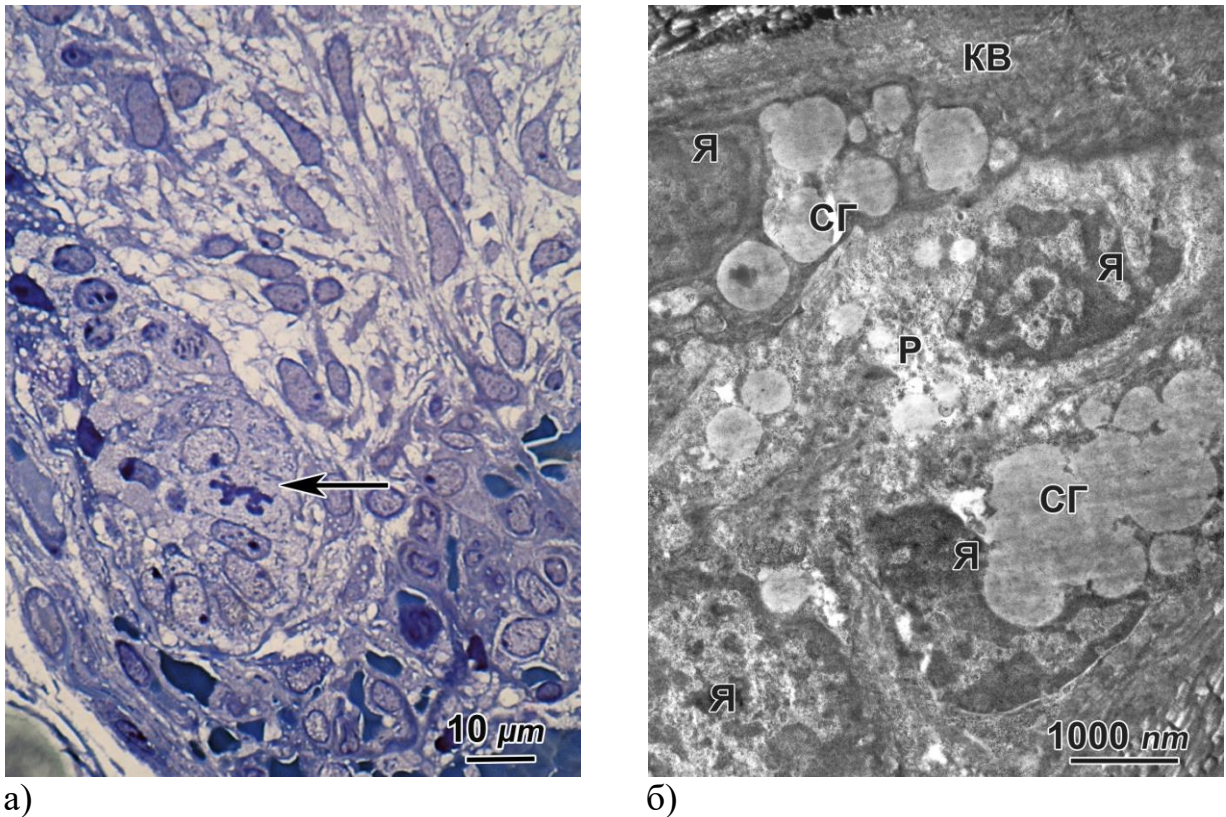
кількістю вільних рибосом і полісом, а також невеликими мітохондріями, переважно, конденсованої конфігурації.

У щурів 2-ї групи на відміну від тварин 1-ї групи не стратифікований епідерміс був представлений великими за розміром епітеліоцитами з великим округлої форми, або неправильної, часто складчастої форми ядром багатим на еухроматин (рис. 3.16 б). В їх просвітленій цитоплазмі виявляли велику кількість рибосом і полісом, дрібні профілі незернистої цитоплазматичної сітки, поодинокі мітохондрії, а також невелику кількість дрібних гранул кератогіаліну, що дозволяло ідентифікувати ці клітини, як кератиноцити. На поверхні епітеліального шару виявляли світлі пухкі маси в яких зустрічали нерівномірно розподілені кристалічні структури, які можуть розцінюватися, як хімічні речовини компонентів лікарського засобу.

У щурів групи 3 на відміну від щурів групи 1 так само виявляли не стратифікований епідерміс, де на відміну від щурів групи 2 епітелій виявляв ознаки набряку цитоплазми, а в окремих випадках в них спостерігали дрібні вогнища парціального некрозу цитоплазми. На поверхні епітеліального шару, який часто був вкритий пухкими масами так само, як у щурів групи 2 виявляли різних розмірів кристалічні включення, але переважно, кубічної форми.

В краях рани, дерми в усіх щурів відмічали відновлення структури волосяних фолікулів, а іноді і голокринових залоз. Разом із цим слід відмітити, що найбільш інтенсивно ці процеси відбувалися у щурів групи 1 і 2, що проявлялося наявністю великої кількості мітозів у корені волосяної цибулини (рис. 3.17 а), що також є джерелом новоутворених епітеліальних клітин.

У голокринових залозах, розташованих у краях рани, що зазнавали змін, які розцінювали, як компенсаторно-приспосувальні перебудови, або як процеси, спрямовані на відновлення структурної організації цих залоз часто спостерігали виражену гіперплазію залозистого епітелію, а також їх виражену гіпертрофію, яка проявлялася збільшенням розміру цитоплазми та ядра клітин, а також інтенсивним накопиченням в цитоплазм секреторних гранул та секретії, яка відбувалася шляхом деструкції залозистих епітеліоцитів (рис. 3.17 б).



а) б)
Рисунок 3.17. Морфологічні зміни в дермі шкіри із країв рани: а) – проліферація епітелію кореня волосяної цибулини. Фігури мітозу (←); б) – гіпертрофія секреторного епітелію голокринової залози з гіперплазією цитоплазматичних ультраструктур (Я – ядро; Р – рибосоми; СГ – секреторні гранули). Напівтонкий зріз, метиленовий синій (а); ТЕМ (б).

Таким чином результати проведених комплексних морфологічних досліджень свідчать про те, що на 14 добу дослідження найбільш кращі результати, що характеризують процес загоєння гнійної рани спостерігали у щурів групи 1, порівняно зі щурами групи 2 і 3. Це проявлялося вираженими змінами клітинного складу новоутвореної грануляційної тканини, які забезпечують процеси синтезу речовин для формування позаклітинного матриксу, резорбцію нерозщеплених речовин позаклітинного матриксу і ремоделювання рани при загоюванні, а також змінами в структурі епідермісу крайових зон рани, що визначають якісні зміни в процесах епітелізації рани.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:

Біляєва ОО, Дядик ОО, Заріцька ВІ, Крижевський ЄЄ. Морфологічні ознаки ефективності використання в лікуванні гнійних ран аплікаційного сорбенту (експериментальне дослідження). *Morphologia*. 2020; 14(4): 7 – 15.

Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ. Новий спосіб моделювання гнійної рани в експерименті. В: Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова; 2018 Верес. 26-28; Київ; 2018, с. 556 – 7.

Крижевський ЄЄ. Результати місцевого лікування гнійних ран за допомогою аплікаційних сорбентів в експерименті. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої Дню науки: «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи»; 2019 Трав. 16 - 17; Київ; 2019, с.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ВВЧЕННЯ ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА СДС

Ендотеліальна дисфункція є одним із провідних патогенетичних механізмів розвитку серцево-судинних захворювань, ендотелій бере участь практично в усіх фізіологічних процесах - запаленні, гемостазі, гомеостазі, а також вважається першим органом-мішенню, який реалізує різні ланки патогенезу різних захворювань [2, 82].

Ендотеліальна дисфункція - це неспецифічна реакція ендотелію, яка характеризується дисбалансом факторів, що викликають звуження та дилатацію судин, процесів проліферації, протромбогенних факторів та ремоделювання.

Насамперед під ендотеліальною дисфункцією розуміють, що це порушення регуляції тону судин за рахунок змін синтезу вазодилататорів (оксиду азоту) та вазоконстрикторів (ендотеліну-1).

Оксид азоту має різноспрямований вплив, який проявляється прямою негативною вазодилатацією, антитромботичним, антиатеросклеротичним, антиадгезивним впливом.

Ендотелін-1 є одним з найбільш сильних вазоконстрикторів ендогенного походження, механізм дії якого виконується через вивільнення кальцію, що призводить до стимуляції всіх фаз гемостазу з розвитком гіперкоагуляції, скорочення та зростання гладких м'язів судин з потовщенням їх стінок та розвитку вазоконстрикції [7, 103, 126, 127].

Вказані процеси викликають порушення периферичного кровопостачання, що призводить до розвитку гнійно-некротичних уражень тканин та порушують репаративні процеси в ранах, що важливо у хворих на СДС.

У розділі представлено результати аналізу змін біохімічних показників крові, що характеризують стан про- і антиоксидантної системи, метаболізму

оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в організмі хворих на гнійно-некротичні захворювання м'яких тканин за результатами яких проведено оцінку ефектів їх лікування при застосуванні NO-терапії у поєднанні з місцевим застосуванням аплікаційного сорбенту Орнідасил (15 хворих основної групи; група 1), при місцевому застосуванні лише аплікаційного сорбенту Орнідасил (15 хворих, група порівняння; група 2) та при місцевому застосуванні 10% водного розчину NaCl у поєднанні з місцевим застосуванням мазі Левомеколь (15 хворих, група порівняння; група 3).

Для аналізу та оцінки ефектів лікування у хворих досліджували біохімічні показники, що характеризують стан про- та антиоксидантної системи організму і метаболізму оксиду азоту (NO), а також функціональної активності ендотелію кровоносних судин.

Стан про- антиоксидантної системи вивчали за показниками вмісту в плазмі крові дієнових кон'югатів (ДК), ТБК активних продуктів (ТБК-АП) і активності в еритроцитах супероксиддисмутази (СОД; КФ 1.15.1.1) – ферменту, який каталізує реакцію дисмутації супероксиду в кисень і пероксид водню, завдяки чому забезпечується захист клітин від дії вільних радикалів. Також в плазмі крові досліджували вміст нітрат/нітритів ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$) – стабільних метаболітів оксиду азоту (NO), що впливає на ПОЛ і функціональний стан ендотеліальних клітин, а також вміст S-нітрозотіолів – клітинних продуктів, які утворюються при нітрозолуванні SH- груп вільних тіолів і впливають на обмін ендогенного NO. Стан функціональної активності ендотелію кровоносних судин вивчали за показником вмісту в плазмі крові ендотеліну-1 (ЕТ-1) та гомоцитсетіну, що є гомологом цистеїну, збільшення якого характеризує пошкодження ендотеліальних клітин.

Табличні дані результатів біохімічних досліджень представляли мінімальними і максимальними (min-max) значеннями показників, їх медіаною (M) і міжквартильними 25% і 75% інтервалами ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$).

4.1. Аналіз змін показників про- та антиоксидантної системи в плазмі крові та капілярній крові зони некротичного ураження хворих на СДС

Результати досліджень біохімічних показників про- та антиоксидантної системи, визначені в периферичній крові хворих групи 1, 2 і 3 представлені в таблиці (табл. 4.1). Як видно з таблиці (табл. 4.1) на 1 добу лікування хворих значимих змін біохімічних показників вмісту в плазмі крові проміжних продуктів ПОЛ та активності антиоксидантного ферменту СОД в еритроцитах крові виявлено не було. Разом із цим, на 7 добу, у хворих групи 3 спостерігали значиме порівняно з групою 1 і 2 ($p < 0,05$) збільшення вмісту в плазмі крові ДК і ТБК-АП, яке відбувалося на фоні зменшення в еритроцитах активності СОД ($p < 0,05$; табл. 4.1; рис. 4.1 а, в, д; рис. 4.2 а, в, д). Також на цьому терміні лікування у хворих групи 1 і групи 2 було відмічено зменшення вмісту в плазмі крові ДК ($p < 0,05$), а в групі 3 – збільшення вмісту ДК і ТБК-АП, яке супроводжувалося зменшенням в еритроцитах крові активності антиоксидантного ферменту СОД ($p < 0,05$; табл. 4.1; рис. 4.1 а; рис. 4.2 а; рис. 4.3 а, в, д), що свідчило про пригнічення про- та антиоксидантної системи.

В динаміці лікування хворих, на 14 добу, у хворих групи 1 спостерігалось значиме у порівнянні з попереднім терміном (7 доба) зменшення вмісту в плазмі крові ДК і ТБК-АП ($p < 0,05$) та збільшення в еритроцитах крові активності СОД ($p < 0,05$; табл. 4.1; рис. 4.1 а, в, д), що вказувало на пригнічення у них процесів ПОЛ та активацію процесів антиоксидантного захисту організму. Натомість, у хворих групи 2 спостерігали значиме ($p < 0,05$) збільшення в плазмі крові вмісту ДК, відсутність будь-яких значимих змін показника вмісту в плазмі крові ТБК-АП та збільшення у них в еритроцитах крові активності СОД ($p < 0,05$; табл. 4.1; рис. 4.2 а, в, д), що може вказувати на розвиток адаптаційно-приспосувальних перебудов про- та антиоксидантної системи, які спрямовані на пригнічення ПОЛ і активацію у хворих антиоксидантного захисту організму.

Таблиця 4.1

Зміни біохімічних показників периферичної крові хворих в динаміці їх лікування

Група	1-а доба			7-а доба			p_{1-7}	14-а доба			p_{1-14}	p_{7-14}
	min-max	Me	Q ₁₋₃ (25%-75%)	min-max	Me	Q ₁₋₃ (25%-75%)		min-max	Me	Q ₁₋₃ (25%-75%)		
Вміст дієнових кон'югатів, <i>ум.од.</i>												
1	4,40-5,01	4,70	4,60-4,75	4,11-4,82	4,37	4,24-4,56	<0,05	3,84-4,06	3,92	3,89-4,03	<0,05	<0,05
2	4,64-5,05	4,80	4,68-4,85	4,34-4,94	4,66	4,51-4,81	<0,05	4,62-5,01	4,87 *	4,80-4,96	>0,05	<0,05
3	4,39-5,02	4,69	4,54-4,82	5,55-6,14	5,77 #†	5,57-5,90	<0,05	6,00-6,44	6,13 #†	6,05-6,28	<0,05	<0,05
Вміст ТБК-АП, <i>кмоль/л</i>												
1	1,51-1,73	1,60	1,53-1,70	1,52-1,69	1,61	1,56-1,64	>0,05	1,52-1,64	1,57	1,54-1,58	>0,05	<0,05
2	1,42-1,77	1,62	1,55-1,69	1,37-1,72	1,56	1,52-1,63	>0,05	1,50-1,65	1,56	1,55-1,57	<0,05	>0,05
3	1,51-1,72	1,65	1,61-1,68	1,67-1,92	1,76 #†	1,72-1,80	<0,05	1,74-1,83	1,81 #†	1,79-1,81	<0,05	>0,05
Активність СОД, <i>од. мг білку⁻¹</i>												
1	0,14-0,18	0,16	0,15-0,16	0,14-0,17	0,15	0,15-0,16	>0,05	0,16-0,19	0,18	0,17-0,18	<0,05	<0,05
2	0,13-0,14	0,14	0,13-0,14	0,13-0,15	0,14	0,13-0,14	>0,05	0,14-0,16	0,15 *	0,15-0,16	<0,05	<0,05
3	0,12-1,15	0,13	0,13-0,14	0,11-0,13	0,12 #†	0,11-0,12	<0,05	0,09-0,11	0,09 #†	0,09-0,10	<0,05	<0,05
Вміст нітрат/нітритів, <i>нмоль/л</i>												
1	8,04-8,56	8,31	8,17-8,43	7,17-8,15	7,63	7,51-7,91	<0,05	5,30-7,67	6,74	6,52-7,10	<0,05	<0,05
2	8,02-8,80	8,37	8,21-8,58	7,70-8,50	8,16 *	8,02-8,31	<0,05	7,20-8,55	7,97 *	7,58-8,31	<0,05	>0,05
3	8,16-8,98	8,56	8,39-8,80	8,02-9,06	8,51 #†	8,25-8,74	>0,05	7,57-9,99	8,41 #†	8,06-9,10	>0,05	>0,05
Вміст S-нітрозотіолів, <i>нмоль/мл</i>												
1	1,82-1,99	1,92	1,88-1,93	1,77-2,01	1,90	1,84-1,97	>0,05	1,77-1,85	1,81	1,79-1,83	<0,05	<0,05
2	1,90-2,00	1,95	1,94-1,98	1,83-2,02	1,89	1,88-1,94	<0,05	1,88-2,14	1,99 *	1,95-2,06	>0,05	<0,05
3	1,85-2,05	1,91	1,87-1,97	1,96-2,08	2,01 †	1,98-2,03	<0,05	1,81-2,11	1,98 #	1,90-2,02	>0,05	>0,05
Вміст ендотеліну 1, <i>пг/мл</i>												
1	2,48-2,66	2,61	2,55-2,64	1,89-2,23	2,04	1,94-2,12	<0,05	1,56-1,73	1,64	1,59-1,69	<0,05	<0,05
2	2,45-2,78	2,68	2,56-2,74	2,26-2,65	2,40 *	2,34-2,44	>0,05	1,82-2,12	1,95 *	1,86-2,02	<0,05	<0,05
3	2,49-2,63	2,56	2,55-2,56	2,91-3,12	3,00 #†	2,98-3,04	<0,05	2,82-3,15	2,82 #†	2,91-3,03	<0,05	>0,05
Вміст гомоцистеїну, <i>мкмоль/л</i>												
1	43,41-48,38	46,16	45,28-46,74	35,47-40,27	37,81	37,12-38,65	<0,05	31,62-34,92	33,97	33,37-34,32	<0,05	<0,05
2	43,23-47,83	45,96	45,72-46,65	45,80-48,16	47,00 *	46,38-47,56	>0,05	40,34-43,55	42,05 *	41,69-42,36	<0,05	<0,05
3	45,25-48,23	46,68	46,21-47,30	47,03-50,54	48,99 #	48,31-49,45	<0,05	46,01-50,28	46,01 #†	47,68-49,31	>0,05	>0,05

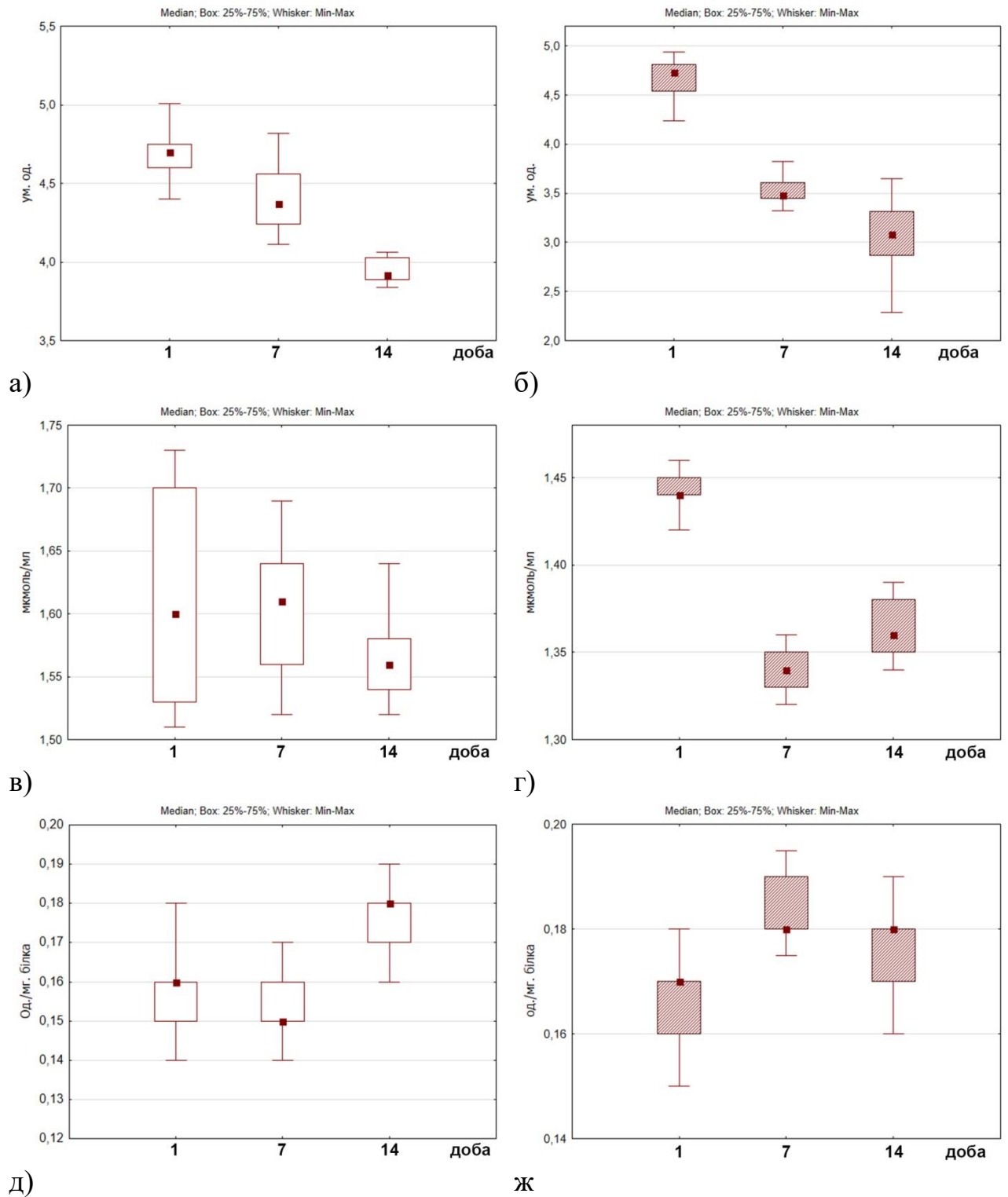
Значимі при $\alpha=0,05$ зміни між групами: * – 1 і 2; # – 1 і 3; † – 2 і 3 та в динаміці на 1 і 7 добу (P_{1-7}), 1 і 14 добу (P_{1-14}), 7 і 14 добу (P_{7-14}).

Таблиця 4.2

Зміни біохімічних показників капілярної крові зони некротичного ураження хворих в динаміці їх лікування

Група	1-а доба			7-а доба			p 1-7	14-а доба			p 1-14	p 7-14
	min-max	Me	Q ₁₋₃ (25%-75%)	min-max	Me	Q ₁₋₃ (25%-75%)		min-max	Me	Q ₁₋₃ (25%-75%)		
<i>Вміст дієнових кон'югатів, ум.од.</i>												
1	4,24-4,94	4,73	4,54-4,81	3,32-3,82	3,48	3,45-3,61	<0,05	2,29-3,65	3,08	2,87-3,31	<0,05	<0,05
2	4,62-4,932	4,75	4,70-4,82	4,16-4,55	4,34*	4,25-4,42	<0,05	4,06-4,62	4,45*	4,29-4,55	<0,05	>0,05
3	4,48-4,62	4,59	4,52-4,59	4,85-5,68	5,42 ^{#†}	5,34-5,60	<0,05	5,10-5,58	5,39 ^{#†}	5,24-5,46	<0,05	>0,05
<i>Вміст ТБК-АП, кмоль/л</i>												
	1,42-1,46	1,44	1,44-1,45	1,32-1,36	1,34	1,33-1,35	<0,05	1,34-1,39	1,36	1,35-1,38	<0,05	>0,05
	1,50-1,67	1,61*	1,55-1,63	1,46-1,62	1,55*	1,53-1,58	<0,05	1,45-1,75	1,61*	1,54-1,66	>0,05	<0,05
	1,59-1,65	1,61 [#]	1,60-1,64	1,67-1,74	1,70 ^{#†}	1,68-1,72	<0,05	1,62-1,77	1,70 ^{#†}	1,65-1,74	<0,05	>0,05
<i>Активність СОД, од. мг білку⁻¹</i>												
1	0,15-0,18	0,17	0,16-0,17	0,17-0,19	0,18	0,18-0,19	<0,05	0,16-0,19	0,18	0,17-0,18	>0,05	>0,05
2	0,12-0,16	0,14	0,13-0,15	0,13-0,18	0,15	0,14-0,16	>0,05	0,153-0,19	0,17	0,16-0,18	<0,05	<0,05
3	0,04-0,20	0,13 ^{#†}	0,10-0,17	0,13-0,17	0,08	0,06-0,15	>0,05	0,03-0,30	0,12	0,08-0,19	>0,05	>0,05
<i>Вміст нітрат/нітритів, нмоль/л</i>												
1	2,26-2,73	2,51	2,39-2,64	2,98-3,92	3,43	3,23-3,65	<0,05	3,35-3,75	3,48	3,37-3,64	<0,05	>0,05
2	2,44-3,47	3,00*	2,74-3,11	2,88-3,73	3,23	3,02-3,45	<0,05	2,91-3,39	3,13*	2,97-3,25	>0,05	>0,05
3	2,09-2,97	2,68 [†]	2,42-2,78	1,64-3,08	2,13 [#]	1,82-2,52	<0,05	2,04-4,60	3,32 [#]	2,45-3,62	<0,05	<0,05
<i>Вміст S-нітрозотіолів, нмоль/мл</i>												
1	1,76-2,05	1,87	1,84-1,96	1,72-1,89	1,81	1,78-1,83	<0,05	1,67-1,95	1,77	1,70-1,88	<0,05	>0,05
2	1,85-1,94	1,91	1,89-1,92	1,86-1,91	1,89*	1,88-1,90	>0,05	1,72-1,88	1,85	1,78-1,87	<0,05	>0,05
3	1,91-1,97	1,92	1,93-1,94	1,95-2,13	2,02 ^{#†}	1,99-2,05	<0,05	2,03-2,13	2,07 ^{#†}	2,05-2,09	<0,05	<0,05
<i>Вміст ендотеліну 1, пг/мл</i>												
1	1,87-2,19	2,02	1,96-2,07	1,59-1,79	1,69	1,67-1,74	<0,05	0,97-1,69	1,24	1,20-1,52	<0,05	>0,05
2	1,74-2,34	1,99	1,95-2,13	1,61-2,34	2,10*	1,88-2,17	>0,05	1,71-2,01	1,90*	1,83-1,97	>0,05	>0,05
3	1,89-2,33	2,12	2,02-2,19	1,88-2,45	2,19 [#]	2,07-2,38	>0,05	1,95-2,38	2,23 ^{#†}	2,08-2,28	>0,05	>0,05
<i>Вміст гомоцистеїну, мкмоль/л</i>												
1	44,84-49,49	46,81	46,02-47,65	36,28-38,22	37,29	36,74-37,66	<0,05	34,15-37,05	35,44	34,74-36,56	<0,05	>0,05
2	44,69-47,36	46,12	45,43-46,84	40,52-45,13	42,27*	41,44-43,69	>0,05	38,03-41,33	39,51*	38,81-39,98	<0,05	>0,05
3	44,94-48,52	46,67	45,83-47,52	47,50-50,37	49,16 ^{#†}	48,68-49,40	<0,05	45,85-48,10	46,55 ^{#†}	46,12-46,93	>0,05	>0,05

Значимі при $\alpha=0,05$ зміни між групами: * – 1 і 2; # – 1 і 3; † – 2 і 3 та в динаміці на 1 і 7 добу (P₁₋₇), 1 і 14 добу (P₁₋₁₄), 7 і 14 добу (P₇₋₁₄).



Рисунок_4.1. Зміни біохімічних показників ПОЛ в динаміці лікування хворих групи 1: а, в, д) – периферична кров; б, г, ж) – капілярна кров зони некротичного ураження. Показники: а, б) – вміст в плазмі крові ДК; в, г) – вміст в плазмі крові ТБК-АП; д, ж) – активність в еритроцитах крові ферменту СОД.

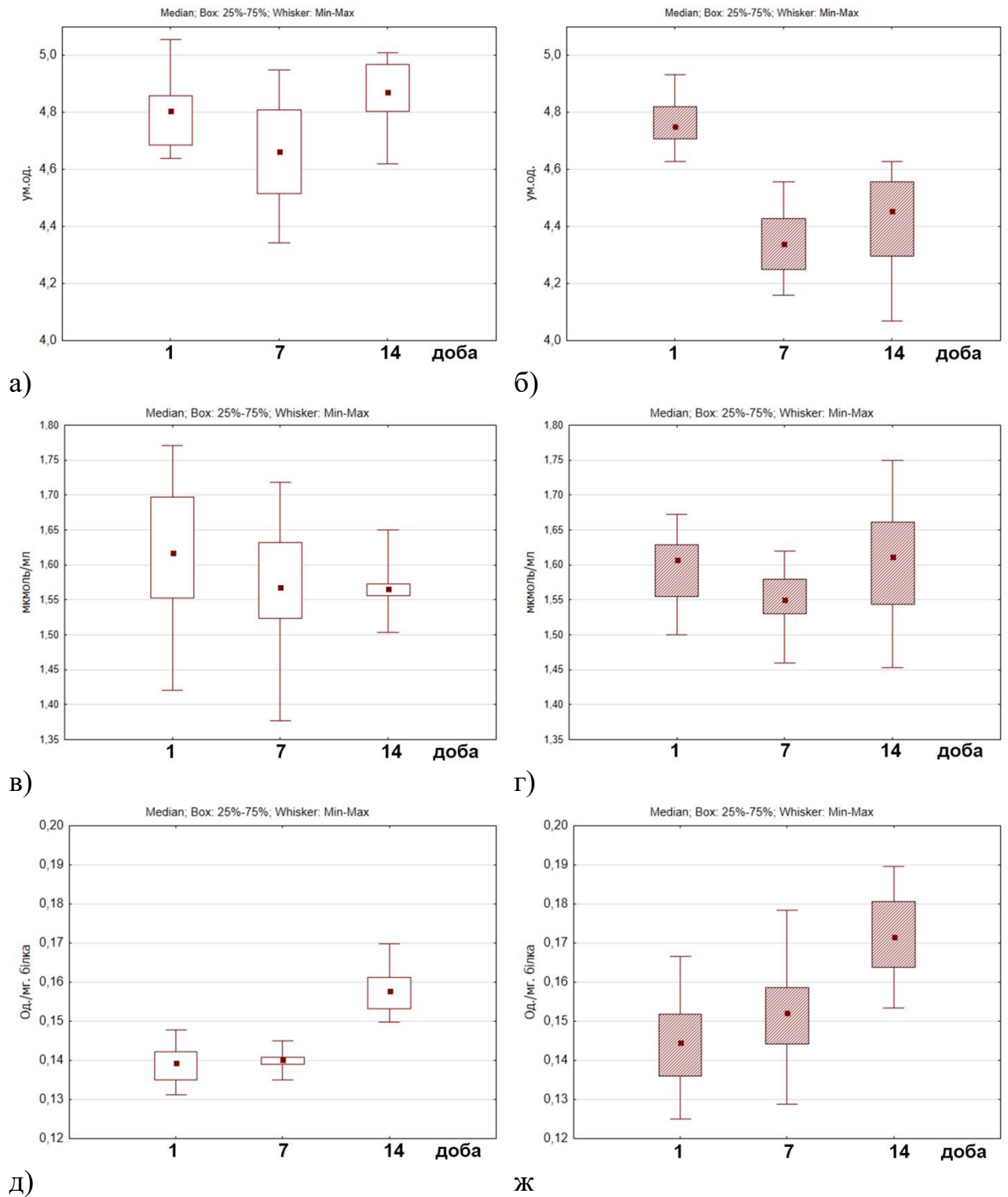


Рисунок 4.2. Зміни біохімічних показників ПОЛ в динаміці лікування хворих групи 2: а, в, д) – периферична кров; б, г, ж) – капілярна кров зони некротичного ураження. Показники: а, б) – вміст в плазмі крові ДК; в, г) – вміст в плазмі крові ТБК-АП; д, ж) – активність в еритроцитах крові ферменту СОД.

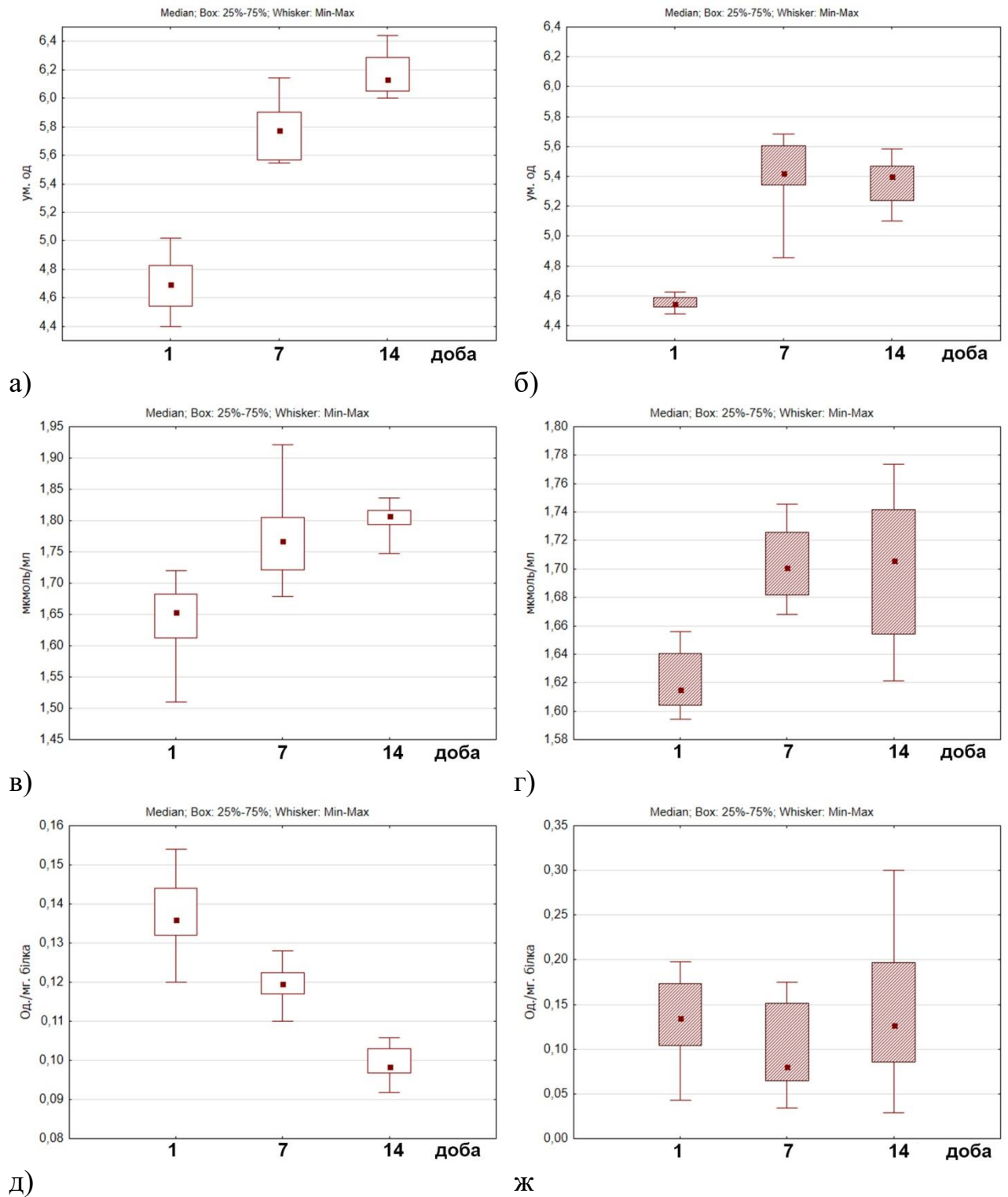


Рисунок 4.3. Зміни біохімічних показників ПОЛ в динаміці лікування хворих групи 3: а, в, д) – периферична кров; б, г, ж) – капілярна кров зони некротичного ураження. Показники: а, б) – вміст в плазмі крові ДК; в, г) – вміст в плазмі крові ТБК-АП; д, ж) – активність в еритроцитах крові ферменту СОД.

На відміну від групи 1 і 2 у хворих групи 3 в динаміці лікування, на 14 добу спостерігалось збільшення вмісту в плазмі крові ДК ($p < 0,05$; табл. 4.1), яке відбувалося на фоні відсутності значимих змін вмісту в плазмі крові ТБК-АП і зменшення в еритроцитах крові активності антиоксидантного ферменту СОД ($p < 0,05$; табл. 4.1; рис. 4.1 а, в, д; рис. 4.2 а, в, д; рис. 4.3 а, в, д), що визначає у хворих групи 3 відносно високу активність ПОЛ при відносно низькій активності процесів антиоксидантного захисту організму.

Таким чином, аналіз змін біохімічних показників вмісту в плазмі крові проміжних продуктів ПОЛ (ДК і ТБК-АП) та активності в еритроцитах антиоксидантного ферменту СОД, визначених в периферичній крові хворих групи 1, 2 і 3 показав, що в динаміці їх лікування значимих змін в організмі зазнає про- та антиоксидантна система. При цьому було встановлено, що застосування різних засобів для місцевого лікування гнійних ран м'яких тканин проявляється значимими відмінностями стану про- та антиоксидантної системи, які можуть бути використані для порівняльної оцінки ефектів їх лікувальної дії.

При аналізі біохімічних показників про- та антиоксидантної системи, які були визначені в капілярній крові зони некротичного ураження хворих групи 1, 2 і 3 на 1 добу лікування значимих змін вмісту в плазмі крові ДК виявлено не було (табл. 4.2). Натомість, у хворих групи 2 і 3 спостерігали значиме у порівнянні з групою 1 ($p < 0,05$) збільшення вмісту в плазмі крові ТБК-АП, яке у хворих групи 3 супроводжувалося зменшенням в еритроцитах крові активності ферменту СОД ($p < 0,05$; табл. 4.2; рис. 4.1 б, г, ж; рис. 4.2 б, г, ж; рис. 4.3 б, г, ж).

В динаміці лікування, на 7 добу, у хворих групи 1 і 2 було відмічено значиме зменшення вмісту в плазмі крові ДК і ТБК-АП, а у хворих групи 3 – їх збільшення ($p < 0,05$; табл. 4.2), що вказує на відмінності між хворими різних груп за інтенсивністю у них процесів ПОЛ. Разом із цим, у хворих групи 1 зниження вмісту в плазмі крові проміжних продуктів ПОЛ відбувалося за наявності значимого збільшення в еритроцитах крові активності антиоксидантного ферменту СОД (табл. 4.2; рис. 4.1 б, г, ж; рис. 4.2 б, г, ж; рис. 4.3 б, г, ж), що може свідчити про розвиток компенсаторно-приспосувальних перебудов в системі

про- та антиоксидантного захисту, які спрямовані на активацію процесів антиоксидантного захисту організму.

В динаміці лікування, на 14 добу в плазмі крові хворих групи 1, 2 і 3 спостерігали значиме порівняно з 1- м днем зменшення вмісту ДК ($p < 0,05$) та відсутність змін цього показника у порівнянні з 7 добою лікування (табл. 4.2; рис. 4.1 б; рис. 4.2 б; рис. 4.3 б). Разом із цим у хворих групи 1 на 14 добу їх лікування спостерігали значиме порівняно з 1 добою зменшення вмісту в плазмі крові ТБК-АП ($p < 0,05$) та збільшення їх вмісту в плазмі крові хворих групи 3 (табл. 4.2; рис. 4.1 г; рис. 4.3 г). За таких умов у хворих групи 2 на 14- у добу було виявлено значиме порівняно з 7 добою ($p < 0,05$) збільшення показника вмісту в плазмі крові ТБК-АП, яке відбувалося на фоні збільшення в еритроцитах крові активності ферменту СОД ($p < 0,05$; табл. 4.2; рис. 4.2 г, ж; рис. 4.2 г, ж; рис. 4.3 г, ж).

Підсумовуючи результати проведених досліджень слід зазначити, що зміни біохімічних показників вмісту в плазмі капілярної крові зони некротичного ураження проміжних продуктів ПОЛ і активності антиоксидантного ферменту СОД характеризують зміни про- та антиоксидантної системи, які відбуваються на місцевому рівні, безпосередньо в зоні некротичного ураження, в тому числі при місцевому застосуванні різних лікувальних засобів, що набуває провідного значення для оцінки їх ефективності при лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин.

Аналіз змін біохімічних показників вмісту в плазмі периферичної крові хворих групи 1, 2 і 3 нітрат/нітритів і S-нітрозотіолів, що характеризують метаболізм ендogenous оксиду азоту (NO) виявили на 1 добу лікування відсутність значимих змін цих показників між групами (табл. 4.1). Разом із цим в динаміці лікування, на 7 добу, в плазмі крові хворих групи 1 і групи 2 було відмічено значиме збільшення вмісту нітрат/нітритів ($p < 0,05$) та відсутність таких значимих змін цього показника у хворих групи 3 (табл. 4.1; рис. 4.4 а, в; рис. 4.5 а, в; рис. 4.6 а, в). Натомість, вміст S-нітрозотіолів в плазмі крові хворих

групи 1 і 2 в динаміці лікування зменшувався ($p < 0,05$), а у хворих групи 3 навпаки, значимо збільшувався ($p < 0,05$; табл. 4.1; рис. 4.5 в; рис. 4.6 в).

У подальшому в динаміці лікування, на 14 добу, біохімічний показник вмісту нітрат/нітритів в плазмі периферичної крові хворих групи 1 і групи 3 зменшувався, порівняно з 1- м днем лікування ($p < 0,05$) і значимо не змінювався порівняно з 7 днем лікування ($p < 0,05$; табл. 4.1; рис. 4.4 а; рис. 4.6 а). Натомість, показник вмісту в S-нітрозотіолів на 14 добу лікування у хворих групи 1 і групи 2 значимо порівняно з 1 днем зменшувався ($p < 0,05$), а в плазмі крові хворих групи 3 навпаки збільшувався порівняно з 1 і 7 днем їх лікування ($p < 0,05$; табл. 4.1; рис. 4.4 в; рис. 4.5 в; рис. 4.6 в).

Аналіз біохімічних показників вмісту в плазмі капілярної крові зони некротичного ураження стабільних метаболітів ендogenous оксиду азоту показав, що на 1 добу лікування хворих групи 2 і 3 сумарний вміст нітрат/нітритів у них значимо перевищував їх вміст у хворих групи 1 ($p < 0,05$; табл. 4.2; рис. 4.5 б; рис. 4.6 б). При цьому значимих відмінностей між групами за показником вмісту в плазмі крові S-нітрозотіолів виявлено не було (табл. 4.2; рис. 4 г; рис. 5 г; рис. 6 г).

В динаміці лікування, на 7 добу у хворих групи 1 і групи 2 спостерігали значиме порівняно з 1 днем ($p < 0,05$) збільшення вмісту в плазмі крові нітрат/нітритів, а в групі 3 – зменшення їх вмісту (табл. 4.2; рис. 4.4 в; рис. 4.5 в; рис. 4.6 в). При цьому вміст S-нітрозотіолів в плазмі крові хворих групи 1 в динаміці лікування на 7 добу зменшувався ($p < 0,05$), а в групі 3 – значимо збільшувався ($p < 0,05$; табл. 4.2; рис. 4.4 г; рис. 4.6 г).

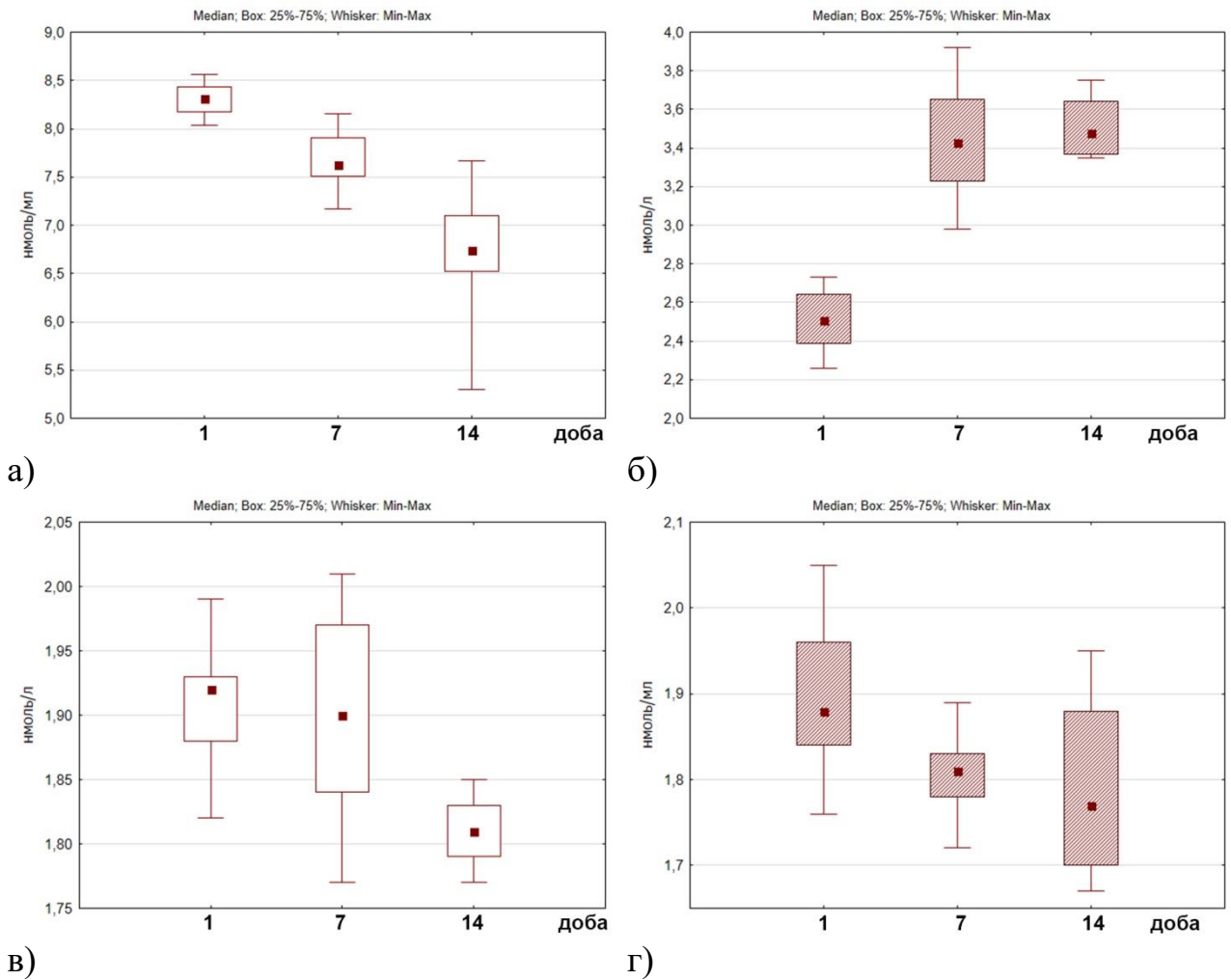


Рисунок 4.4. Зміни біохімічних показників метаболізму ендогенного оксиду азоту в динаміці лікування хворих групи 1: а, в) – периферична кров; б, г) – капілярна кров зони некротичного ураження. Показники: а, б) – вміст в плазмі крові нітрат/нітритів; в, г) – вміст в плазмі крові S-нітрозотіолів.

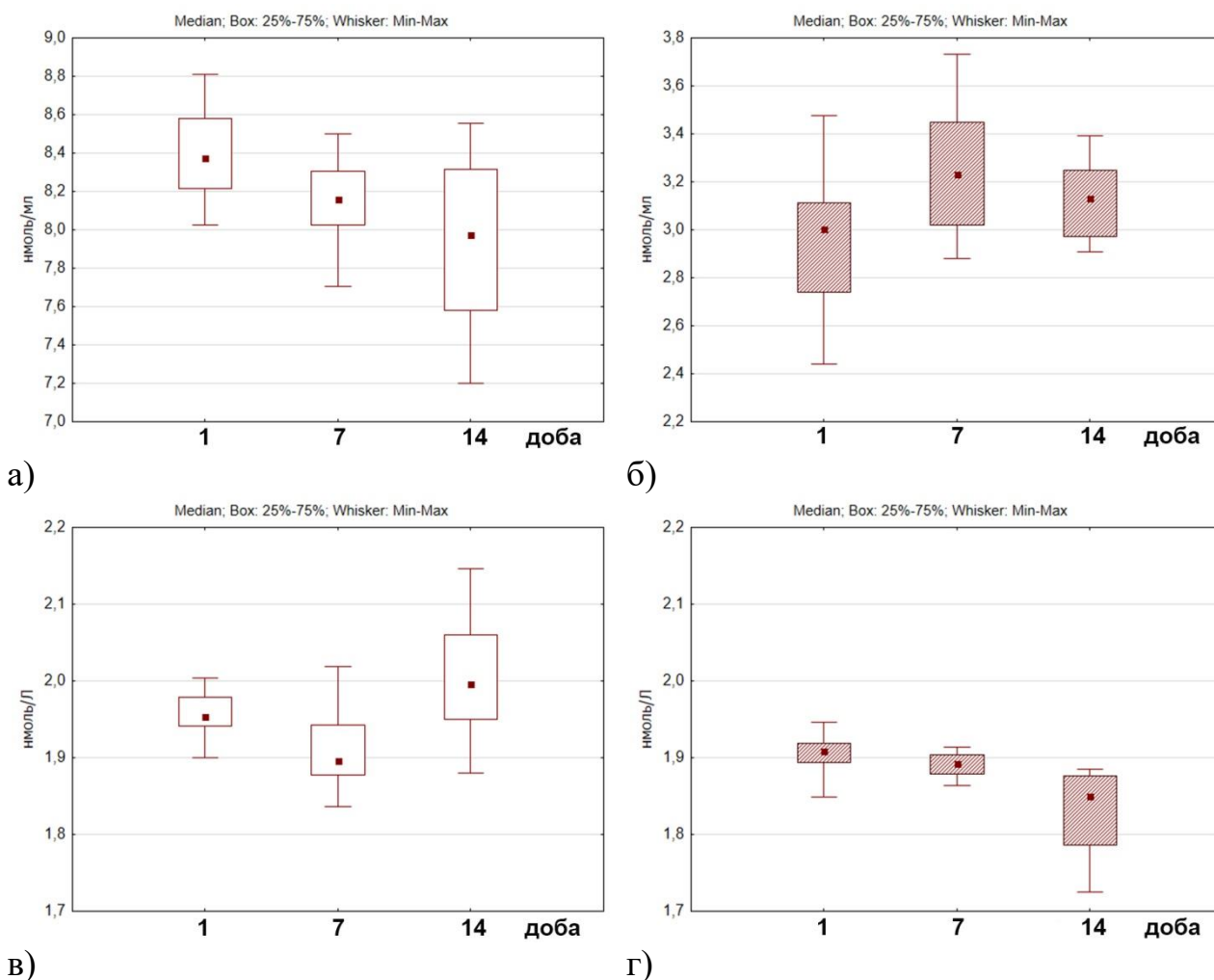


Рисунок 4.5. Зміни біохімічних показників метаболізму ендогенного оксиду азоту в динаміці лікування хворих групи 2: а, в) – периферична кров; б, г) – капілярна кров зони некротичного ураження. Показники: а, б) – вміст в плазмі крові нітрат/нітритів; в, г) – вміст в плазмі крові S-нітрозотіолів.

На 14 добу, в динаміці лікування у хворих групи 1 і групи 3 спостерігали значиме ($p < 0,05$) збільшення вмісту в плазмі крові нітрат/нітритів, яке відбувалося на фоні змін вмісту в плазмі крові S-нітрозотіолів. У хворих групи 1 вміст S-нітрозотіолів зменшувався у порівнянні з 1 днем лікування ($p < 0,05$) і значимо не змінювався порівняно з 7 днем лікування, а в групі 3 він значимо перевищував вміст S-нітрозотіолів, як у порівнянні з 1, так і 7 днем лікування хворих ($p < 0,05$; табл. 4.2; рис. 4.1 а, в; рис. 4.2 а, в). Натомість, у хворих групи 2 на 14 добу в динаміці лікування показник вмісту в плазмі крові нітрат/нітритів значимо не змінювався, в той час як показник вмісту S-нітрозотіолів зменшувався порівняно лише з 1 днем лікування хворих ($p < 0,05$; табл. 4.2; рис. 4.1 а, в; рис. 4.2 а, в).

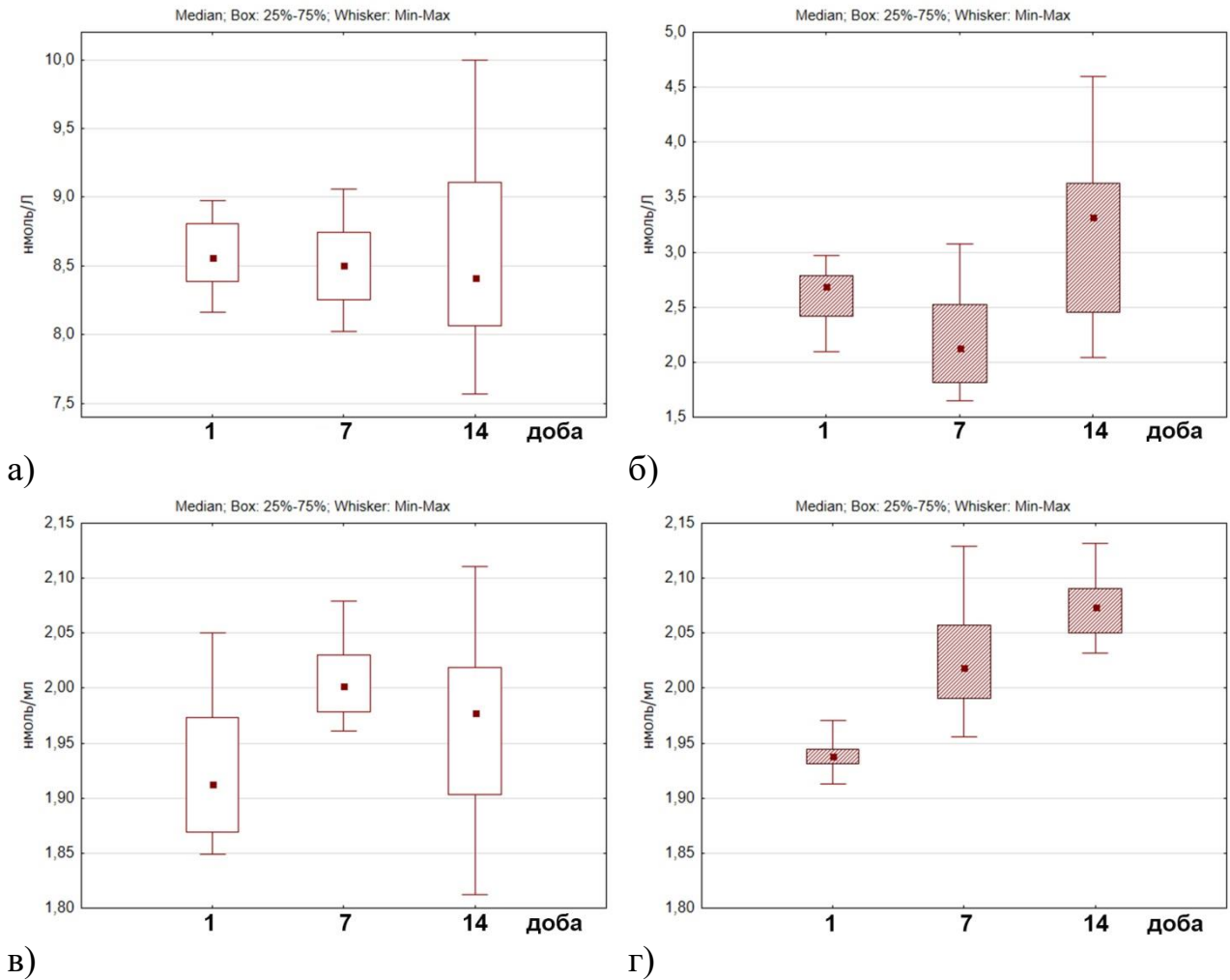


Рисунок 4.6 Зміни біохімічних показників метаболізму ендогенного оксиду азоту в динаміці лікування хворих групи 3: а, в) – периферична кров; б, г) – капілярна кров зони некротичного ураження. Показники: а, б) – вміст в плазмі крові нітрат/нітритів; в, г) – вміст в плазмі крові S-нітрозотіолів.

Таким чином, результати аналізу змін біохімічних показників, визначених в плазмі периферичної крові та в капілярній крові зони некротичного ураження хворих при застосування різних засобів для місцевого лікування гнійних ран м'яких тканин виявили значимі відмінності між групами за станомі метаболізму ендогенного оксиду азоту, який здатний впливати на ПОЛ і функцію ендотелію кровоносних судин. У зв'язку з цим дані аналізу змін біохімічних показників, що характеризують метаболізм ендогенного оксиду азоту набувають важливого значення для оцінки ефектів лікування хворих при застосуванні різних засобів для місцевого лікування гнійних ран м'яких тканин.

4.2 Аналіз змін ендотеліальної дисфункції в плазмі крові та капілярній крові зони некротичного ураження хворих на СДС

Аналіз змін біохімічних показників, що визначають функціональний стан ендотелію кровеносних судин показав, що на 1 добу лікування вміст ET-1 і гомоцистеїну в плазмі периферичній крові хворих групи 1, 2 і 3 не мав значимих відмінностей між групами (табл. 4.1). Разом із цим у динаміці лікування, на 7 добу у хворих групи 1 і групи 3 на відміну від хворих групи 2 спостерігали значиме збільшення показника вмісту в плазмі крові ET-1 та значиме зменшення показника вмісту в плазмі крові гомоцистеїну ($p < 0,05$; табл. 4.1; рис. 4.7 а, в; рис. 4.8 а, в; рис. 4.9 а, в), що може характеризувати відмінності функціонального стану ендотелію кровеносних судин у хворих різних груп.

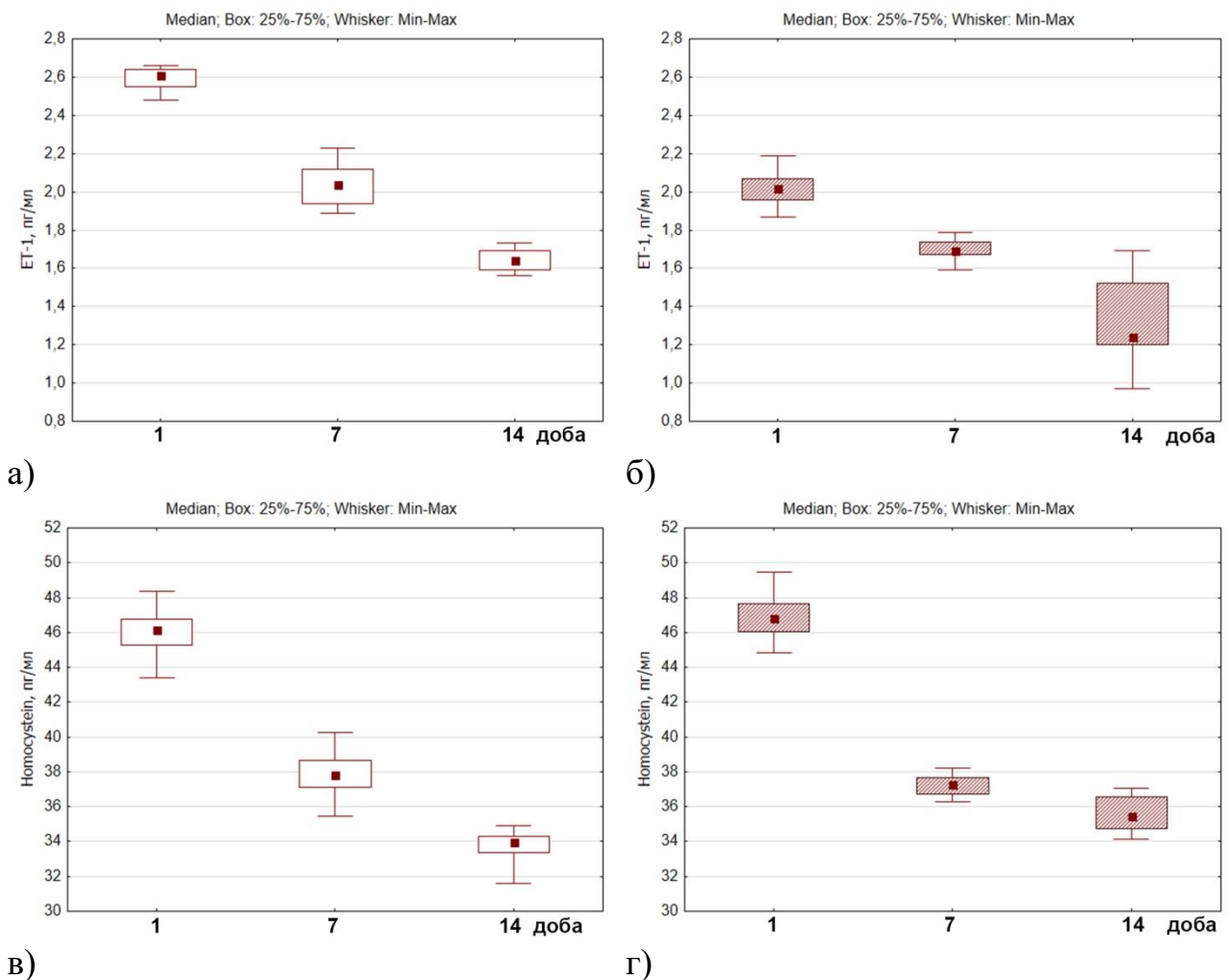


Рисунок 4.7. Зміни біохімічних показників, що характеризують функцію ендотелію кровеносних судин в динаміці лікування хворих групи 1: а, в) – периферична кров; б, г) – капілярна кров зони некротичного ураження. Показники: а, б) – вміст в плазмі ET-1; в, г) – вміст в плазмі крові гомоцистеїну.

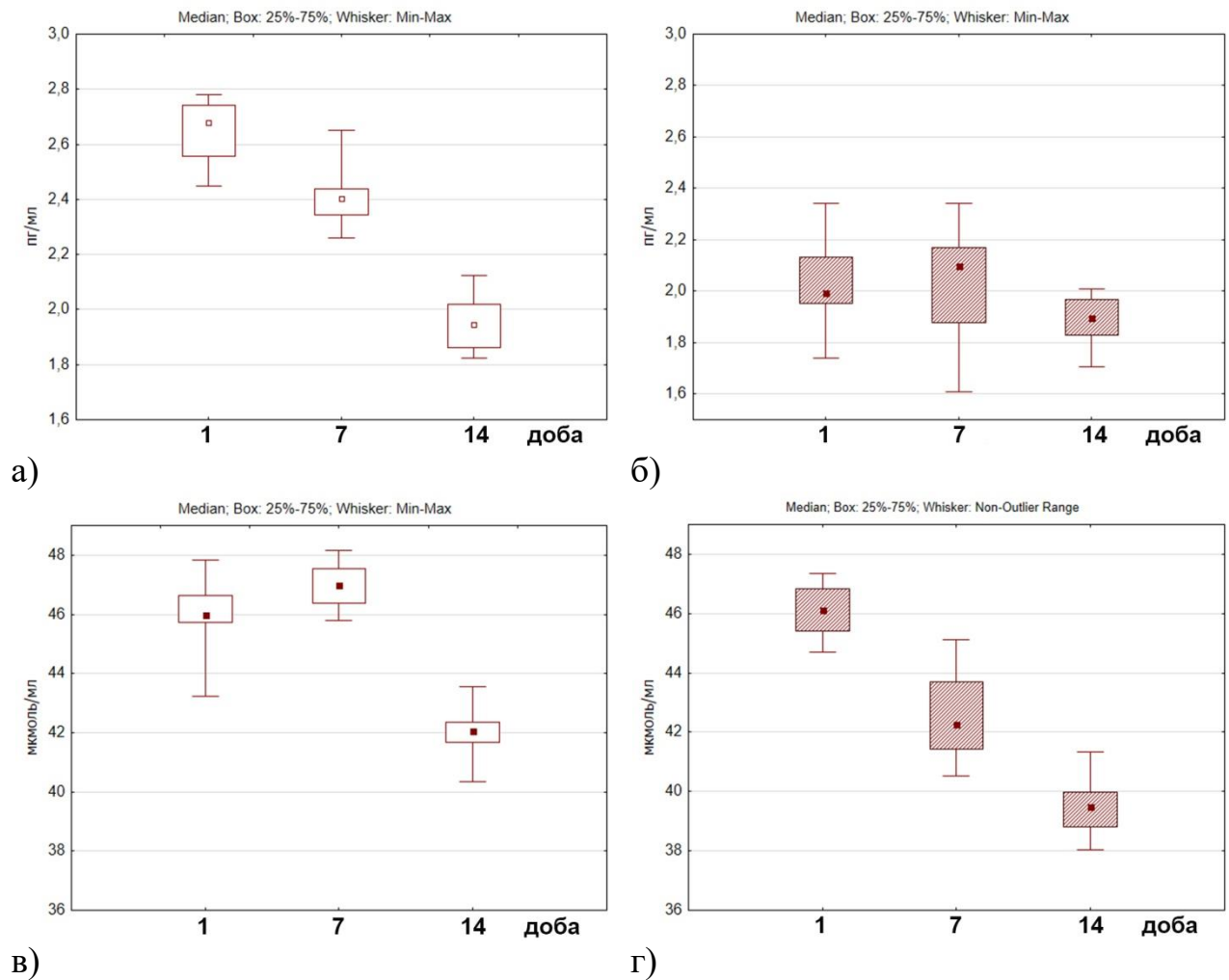


Рисунок 4.8. Зміни біохімічних показників, що характеризують функцію ендотелію кровноносних судин в динаміці лікування хворих групи 2: а, в) – периферична кров; б, г) – капілярна кров зони некротичного ураження. Показники: а, б) – вміст в плазмі ЕТ- 1; в, г) – вміст в плазмі крові гомоцистеїну.

В динаміці лікування, на 14 добу в плазмі периферичної крові хворих групи 1 і групи 2 спостерігалось значиме зменшення показника вмісту ЕТ-1, яке супроводжувалося аналогічним зменшенням у них вмісту в плазмі крові гомоцистеїну ($p < 0,05$; табл. 4.1; рис. 4.7 а, в; рис. 4.8 а, в), що може бути свідченням нормалізації функції судинного ендотелію, яке відбувається на фоні застосування у хворих засобів для місцевого лікування гнійних ран м'яких тканин.

В ході аналізу біохімічних показників, визначених в капілярній крові зони некротичного ураження, що характеризують функціональний стан ендотелію

кровоносних судин безпосередньо в зоні некротичного ураження показав, що на 1 добу лікування хворих групи 1, 2 і 3 значимих змін між групами показників вмісту в плазмі крові ЕТ-1 і гомоцистеїну виявлено не було (табл. 4.2). Натомість в динаміці лікування, на 7 добу, у хворих групи 1 спостерігали значиме зменшення вмісту в плазмі крові ЕТ-1 і гомоцистеїну, а в групі 3 – значиме збільшення вмісту в плазмі крові гомоцистеїну ($p < 0,05$; табл. 4.2; рис. 4.7 а, в; рис. 4.9 а, в), що разом із відсутністю значимих у динаміці лікування змін цих показників у хворих групи 2 свідчило про значні відмінності функціонального стану ендотелію кровоносних судин у хворих різних груп.

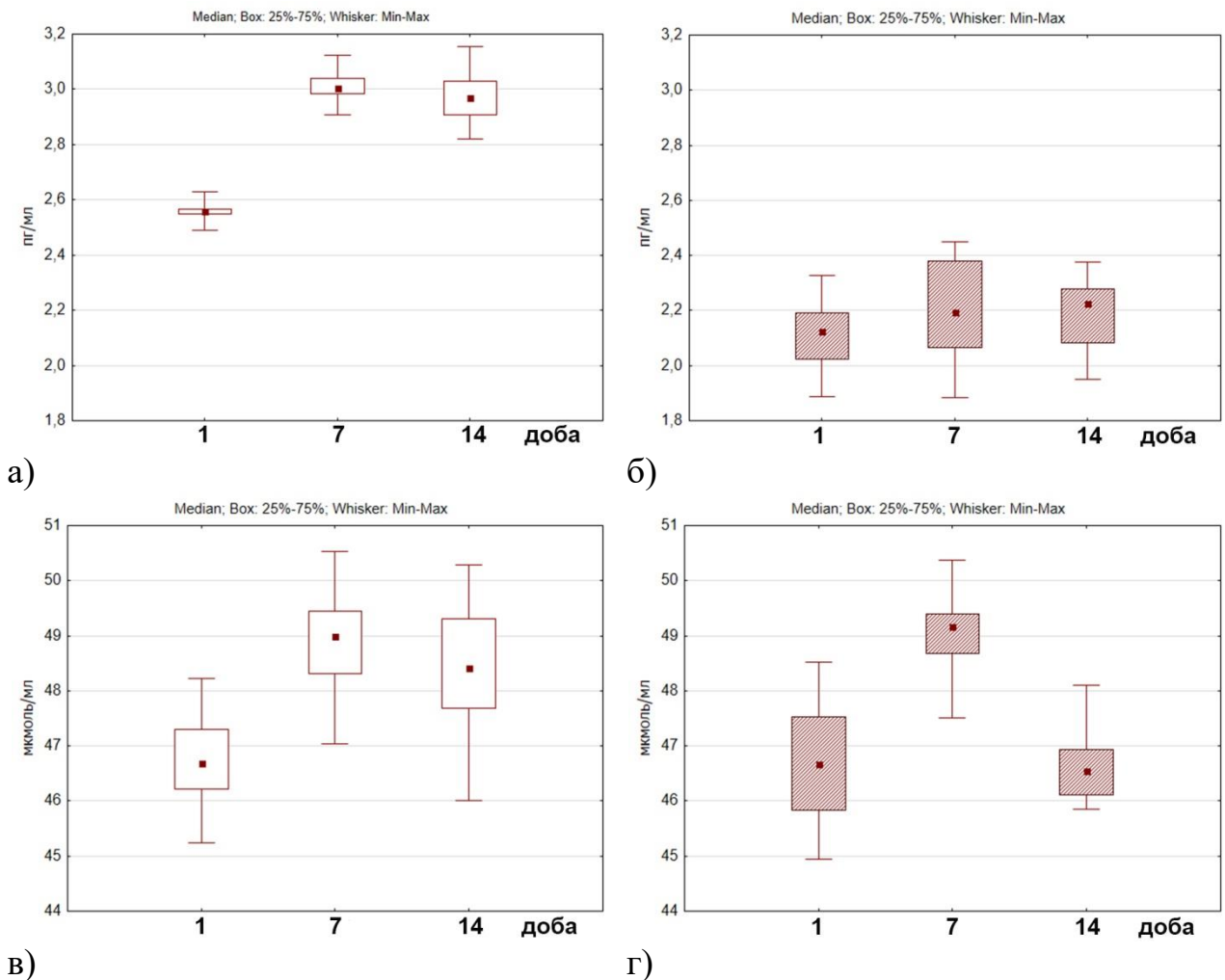


Рисунок 4.9. Зміни біохімічних показників, що характеризують функцію ендотелію кровоносних судин в динаміці лікування хворих групи 3: а, в) – периферична кров; б, г) – капілярна кров зони некротичного ураження. Показники: а, б) – вміст в плазмі ЕТ- 1; в, г) – вміст в плазмі крові гомоцистеїну.

Надалі, в динаміці лікування на 14 добу, в плазмі капілярної крові зони некротичного ураження хворих групи 1 відмічали так само значиме зменшення показників вмісту ET-1 і гомоцистеїну ($p < 0,05$; табл. 4.2; рис. 4.7 б, г). Разом із цим у хворих групи 2 при відсутності значимих у динаміці лікування змін вмісту в плазмі крові ET-1 спостерігалось значиме зменшення вмісту в плазмі крові гомоцистеїну ($p < 0,05$; табл. 4.2; рис. 4.8 б, г).

Таким чином, виявлені зміни біохімічних показників, що на місцевому рівні характеризують стан функціональної активності ендотелію кровоносних судин, зокрема, в зоні некротичного ураження хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин можуть бути пояснені з позицій високої ефективності лікування хворих групи 1 і групи 2, яким для місцевого лікування гнійних ран було призначено аплікаційний сорбент нового покоління Орнідасил. На це вказують значимі зміни вмісту в плазмі крові хворих групи 1 і групи 2 ендотеліну-1 і гомоцистеїну, що зумовлювало значимі відмінності хворих групи 1 і 2 від хворих групи 3.

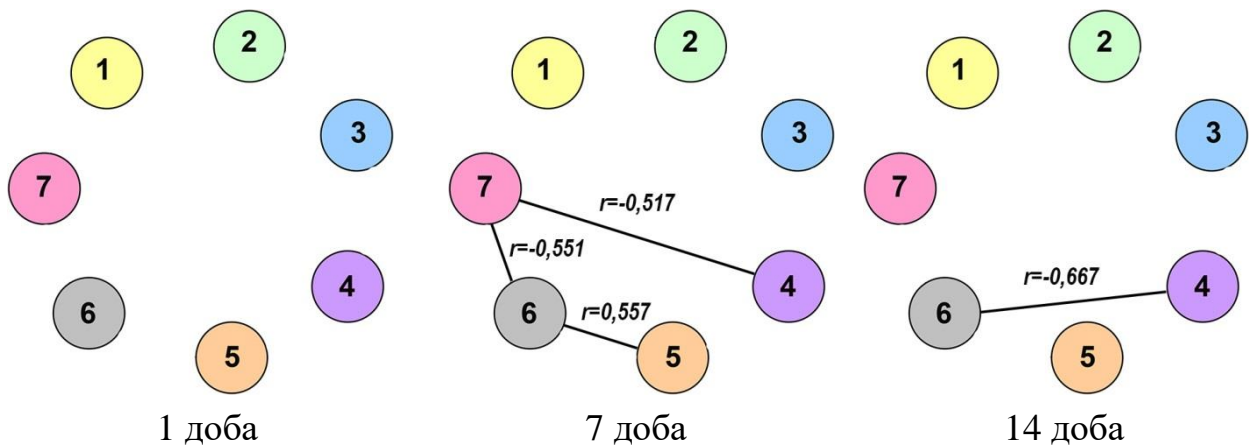
За даними кореляційного та двохфакторного дисперсійного аналізу результати аналізу змін біохімічних показників про- та антиоксидантної системи, метаболізму ендогенного оксиду азоту і дисфункції ендотелію в динаміці лікування хворих, проведених за допомогою методів варіаційної статистики не дозволяють в провести оцінку ефективності застосування різних лікувальних засобів. У зв'язку з цим, для формалізації моделей зв'язків між компонентами або процесами, що відбуваються в цілісній біохімічній системі крові нами було використано метод кореляційного аналізу (метод рангової кореляції Спірмена), а також двохфакторного дисперсійного аналізу (ДДА), який на підставі аналізу лінійних моделей дає можливість оцінити та порівняти ефекти при застосуванні різних лікувальних засобів.

Результати проведеного кореляційного аналізу показали, що зміни біохімічних показників периферичної крові хворих групи 1, 2 і 3 на 1- у добу лікування не мали значимих кореляційних зв'язків, що вказує на функціональну дезінтеграцію цілісної біохімічної системи периферичної крові, стан якої

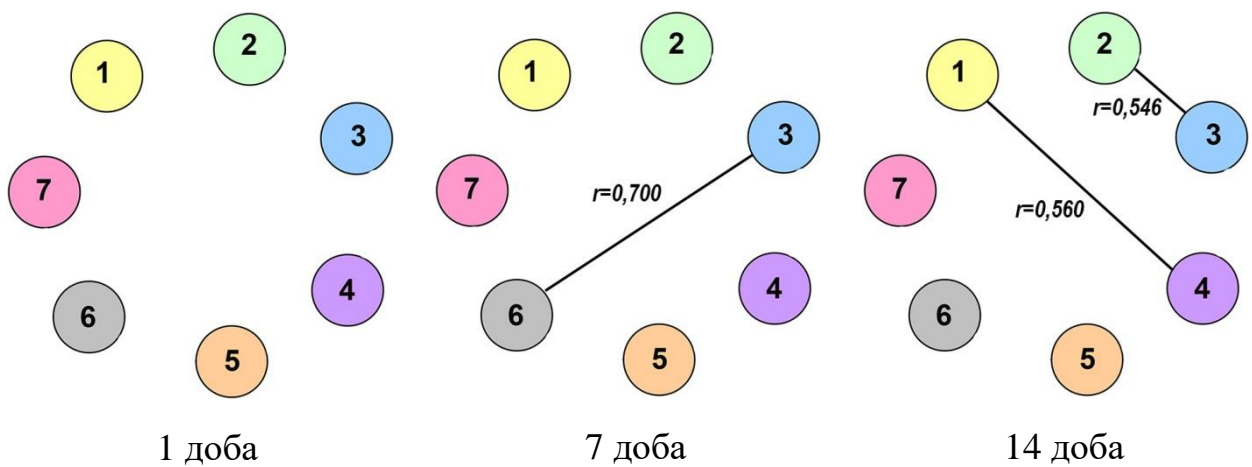
характеризується показниками вмісту в плазмі крові проміжних продуктів ПОЛ, активності в еритроцитах антиоксидантного ферменту СОД, вмісту в плазмі крові нітрат/нітритів і S-нітрозотіолів, а також ET-1 і гомоцистеїну (рис. 4.10 а, б, в).

В динаміці лікування, на 7 добу, у хворих групи 1 і 2 в біохімічній системі периферичної крові відмічали функціональні перебудови, що проявлялися утворенням значимих кореляційних зв'язків: у хворих групи 1 між показниками метаболізму ендогенного оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції (нітрат/нітрити – гомоцистеїн; $r=0,557$; $p<0,05$ і гомоцистеїн – ET-1; $r=-0,551$; $p<0,05$), а також між показниками ендотеліальної дисфункції (ET-1 – S-нітрозотіолів; $r=-0,517$; $p<0,05$; рис. 4.10 а); у хворих групи 2, відповідно, між показниками ПОЛ і дисфункції ендотелію (ДК – гомоцистеїн; $r=0,700$; $p<0,05$; рис. 4.10 б). У хворих групи 3 на 7 добу лікування порівняно з 1 днем значимих функціональних змін у біохімічній системі периферичної крові не відбувалось, що може бути пов'язано зі станом її адаптаційної дезінтеграції (рис. 4.10 в).

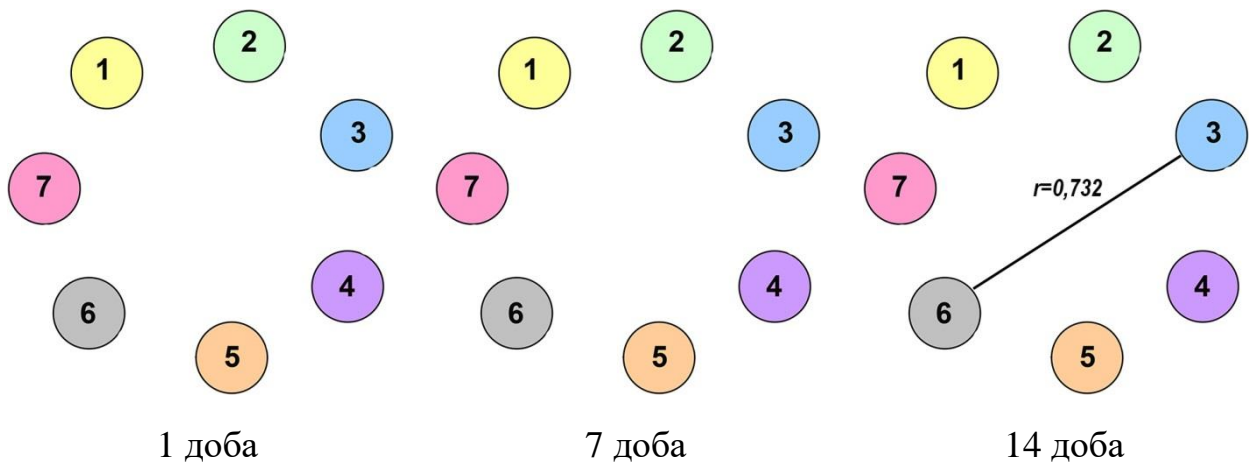
На 14 добу лікування хворих функціональні перебудови в біохімічній системі периферичної крові хворих групи 1 проявлялися формуванням значимого зворотного кореляційного зв'язку між показниками метаболізму ендогенного оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції (S-нітрозотіоли – гомоцистеїн; $r=-0,667$; $p<0,05$; рис. 4.10 а). Натомість, у хворих групи 2 – формуванням відмінного, значимого кореляційного зв'язку між показниками ПОЛ (ДК – ТБК-АП; $r=0,546$; $p<0,05$), а також позитивного кореляційного зв'язку між показниками антиоксидантної системи та метаболізму ендогенного оксиду азоту (СОД – S-нітрозотіоли; $r=0,560$; $p<0,05$; рис. 4.10 а, б). У хворих групи 3 в динаміці лікування, на 14 добу функціональні перебудови в біохімічній системі периферичної крові характеризувалися формуванням значимого кореляційного зв'язку між змінами показника вмісту в плазмі крові проміжних продуктів ПОЛ та дисфункції ендотелію (ДК – гомоцистеїн; $r=0,732$; $p<0,05$; рис. 4.10 в), що свідчить про вплив процесів ПОЛ на розвиток дисфункції ендотелію кровоносних судин.



а)



б)



в)

Рисунок 4.10. Кореляційні зв'язки між змінами біохімічних показників периферичної крові хворих групи 1(а), групи 2 (б) і групи 3: 1) – активність СОД в еритроцитах; 2) – вміст ТБК- АП в плазмі; 3) – вміст ДК в плазмі; 4) – вміст S-нітрозотіолів в плазмі; 5) – вміст нітрат/нітритів в плазмі; 6) – вміст гомо цистеїну в плазмі; 7) – вміст ET-1 в плазмі.

Аналіз функціонального стану біохімічної системи капілярної крові зони некротичного ураження показав, що у хворих групи 1 на 1 добу лікування відбувається формування значимих кореляційних зв'язків між змінами показників, що характеризують антиоксидантний стан організму, метаболізм ендogenous оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції (СОД – нітрат/нітрити; $r=0,66$; $p<0,05$ та відповідно нітрат/нітрити – гомоцистеїн; $r=0,546$; $p<0,05$; рис. 4.11 а). Разом із цим у хворих групи 3 значимий відмінний кореляційний зв'язок формувався між показниками ПОЛ і антиоксидантної системи (ДК – СОД; $r=-0,532$; рис. 4.11 в). За таких умов у хворих групи 2 функціональний стан біохімічної системи капілярної крові зони некротичного ураження характеризувався, як стан адаптаційної функціональної дезінтеграції системи, що проявлялося відсутністю в ній будь-яких значимих кореляційних зв'язків між її окремими елементами (рис. 4.11 б).

В динаміці лікування, на 7 добу, у хворих групи 1 на відміну від хворих групи 2 і 3 значимих кореляційних зв'язків між елементами біохімічної системи капілярної крові зони некротичного ураження виявлено не було, що може бути обумовлено станом її адаптаційної дезінтеграції. Натомість у хворих групи 2 і 3 функціональні перебудови в цій системі проявлялися утворенням значимих кореляційних зв'язків між показниками, що характеризують стан про- та антиоксидантних процесів, метаболізму ендogenous оксиду азоту, а також розвитку дисфункції ендотелію. При цьому, у хворих групи 2 зміни біохімічного показника вмісту в плазмі крові ДК корелювали з показником активності в еритроцитах крові антиоксидантного ферменту СОД ($r=0,517$; $p<0,05$), а зміни показника вмісту в плазмі крові ТБК-АП – з вмістом у ній гомоцистеїну ($r=0,568$; $p<0,05$; рис. 4.11 б), що вказує на тісну функціональну залежність про- та антиоксидантної системи організму з розвитком дисфункції ендотелію кровоносних судин.

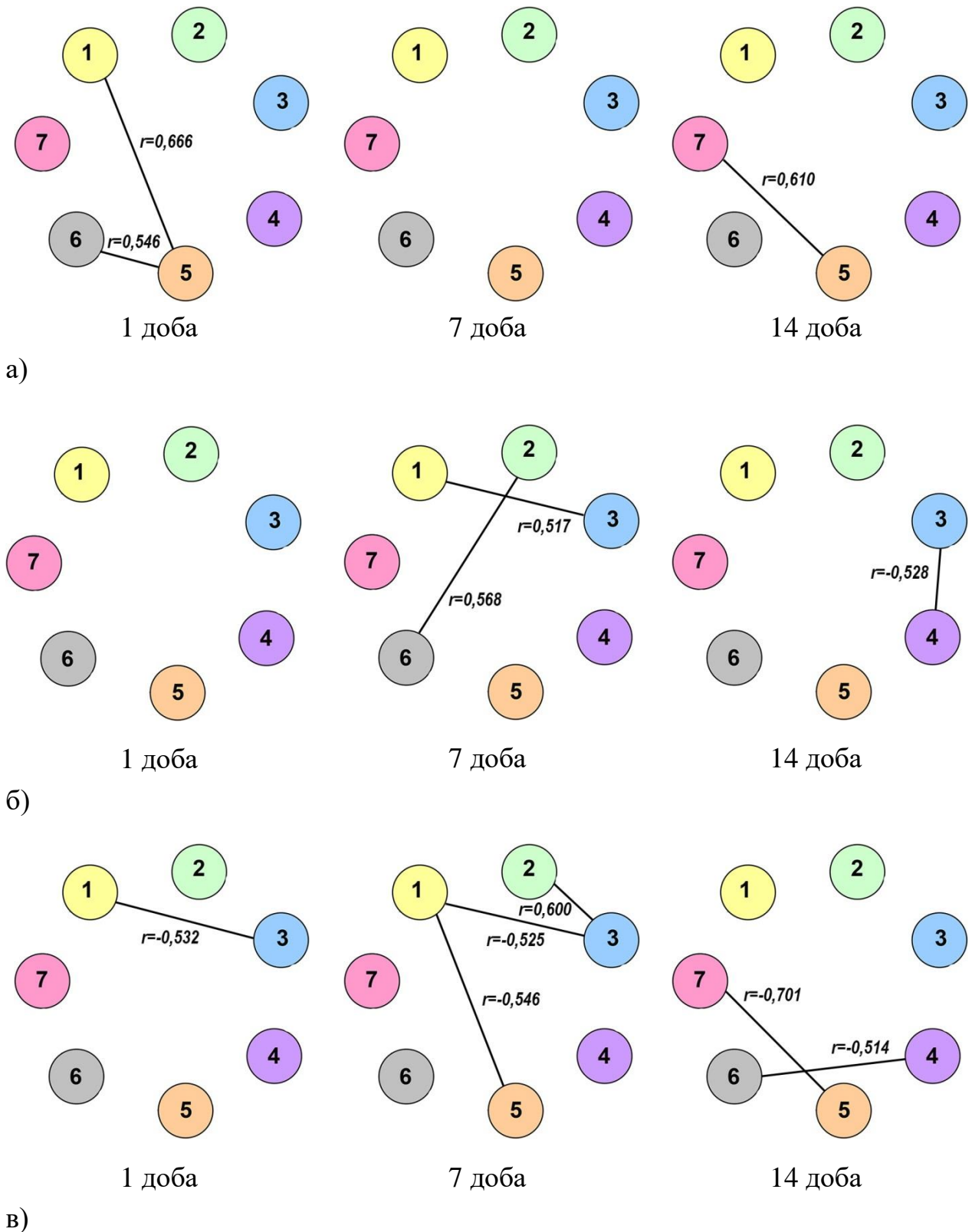


Рисунок 4.11. Кореляційні зв'язки між змінами біохімічних показників капілярної крові зони некротичного ураження у хворих: а) – групи 1; б) – групи 2; в) – групи 3. Показники: 1) – активність СОД в еритроцитах; 2 – вміст ТБК- АП в плазмі; 3) – вміст ДК в плазмі; 4) – вміст S-нітрозотіолів в плазмі; 5) – вміст нітрат/нітритів в плазмі; 6) – вміст гомоцистеїну в плазмі; 7) – вміст ЕТ-1 в плазмі.

Разом із цим, стан біохімічної системи капілярної крові хворих групи 3 характеризувався формуванням значимих кореляційних зв'язків між показниками, що визначають зміни про- та антиоксидантної системи організму (ДК – ТБК-АП; $r=0,600$; $p<0,05$ і відповідно ДК–СОД; $r=-0,525$; $p<0,05$), а також антиоксидантної системою та метаболізму ендogenous оксиду азоту (СОД – нітрат/нітрити; $r=-0,546$; $p<0,05$; рис. 4.11 в), що є свідченням значимого впливу ендogenous оксиду азоту на процеси ПОЛ.

На 14 добу лікування хворих функціональні перебудови в біохімічній системі капілярної крові зони некротичного ураження проявлялись у хворих групи 1 формуванням кореляційних зв'язків між змінами біохімічних показників, що характеризують функціональний стан ендотелію, зокрема, вазоконстрикторний ефект (нітрат/нітрити – ET-1; $r=0,610$; $p<0,05$; рис. 4.11 а), а у хворих групи 2 – біохімічних показників ПОЛ і метаболізму ендogenous оксиду азоту (нітрат/нітрити – S-нітрозотіоли; $r=-0,528$; $p<0,05$; рис. 4.11 б), що кореспондується з даними про вплив клітинних продуктів нітрозолування SH-груп вільних тіолів на процеси ПОЛ.

У хворих групи 3 на відміну від хворих групи 1 і 2 функціональні перебудови біохімічної системи капілярної крові зони некротичного ураження на 14 добу їх лікування проявлялися формуванням значимих кореляційних зв'язків між змінами біохімічних показників – біомаркерами метаболізму оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції (гомоцистеїн – S-нітрозотіоли; $r=-0,514$; $p<0,05$ і нітрат/нітрити – ET-1; $r=-0,701$; $p<0,05$; рис. 4.11 в).

Результати аналізу лінійних моделей двохфакторного дисперсійного аналізу (ДДА), проведеного з метою оцінки ефектів лікування хворих групи 1, групи 2 і групи 3 за змінами біохімічних показників, що характеризують стан про- та антиоксидантної системи організму наведено на рисунку (рис. 4.12). Як видно з рисунку (рис. 4.12 а, в, г) за змінами біохімічних показників вмісту в плазмі периферичної крові ДК і ТБК-АП, а також активності в еритроцитах антиоксидантного ферменту СОД ефект лікувальної дії засобів для місцевого застосування у хворих групи 1 і 2 значимо відрізняється від ефекту у хворих

групи 3, що може бути пояснено з місцевим застосуванням у хворих групи 1 і групи 2 аплікаційного сорбенту нового покоління Орнідасил, а у хворих групи 3 – 10% розчину NaCl і мазі Левомеколь. На це вказують показники лінійної моделі ДДА, зокрема, висока міра та потужність значимого ($p < 0,00001$) впливу фактору «Група» (засіб для місцевого застосування) на зміни показників вмісту ДК і ТБК-АП в плазмі периферичної крові ($\eta = 0,920$; $P = 100,0\%$ і $\eta = 0,578$; $P = 100,0\%$ відповідно; табл. 4.3), а також активності антиоксидантного ферменту СОД в еритроцитах периферичної крові ($\eta = 0,890$; $P = 100,0\%$; табл. 4.3).

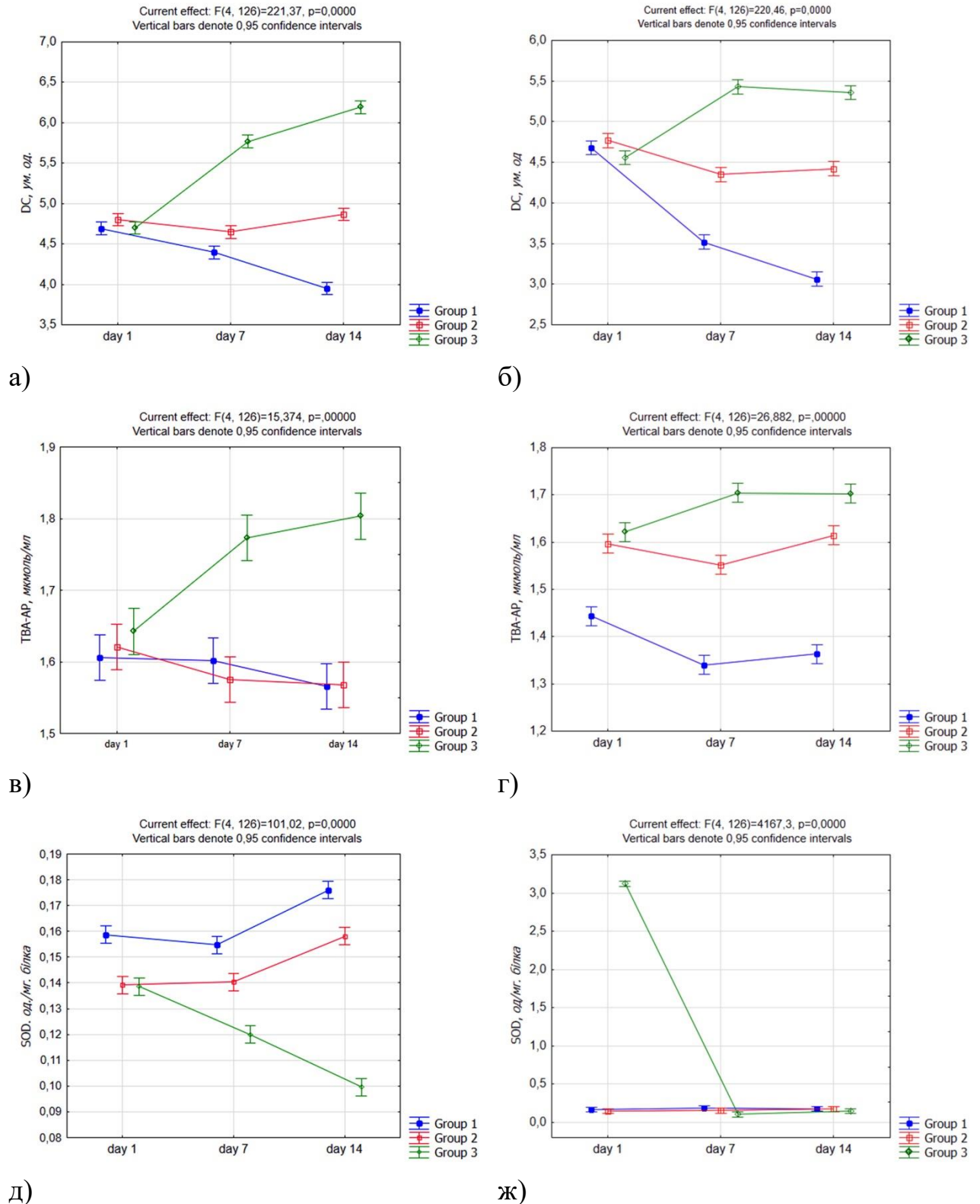


Рисунок 4.12. Лінійні моделі ДДА змін біохімічних показників вмісту в плазмі крові ДК (а, б) і ТБК-АП (в, г), а також активності СОД в еритроцитах крові (д, ж) в динаміці лікування хворих. а, в, д) – периферична кров; б, г, ж) – капілярна кров зони некротичного ураження.

Таблиця 4.3

Показники лінійної моделі ДДА змін біохімічних показників ПОЛ
периферичної крові хворих в динаміці лікування

Ефект	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>eta</i>	<i>P, %</i>
Дієнові кон'югати							
Вільний член	3228,203	1	3228,203	138923,9	<0,00001	0,999	100,00
«Група»	33,723	2	16,861	725,6	<0,00001	0,920	100,00
«Доба»	1,833	2	0,917	39,4	<0,00001	0,385	100,00
«Група+Доба»	20,576	4	5,144	221,4	<0,00001	0,875	100,00
Похибка	2,928	126	0,023				
ТБК- активні продукти							
Вільний член	362,851	1	362,8512	92752,98	<0,00001	0,998	100,00
«Група»	0,676	2	0,3383	86,48	<0,00001	0,578	100,00
«Доба»	0,018	2	0,0092	2,35	0,09971	0,036	46,79
«Група+Доба»	0,241	4	0,0601	15,37	<0,00001	0,328	100,00
Похибка	0,493	126	0,0039				
Активність СОД							
Вільний член	2,752	1	2,752	64355,31	<0,00001	0,998	100,00
«Група»	0,043	2	0,021	510,69	<0,00001	0,890	100,00
«Доба»	0,001	2	0,001	15,86	<0,00001	0,201	99,94
«Група+Доба»	0,017	4	0,004	101,02	<0,00001	0,762	100,00
Похибка	0,005	126	0,001				

Примітки: 1) *SS* – загальна сума квадратів; 2) *df* – ступінь свободи; 3) *MS* – середній квадрат ефекту; 4) *F* – внутрішньогрупова дисперсія; 5) *p* – статистична значимість при $\alpha=0,05$; 6) *eta* – частковий ета-квадрат (розмір ефекту); 7) *P* – потужність впливу фактору.

Разом із цим було встановлено, що фактор, який визначає тривалість застосування лікувального засобу («Доба») характеризується малим, але потужним ($p<0,00001$) впливом на зміни показників вмісту ДК і ТБК-АП в плазмі периферичної крові (*eta* – 0,385; *P* – 100,0% і *eta* – 0,036; *P* – 100,0% відповідно; табл. 4.3), а також активності антиоксидантного ферменту СОД в еритроцитах (*eta* – 0,201; *P* – 100,0%; табл. 4.3).

Слід зазначити, що результати аналізу лінійних моделей ДДА доводять, що саме засіб для місцевого застосування у хворих на гнійно-запальні захворювання м'яких тканин значимо впливає на ефект їх лікування. Це доводять показники лінійної моделі ДДА ефекту поєднаного впливу факторів «Група» і «Доба». Зокрема, встановлено високу міру та потужність значимого ($p < 0,00001$) поєднаного впливу цих факторів на зміни показників вмісту ДК і ТБК-АП в плазмі периферичної крові ($\eta = 0,875$; $P = 100,0\%$ і $\eta = 0,328$; $P = 100,0\%$ відповідно; табл. 4.3), а також активності антиоксидантного ферменту СОД в еритроцитах крові ($\eta = 0,762$; $P = 100,0\%$; табл. 4.3).

Аналіз даних лінійних моделей ДДА щодо змін біохімічних показників про- та антиоксидантної системи організму, які були визначені в капілярній крові зони некротичного ураження показав, що в більшій мірі ефект лікування хворих групи 1, 2 і 3 визначали показники вмісту в плазмі крові ДК і ТБК-АП (рис. 4.13 б, г, ж). При цьому показники лінійної моделі ДДА переконливо свідчать, що на ефект лікування хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин значимо впливає використаний лікувальний засіб для місцевого застосування (табл. 4.4). На це вказують: висока міра і потужність значимого ($p < 0,00001$) впливу фактору «Група» на зміни показників вмісту ДК і ТБК-АП в плазмі капілярної крові зони некротичного ураження ($\eta = 0,920$; $P = 100,0\%$ і $\eta = 0,912$; $P = 100,0\%$ відповідно; табл. 4.4); малий, але потужний вплив фактору «Доба» на зміни цих показників ($\eta = 0,385$; $P = 100,0\%$ і $\eta = 0,089$; $P = 88,4\%$ відповідно; табл. 4.4); велика міра і потужний поєднаний вплив факторів «Група» і «Доба» на зміни показників вмісту ДК в плазмі капілярної крові зони некротичного ураження ($\eta = 0,875$; $P = 100,0\%$), а також середня міра і потужний поєднаний вплив цих факторів на зміни показника вмісту ТБК-АП в плазмі крові ($\eta = 0,460$; $P = 100,0\%$; табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Показники лінійної моделі ДДА змін біохімічних показників ПОЛ капілярної крові зони некротичного ураження в динаміці лікування хворих

Ефект	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>eta</i>	<i>P, %</i>
Дієнові кон'югати							
Вільний член	2686,508	1	2686,508	91456,86	0,000001	0,999	100,00
«Група»	41,932	2	20,966	713,75	0,000001	0,920	100,00
«Доба»	3,445	2	1,722	58,63	0,000001	0,385	100,00
«Група+Доба»	25,903	4	6,476	220,46	0,000001	0,875	100,00
Похибка	3,701	126	0,029				
ТБК- активні продукти							
Вільний член	323,775	1	323,775	207743,1	0,000001	0,999	100,00
«Група»	2,046	2	1,023	656,3	0,000001	0,912	100,00
«Доба»	0,019	2	0,009	6,2	0,00281	0,089	88,37
«Група+Доба»	0,167	4	0,042	26,9	0,000001	0,460	100,00
Похибка	0,196	126	0,002				
Активність СОД							
Вільний член	31,791	1	31,791	8764,772	0,000001	0,985	100,00
«Група»	27,492	2	13,746	3789,799	0,000001	0,983	100,00
«Доба»	29,294	2	14,647	4038,238	0,000001	0,984	100,00
«Група+Доба»	60,461	4	15,115	4167,274	0,000001	0,992	100,00
Похибка	0,457	126	0,003				

Примітки: 1) *SS* – загальна сума квадратів; 2) *df* – ступінь свободи; 3) *MS* – середній квадрат ефекту; 4) *F* – внутрішньогрупова дисперсія; 5) *p* – статистична значимість при $\alpha=0,05$; 6) *eta* – частковий ета-квадрат (розмір ефекту); 7) *P* – потужність впливу фактору.

При аналізі лінійних моделей ДДА, побудованих за даними змін біохімічних показників, що характеризують метаболізм ендogenous NO встановлено, що найбільш інформативними з позицій оцінки ефектів використаних у дослідженні засобів для місцевого застосування у хворих на гнійно-запальні захворювання м'яких тканин є вміст нітрат/нітритів в плазмі периферичної крові, а також вміст S-нітрозотіолів в плазмі капілярної крові зони некротичного ураження. Лінійні моделі ДДА, побудовані за даними змін цих показників наведені на рисунку (рис. 4.13).

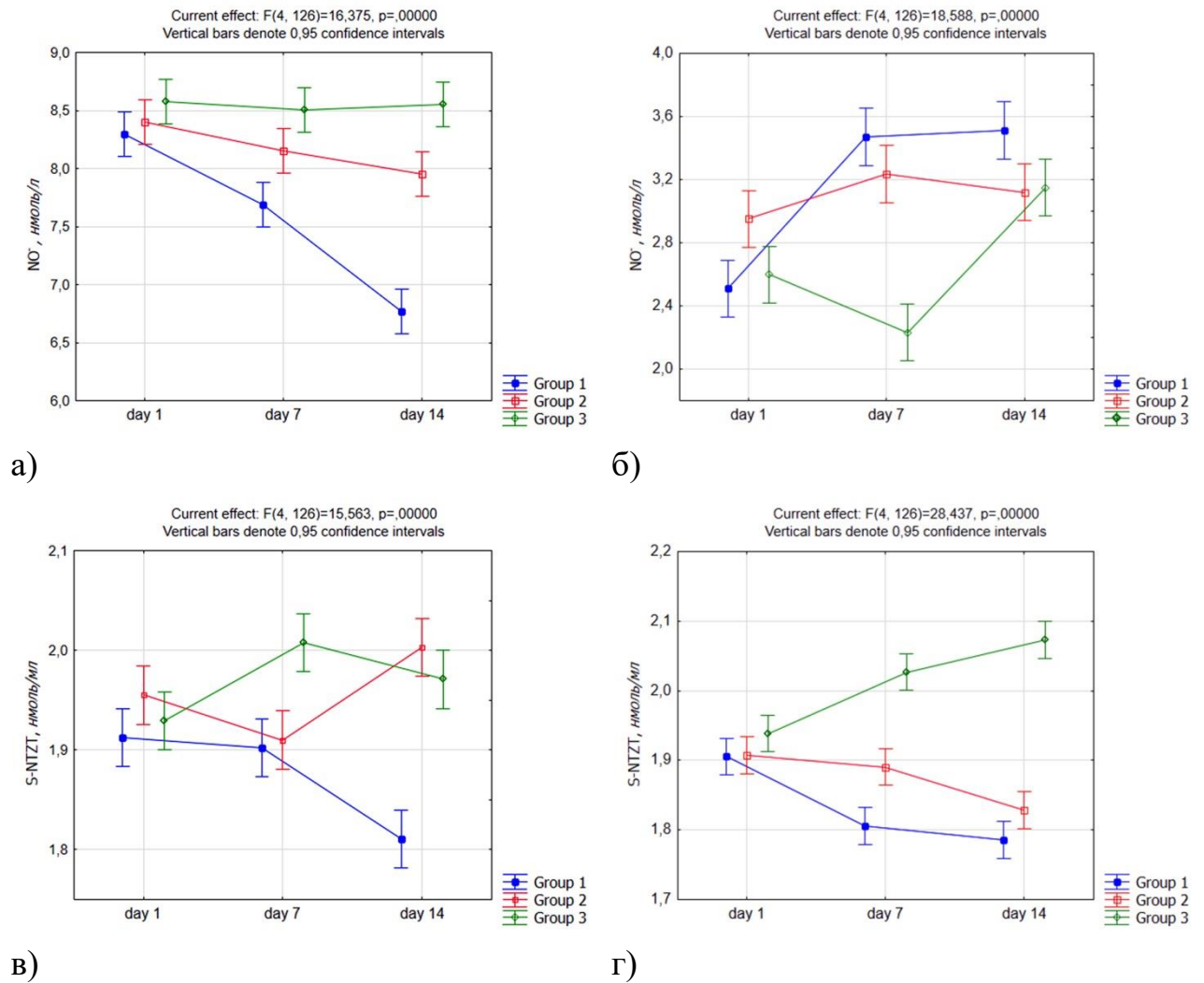


Рисунок 4.13. Лінійні моделі ДДА змін біохімічних показників вмісту в плазмі крові нітрат/нітритів (а, б) і S-нітрозотіолів (в, г) в динаміці лікування хворих: а, в) – периферична кров; б, г) – капілярна кров зони некротичного ураження.

Показники лінійних моделей ДДА, побудованих за даними змін цих показників довели, що значимого впливу на ефект лікування набуває фактор «Група», що умовно характеризує використаний у дослідженні засіб для місцевого застосування у хворих групи 1, 2 і 3 (табл. 4.5). На це вказує середня міра та висока потужність значимого ($p < 0,00001$) впливу фактору «Група» на зміни показника вмісту нітрат/нітритів в плазмі периферичної крові ($\eta^2 = 0,541$; $P = 100,0\%$; табл. 2), а також його висока міра і потужність його впливу на зміни показника вмісту S-нітрозотіолів в плазмі капілярної крові зони некротичного ураження ($\eta^2 = 0,703$; $P = 100,0\%$; табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Показники лінійної моделі ДДА змін біохімічних показників метаболізму
ендогенного оксиду азоту в динаміці лікування хворих

Ефект	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>eta</i>	<i>P, %</i>
Периферична кров							
Нітрат / нітрити							
Вільний член	8855,666	1	8855,666	62776,45	<0,00001	0,997	100,00
«Група»	20,993	2	10,496	74,41	<0,00001	0,541	100,00
«Доба»	9,894	2	4,947	35,07	<0,00001	0,357	12,82
«Група+Доба»	9,240	4	2,310	16,37	<0,00001	0,342	100,00
Похибка	17,774	126	0,141				
S-нітрозотіоли							
Вільний член	504,687	1	504,687	155173,6	<0,00001	0,999	100,00
«Група»	0,2342	2	0,117	36,0	<0,00001	0,363	100,00
«Доба»	0,0032	2	0,002	0,5	0,61597	0,007	12,82
«Група+Доба»	0,2025	4	0,050	15,6	<0,00001	0,330	100,00
Похибка	0,410	126	0,003				
Капілярна кров зони некротичного ураження							
Нітрат / нітрити							
Вільний член	1195,168	1	1195,168	9612,930	<0,00001	0,987	100,00
«Група»	6,799	2	3,400	27,344	<0,00001	0,302	100,00
«Доба»	7,438	2	3,719	29,911	<0,00001	0,322	100,00
«Група+Доба»	9,244	4	2,311	18,588	<0,00001	0,371	100,00
Похибка	15,665	126	0,124				
S-нітрозотіоли							
Вільний член	490,840	1	490,840	183025,0	<0,00001	0,999	100,00
«Група»	0,800	2	0,400	149,1	<0,00001	0,703	100,00
«Доба»	0,010	2	0,005	1,9	0,15083	0,029	39,23
«Група+Доба»	0,305	4	0,076	28,4	<0,00001	0,474	100,00
Похибка	0,338	126	0,003				

Примітки: 1) *SS* – загальна сума квадратів; 2) *df* – ступінь свободи; 3) *MS* – середній квадрат ефекту; 4) *F* – внутрішньогрупова дисперсія; 5) *p* – статистична значимість при $\alpha=0,05$; 6) *eta* – частковий ета-квадрат (розмір ефекту); 7) *P* – потужність впливу фактору.

При цьому вплив фактору, що характеризує тривалість місцевого застосування лікувального засобу («Доба») характеризується середньою мірою і малою потужністю впливу на ці показники ($\eta = 0,357$; $P = 12,8\%$ і відповідно, $\eta = 0,029$; $P = 39,2\%$; табл. 4.5), а ефект поєданого впливу цих факторів – середньою мірою і високою потужністю їх дії на зміни цих показників (вміст нітрат/нітритів в плазмі периферичної крові: $\eta = 0,342$; $P = 100,0\%$ та відповідно вміст S-нітрозотіолів в плазмі капілярної крові зони некротичного ураження: $\eta = 0,474$; $P = 100,0\%$; табл. 4.5).

Результати аналізу побудованих лінійних моделей ДДА, а також їх показників, які дозволяють провести оцінку ефектів лікування хворих за змінами біохімічних показників, що характеризують стан ендотеліальної дисфункції показали, що найбільш інформативними є показники вмісту ET-1 і гомоцистеїну в плазмі периферичної крові, а також показник вмісту гомоцистеїну в плазмі капілярної крові зони некротичного ураження хворих на гнійно-запальні захворювання м'яких тканин. Лінійні моделі і їх показники наведено на рисунку (рис. 4.14), а також в таблиці (табл. 4.6). З даних рисунку (рис. 4.14) і таблиці (табл. 4.6) видно, що за змінами біохімічних показників – біомаркерів дисфункції ендотелію, які були визначені в периферичній крові на ефект лікування хворих значимо впливають всі використані в умовах проведеного дослідження фактори («Група» і «Доба») в тому числі при їх поєднанні. Про це свідчать висока міра і висока потужність впливу не тільки окремо кожного фактора, але й при їх поєднанні (табл. 4.6). Натомість, за цими ж біохімічними показниками, які були визначені в плазмі капілярної крові зони некротичного ураження аналогічний ефект впливу врахованих у дослідженні факторів спостерігався лише для показника вмісту в плазмі крові гомоцистеїну (табл. 4.6).

При аналізі лінійної моделі ДДА, побудованої за даними змін показника вмісту ET-1 в плазмі капілярної крові зони некротичного ураження було встановлено, що ефект ізольованого впливу факторів «Група» і «Доба» на зміни цього показника характеризується відповідно високою і середньою мірою, а також їх високою потужністю ($\eta = 0,686$; $P = 100,0\%$ і відповідно, $\eta = 0,381$; P

– 100,0%; табл. 4.6), а при їх поєднаному впливі – середньою мірою і високою потужністю впливу (табл. 4.6).

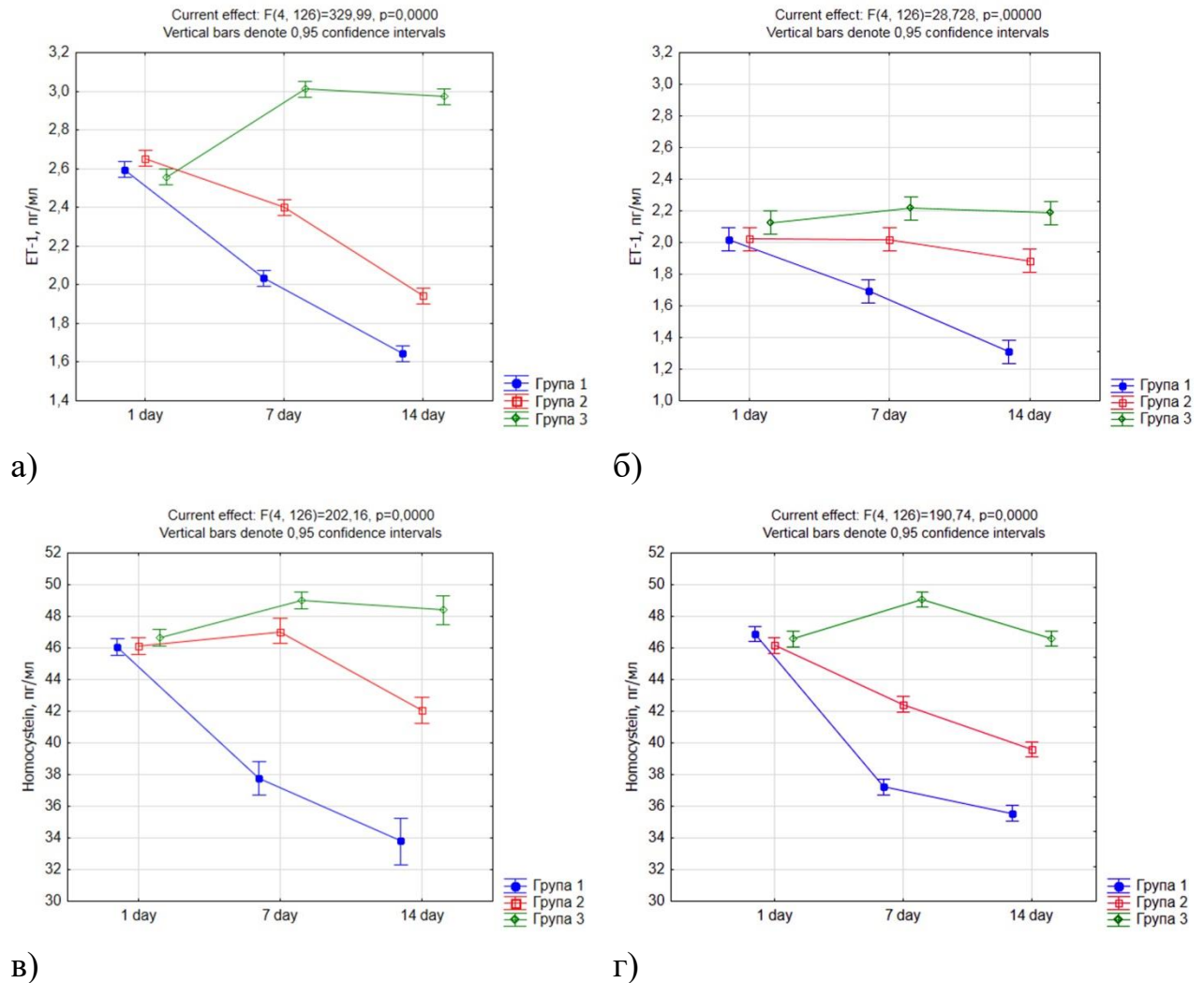


Рисунок 4.14. Лінійні моделі ДДА змін біохімічних показників вмісту в плазмі крові ET-1 (а, б) і гомоцистеїну (в, г) в динаміці лікування хворих: а, в) – периферична кров; б, г) – капілярна кров зони некротичного ураження.

Це є переконливим свідченням того, що саме використаний для лікування хворих засіб для місцевого застосування відіграє вирішальну роль у змінах біохімічних показників ендотеліальної дисфункції, що набуває важливого значення для оцінки ефектів лікувальної дії використаних у дослідженні лікувальних засобів.

Таблиця 4.6

Показники лінійної моделі ДДА змін біохімічних показників ендотеліальної дисфункції в динаміці лікування хворих

Ефект	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>eta</i>	<i>P, %</i>
Периферична кров							
Ендотелін-1							
Вільний член	792,962	1	792,962	122641,3	<0,00001	0,998	100,00
«Група»	13,419	2	6,709	1037,8	<0,00001	0,942	100,00
«Доба»	4,086	2	2,043	316,0	<0,00001	0,833	100,00
«Група+Доба»	8,534	4	2,134	330,0	<0,00001	0,912	100,00
Похибка	0,815	126	0,006				
Гомоцистеїн							
Вільний член	262616,9	1	262616,9	242257,0	<0,00001	0,999	100,00
«Група»	1810,5	2	905,3	835,1	<0,00001	0,929	100,00
«Доба»	548,4	2	274,2	252,9	<0,00001	0,800	100,00
«Група+Доба»	876,6	4	219,2	202,2	<0,00001	0,865	100,00
Похибка	136,6	126	1,1				
Капілярна кров зони некротичного ураження							
Ендотелін-1							
Вільний член	509,323	1	509,323	24493,92	<0,00001	0,994	100,00
«Група»	5,747	2	2,873	138,19	<0,00001	0,686	100,00
«Доба»	1,615	2	0,807	38,83	<0,00001	0,381	100,00
«Група+Доба»	2,389	4	0,597	28,73	<0,00001	0,476	100,00
Похибка	2,620	126	0,021				
Гомоцистеїн							
Вільний член	253572,7	1	253572,7	276979,6	<0,00001	0,999	100,00
«Група»	1297,9	2	649,0	708,9	<0,00001	0,918	100,00
«Доба»	813,7	2	406,8	444,4	<0,00001	0,875	100,00
«Група+Доба»	698,5	4	174,6	190,7	<0,00001	0,858	100,00
Похибка	115,4	126	0,9				

Примітки: 1) *SS* – загальна сума квадратів; 2) *df* – ступінь свободи; 3) *MS* – середній квадрат ефекту; 4) *F* – внутрішньогрупова дисперсія; 5) *p* – статистична значимість при $\alpha=0,05$; 6) *eta* – частковий ета-квадрат (розмір ефекту); 7) *P* – потужність впливу фактору.

Таким чином, в ході проведених досліджень встановлено, що найбільш значимими для оцінки ефектів лікувальної дії засобів для місцевого застосування є біохімічні показники про- та антиоксидантного стану, метаболізму ендogenous оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції, які були визначені в периферичній крові хворих на гнійно-запальні захворювання м'яких тканин. Саме зміни цих біохімічних показників характеризують загальні зміни, які відбуваються в організмі на рівні системи про- та антиоксидантного захисту, метаболізму ендogenous оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції. Разом із цим цій ж самі біохімічні показники, які були досліджені в капілярній крові зони некротичного ураження здатні значно доповнити уявлення про зміни, які відбуваються на місцевому рівні, безпосередньо в зоні некротичного ураження в про- та антиоксидантній системі організму, метаболізму ендogenous оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції.

Слід зазначити, що застосування статистичних методів, а також кореляційного і дисперсійного аналізу дозволили провести оцінку ефективності лікування хворих на гнійно-запальні захворювання м'яких тканин при місцевому застосуванні різних лікувальних засобів. Серед останніх найбільш високу ефективність демонструє місцеве застосування NO-терапії у поєднанні з аплікаційним сорбентом нового покоління Орнідасил. При цьому висока ефективності такого способу лікування хворих на гнійно-запальні захворювання м'яких тканин у порівнянні з іншими способами лікування доведена значимими перебудовами, які відбуваються між складовими елементами в цілісній біохімічній системі периферичної та капілярної крові хворих, а також значимими відмінностями біохімічних показників, що в динаміці лікування хворих за змінами біохімічних показників характеризують зміни про- та антиоксидантної системи, метаболізму ендogenous оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції.

4.3 Аналіз змін показників неспецифічної імунної відповіді в плазмі крові та капілярній крові зони некротичного ураження хворих на СДС

Поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити (НЛ; гранулоцити) і моноцити (М) крові відіграють важливу роль у забезпеченні неспецифічної імунної відповіді. Вони приймають участь в процесах нейтралізації чужорідних антигенів шляхом поглинання мікроорганізмів та їх знешкодження за кисень-незалежним і кисень-залежним механізмами, а також за рахунок антибактеріальної ферментної системи, локалізованої секреторних гранулах клітин. Оцінку рівня кисень-залежного механізму фагоцитозу та бактерицидної здатності НЛ і М проводили за допомогою НСТ-тесту, який характеризує здатність клітин до відновлення нітросинього тетразолію (НСТ), а ферментативного механізму – за активністю в клітинах ферменту мієлопероксидази (МПО; H_2O_2 -оксиредуктаза, ЕС 1.11.1.7), що так само локалізується в гранулах клітин. Для оцінки метаболічного резерву, інтенсивності фагоцитозу НЛ і М та їх бактерицидної здатності в дослідженні було використано спонтанний та індукований НСТ- тест.

При дослідженні стану неспецифічної резистентності у хворих попередньо вивчали клітинний склад зони некротичного ураження, результати яких представлено в таблиці (табл. 4.7). Як видно з наведеної таблиці (табл. 4.7) на 1 добу лікування в усіх групах хворих в зоні некротичного ураження переважну більшість клітин (90–95%) складали НЛ, серед яких переважали НЛ з ознаками дегенеративних змін (85–91%). Мононуклеарні клітини (лімфоцити, моноцити) в загальній популяції складали в середньому від 3% до 6% усіх клітин.

В динаміці лікування хворих кількість НЛ, в тому числі з ознаками дегенеративних змін, як правило, зменшувалася, а кількість лімфоцитів і моноцитів збільшувалася. При цьому у хворих групи 1 і 2 в динаміці лікування, на 7 добу спостерігали значиме ($<0,05$) у порівнянні з 1 днем лікування

Таблиця 4.7

Показники клітинного складу в зоні некротичного ураження хворих різних груп у динаміці їх лікування

Група	1-а доба			7-а доба			P ¹⁻⁷	14-а доба			P ¹⁻¹⁴	P ⁷⁻¹⁴
	min-max	Me	Q ₁₋₃ (25%-75%)	min-max	Me	Q ₁₋₃ (25%-75%)		min-max	Me	Q ₁₋₃ (25%-75%)		
Нейтрофільні лейкоцити, %												
Група 1	92,93-96,68	95,01	94,07-95,52	82,12-87,61	84,77	83,09-85,51	<0,05	73,28-80,90	78,86	76,07-79,95	<0,05	<0,05
Група 2	90,01-92,76	91,626*	90,69-92,33	71,12-80,84	78,96*	78,51-79,88	<0,05	73,65-82,17	79,61	77,66-80,77	<0,05	>0,05
Група 3	89,39-93,06	91,55 [#]	90,47-91,89	88,06-91,34	89,31 [†]	88,36-90,24	>0,05	80,36-93,29	87,23 ^{#†}	83,95-90,23	<0,05	>0,05
Нейтрофільні лейкоцити дегенеративні, %												
Група 1	85,73-89,99	88,37	87,01-89,61	73,15-76,32	74,21	73,71-74,57	<0,05	46,46-58,87	51,73	49,05-54,93	<0,05	<0,05
Група 2	86,37-90,65	88,87	87,70-89,79	68,48-71,66	69,81*	69,38-70,61	<0,05	60,80-71,90	67,13	63,95-67,71	<0,05	>0,05
Група 3	87,97-91,75	89,49	88,72-89,86	83,20-85,84	84,21 ^{#†}	83,89-85,14	>0,05	76,33-84,06	81,62 ^{#†}	80,05-83,37	<0,05	>0,05
Моноцити (макрофаги), %												
Група 1	1,53-3,09	1,96	1,63-2,43	1,71-4,35	3,16	2,25-3,96	<0,05	5,23-6,93	6,07	5,50-6,21	<0,05	<0,05
Група 2	1,04-2,84	1,83*	1,41-2,00	1,85-4,99	3,12	2,56-3,84	<0,05	2,30-4,10	3,11*	2,88-3,43	<0,05	>0,05
Група 3	1,46-2,46	2,04 ^{*#}	1,81-2,20	1,64-2,68	1,93 ^{#†}	1,70-2,46	>0,05	2,57-3,81	3,03 [#]	2,81-3,18	<0,05	<0,05
Лімфоцити, %												
Група 1	1,81-2,87	2,30	2,01-2,77	7,61-6,80	4,68	3,99-5,92	<0,05	5,42-8,61	7,57	6,63-8,21	<0,05	<0,05
Група 2	1,08-2,73	1,76*	1,63-2,24	3,58-6,72	4,50	3,83-5,07	<0,05	4,34-5,94	5,05*	4,76-5,64	<0,05	>0,05
Група 3	1,34-3,19	2,21 [†]	2,06-2,94	0,91-3,37	2,35 ^{#†}	2,05-3,15	>0,05	2,20-4,26	3,46 ^{#†}	2,96-3,69	>0,05	<0,05

Значимі при $\alpha=0,05$ зміни між групами: * – 1 і 2; # – 1 і 3; † – 2 і 3 та в динаміці на 1 і 7 добу (P¹⁻⁷), 1 і 14 добу (P¹⁻¹⁴), 7 і 14 добу (P⁷⁻¹⁴).

зменшення кількості НЛ і їх дегенеративних форм та збільшення кількості лімфоцитів і моноцитів на відміну від хворих групи 3, у яких зміни відносної кількості цих клітин в зоні некротичного ураження значимо у порівнянні з 1 днем лікування не змінювалися ($p > 0,05$; табл. 4.7). Разом із цим на 14 добу лікування в зоні некротичного ураження в усіх групах хворих спостерігали значиме порівняно з 1 днем лікування ($p < 0,05$) зменшення кількості НЛ і їх дегенеративних форм, а також збільшення кількості моноцитів (табл. 4.7). Натомість показник відносної кількості лімфоцитів в зоні некротичного ураження у хворих групи 1 і 2 значимо ($p < 0,05$) збільшувався порівняно з 1 днем лікування, а у хворих групи 3 значимо не змінювався ($p > 0,05$; табл. 4.7).

Таким чином, за даними цитологічних досліджень клітинного складу зони некротичного ураження було встановлено відмінності між різними групами хворих, які характеризувалися значимими в динаміці лікування хворих групи 1 і 2 змінами показників відносної кількості НЛ і їх дегенеративних форм, а також моноцитів (макрофагів) і лімфоцитів і відсутністю значимих змін цих показників у динаміці лікування хворих групи 3.

Дослідження функціональної активності фагоцитів, зокрема, поліморфноядерних нейтрофільних лейкоцитів і моноцитів за показниками спонтанного та індукованого НСТ-тесту, а також середнім цитохімічним показником активності ферменту МПО в моноцитах, які визначали в периферійній крові та в капілярній крові зони некротичного ураження хворих групи 1, 2 і 3 в динаміці їх лікування дозволили отримати нові дані щодо оцінки ефективності застосування різних лікарських засобів для місцевого застосування. Результати досліджень цих показників, які визначали в периферичній крові хворих наведені в таблиці (табл. 4.8).

Як видно з таблиці (табл. 4.8) функціональна активність гранулоцитів периферичної крові за показниками спонтанного та індукованого НСТ-тесту на 1 добу лікування хворих групи 1, 2 і 3 не виявляла значимих відмінностей ($p > 0,05$). Разом із цим, в динаміці лікування на 7-у добу, в групах хворих 1 і 2 показники спонтанного та індукованого НСТ-тесту НЛ збільшувалися ($p < 0,05$;

Таблиця 4.8

Зміни показників функціональної активності поліморфноядерних нейтрофільних лейкоцитів і моноцитів периферичної крові хворих різних груп у динаміці їх лікування

Група	1-а доба			7-а доба			p 1-7	14-а доба			p 1-14	p 7-14
	min-max	Me	Q ₁₋₃ (25%-75%)	min-max	Me	Q ₁₋₃ (25%-75%)		min-max	Me	Q ₁₋₃ (25%-75%)		
Спонтанний НСТ- тест нейтрофільних лейкоцитів, %												
Група 1	18,62-20,47	19,31	18,95-19,73	23,32-24,59	24,21	23,79-24,39	<0,05	18,18-20,37	19,57	19,30-19,85	>0,05	<0,05
Група 2	18,47-20,05	19,23	18,75-19,67	26,72-28,13	27,15*	26,88-27,46	<0,05	19,08-20,49	19,78	19,29-20,26	>0,05	<0,05
Група 3	19,26-20,70	20,17	19,89-20,53	33,23-35,24	34,28 ^{#†}	33,75-34,75	<0,05	25,42-28,42	26,90 ^{#†}	26,40-27,33	<0,05	<0,05
Індукований НСТ- тест нейтрофільних лейкоцитів, %												
Група 1	3,74-4,21	4,03	3,96-4,11	6,99-7,38	7,15	7,11-7,29	<0,05	9,15-9,53	9,36	9,25-9,42	<0,05	<0,05
Група 2	3,82-4,35	4,13	4,02-4,17	6,60-7,87	7,31	7,18-7,42	<0,05	6,95-7,65	7,33*	7,23-7,42	<0,05	>0,05
Група 3	4,83-5,63	5,15	4,97-5,18	3,55-4,93	4,29 ^{#†}	3,85-4,55	<0,05	4,93-6,11	5,29 ^{#†}	5,17-5,43	>0,05	<0,05
Спонтанний НСТ- тест моноцитів, %												
Група 1	4,42-5,95	5,17	4,96-5,48	5,47-7,11	6,36	6,07-6,69	<0,05	5,57-8,12	6,67	6,17-7,60	<0,05	>0,05
Група 2	4,45-5,90	5,22	4,94-5,30	5,42-7,83	7,03	5,96-7,47	<0,05	5,04-7,63	6,39	5,89-6,57	<0,05	>0,05
Група 3	4,69-6,81	5,75	5,26-6,15	3,56-6,74	5,47 ^{#†}	4,30-5,89	>0,05	4,66-6,71	5,43	5,09-5,71	>0,05	>0,05
Індукований НСТ- тест моноцитів, %												
Група 1	2,14-2,61	2,31	2,18-2,41	3,98-4,39	4,22	4,154,280	<0,05	5,78-6,35	6,01	5,87-6,06	<0,05	<0,05
Група 2	1,73-2,34	2,17	1,97-2,27	4,00-4,52	4,34	4,21-4,39	<0,05	3,71-4,45	4,08	3,89-4,30	<0,05	>0,05
Група 3	2,15-2,58	2,36	2,29-2,39	1,75-2,39	1,99 ^{#†}	1,92-2,19	>0,05	2,03-2,96	2,34	2,11-2,59	>0,05	>0,05
Активність МПО в моноцитах, %												
Група 1	1,24-1,44	1,31	1,26-1,41	1,66-1,79	1,74	1,70-1,76	<0,05	1,66-1,95	1,78	1,72-1,82	<0,05	>0,05
Група 2	1,08-1,46	1,31	1,27-1,38	1,46-1,68	1,57*	1,49-1,59	<0,05	1,61-1,73	1,69	1,66-1,71	<0,05	>0,05
Група 3	1,28-1,45	1,38	1,32-1,39	1,38-1,43	1,40 ^{#†}	1,39-1,41	>0,05	1,32-1,58	1,46 ^{#†}	1,37-1,50	>0,05	>0,05

Значимі при $\alpha=0,05$ зміни між групами: * – 1 і 2; # – 1 і 3; † – 2 і 3 та в динаміці на 1 і 7 добу (P1-7), 1 і-14 добу (P1-14), 7 і 14 добу (P 7-14).

табл. 4.8). При цьому, у хворих групи 3 спостерігали збільшення показника спонтанного НСТ- тесту НЛ ($p < 0,05$) і зменшення показника індукованого НСТ-тесту НЛ ($p < 0,05$; табл. 4.8), що може свідчити про зниження у них метаболічного резерву НЛ, який забезпечує фагоцитарну функцію цих клітин.

Слід зазначити, що на 14 добу в динаміці лікування хворих групи 1 і 2 середні значення показника спонтанного НСТ- тесту гранулоцитів крові значимо не відрізнялися від 1 доби, але знижувалися порівняно з 7 добою ($p < 0,05$; табл. 4.8). Разом із цим, середнє значення показника індукованого НСТ- тесту гранулоцитів у хворих групи 1 збільшувалося порівняно з 1 і 7 днем лікування ($p < 0,05$; табл. 4.8), а у хворих групи 2 – збільшувалося порівняно з 1 днем ($p < 0,05$) і значимо не змінювалося у порівнянні 7 днем лікування ($p > 0,05$; табл. 4.8). Натомість у хворих групи 3 на 14 добу лікування показник спонтанного НСТ- тесту НГ збільшувався у порівнянні з 1- м днем ($p < 0,05$) і зменшувався порівняно із 7 днем лікування ($p < 0,05$; табл. 4.8). При цьому показник індукованого НСТ- тесту НЛ у хворих групи 3 збільшувався порівняно з 1 і 7 днем їх лікування ($p < 0,05$; табл. 4.8), що може бути пояснено з позицій розвитку в клітинах на молекулярному рівні компенсаторно-приспосувальних перебудов, спрямованих на підтримку метаболічного резерву гранулоцитів, достатнього для здійснення клітинами фагоцитарної функції.

Функціональна активність моноцитів периферичної крові хворих за показниками спонтанного та індукованого НСТ- тесту, а також СЦП МПО на 1 добу лікування не виявляла значимих відмінностей між групами ($p > 0,05$). Разом із цим, на 7 добу порівняно з 1 днем лікування у хворих групи 1 і 2 відмічали збільшення середніх значень цих показників ($p < 0,05$; табл. 4.8), що свідчило про збільшення функціональної активності цих клітин. Натомість, зміни цих показників у хворих групи 3 на 7 добу їх лікування не мали значимих відмінностей у порівнянні з 1 днем лікування хворих ($p > 0,05$; табл. 4.8). Такий самий характер змін показників спонтанного та індукованого НСТ- тесту, а також СЦП МПО моноцитів у хворих групи 1, 2 і 3 спостерігали й на 14 добу їх лікування (табл. 4.8). При цьому значимість відмінностей змін цих показників

визначалася, виключно, у порівнянні з 1 днем лікування хворих ($p < 0,05$), що може вказувати на високий рівень реагування моноцитів у перший тиждень лікування хворих.

Результати досліджень функціональної активності фагоцитів (НГ і моноцитів) капілярної крові зони некротичного ураження хворих за показниками спонтанного та індукованого НСТ-тесту, а також СЦП активності МПО в моноцитах в динаміці лікування хворих групи 1, 2 і 3 представлено в таблиці (табл. 4.9).

З даних таблиці (табл. 4.9) видно, що функціональна активність гранулоцитів капілярної крові зони некротичного ураження за показниками спонтанного та індукованого НСТ-тесту на 1 добу лікування хворих групи 1 і групи 2 значимо не відрізнялася ($p > 0,05$; табл. 4.9). Разом із цим у хворих групи 3 було відмічено значиме у порівнянні з хворими групи 1 і 2 зменшення показника спонтанного НСТ-тесту НГ ($p < 0,05$; табл. 4.9). На 7 добу лікування хворих групи 1 і 2 значимо ($p < 0,05$) у порівнянні з 1-м днем зменшувався показник спонтанного НСТ-тесту НГ та значимо збільшувався показник індукованого НСТ-тесту НГ ($p < 0,05$; табл. 4.9). У хворих групи 3 при цьому показник спонтанного НСТ-тесту НГ збільшувався ($p < 0,05$), а показник індукованого НСТ-тесту НГ зменшувався ($p < 0,05$; табл. 4.9).

В динаміці лікування, на 14 добу, у хворих групи 1 і 2 середні значення показника спонтанного НСТ-тесту НГ значимо не змінювалися, порівняно з 7 днем їх лікування ($p < 0,05$; табл. 4.9), а значення показника індукованого НСТ-тесту гранулоцитів збільшувалися ($p < 0,05$; табл. 4.9). У хворих групи 3 при цьому спостерігали значиме зменшення показника спонтанного НСТ-тесту НГ та збільшення показника індукованого НСТ-тесту НГ ($p < 0,05$; табл. 4.9).

Функціональна активність моноцитів капілярної крові зони некротичного ураження на 1 добу лікування у хворих групи характеризувалася значимо вищим ніж у хворих групи 1 і 2 показником спонтанного НСТ-тесту ($p < 0,05$;

Таблиця 4.9

Зміни показників функціональної активності гранулоцитів і моноцитів капілярної крові зони некротичного ураження хворих у динаміці їх лікування

Група	1-а доба			7-а доба			p 1-7	14-а доба			p 1-14	p 7-14
	min-max	Me	Q ₁₋₃ (25%-75%)	min-max	Me	Q ₁₋₃ (25%-75%)		min-max	Me	Q ₁₋₃ (25%-75%)		
Спонтанний НСТ- тест нейтрофільних лейкоцитів, %												
Група 1	21,37-	25,47	23,50-	15,74-20,33	17,73	17,06-19,27	<0,05	15,06-	16,55	15,97-	<0,05	>0,05
Група 2	23,04-	25,52	24,94-	13,83-16,25	15,34	14,48-15,64	<0,05	15,03-	15,38	15,26-	<0,05	>0,05
Група 3	19,26-	20,17 ^{#†}	19,89-	33,23-35,24	34,28 ^{#†}	33,75-34,75	<0,05	25,42-	26,90 ^{#†}	26,40-	<0,05	<0,05
Індукований НСТ- тест нейтрофільних лейкоцитів, %												
Група 1	2,94-6,73	5,28	4,12-6,32	5,59-7,91	6,68	6,06-7,03	<0,05	6,05-8,69	7,82	6,98-8,22	<0,05	<0,05
Група 2	3,33-6,21	5,33	3,92-5,77	4,50-6,25	5,09 [*]	4,77-5,54	<0,05	5,30-6,59	6,03 [*]	5,70-6,14	<0,05	<0,05
Група 3	4,82-5,63	5,14	4,97-5,17	3,54-4,93	4,28 ^{#†}	3,85-4,54	<0,05	4,92-6,11	5,29 ^{#†}	5,16-5,43	>0,05	<0,05
Спонтанний НСТ- тест моноцитів, %												
Група 1	1,69-5,29	3,38	2,74-4,16	4,36-6,60	5,37	5,11-5,83	<0,05	5,46-7,51	6,04	5,77-6,79	<0,05	<0,05
Група 2	1,96-3,88	3,04	2,74-3,20	4,12-6,42	5,27	4,66-5,95	<0,05	5,11-6,79	6,13	5,81-6,35	<0,05	<0,05
Група 3	4,69-6,80	5,75 ^{#†}	5,26-6,15	3,56-6,74	5,46	4,30-5,89	>0,05	4,66-6,70	5,43 [#]	5,09-5,71	>0,05	>0,05
Індукований НСТ- тест моноцитів, %												
Група 1	1,45-3,86	2,68	2,39-2,90	4,58-7,78	6,84	6,49-7,02	<0,05	7,24-9,08	8,06	7,81-8,37	<0,05	<0,05
Група 2	1,45-3,32	2,87	2,04-3,20	3,74-5,14	4,38 [*]	4,16-4,64	<0,05	4,74-6,83	5,62 [*]	5,10-6,43	<0,05	<0,05
Група 3	2,16-2,58	2,36	2,29-2,39	1,75-2,39	1,99 ^{#†}	1,92-2,21	>0,05	2,03-2,96	2,34 ^{#†}	2,12-2,59	>0,05	>0,05
Активність МПО в моноцитах, %												
Група 1	1,30-1,43	1,37	1,33-1,42	1,74-1,81	1,78	1,77-1,790	<0,05	1,63-1,89	1,78	1,75-1,83	<0,05	>0,05
Група 2	1,24-1,49	1,37	1,29-1,45	1,45-1,70	1,59 [*]	1,55-1,613	<0,05	1,39-1,72	1,62 [*]	1,57-1,69	<0,05	>0,05
Група 3	1,28-1,45	1,38	1,32-1,39	1,38-1,43	1,40 ^{#†}	1,40-1,41	>0,05	1,32-1,58	1,46 ^{#†}	1,37-1,50	>0,05	>0,05

Значимі при $\alpha=0,05$ зміни між групами: * – 1 і 2; # – 1 і 3; † – 2 і 3 та в динаміці на 1 і 7 добу (P1-7), 1 і 14 добу (P1-14), 7 і 14 добу (P 7-14).

табл. 4.9), що вказувало на значимі відмінності стану функціональної активності моноцитів капілярної крові зони некротичного ураження у хворих групи 3 порівняно із хворими групи 1 і 2.

На 7 добу лікування у хворих групи 1 і 2 спостерігали значиме у порівнянні з 1 днем ($p < 0,05$) збільшення середніх значень показників спонтанного та індукованого НСТ-тесту моноцитів, які відбувалися на фоні збільшення СЦП активності в цих клітинах ферменту МПО (табл. 4.9). У хворих групи 3 в динаміці лікування значимих зміни цих показників не спостерігали (табл. 4.9).

На 14 добу так в усіх групах хворих спостерігали збільшення показників спонтанного та індукованого НСТ-тесту, а також СЦП МПО моноцитів капілярної крові зони некротичного ураження, які у хворих групи 1 і 2 набували значимих відмінностей у порівнянні з 1 і 7 днем їх лікування ($p < 0,05$; табл. 4.9). Натомість, у хворих групи таких значимих змін виявлено не було. При цьому, рівень цих показників у хворих групи 3 визначав у них значимі відмінності стану функціональної активності моноцитів порівняно з хворими групи 1 і 2 (табл. 4.9), які могли бути пов'язані з особливостями реагування цих клітин на дію використаних для лікування хворих засобів для місцевого застосування.

З метою проведення оцінки змін, які відбуваються в системі фагоцитів у хворих на гнійно-запальні захворювання м'яких тканин при використанні різних засобів для місцевого застосування нами було використано метод рангового кореляційного аналізу Спірмена, що дозволяє встановити та оцінити функціональні зв'язки між різними елементами системи фагоцитів.

Результати проведеного аналізу показали, що в динаміці лікування хворих групи 1 на 1 добу система фагоцитів характеризувалася стійкими та значимими ($p < 0,05$) кореляційними зв'язками між змінами показників загальної кількості НГ і кількості НГ з ознаками їх дегенеративних змін ($r = 0,664$; рис. 4.15 а), а також між показниками СЦП МПО М – сп. НСТ-тест М ($r = 0,511$) і між СЦП МПО М – інд. НСТ М ($r = 0,611$; рис. 4.15 а). Надалі, в динаміці лікування хворих, на 7 добу кількість значимих функціональних зв'язків між елементами системи фагоцитів зменшується, що може вказувати на більш вільний характер її функціонування,

імовірно, внаслідок розвитку в клітинах адаптаційно-приспосувальних перебудов. Останні проявляються встановленням значимих функціональних зв'язків між кількісними змінами в рані НГ і моноцитів (НГ – М; $r=0,561$), а також кількістю моноцитів і їх здатністю при стимуляції (індукції) відновлювати НСТ (М – інд. НСТ М; $r=0,624$; рис. 4.15 а).

Така динаміка змін функціональних зв'язків у системі фагоцитів хворих групи 1 на 14 добу їх лікування призводить до відсутності узгоджених між елементами системи зв'язків, що є свідченням вільного функціонування системи фагоцитів, а відповідно, високої її лабільності, яка забезпечує адекватне реагування фагоцитів на зміни середовища.

У хворих групи 2 на 1 добу їх лікування спостерігали формування значимих ($p<0,05$) функціональних зв'язків між елементами системи фагоцитів, які забезпечують кисеньзалежний механізм фагоцитозу та ферментативного знешкодження поглинутого клітинами матеріалу (сп. НСТ М – інд. НСТ М; $r=-0,557$; інд. НСТ М – МПО М; $r=-0,575$ і сп. НСТ НГ – МПО М; $r=-0,550$; рис. 4.15 б). У динаміці лікування хворих, на 7 добу кількість таких функціональних зв'язків у системі фагоцитів зменшується і характеризується, виключно зв'язками між кількістю фагоцитів (НГ і М) і показником інд. НСТ М (рис. 4.15 б). Натомість, на 14 добу у них відмічено формування лише одного значимого зв'язку між елементами системи фагоцитів, що забезпечують кисеньзалежний механізм фагоцитозу (сп. НСТ НГ – інд. НСТ М; $r=0,654$; рис. 4.16 б).

У хворих групи 3 на відміну від хворих групи 1 і 2 на 1 добу відмічали більш жорстке функціонування системи фагоцитів, що проявлялося формуванням значимих ($p<0,05$) кореляційних зв'язків між елементами системи, які характеризують кількісні зміни фагоцитів в рані (НГ – М; $r=0,557$; НГ д – Л; $r=0,521$; рис. 4.15 в), а також та кисеньзалежний механізм фагоцитозу (НГ д – сп. НСТ НГ; $r=-0,543$; сп. НСТ НГ – інд. НСТ НГ; $r=-0,539$; рис. 4.15 в).

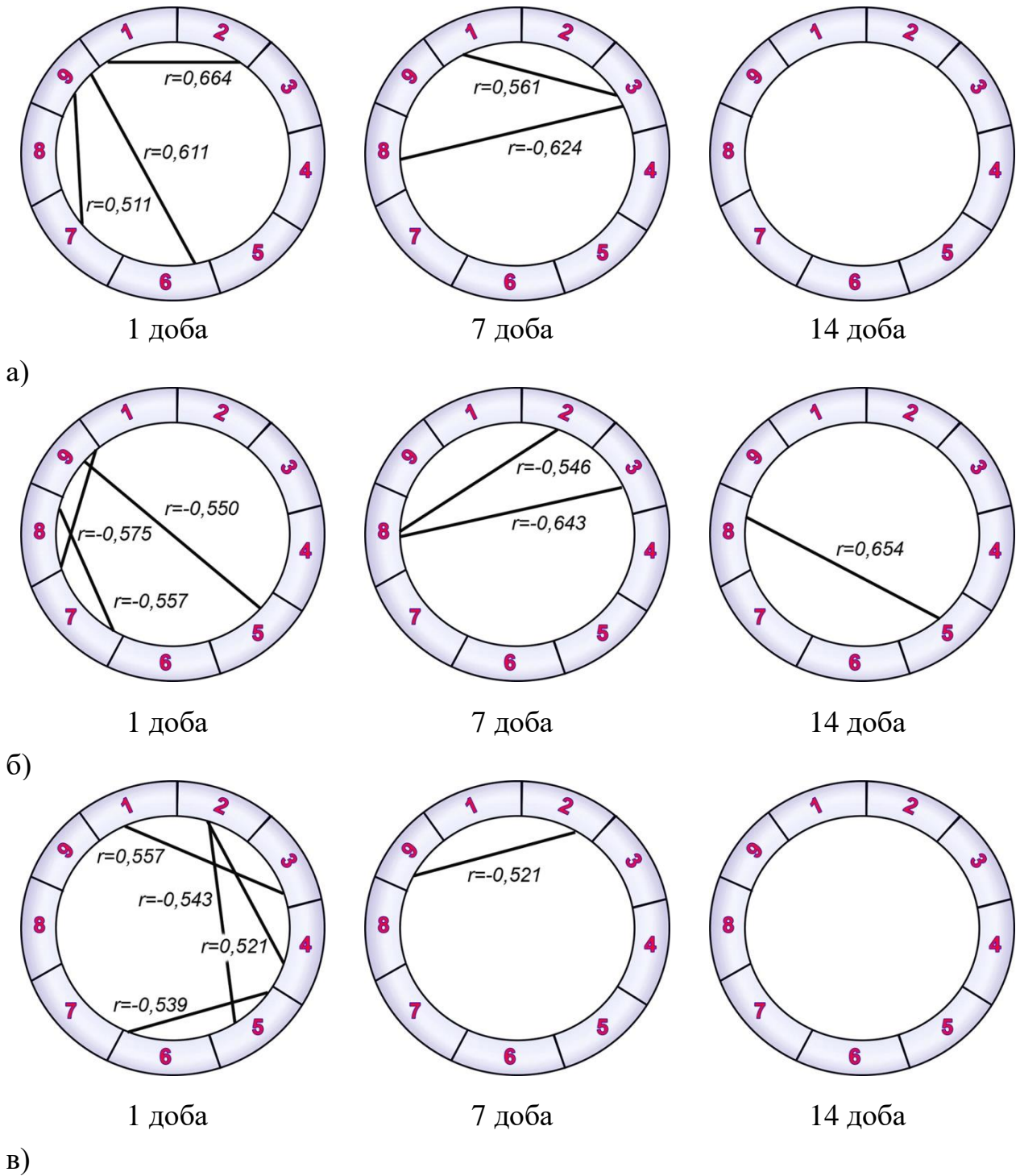


Рисунок 4.15. Кореляційні зв'язки між змінами показників клітинного складу зони некротичного ураження та функціональної активності НГ і моноцитів периферичної крові хворих: а) – групи 1; б) – групи 2; в) – групи 3 в динаміці їх лікування (показники та їх позначення: 1 - НГ; 2 – НГ з дегенеративними змінами; 3 - моноцити; 4 - лімфоцити; 5 – спонтанний НСТ- тест НГ; 6 – індукований НСТ- текст НГ; 7 – спонтанний НСТ- тест моноцитів; 8 – індукований НСТ- тест моноцитів; 9 – СЦП активності МПО в моноцитах; r – коефіцієнт значимої рангової кореляції Спірмена і його значення).

У хворих групи 3 в динаміці їх лікування, на 7 добу, кількість значимих ($p < 0,05$) кореляційних зв'язків зменшилася до мінімуму. Був визначений лише 1 зв'язок між показником кількості НГ з ознаками їх дегенеративних змін і активністю в моноцитах ферменту МПО ($r = -0,521$; рис. 4.15 в). Натомість на 14 добу спостерігали відсутність в системі фагоцитів значимих кореляційних зв'язків між окремими її елементами, що характеризує відносно вільний стан функціонування системи в умовах зміненого середовища (рис. 4.15 в).

Результати аналізу функціональної системи фагоцитів капілярної крові зони некротичного ураження хворих групи 1 показали, що в групі в динаміці їх лікування значимі кореляційні зв'язки між окремими елементами виявлялися лише на 7 добу. При цьому спостерігали лише один значимий функціональний зв'язок, який визначає зворотну залежність між кількістю НГ з ознаками дегенеративних змін і спонтанним НСТ- тестом НГ ($r = -0,564$; рис. 4.16 а). У хворих групи 2 на відміну від хворих групи 1 на всіх термінах спостереження за ефектом лікування (1, 7 і 14 доба) виявляли по одному значимому ($p < 0,05$) функціональному зв'язку між елементами системи фагоцитів, які на 1 добу визначали зворотній зв'язок між кількістю НГ та індукованим НСТ-тестом НГ ($r = -0,539$), на 7 добу – зворотній зв'язок між кількістю НГ з ознаками їх дегенеративних змін і спонтанним НСТ-тестом НГ ($r = -0,643$), а на 14 добу – зворотній зв'язок між кількістю моноцитів та індукованим НСТ-тестом НГ ($r = -0,636$; рис. 4.16 б).

У хворих групи 3 в динаміці лікування, на 1 добу відмічали дві зворотні, значимі ($p < 0,05$) кореляційні зв'язки між показником кількості НГ з ознаками дегенеративних змін і спонтанним НСТ-тестом НГ ($r = -0,543$), а також між спонтанним НСТ- тестом НГ і індукованим НСТ НГ ($r = -0,539$; рис. 4.16 в). На 7 добу такий кореляційний зв'язок був виявлений між показником кількості моноцитів і активністю в них МП ($r = -0,521$; рис. 4.16 в), а на 14 добу – відносно вільне функціонування системи, яке характеризувалося відсутністю будь-яких значимих функціональних зв'язків між будь-якими елементами системи.

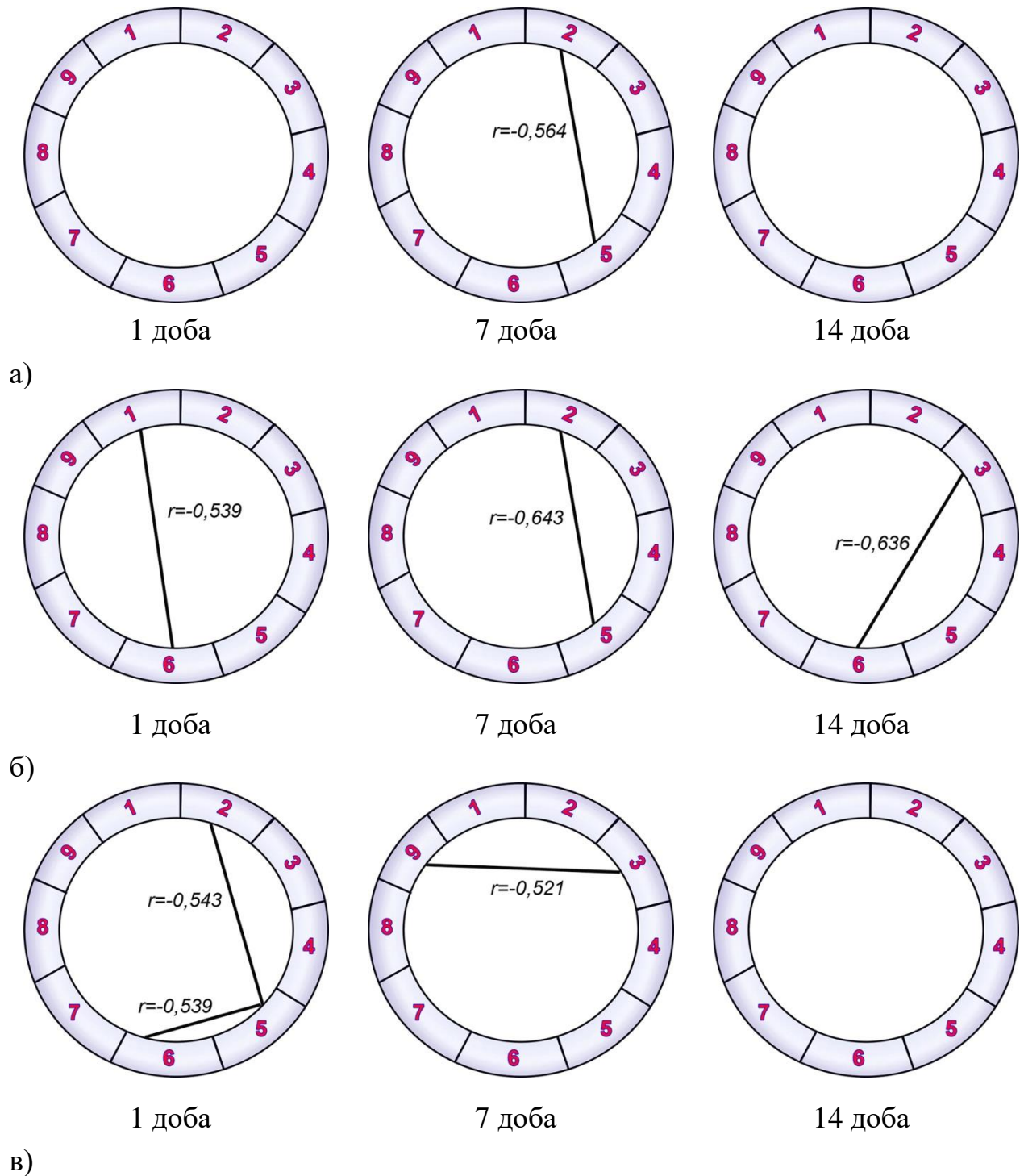


Рисунок 4.16. Кореляційні зв'язки між змінами показників клітинного складу і функціональної активності НГ та моноцитів капілярної крові зони некротичного ураження хворих: а) – групи 1; б) – групи 2; в) – групи 3 в динаміці їх лікування (показники та їх позначення: 1 - НГ; 2 – НГ з дегенеративними змінами; 3 - моноцити; 4 - лімфоцити; 5 – спонтанний НСТ- тест НГ; 6 – індукований НСТ- текст НГ; 7 – спонтанний НСТ- тест моноцитів; 8 – індукований НСТ- тест моноцитів; 9 – СЦП активності МПО в моноцитах; r – коефіцієнт значимої рангової кореляції Спірмена і його значення).

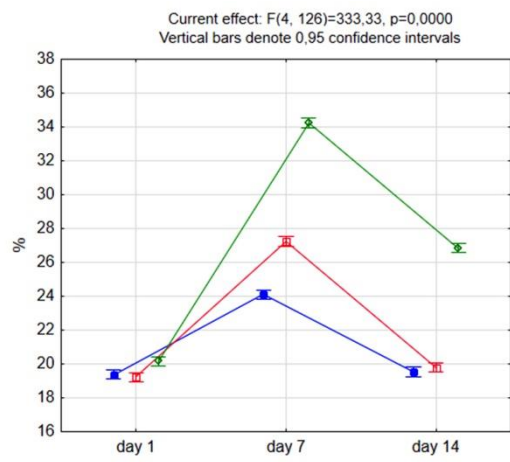
Результати аналізу лінійних моделей ДДА, проведеного з метою оцінки ефектів лікування хворих групи 1, групи 2 і групи 3 за змінами функціональної активності фагоцитів за показниками спонтанного та індукованого НСТ-тесту НГ, спонтанного та індукованого НСТ-тесту моноцитів, а також СЦП активності МПО моноцитів периферичної крові та капілярної крові зони некротичного ураження хворих представлено на рисунках (рис. 4.17; рис. 4.18).

Аналіз тренду лінійної моделі змін показника спонтанного НСТ-тесту НГ периферичної крові хворих в динаміці їх лікування виявив однаковий за спрямованістю ефект, який набував відмінностей в усіх групах хворих на 7 добу та відмінностей в 3- й групі від хворих групи 1 і 2 – на 14 добу їх лікування (рис. 4.17 а). Такий значимий ($p=0,00000$) ефект був обумовлений потужним ($P=100\%$) впливом врахованих у дослідженні факторів «Група» і «Доба» (окремо і в поєднанні), про що свідчать статистичні показники ДДА, зокрема, *eta* – розмір ефекту (0,963; 0,981 і 0,913 відповідно; табл. 4.10).

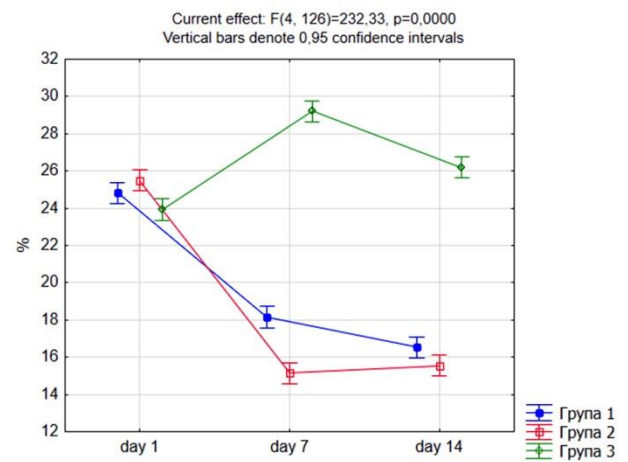
При аналізі тренду змін показника індукованого НСТ-тесту НГ периферичної крові було встановлено однаковий за спрямованістю ефект у хворих групи 1 і 2 та відмінний від них ефект у хворих групи 3 на 7 і 14 добу лікування (рис. 4.17 в). При цьому, так само значимий ($p=0,00000$) ефект був обумовлений потужним ($P=100\%$) впливом факторів «Група» і «Доба» (окремо і в поєднанні; *eta* – 0,930; 0,967 і 0,951 відповідно; табл. 4.10).

Слід відмітити, що тренд змін показника спонтанного НСТ-тесту НГ капілярної крові зони некротичного ураження вказував на відмінність ефекту хворих групи 3 від хворих групи 1 і 2 на 7 і 14 добу їх лікування (рис. 4.17 б), що може бути обумовлено відмінностями ефектів при застосуванні гіпертонічного (10%) розчину NaCl у поєднанні з маззю Левомеколь та аплікаційних засобів нового покоління Орнідасил і Гентаксан. При цьому на встановлений у ході проведених досліджень ефект в рівній мірі значимо ($p=0,00000$) впливали фактор «Група» і «Доба» (окремо і в поєднанні; *eta* – 0,910; 0,816 і 0,880 відповідно; табл. 4.10). Разом із цим тренди змін показника індукованого НСТ-тесту НГ капілярної

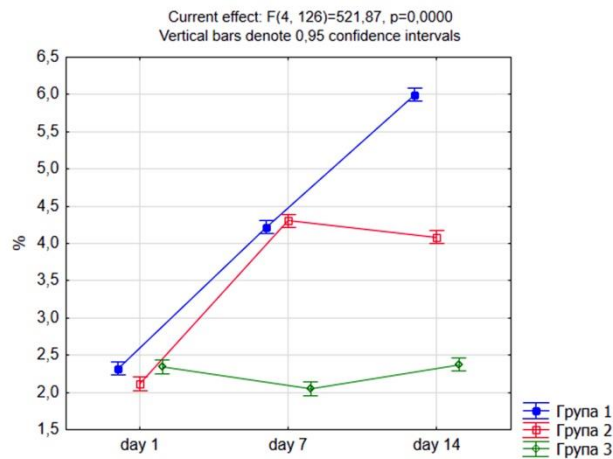
крові зони некротичного ураження у хворих групи 1, 2 і 3 за даними аналізу лінійних моделей ДДА вказували на відмінність ефекту, що характеризувався його відносно високою величиною ($\eta = 0,704$) при потужному ($P=100\%$) і значимому ($p=0,00000$) впливі фактору «Група», відносно низькою величиною ($\eta = 0,258$) при такому ж потужному ($P=100\%$) і значимому ($p=0,00000$) впливі фактору «Доба» і відносно середньої величиною ($\eta = 0,304$) при такому ж потужному ($P=100\%$) і значимому ($0,00000$) поєднаному їх впливі (табл. 4.10).



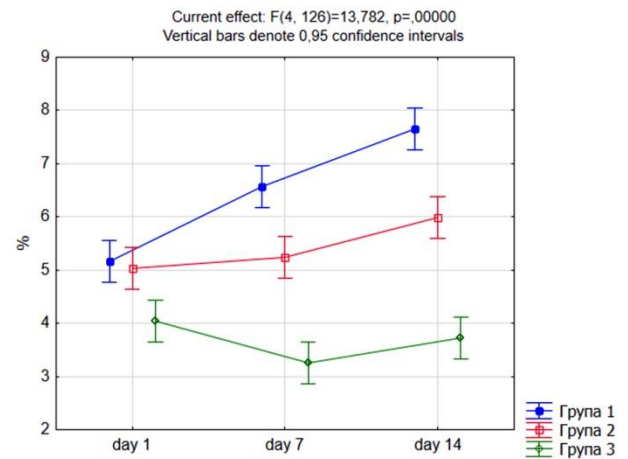
а)



б)



в)



г)

Рисунок 4.17. Лінійні моделі змін показників спонтанного НСТ-тесту НГ (а, в) та індукованого НСТ-тесту НГ (б, г) периферичної крові (а, в), а також капілярної крові зони некротичного ураження (б, г) хворих різних груп в динаміці їх лікування.

Таблиця 4.10

Показники лінійної моделі ДДА та оцінка ефектів лікування хворих за змінами показників фагоцитарної та антибактеріальної активності нейтрофільних лейкоцитів і моноцитів периферичної крові

Ефект	<i>SS</i>	<i>Df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>eta</i>	<i>P, %</i>
Показник спонтанного НСТ– тесту НГ							
Вільний член	73857,58	1	73857,58	255491,1	0,000000	0,999507	1,000000
«Група»	948,91	2	474,45	1641,2	0,000000	0,963034	1,000000
«Доба»	1919,02	2	959,51	3319,2	0,000000	0,981373	1,000000
«Група+Доба»	385,44	4	96,36	333,3	0,000000	0,913659	1,000000
Похибка	36,42	126	0,29				
Показник індукованого НСТ– тесту НГ							
Вільний член	4853,960	1	4853,960	91845,27	0,000000	0,998630	1,000000
«Група»	89,110	2	44,555	843,06	0,000000	0,930468	1,000000
«Доба»	195,398	2	97,699	1848,63	0,000000	0,967044	1,000000
«Група+Доба»	130,174	4	32,544	615,78	0,000000	0,951335	1,000000
Похибка	6,659	126	0,053				
Показник спонтанного НСТ– тесту моноцитів							
Вільний член	4709,477	1	4709,477	10817,33	0,000000	0,988486	1,000000
«Група»	12,207	2	6,103	14,02	0,000003	0,182018	1,000000
«Доба»	20,039	2	10,019	23,01	0,000000	0,267561	1,000000
«Група+Доба»	25,080	4	6,270	14,40	0,000000	0,313751	1,000000
Похибка	54,856	126	0,435				
Показник індукованого НСТ– тесту моноцитів							
Вільний член	1481,372	1	1481,372	49606,31	0,000000	0,997466	1,000000
«Група»	85,639	2	42,819	1433,88	0,000000	0,957912	1,000000
«Доба»	83,635	2	41,818	1400,34	0,000000	0,956948	1,000000
«Група+Доба»	62,338	4	15,584	521,87	0,000000	0,943076	1,000000
Похибка	3,763	126	0,030				
СЦП активності МПО моноцитів							
Вільний член	308,3691	1	308,3691	73678,55	0,000000	0,998293	1,000000
«Група»	0,9372	2	0,4686	111,96	0,000000	0,639927	1,000000
«Доба»	2,2735	2	1,1367	271,60	0,000000	0,811714	1,000000
«Група+Доба»	0,7782	4	0,1946	46,48	0,000000	0,596074	1,000000
Похибка	0,5274	126	0,0042				

Примітки: 1) *SS* – загальна сума квадратів; 2) *df* – ступінь свободи; 3) *MS* – середній квадрат ефекту; 4) *F* – внутрішньогрупова дисперсія; 5) *p* – статистична значимість при $\alpha=0,05$; 6) *eta* – частковий ета-квадрат (розмір ефекту); 7) *P* – потужність впливу факторів при $\alpha=0,05$.

Аналіз трендів лінійної моделі ДДА змін показника спонтанного НСТ-тесту моноцитів периферичної крові виявив відмінності ефекту лікування хворих групи 3 у порівнянні з хворими групи 1 і 2 (рис. 4.18 а). Останній характеризувався відносно не великим розміром за потужного ($P=100\%$) і значимого ($p=0,00000$) впливу факторів «Група» і «Доба» (*eta* – 0,267 і відповідно 0,267), а також їх поєднання (*eta* – 0,314; табл. 4.11).

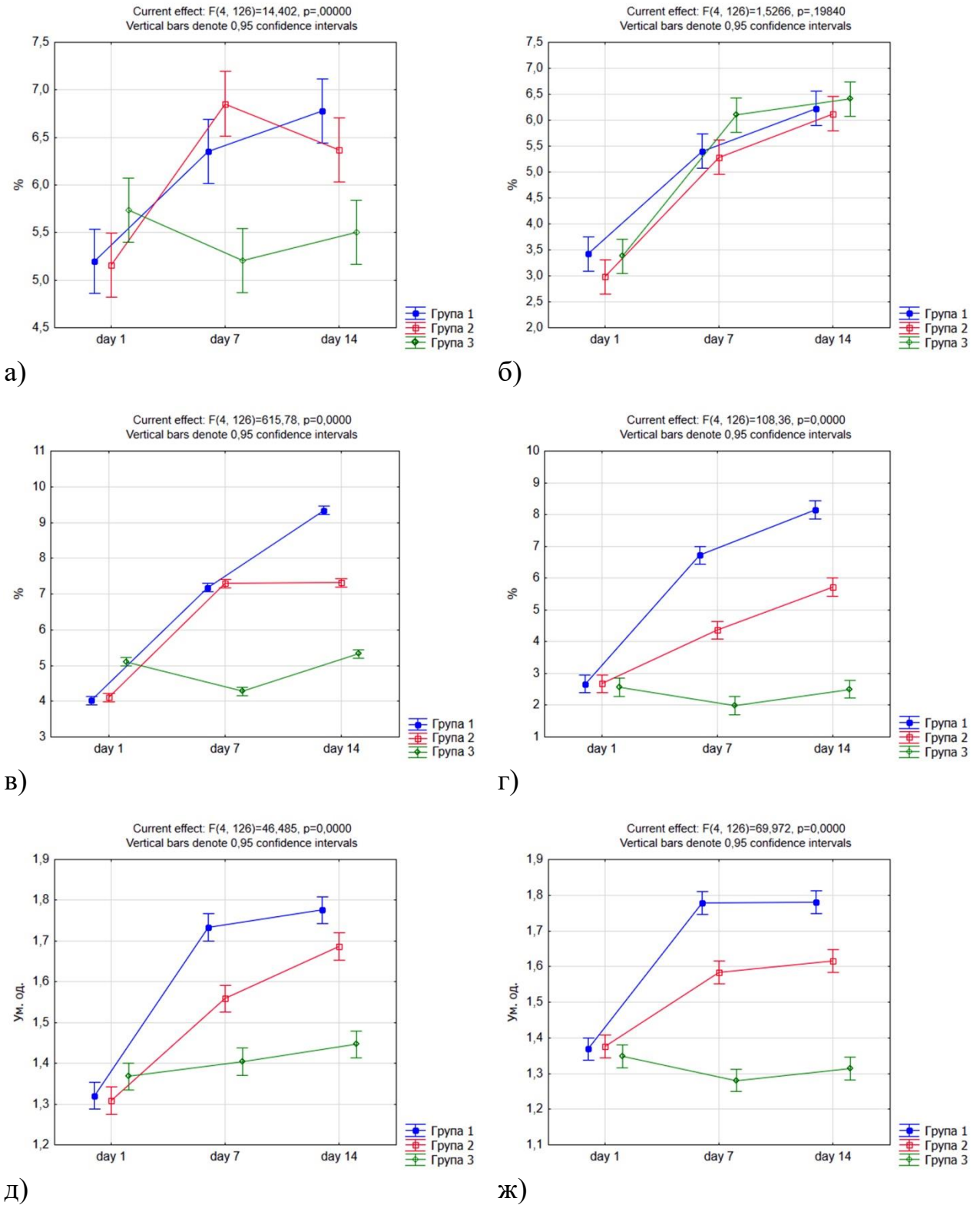


Рисунок 4.18. Лінійні моделі змін показників спонтанного НСТ-тесту моноцитів (а, в), індукованого НСТ-тесту моноцитів (б, г) та СЦП активності МПО в моноцитах (д, ж) периферичної крові (а, в, д) та капілярної крові зони некротичного ураження (б, г, ж) хворих різних груп в динаміці їх лікування.

Таблиця 4.11

Показники лінійної моделі ДДА та оцінка ефектів лікування хворих за змінами показників фагоцитарної та антибактеріальної активності нейтрофільних лейкоцитів і моноцитів капілярної крові зони некротичного ураження

Ефект	<i>SS</i>	<i>Df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>eta</i>	<i>P, %</i>
Показник спонтанного НСТ– тесту НГ							
Вільний член	63387,34	1	63387,34	51870,92	0,000000	0,997577	100,00
«Група»	1563,34	2	781,67	639,65	0,000000	0,910340	100,00
«Доба»	686,85	2	343,43	281,03	0,000000	0,816877	100,00
«Група+Доба»	1135,65	4	283,91	232,33	0,000000	0,880605	100,00
Похибка	153,97	126	1,22				
Показник індукованого НСТ– тесту НГ							
Вільний член	3626,697	1	3626,697	6123,019	0,000000	0,979837	100,00
«Група»	178,005	2	89,003	150,265	0,000000	0,704593	100,00
«Доба»	25,938	2	12,969	21,896	0,000000	0,257913	100,00
«Група+Доба»	32,653	4	8,163	13,782	0,000000	0,304365	100,00
Похибка	74,630	126	0,592				
Показник спонтанного НСТ– тесту моноцитів							
Вільний член	3423,628	1	3423,628	8065,278	0,000000	0,984618	100,00
«Група»	5,606	2	2,803	6,604	0,001873	0,094877	90,56
«Доба»	222,336	2	111,168	261,886	0,000000	0,806086	100,00
«Група+Доба»	2,592	4	0,648	1,527	0,198400	0,046224	46,15
Похибка	53,486	126	0,424				
Показник індукованого НСТ– тесту моноцитів							
Вільний член	2325,597	1	2325,597	7548,825	0,000000	0,983583	100,00
«Група»	274,913	2	137,457	446,181	0,000000	0,876272	100,00
«Доба»	181,254	2	90,627	294,174	0,000000	0,823615	100,00
«Група+Доба»	133,528	4	33,382	108,357	0,000000	0,774770	100,00
Похибка	38,817	126	0,308				
СЦП активності МПО моноцитів							
Вільний член	301,3404	1	301,3404	77530,98	0,000000	0,998377	100,00
«Група»	2,4890	2	1,2445	320,20	0,000000	0,835593	100,00
«Доба»	1,1402	2	0,5701	146,68	0,000000	0,699541	100,00
«Група+Доба»	1,0878	4	0,2720	69,97	0,000000	0,689571	100,00
Похибка	0,4897	126	0,0039				

Примітки: 1) *SS* – загальна сума квадратів; 2) *df* – ступінь свободи; 3) *MS* – середній квадрат ефекту; 4) *F* – внутрішньогрупова дисперсія; 5) *p* – статистична значимість при $\alpha=0,05$; 6) *eta* – частковий ета-квадрат (розмір ефекту); 7) *P* – потужність впливу факторів при $\alpha=0,05$.

Тренди лінійних моделей ДДА змін показників індукованого НСТ- теста моноцитів периферійної крові хворих групи 1, 2 і 3, а також статистичні показники ДДА були такими самими, як аналогічний НСТ-тест НГ периферичної крові (рис. 4.17 в; 4.18 в). Натомість тренди лінійної моделі ДДА змін

спонтанного НСТ-тесту моноцитів капілярної крові зони некротичного ураження в динаміці лікування хворих групи 1, 2 і 3 вказували на відсутність значимих відмінностей між групами (рис. 4.18 б), а показника індукованого НСТ-тесту – на аналогічний характер змін цього показника в НГ периферичної крові, про що також свідчили їх статистичні показники (рис. 4.17 г; 4.18 г; табл.4.10; 4.11).

Аналіз трендів лінійної моделі ДДА змін показника СЦП МП в моноцитах крові, який визначали в периферичній крові та капілярній крові зони некротичного ураження у хворих групи 1, 2 і 3 вивив значимі відмінності між групами на 7 і 14 добу їх лікування (рис. 4.18 д, ж). Разом із цим було встановлено, що найбільш значимо впливу на зміни цього показника в моноцитах периферичній крові набував фактор «Доба» ($\eta^2 = 0,811$; $P=100\%$; $p=0,00000$; табл. 4.11), а в моноцитах капілярної крові зони некротичного ураження – фактор «Група» ($\eta^2 = 0,835$; $P=100\%$; $p=0,00000$; табл. 4.11).

Таким чином, результати проведених досліджень показали, що по-перше, найбільш інформативними показниками, що характеризують ефект від застосування різних лікарських засобів для місцевого застосування є показники спонтанного та індукованого НСТ-тесту НГ капілярної крові зони некротичного ураження, а також спонтанного та індукованого НСТ-тесту моноцитів і СЦП МПО в моноцитах периферичної крові та капілярної крові зони некротичного ураження. По-друге, ефект при використанні аплікаційних сорбентів нового покоління Орнідасил і Гентаксан значимо відрізняється від місцевого застосування гіпертонічного (10%) розчину NaCl у поєднанні з маззю Левамеколь. По-третє, значимі зміни показників функціональної активності НГ і моноцитів крові в динаміці лікування хворих засобами для місцевого застосування визначають відмінності в ефектах аплікаційного сорбенту Орнідасил і Гентаксан, що набуває провідного значення для клінічної оцінки їх ефективності при лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин.

РОЗДІЛ 5

КОНСЕРВАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Для отримання хороших результатів лікування такого складного захворювання як СДС потрібен комплексний підхід.

Лікування СДС проводиться в двох напрямках консервативному та хірургічному, яке проводимо з урахуванням патогенезу, клінічної форми та стадії СДС.

Для досягнення хороших результатів лікування СДС велике значення має консервативне лікування яке направлене на корекцію вуглеводного обміну, боротьбу з інфекцією, підтримку метаболічних процесів в організмі та інш.

5.1 Принципи консервативного лікування синдрому діабетичної стопи.

Ми проводим комплексне лікування хворих на СДС по наступній схемі:

- хірургічне лікування гнійно-некротичного вогнища з іммобілізацією стопи;
- коррекцію вуглеводного обміну (перевід на інсулінотерапію);
- антибактеріальну терапію;
- метаболічну терапію (α -ліпоєва кислота, вітаміни групи В);
- антикоагулянтну терапію;
- антиагрегантну терапію;
- ангіотропну терапію;
- знеболюючу та протизапальну терапію;
- антиоксидантну терапію;
- місцеве лікування ран з різними препаратами в залежності від фази перебігу ранового процесу [37].

Кардинальним та важливим в лікуванні СДС є хірургічне лікування гнійно-некротичних вогнищ, що представлено в іншому розділі.

Коррекції вуглеводного обміну при СДС, антибактеріальні терапії, метаболічні, антикоагулянтні, антиагрегантні, ангіотропні, протизапальні терапії в літературі присвячено багато робіт.

5.2 Корекція вуглеводного обміну.

Від рівня глікемії у хворих з СДС залежить протікання гнійно-некротичних процесів. Для досягнення хороших результатів лікування СДС має велике значення корекція вуглеводного обміну. Оптимальним є рівень глікемії від 5 до 10 ммоль\л на протязі доби. Ми завжди пам'ятаємо, що підвищення рівня глікемії може бути ознакою погіршення запального процесу або ішемії кінцівки. Контроль глікемії ми виконуємо щоденно.

Для корекції вуглеводного обміну, перед хірургічним втручанням, хворого обов'язково переводимо на простий інсулін. Тому, що не тільки вміст глюкози в крові, а й концентрація інсуліну має значення для нормального загоєння ран та профілактики гнійно-запальних ускладнень. Оцінка стану вуглеводного та ліпідного обміну є абсолютно необхідним компонентом обстеження. Для цього проводимо дослідження таких параметрів як рівень глікованого гемоглобіну А1с (HbA1c), загального холестерину, холестерину ЛПНЩ сироватки крові. Корекція порушень вуглеводного обміну у хворого з синдромом діабетичної стопи повинна проводитися паралельно з лікуванням раневого дефекту. Для пацієнтів і нейроішемічною формою СДС обов'язковим є призначення гіполіпідемічної терапії (статири) та гіпотензивні препарати.

5.3 Антибіотикотерапія.

Рациональна антибіотикотерапія займає друге місце по значимості після хірургічного лікування СДС.

Гнійно септичні захворювання є великою проблемою в медицині, особливо в хірургії. Основним в лікуванні гнійно-септичних захворювань та ускладнень є антибіотикотерапія. В комплексному лікуванні СДС антибіотикотерапія має

особливе значення. Правильний, адекватний підхід у виборі антибіотика та його дози має велике значення в комплексному лікуванні СДС. Ми дотримуємся де-ескалаційного прийому антибіотикотерапії.

Антибактеріальну терапію починаємо з антибіотиків широкого спектра дії з послідовною корекцією з урахуванням результатів бактеріологічного дослідження ранового вмісту та чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків.

Важливу роль для досягнення результатів лікування грає стартова адекватна антимікробна терапія, дотримуючись емпіричного і де-ескалаційного принципу. Застосовувані антибіотики повинні мати здатність проникати в зони інфекції, особливо в кісткову тканину, створюючи там бактерицидні концентрації, мати широкий спектр дії, охоплювати аеробні і анаеробні збудники. При лікуванні важких форм гнійно-некротичних ускладнень необхідно застосовувати комбіновану антибактеріальну терапію. Такою дією володіють препарати групи фторхінолонів (ципрофлоксацин, левофлоксацин та ін.) В поєднанні з препаратами групи нітроїмідазолів (метронідазол, орнідазол, тинідазол).

При наявності у хворого з СДС діагностований остеомієліту потрібно призначати комбінацію антибактеріальних препаратів, що накопичуються в кістковій тканині – лінкоміцин або кліндоміцин та цефалоспарин або фторхінолони [63].

5.4 Метаболічна терапія.

До групи метаболічних препаратів відносять альфа-ліпоеву кислоту та вітаміни групи В.

Ліпоева кислота є коферментом, яка бере участь в окислювальному декарбоксілюванні пірвіноградної кислоти і альфа-кетокислот та відіграє важливу роль в процесі утворення енергії в організмі. Вона приймає участь в регулюванні ліпідного та вуглеводного обміну, виконує ліпотропний ефект,

впливає на обмін холестерину, поліпшує функцію печінки, виконує детоксикаційну дію [113].

Альфа-ліпоєва кислота виконує такі важливі функції як: активує ферменти мітохондрій, пригнічує процеси гліоконеогенезу, пригнічує кетогенез, підвищує чутливість до інсуліну, збільшує транспорт глюкози, посилює окислення глюкози, пригнічує ліполіз, відновлює рівень gsh, знижує рівень продуктів ПОЛ, запобігає глікуванню білків.

З першої доби лікування хворим призначаємо препарати α -ліпоєвої кислоти в дозі 600 мг в/в крапельно протягом 2-3 тижнів. Крім того обов'язково призначаємо вітаміни групи В.

5.5 Антикоагулянтна терапія

У хворих з ЦД ускладненим ангіопатією відмічається деякі особливості гемодинаміки: наявність підвищеної вязкості крові; підвищення агрегації тромбоцитів; гіперкоагуляція; зниження фібринолізу.

Оним з проявів СДС є розвиток мікро- та макроангіопатії, які призводять до порушення мікроциркуляції. Відомо, що ефективним для поліпшення мікроциркуляції є антикоагулянтна терапія, а саме призначення низькомолекулярних гепаринів [78, 163].

Формування пристінкових скупчень тромбоцитів і їх активація сприяють зниженню плинності крові. Таким чином, в процес розвитку макроангіопатії у хворих на ЦД включаються багато патологічні механізми, які в даний час об'єднані поняттям «атеротромбоз». Його виникнення і прогресування призводить до різкого зниження кровообігу в ураженій кінцівці, створюючи умови для розвитку критичної ішемії.

Діабетична мікроангіопатія вражає всі життєво важливі органи і багато в чому визначає різні ускладнення ЦД - ретинопатію, нейропатію, нефропатію, кардіоміопатію і т.д. Нейропатія і макроангіопатія патогенетично пов'язані за рахунок СД. Вони також багато в чому визначають розвиток мікроангіопатії. У

зв'язку з цим, ми всім хворим при госпіталізації призначаємо низькомолекулярні гепарини з подальшим переходом на антиагреганти.

Призначаємо Еноксипарин 40 мг (0,4 мл; 4000 анти-Ха МО) 1 раз на добу підшкірно, тривалістю щонайменше на 6 днів і не більше 14 днів.

Крім того хворим з СДС в поєднанні з облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок ми додаємо цілостазол по 100мг 2 рази на добу.

У Міжнародних рекомендаціях по лікуванню хронічної ішемії, що загрожує втратою кінцівки, зазначено, що цілостазол, інгібітор фосфодіестерази, володіє антитромбоцитарною і антипроліферативною дією [193].

5.6 Антиагрегантна терапія.

Ацетилсаліцилова кислота – призначається з ціллю вторинної профілактики тромбозів артеріальних судин. Призначається в дозі 50 - 300 мг / добу. Призначення малих доз ацетилсаліцилової кислоти показано всім хворим на цукровий діабет 2-го типу. Рекомендації EASD (Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету) і ESC (Європейського товариства кардіологів) по лікуванню хворих на ЦД із захворюваннями периферичних артерій.

Клопідогрел призначаємо для вторинної профілактики тромбозів артеріальних судин. Призначається в дозі - 75 мг / добу, він відрізняється кращою ефективністю вторинної профілактики тромбозу і більшою безпекою в порівнянні з ацетилсаліциловою кислотою за дослідженням CAPRIE. Основними показами до застосування є: непереносимість ацетилсаліцилової кислоти; високий ризик повторних тромбозів коронарних, каротидних і периферичних артерій і шунтів та розвиток повторних тромбозів на фоні прийому ацетилсаліцилової кислоти.

5.7 Ангіотропна терапія.

У разі неможливості проведення реконструктивних хірургічних операцій у хворих з критичною ішемією виправдано лікування препаратами алпростадилу

(Вазостенон). У ряді досліджень було показано, що курс лікування, а саме внутрішньовенних інфузій препарату призводить до зменшення інтенсивності болю у спокої, збільшення дистанції ходьби, а також сприяє загоєнню виразкових дефектів.

Алпростадил застосовуємо в дозі 40 мкг розвівши в 200 мл 0,9% NaCl 1 раз на добу в\в повільно на протязі 2х годин.

5.8 Знеболююча та протизапальна терапія.

Важливим в комплексному лікуванні СДС є знеболення, тому в комплексному лікуванні СДС призначаємо знеболлючі препарати.

Як вже сказано, СДС це специфічне враження стоп при якому розвивається мікро- , макроангіопатія, нейропатія та остеоартропатія. Больовий синдром наявний у багатьох хворих на СДС, особливо при нейро-ішемічній формі СДС [159].

В навчальному посібнику Шлапак І.П. і Галушко О.А. надають лікування нейропатичного болю при СДС та фантомного больового синдрому [159].

Береговський В.Б. також підкреслює важливість знеболення хворих при СДС [24].

Біль яка виникає при СДС може бути у вигляді парестезій, гіперестезій, замерзання кінцівок, біль в гомілках яка зустрічається дуже часто, слабкість в ногах, гіперпатична біль [87, 97, 159].

Призначаєм хворим на СДС наступні знеболюючі препарати: декскетопрофен 2мл, кеторолак 30 мг 1мл та інші та нестероїдні протизапальні препарати.

5.9 Антиоксидантна терапія.

Одним з причин пошкоджень в організмі хворого при ЦД є оксидативний стрес. Ішемія, гіпоксія тканин, що спостерігається при ЦД, є додатковими

факторами, що сприяють підвищеного утворення реактивних оксидантів в різних органах і тканинах.

Окисидативний стрес є невід'ємним при метаболічних порушеннях ЦД, оскільки представляє порушення балансу між прооксидантами і системою антиоксидантного захисту, який супроводжує дефіцит інсуліну або інсулін-резистентність, що є одним із обов'язкових компонентів патогенезу судинних ускладнень ЦД. При цьому йде надмірне утворення вільних радикалів, що приводить до пошкодження клітин, тканин і органів [37, 88, 269].

В організмі існує антиоксидантна система і основним антиоксидантом є глутатіон.

Основною функцією системи глутатіону (GSH) є захист клітин від активних форм кисню (АФК), вироблення яких значно підвищується при ЦД. Антиоксидантний захист організму від впливу перекису водню здійснюється GSH і каталази, але в мітохондріях, де каталаза відсутня, антиоксидантний захист здійснюється GSH [37, 96, 173, 306].

Відновлений глутатіон (GSH) - низькомолекулярний тиол, що входить в склад багатьох рослин, мікробних і всіх тваринних клітин, в яких його молярна концентрація значно вища, ніж концентрація більшості органічних речовин. Його головна функція - руйнування вільних радикалів [251].

Активність глутатіонпероксидази і швидкість утилізації перекису водню безпосередньо залежать від концентрації відновленого глутатіону в клітці [95].

Для вивчення антиоксидантної системи у хворих на СДС ми визначали на 1, 7, 14 добу в рані та сиворотці крові вміст метаболітів активних форм кисню ТБК-активних продуктів в плазмі крові, активність антиоксидантної системи супероксиддисмутази, вміст метаболітів оксиду азоту, вміст S-нітрозотіолів.

Ми провели дослідження активності СОД, ТБК-активних продуктів, дієнових кон'югат та S-нітрозотіолів в периферичні крові у хворих на СДС.

Дослідження провели у 30 хворих на СДС які отримували місцеве лікування ран з 10% розчином хлористого натрію з переходом на мазеві пов'язки.

Основну групу склали 17 хворих на СДС, яким в комплексному лікуванні призначали глутатіон, групу порівняння - 13 хворих на СДС які не отримували глутатіон, з тривалістю ЦД більше 10 років. Хворі обох груп за віком, статтю, стадією та формою СДС, тривалістю захворювання на СДС були репрезентативні.

Глутатіон «Сетрія» який є трипептидною біологічно активною сполукою, що складається з трьох амінокислот: L-глутамінової кислоти, гліцину і L-цистеїну. Відновлена форма Глутатіону (GSH) захищає SH-групи білків від окиснення різними окиснювальними чинниками. Механізм захисту клітин полягає в окисненні SH-групи самого Глутатіону з утворенням окисненої форми і збереженням SH-груп білків в активній відновленій формі. Це сильний антиоксидант, що захищає клітини від ушкодження вільними радикалами.

Глутатіон «Сетрія» ми призначаєм per os по 500мг 1 раз на добу на протзі 1-3 місяців. Глутатіон сприяє корекції порушень вуглеводного і ліпідного обмінів та нормалізації рівня глюкози в крові.

Стан про- антиоксидантної системи у хворих на СДС основної групи представлено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Показники активності метаболічних процесів в периферійній крові у хворих на СДС в основній групі.

Досліджувальні показники	Од.вим.	Строки дослідження			Референтні значення
		1 доба	7 доба	14 доба	
Активність СОД	Од/мг білка	0,17±0,009*	0,16±0,006*	0,19±0,009*,**	0,25±0,02
ТБК-активні продукти	мкмоль/мл	1,60±0,05*	1,59±0,06*,**	1,56±0,04*,**	1,01±0,02
Е ₂₂₀ (дієнові кон'югати)	ум. од.	4,72±0,15*	4,36±0,17*	3,93±0,12*,**	0,80±0,10
S-нітрозотіоли	нмоль/мл	1,92±0,05*	1,88±0,07*	1,81±0,02*	0,857±0,142

Примітки: * - вірогідно порівняно з референтними показниками;

Стан про- антиоксидантної системи у хворих на СДС групи порівняння представлено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Показники активності метаболічних процесів в периферійній крові у хворих на СДС в групі порівняння.

Досліджувальні показники	Од.вим.	Строки дослідження			Референтні значення
		1 доба	7 доба	14 доба	
Активність СОД	Од/мг білка	0,15±0,004*	0,13±0,00*	0,13±0,008*,**	0,25±0,02
ТБК-активні продукти	мкмоль/мл	1,66±0,08*	1,65±0,02*,**	1,64±0,04*,**	1,01±0,02
Е ₂₂₀ (дієнові кон'югати)	ум. од.	4,75±0,18*	4,92±0,17*	4,89±0,13*,**	0,80±0,10
S-нітрозотіоли	нмоль/мл	1,95±0,07*	1,99±0,06*	1,98±0,09*	0,857±0,142

Примітки:* - вірогідно порівняно з референтними показниками;

** - вірогідно повідношенню до вихідних показників

При дослідженні антиоксидантної активності периферичної крові у хворих обох груп нами не встановлено тенденцій до значного покращення показників на протязі всього досліджуваного періоду.

В той час при порівнянні аналогічних показників антиоксидантної активності периферичної крові хворих основної та групи порівняння нами встановлено, що значення СОД на 7 добу у досліджуваних групи порівняння в 1,23 рази ($p<0,05$) були нижче значень основної групи. На 14 добу показники СОД в групі порівняння були знижені відносно значень основної в 1,46 рази ($p<0,05$).

При порівнянні вмісту ТБК-активних форм кисню в периферичній крові у хворих основної та групи порівняння нами встановлено зниження цих показників у хворих групи порівняння відносно основної в 1,04 рази на 7 добу, на 14 добу – в 1,05 рази.

При вивченні динаміки змін вмісту продуктів переокислення ліпідів (ПОЛ), Е₂₂₀ (дієнові кон'югати) у хворих обох клінічних груп нами встановлено, що у хворих групи порівняння ці показники перевищували значення у обстежених основної групи на 7 добу в 1,13 рази, на 14 добу – в 1,24 рази ($p<0,05$).

Вміст S-нітрозотіолів в периферичній крові у хворих обох груп визначався підвищеним на протязі всього дослідження, у хворих групи порівняння ці показники перевищували значення у обстежених хворих основної групи на 7 добу в 1,05 рази, на 14 добу – в 1,09 рази ($p < 0,05$).

Представлені зміни показників про- та антиоксидантної системи свідчать про ефективність антиоксидантної терапії в лікуванні хворих на СДС.

Використання антиоксидантної терапії в комплексному лікуванні СДС знижує прояви оксидативного стресу та пов'язаного з ним ушкодження клітин судинного ендотелію, сприяє збереженню функціональної активності одних з основних еферентних клітин неспецифічного та адаптаційного імунітету на субкомпенсованому рівні.

Таким чином, комплексне консервативне лікування хворих на СДС покращує результати лікування та попереджує прогресування СДС.

Основні положення розділу викладені в наступних публікаціях автора.

Біляєва ОО, Осадча ОІ, Крижевський ЄЄ, Бітіньш АР. Обґрунтування застосування антиоксидантної терапії в комплексному консервативному лікуванні синдрому діабетичної стопи. Укр. Мед. Часопис. 2022; 1 (147): 1–5. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.147.225667

Біляєва ОО, Козинець ГП, Осадча ОІ, Крижевський ЄЄ, Кнівець МА. Роль оксиду азоту в розвитку ендотеліальних дисфункцій при синдромі діабетичної стопи запально-гнійного ураження кінцівок. Сучасні медичні технології. 2019; 4(43): 26–30.

РОЗДІЛ 6

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Стратегія лікування СДС є індивідуальною в залежності від форми СДС (нейропатична, ішемічна, нейроішемічна), його протікання, стадії, ускладнення, наявності або відсутності супутніх захворювань, віку хворого, тривалості цукрового діабету, своєчасного звернення за медичною допомогою та інших.

Індивідуальний підхід до хірургічного лікування, в залежності від рівня ураження кінцівки підкреслили в міжнародній згоді по діабетичній стопі [114].

Деякі автори, ще в попередньому сторіччі підкреслили, що існує дві тактики хірургічного лікування хворих на СДС: активна – хірургічне лікування виконується протягом перших годин після госпіталізації; вичікувальна тактика – при якій спочатку виконується комплекс консервативних заходів в послідуєчому – етапні хірургічні втручання [58].

Слід відмітити, що від 90 до 96% ампутацій нижніх кінцівок виконуються в загальнохірургічних відділеннях без вивчення стану судин нижніх кінцівок і без спроби реваскуляризації кінцівок [55, 132, 145].

Для визначення об'єму хірургічного лікування важлива оцінка важкості інфекційно-запального процесу у хворих на СДС, з метою визначення об'єму та терміну виконання хірургічного втручання.

Хірургічне лікування гнійно-некротичного процесу є кардинальним в комплексному лікуванні СДС.

Стратегія хірургічного лікування залежить від форми і стадії СДС. Збереження функції кінцівок дуже важливе в лікуванні СДС.

Важливим в сучасному лікуванні СДС є комплексний підхід: виконання хірургічного втручання ціллю якого є санація гнійно-некротичного вогнища нижніх кінцівок з подальшим застосуванням NO-терапії та аплікаційних сорбентів з обов'язковою іммобілізацією кінцівки.

6.1 Стратегія хірургічного лікування СДС

Хірургічне лікування хворих з гнійно-запальними процесами при СДС включало наступні маніпуляції: первинна хірургічна обробка гнійно-некротичного вогнища, місцеве лікування гнійного вогнища, відновлювальні операції, додаткові методи обробки гнійно-некротичного вогнища.

Основними показами до хірургічного втручання були: наявність гангрен пальців, гангрен дистальних відділів стопи, гнійно-некротичних ран, флегмони стопи, гнійних затьоків, остеомієліту.

В своїй роботі при лікуванні хворих з СДС ми притримуємося наступних принципів залежно від форми СДС та стадії за Wagner:

- радикальності хірургічної обробки гнійно-запального процесу;
- збереження кінцівки;
- реваскуляризація кінцівки.

Під час хірургічної обробки гнійно-некротичного вогнища, запорукою отримання хороших результатів лікування було максимальне видалення некротизованих тканин, адекватне дренивання рани та іммобілізація стопи.

Проводимо повне видалення нежиттєздатних тканин в межах здорових тканин іноді, при наявності умов з подальшим накладанням первинних швів. А у випадках поширених гнійно-некротичних процесів, коли було можна тільки частково видалити нежиттєздатні тканини виконували етапні некретомії до повного очищення рани.

Хірургічне лікування критичної ішемії виконували у хворих в 3-4 стадіях за Wagner при неефективності консервативного лікування, найчастіше виконувались стандартні шунтуючі операції такі як: здухвинно-стегнове, стегново-підколінне шунтування.

Ми визначили наступні покази до ампутації пальців стопи та кінцівок.

Покази до ампутації пальців наступні:

- гангрена пальців;
- остеомієліт пальців;

- гнійний остеоартрит з деструкцією міжфалангових суглобів;

Покази до ампутації на рівні стопи наступні:

- гангрена дистального відділу стопи;
- гнійно-некротичне враження переднього відділу стопи;

В залежності від розповсюдженості процесу на стопі виконуємо ампутації стопи по Шопару, Шарпу або Лісфранку.

При наявності гангрен стопи з переходом на гомілку, або при неефективності проводимого лікування і при прогресуванні захворювання хворим виконували високу ампутацію.

Покази до високої ампутації кінцівки наступні:

- гангрена стопи з переходом на гомілку;
- обширні гнійно-некротичні враження стопи з некрозом шкіри підошви з переходом на п'яткову ділянку;
- прогресуючий гнійно-некротичний процес на стопі без тенденції до обмеження;
- виражений больовий синдром при ішемічній і нейроішемічній формі СДС, що не купується медикаментозно і при відсутності у хворого умов для виконання реваскуляризації кінцівки.

Як вже сказано вище стратегія хірургічного лікування залежить від форми СДС та стадії.

Стратегія хірургічного лікування хворих з нейропатичною формою СДС.

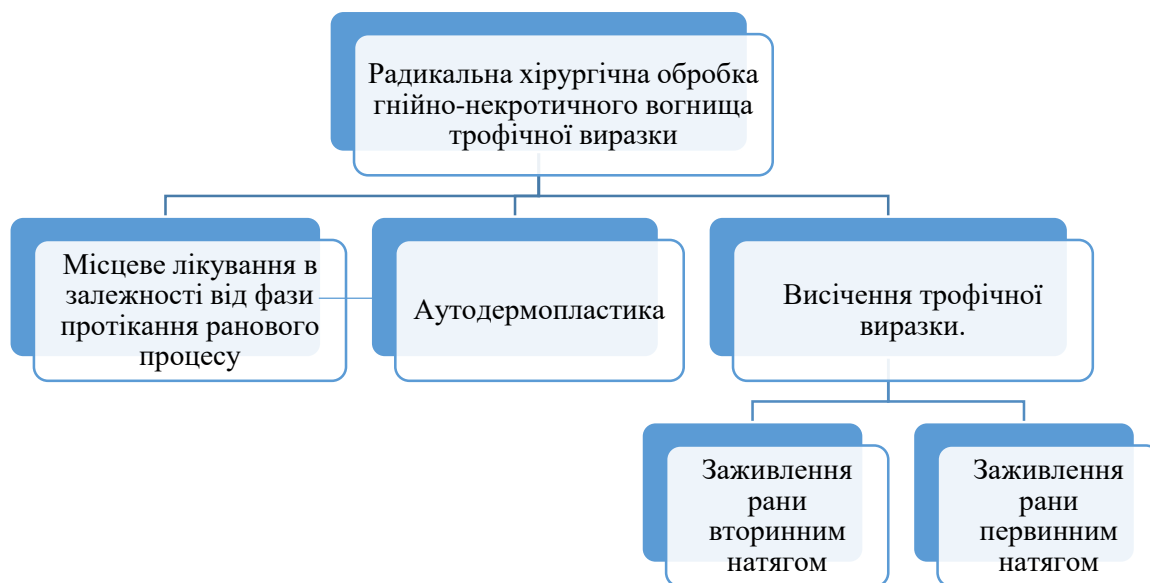


Рис. 6.1 Стратегія хірургічного лікування у хворих з нейропатичною формою СДС.

При 1 стадії СДС за Wagner виконуємо: висічення некротизованих тканин з послідуочим місцевим лікуванням, висічення трофічної виразки, при можливості з первинним швом або місцеве лікування трофічної виразки після некректомії.

Клінічний приклад. Хвора С., 63 роки, і х №5741, поступила у відділення з діагнозом: Цукровий діабет 2 тип, тяжка форма, вторинна потреба в інсуліні, стан субкомпенсації. Діабетична універсальна ангіопатія, поліневропатія. Інфікована трофічна виразка лівої стопи. Нейропатична форма СДС, II ст. за Wagner. ІХС: атеросклеротичний кардіосклероз. Атеросклероз аорти та вінцевих судин. СН 2 ст. Гіпертонічна хвороба 2 ст., ст. 2, ризик 3. Тривалість захворювання на ЦД – 17 років.

Загальний стан хворої середнього ступеня тяжкості. Шкіра обох гомілок дещо прохолодна на дотик, волосяний покрив збіднений. По підошовній поверхні лівої стопи визначається трофічна виразка з помірним серозно-фібринозним відділяємим, розмірами 3,1*3,0 см, крайова епітелізація відсутня,

края підриті, грануляції відсутні. Загальний аналіз крові: Нв – 121 г\л, ер. – 4,31 г\л, л, лейкоц. – 8,5 г\л, глюкоза – 9,7 ммоль\л, HbA1c – 9,57%, СРБ – позитивний +++, ШОЕ – 29 мм/год. Біохімічний аналіз крові: заг. білок – 72 г\л, сечовина – 10,1 ммоль\л, креатинін – 0,096 ммоль\л, заг. білірубін – 11,6 мкмоль\л. Коагулограма: протромбіновий індекс – 91%, час рекальцифікації плазми – 112 с., фібриноген – 3,2 мг\л. Група крові: А(II), Rh(+) позитивний. Пульсація на стегнових артеріях – задовільна, підколінних – ослаблена, нижче не визначається. Взято матеріал для бактеріологічного дослідження та визначення чутливості до антибіотиків, виявлено - staphylococcus aureus. Хворій призначено комплексне консервативне лікування.



Рис. 6.2 Трофічна виразка підшовної поверхні лівої стопи. СДС в II стадії за Wagner.

На рисунку зображена трофічна виразка підшовної поверхні лівої стопи під час госпіталізації в хірургічний стаціонар.

Після передопераційної підготовки виконали хірургічне втручання, під місцевим знеболенням – висічення трофічної виразки з накладанням швів на краї рани.



Рис. 6.3 Трофічна виразка підшовної поверхні лівої стопи. СДС в II стадії за Wagner. Вигляд на 5 добу після хірургічного втручання.

Слід відмітити, що трофічна виразка повністю загоїлась на 21 добу.

Стратегія хірургічного лікування хворих з ішемічною формою СДС.



Рис. 6.4 Стратегія хірургічного лікування у хворих з нейро-ішемічною формою СДС.

Стратегія хірургічного лікування хворих з нейро-ішемічною формою СДС.

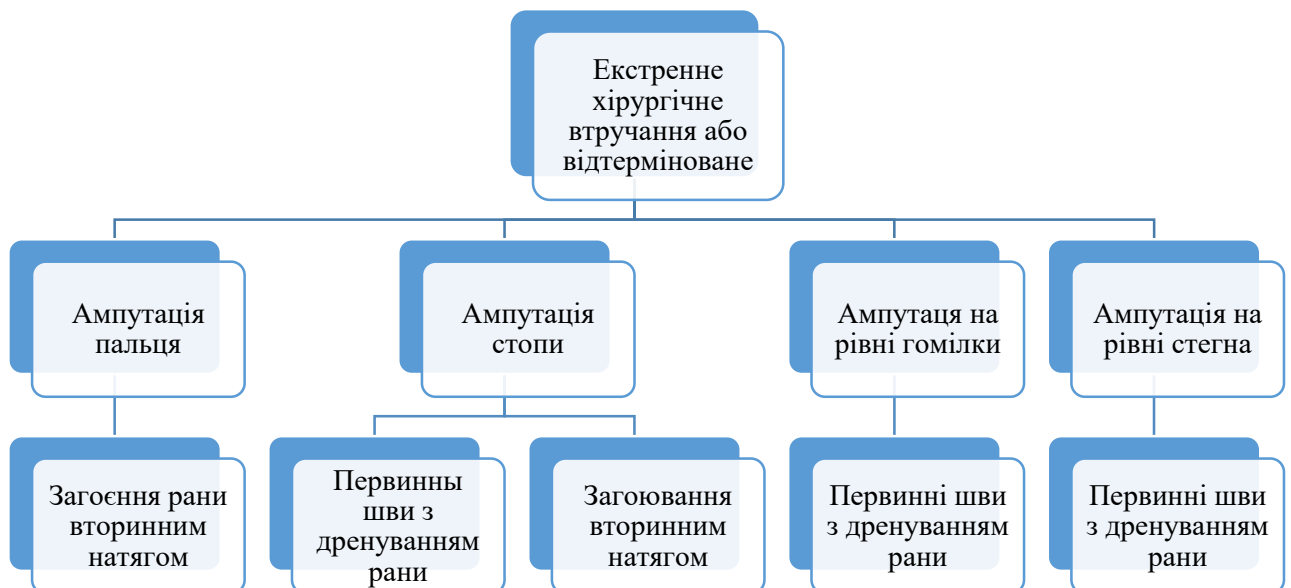


Рис. 6.5 Стратегія хірургічного лікування у хворих з нейро-ішемічною формою СДС.

Клінічний приклад. Хворий З., 80 років, і.х. №1167, госпіталізований у відділення з діагнозом: Цукровий діабет 2 тип, тяжкий перебіг, вторинна потреба в інсуліні, стан субкомпенсації. Діабетична універсальна ангіопатія, поліневропатія. Облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок 3 ст. Оклюзія гомілкових сегментів артерії з обох сторін. Ампутаційна кукса 5 пальця правої стопи, 1-4 пальців лівої стопи. Гнилісна флегмона лівої стопи. Гангрена переднього відділу лівої стопи. Інфікована трофічна виразка лівої стопи. Нейроішемічна форма СДС, IV ст. за Wagner. ІХС: дифузний кардіосклероз, атеросклероз аорти та вінцевих судин. СН 2 ст. Тривалість захворювання на ЦД – 19 років.

Загальний аналіз крові: Нв – 112 г\л, ер. – 3,69 г\л, л, лейкоц. – 17,4 г\л, глюкоза – 14,2 ммоль\л, НвА1с – 9,87%, СРБ – позитивний +++, ШОЕ – 42 мм/год. Біохімічний аналіз крові: заг. білок – 76 г\л, сечовина – 27,3 ммоль\л, креатинін – 0,284 ммоль\л, заг. білірубін – 20,2 мкмоль\л. Коагулограма: протромбіновий індекс – 89%, час рекальцифікації плазми – 120 с., фібриноген – 5,82 мг\л. Група крові: В(III), Rh(+) позитивний. Пульсація на стегнових, підколінних артеріях – ослаблена, на артеріях стопи не визначається. Рентгенографія переднього відділу лівої стопи в 2-х проекціях: ознаки діабетичної остеоартропатії. Взято матеріал для бактеріологічного дослідження та визначення чутливості до антибіотиків, виявлено - *staphylococcus aureus*. Хворому призначено комплексне консервативне лікування з застосуванням NO-терапії.



Рис. 6.6 Гнилісна флегмона тильної поверхні лівої стопи. СДС в III стадії за Wagner. На рисунку зображена стопа хворого при госпіталізації в хірургічний стаціонар.

Після передопераційної підготовки хворому під провідниковою анестезією виконано хірургічне втручання – розкриття, санації та дренивання флегмони стопи.



Рис. 6.7 Стан після розкриття гнилісної флегмони тильної поверхні лівої стопи.

На рисунку зображена стопа хворого на 8 добу після хірургічного втручання. Спостерігалась негативна динаміка в лікуванні і на консилиумі прийняте рішення про виконання ампутації стопи по Шарпу під спинномозковою анестезією.



Рис. 6.8 Стан після ампутації по Шарпу лівої стопи.

На рисунку зображена стопа хворого на другу добу після ампутації по Шарпу з накладеними провізорними швами на рану.



Рис. 6.9 Стан після ампутації по Шарпу лівої стопи.

На рисунку зображена стопа хворого на 37 добу після ампутації по Шопару.

Відомо, що екзогенний оксид азоту нормалізує мікроциркуляцію за рахунок вазодилатації, антиагрегантної та антикоагулянтної дії; виконує бактерицидну дію; індукує фагоцитоз бактерій нейтрофілами і макрофагами; посилює секрецію антизапальних і прорегенеративних цитокінів та факторів ангіогенезу; покращує нервову провідність; регулює специфічний і неспецифічний імунітет; сприяє індукції проліферації фібробластів, росту судин, синтезу колагену, утворенню і дозріванню грануляційної тканини, проліферації епітелію; регулює апоптоз і попереджує патологічне рубцювання [70, 89, 91, 101, 157, 206].

Нами розроблено новий спосіб лікування синдрому діабетичної стопи з застосуванням оксиду азоту (NO-терапії) в поєднанні з аплікаційним сорбентом нового покоління «Орнідасил» і внутрішньовенним введенням препарату «Тиворель» в склад якого входить амінокіслота левокарнітин і аргініна гідрохлорид, який сприяє швидкому зменшенню набряку, больового синдрому та інтоксикації, прискорює епітелізацію рани та скорочення терміну лікування (Отримано патент України на КМ № 137999).

За допомогою NO-терапії в поєднанні з аплікаційним сорбентом прискорюються строки очищення ран від гнійно-некротичних мас, зменшення бактеріального забруднення, покращення стану ранової поверхні, що сприяє появі активних грануляцій та епітелізації.

Ми проводили процедури апаратом «Плазон» що генерує повітряно-плазмові потоки, які містять оксид азоту в режимі деструкції при наявності некротичних тканин на відстані 5 см, скануючими рухами при експозиції 1-4 сек. на 0,5 см² до формування «дегідратаційної плівки», після очищення рани – в режимі стимуляції. На ранову поверхню після процедури наносили на 24 години сорбент «Орнідасил» шаром 1-3 мм. Нами отримано Патент України на КМ № 137999 [36].

Також нами розроблено спосіб ампутації пальців при СДС III – IV стадіях по Wagner. Суть способу полягає в тому, що перед хірургічним втручанням проводимо NO-терапію всієї стопи та гомілки з допомогою апарату «Плазон» в

режимі стимуляції. Потім інтраопераційно знову проводили процедуру в режимі стимуляції, зону набряку та гіперемії, після виконували хірургічне втручання під провідниковою анестезією. Розріз шкіри виконуємо дугоподібний з передньої та тильної поверхні, з перев'язкою судин, распатором відділяли окістя плеснової кістки, перепилується плеснова кістка на рівні 1/3 дистального відділу пилою Джиглі яка заводиться навколо плеснової кістки голкою Дешампа, рана дренивали мікроіригатором який під'єднується до активного дренажу, на рану накладали первинний шов. Після хірургічного втручання продовжували НО-терапію на стопу, гомілку і на післяопераційну рану до повного загоєння рани, шви знімали на 12-14 добу (Отримано патент України на КМ № 142907) [35].

Клінічний приклад. Хвора Ш., 64 роки, і.х. №2366, госпіталізована у відділення з діагнозом: Цукровий діабет 2 тип, стан декомпенсації. Синдром діабетичної стопи. Гангрена 1 пальця лівої стопи. Остеомієліт 1 пальця лівої стопи. ІХС: атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти та вінцевих судин. СН 2а ст. Тривалість захворювання на ЦД – 13 років.

Загальний стан хворої середнього ступеня тяжкості. Шкіра обох гомілок дещо прохолодна на дотик, волосяний покрив збіднений. В ділянці лівої стопи помірний набряк та гіперемія, 1 палець лівої стопи набряклий, в ділянці дистальної фаланги чорного кольору. Пульсація на стегнових, підколінних артеріях – задовільна, на артеріях стопи ослаблена. Загальний аналіз крові: Нв – 138 г\л, ер. – 4,44 г\л, л, лейкоцити – 11,0 г\л, глюкоза – 14,3 ммоль\л, НвА1с – 9,61%, СРБ – позитивний ++, ШОЕ – 32 мм/год. Біохімічний аналіз крові: заг. білок – 61,4 г\л, сечовина – 3,7 ммоль\л, заг. білірубін – 11,7 мкмоль\л. Коагулограма: протромбіновий індекс – 78%, час рекальцифікації плазми – 120 с., фібриноген – 6220 мг\л. Група крові: А(II), Rh(+) позитивний. Рентгенографія переднього відділу лівої стопи в 2-х проекціях: ознаки діабетичної остеоартропатії, остеомієліт дистальної фаланги 1 пальця лівої стопи. Взято матеріал для бактеріологічного дослідження та визначення чутливості до антибіотиків, виявлено - *staphylococcus aureus*, *staphylococcus pneumoniae*.

Хворому призначено комплексне консервативне лікування з застосуванням NO-терапії.

Безпосередньо перед хірургічним втручанням проводилась NO-терапія на всю кінцівку в режимі стимуляція апаратом «Плазон». Хірургічне втручання виконано під провідниковою анестезією. Виконано ампутацію 1 пальця лівої стопи згідно патенту.



Рис. 6.10 Етап перепилення проксимальної фаланги на рівні 1/3 дистального відділу.



Рис. 6.11 Етап накладання швів на післяопераційну рану.

Перев'язки проводили щоденно які полягали у обробці рани розчином антисептика, проведенні NO-терапії в режимі стимуляції. Рана загоїлась первинним натягом, шви зняті на 12 добу.



Рис. 6.12 Застосування NO-терапії в режимі стимуляції апаратом «Плазон».

Вказаним способом проліковано 19 пацієнтів, що дало хороший косметичний та функціональний ефект. Ускладнень не спостерігалось, рани у всіх хворих загоїлись первинним натягом.

За період з 2017 – 2020 рр. проліковано 601 хворих на СДС, хірургічне лікування виконано у 529 хворих. В основній групі хірургічне втручання виконано – 253 хворим, в групі порівняння - у 276 хворих, консервативне лікуванні застосовано у 72 хворих з СДС в першій стадії по Wagner.

Перелік хірургічних втручань представлено в табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Структура хірургічних втручань у хворих на СДС

Назва хірургічного втручання	Стадія СДС за Wagner	Основні групи				Групи порівняння			
		ІА		ІВ		ІІА		ІІВ	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Некректомія	ІІ	9	6,7	6	5,0	11	9,1	8	5,1
Розкриття флегмони стопи	ІІІ	35	26,1	34	28,6	31	25,6	37	23,9
Ампутація поодиноких пальців стопи	ІV	42	31,3	38	31,9	32	26,4	51	33,0
Ампутація 2-х і більше пальців стопи	ІV	13	9,7	12	10,1	15	12,4	17	11,0
Некрсеквестректомія поодиноких пальців стоп	ІІІ	14	10,5	9	7,6	10	8,3	13	8,4
Ампутації на рівні стопи	V	6	4,5	7	5,9	4	3,3	10	6,4
Ампутація на рівні гомілки	V	3	2,2	2	1,7	4	3,3	3	1,9
Ампутація на рівні стегна	V	12	9,0	11	9,2	14	11,6	16	10,3
Всього		134	100,0	119	100,0	121	100,0	155	100,0

Як видно з таблиці більшість хірургічних втручань при СДС це ампутації пальців: в основній групі у 105 (41,5%) хворих, в групі порівняння у 115 (41,7%) хворих. Ампутацій на рівні стопи виконано 27 хворим: в основній групі 13 (5,1%) хворим, в групі порівняння – 14 (5,1%) відповідно. З них ампутація за Шарпом виконана 16 (3,0%) хворим, за Шопаром – 7 (1,3%), за Лісфранком – 4 (0,8%) хворим. Ампутацій на рівні гомілки в основній групі виконано у 5 (1,9%) хворих, в групі порівняння у 7 (2,5%) хворих; на рівні стегна в основній групі виконано

у 23 (9,1%) хворих, в групі порівняння у 30 (10,7%) хворих. Високі ампутації на рівні гомілки та стегна в основній групі виконані у 28 (11,1%) хворих, в групі порівняння - у 37 (13,4%) хворих.

Таким чином в основній групі хворих число високих ампутацій зменшилось в 1,3 рази. На нашу думку такий позитивний результат пов'язаний з впровадженням в клінічну практику нових методів лікування СДС: NO-терапії (оксид азоту), аплікаційних сорбентів, судинних препаратів, антиоксидантної терапії.

Після хірургічних втручань при СДС як правило в подальшому застосовується місцеве лікування ран.

Ми провели аналіз результатів ампутацій пальців і стопи: в основній групі це 118 хворих, 19 (16,1%) хворим з них застосовано первинний шов; група порівняння склала 129 хворих, первинні шви застосовано у 23 (17,8%) хворих.

В основній групі в післяопераційному періоді застосовувалась NO-терапія до зняття швів. Крайовий некроз в основній групі виник у 2 (10,5%) хворих, в групі порівняння у 6 (26,1%) хворих. Всім хворим в подальшому проводили етапні некректомії і рани загоювались вторинним натягом.

Ампутації на рівні стопи в більшості випадків (17 хворих), для зменшення ранової поверхні формували провізорні шви, у 10 - шви не застосовувались у зв'язку з поширеним некротичним процесом. В цій групі хворих в післяопераційному періоді, застосовували VAC-терапію, при виникненні гнійно-некротичного процесу проводили УЗД-кавітацію з наступним накладанням VAC-апарату. Після повного очищення рани проводили аутодермопластику.

Клінічний приклад. Хвора К., 71 рік, і.х. №6934, госпіталізована у відділення з діагнозом: Цукровий діабет 2 тип, тяжка форма, вторинна потреба в інсуліні, стан субкомпенсації. Діабетична універсальна ангіопатія, поліневропатія. Нейро-ішемічна форма СДС, IV стадія за Wagner. Облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок 3-4 ст. Оклюзія гомілкових сегментів артерії з обох сторін. Ампутаційна кукса переднього відділу лівої стопи. Інфікована рана

лівої стопи. ІХС: атеросклеротичний кардіосклероз. Атеросклероз аорти та вінцевих судин. СН 2А ст. Гіпертонічна хвороба 2 ст., ст. 2, ризик 4. Тривалість захворювання на ЦД – 15 років.

Загальний аналіз крові: Нв – 119 г\л, ер. – 4,44 г\л, л, лейкоц. – 6,0 г\л, глюкоза – 6,4 ммоль\л, НbA1c – 8,19%, СРБ – позитивний ++, ШОЕ – 37 мм/год. Біохімічний аналіз крові: заг. білок – 76 г\л, сечовина – 10,5 ммоль\л, креатинін – 0,101 ммоль\л, заг. білірубін – 12,9 мкмоль\л. Коагулограма: протромбіновий індекс – 93%, час рекальцифікації плазми – 115 с., фібриноген – 3,6 мг\л. Група крові: 0(I), Rh(+) позитивний. Пульсація на стегнових, підколінних артеріях – задовільна, нижче не визначається. Взято матеріал для бактеріологічного дослідження та визначення чутливості до антибіотиків, виявлено - *staphylococcus aureus*.

Хворій призначено комплексне консервативне лікування з застосуванням NO-терапії.



Рис. 6.13 Інфікована рана лівої стопи. СДС в IV стадії за Wagner. Вигляд рани при госпіталізації.

На рисунку зображена стопа хворої при госпіталізації в хірургічний стаціонар.

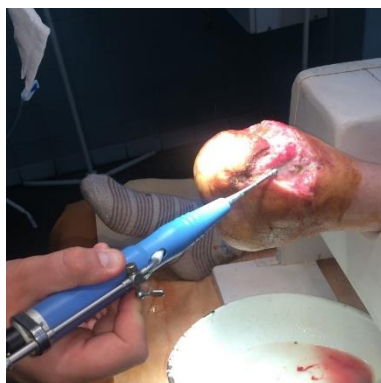


Рис. 6.14. Проведення ультразвукового дебридменту інфікованої рани переднього відділу лівої стопи з метою підготовки до VAC терапії.

Рис. 6.15 Застосування VAC терапії на рану лівої стопи після ультразвукового дебридменту.



Рис. 6.16 Стан рани лівої стопи після трьох денного сеансу VAC-терапії.



Рис. 6.17 На рисунку відмічається активне загоєння рани, крупнозернисті грануляції, розмір рани зменшився вдвічі, 29 доба лікування.



Рис. 6.18 Рана практично загоїлась, залишається ділянка 2,0×3,5 см під струпом, 47 доба лікування.



Як вже сказано вище, хірургічне лікування виконано 529 хворим з СДС, хірургічних втручань виконано 635. Повторні хірургічні втручання виконані 106 (17,6%) хворим. В основній групі повторних хірургічних втручань виконано – 35 (13,8%) хворим, в групі порівняння - 71 (25,7%) хворим.

Повторні хірургічні втручання в основному це: етапні некректомії, аутодермопластики та реампутації.

При аналізі числа повторних хірургічних втручань в групі порівняння, повторних хірургічних втручань виконано в 2 рази більше в порівнянні з основною групою хворих ($p < 0.05$).

На нашу думку такий позитивний результат пов'язаний з впровадженням в комплексне лікування хворих з СДС нових методів лікування.

Аутодермопластика виконана у 12 (2,3%) хворих після ампутації на рівні стопи, після повного очищення рани і наявності грануляцій. В основній групі виконано у 7 (2,7%) хворих, в групі порівняння – у 5 (1,8%) хворих. Аутодермопластика виконувалась під місцем знеболенням, зазвичай забір шкірного лоскута проводився зі стегна дерматомом.

В основній групі на ранову поверхню та донорську ділянку стегна попередньо проводили NO-терапію апаратом Плазон в режимі стимуляції. В основній групі ускладнень не було.

В групі порівняння відмічено в одному випадку інфікування рани стегна, яка загоїлась на протязі 21 доби.

Консервативне лікування ішемічної форми СДС малоефективне, та позитивний ефект тимчасовий. Автор підкреслив, що найефективніший спосіб хірургічного лікування СДС є реваскуляризація кінцівки. Автор розділив хірургічні втручання на: екстренні – протягом 6 годин; термінові – протягом 24 годин; відтерміновані – протягом 2х тижнів [145].

Реваскуляризація кінцівок при СДС є ефективним методом хірургічного лікування.

За даними Діденка С.М. і Свиридова М.В. застосування гібридних реконструктивних хірургічних втручань частоту високих ампутацій зменшено в 3,9 рази [67].

При тривалості цукрового діабету у хворих понад 20 років, ураження артерій нижніх кінцівок зустрічається близько у 80% випадків [292].

Реваскуляризація є ефективним методом лікування хворих з ішемічною та нейроішемічною формою СДС. Виконується: аорто-здухвинне шунтування, стегново-підколінне шунтування. Частіше всього виконується стегново-підколінне шунтування.

В рекомендаціях міжнародної робочої групи з діабетичної стопи (IWGDF 2019) по питанням діагностики, прогнозу та лікування захворювань периферичних артерій у пацієнтів з СДС вказано, що потрібно уникати реваскуляризації у пацієнтів, у яких співвідношення ризику та вигоди для імовірності успіху операції є несприятливим [221].

Ми визначили наступні протипокази до реваскуляризаційних методів лікування СДС наступні: обширні гнійно-некротичні процеси з наявністю контрактури в гомілково-стопному суглобі, гангрена стопи з переходом на гомілку, гострий інфаркт міокарду, гостре порушення мозкового кровообігу, декомпенсована серцева недостатність, гостра ниркова недостатність;

В нашій клініці, в структурі хірургічних втручань при СДС за вказаний період виконано реваскуляризацій кінцівок 17 (3,2%) хворим на СДС в віці від 53 до 72 років, з терміном захворювання на ЦД від 10 до 17 років. Чоловіків було 9, жінок – 8. Структура яких представлена в табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Структура судинних хірургічних втручань

Назва судинного хірургічного втручання	Основні групи (n-253)		Групи порівняння (n-276)	
	Абс.	%	Абс.	%
Стегново-підколінне аутовенозне шунтування	6	2.4	9	3.2
Здухвинно-стегнове алошунтування	1	0.4	1	0.4
Всього	7	2.8	10	3.6

Таким чином серед хірургічних втручань основної групи реваскуляризація кінцівки проведена у 7 (2,8%) хворих, в групі порівняння – 10 (3,6%) хворих на СДС.

Найчастіше хворим виконано стегново-підколінне аутовенозне шунтування, основними перевагами якого є: тривалість роботи шунта, зменшення ризику інфікування, зменшення ризику стенозу, воно є більш фізіологічним та економічно вигідним.

У всіх випадках реваскуляризації кінцівок отримано хороші результати, крім одного випадка, незважаючи на застосування комплексного консервативного лікування, яке включало і антикоагулянтну терапію низькомолекулярними гепаринами, виник тромбоз алопластичного протезу після стегново-підколінного шунтування, що привело до розвитку гангрені стопи з переходом на гомілку і стало причиною виконання ампутації на рівні н\3 стегна.

Дуже важливим в комплексному лікуванні СДС є своєчасне виконання хірургічних втручань, які ми поділили на: екстренні, термінові та планові.

Розподіл хірургічних втручань на екстренні, термінові та планові у хворих на СДС представлено в табл. 6.3.

Розподіл хірургічних втручань в залежності від терміну їх виконання

№ п\п	Діагноз	Назва хірургічного втручання	Стадія СДС за Wagner	Основна група (n - 253)						Група порівняння (n - 276)					
				Екстренні хірургічні втручання (протягом 1 доби)		Термінові хірургічні втручання (протягом 1-3 діб)		Планові хірургічні втручання		Екстренні хірургічні втручання (протягом 1 доби)		Термінові хірургічні втручання (протягом 1-3 діб)		Планові хірургічні втручання	
				Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1.	Інфікована трофічна виразка	Некректомія	II	-	-	-	-	15	5,9	-	-	-	-	19	6,9
2.	Флегмона стопи	Розкриття Флегмони	III	69	27,3	-	-	-	-	68	24,6	-	-	-	-
3.	Гангрена поодиноких пальців стопи	Ампутація Пальця	IV	80	31,6	-	-	-	-	83	30,1	-	-	-	-
4.	Гангрена 2х і більше пальців стопи	Ампутація Пальців	IV	25	9,9	-	-	-	-	32	11,6	-	-	-	-
5.	Остеомієліт поодиноких пальців стопи	Некрсеквестр-ектомія	III	-	-	-	-	23	9,1	-	-	-	-	23	8,3
6.	Гангрена дистальних відділів стопи	Ампутація на рівні стопи	V	-	-	13	5,2	-	-	-	-	14	5,1	-	-
7.	Гангрена всієї стопи	Ампутація на рівні в\3 гомілки	V	-	-	5	1,9	-	-	-	-	7	2,5	-	-
8.	Гангрена стопи та гомілки	Ампутація на рівні н\3 стегна	V	-	-	23	9,1	-	-	-	-	30	10,9	-	-
Всього				174	68,8	41	16,2	38	15	183	66,3	51	18,5	42	15,2

Таким чином, як видно з таблиці більшість хірургічних втручань виконані в екстремному порядку.

Слід відмітити, що в екстремному порядку домінуючі операції це ампутації одного пальця і флегмони стопи. В основній групі ці хірургічні втручання склали 58,9%, в групі порівняння – 54,7% ($p > 0,05$).

В більшості випадків, при хірургічному лікуванні, без застосування первинних швів є рани, які потребують великих зусиль та економічних витрат для повного загоєння ран вторинним натягом.

Таким чином, в комплексному лікуванні хворих на СДС хірургічне лікування є основним.

Ранові ускладнення в хірургії та їх профілактика є актуальним в хірургії. Рановими ускладненнями в ранньому післяопераційному періоді у наших хворих є крайові некрози, сероми, гематоми та нагноєння рани.

Ми провели аналіз ранових ускладнень після ампутацій пальців та ампутацій на рівні гомілки і стегна у 107 (20,2%) хворих на СДС, яким після хірургічного втручання застосовані первинні шви: в основній у 47 (18,6%) хворих, в групі порівняння – у 60 (21,7%).

В основній групі виконано ампутацій пальців з первинним швом у 19 (7,5%) хворих, в групі порівняння – у 23 (8,3%) хворих на СДС.

Ранові ускладнення після високих ампутацій це: кровотеча, серома, гематома, крайовий некроз та нагноєння рани. В табл. 6.4 представлена структура ранових ускладнень після високих ампутацій у хворих на СДС.

Таблиця 6.4

Структура ранових ускладнень після високих ампутацій у хворих на СДС.

Вид ускладнення	Основні групи n-28		Групи порівняння n-37	
	Абс.	%	Абс.	%
Кровотеча	-	-	1	2,7
Серома	3	10,7	2	5,4

Продовження таблиці 6.4

Гематома	1	3,6	2	5,4
Крайовий некроз	1	3,6	3	8,1
Нагноєння рани	-	-	1	2,7
Всього	4	17,9	9	24,3

Як видно з таблиці, в основну групу увійшло 28 хворих яким були виконані високі ампутації, у них спостерігались такі ранові ускладнення як: сероми – 3 (10,7%), гематома – 1 (3,6%), крайовий некроз – 1 (3,6%). В групу порівняння увійшло 37 хворих, у яких спостерігалось: кровотеч – 1 (2,7%), сером – 2 (5,4%), гематом – 2 (5,4%), крайових некрозів - 3 (8,1%), нагноєння рани – 1 (2,7%).

Слід відмітити, що у одного хворого в групі порівняння після ампутації кінцівки на рівні гомілки виникло тотальне нагноєння рани, що призвело до реампутації кінцівки на рівні стегна.

Як видно з таблиці, в основній групі зменшилась кількість високих ампутацій в 1,4 рази. Ми це пов'язуємо з впровадженням в клінічну практику новітніх методів профілактики післяопераційних ускладнень.

В післяопераційному періоді на ранову поверхню та кукусу проводили сеанси NO-терапії та проводили перев'язки з розчином в склад якого входить (димексид 25-30 мл, дексаметазон 4-8 мл, диклофенак натрію 3-6 мл, димедрол 1 % 2-4 мл, новокаїн 0,5 % 100 мл, цефтріаксон 1-3 г, анальгін 50 % 2-4 мл.) [33].

Застосування в лікуванні СДС створеного аплікаційного сорбенту Орнідасил в поєднанні з NO-терапією дозволяє отримати хороші результати комплексного лікування хворих на СДС. Розроблення способу лікування ускладнень СДС з використанням аплікаційного сорбенту та NO-терапії дозволило скоротити терміни загоєння ран та швидко відновити працездатність хворих.

Основні положення розділу викладені в наступних публікаціях автора:

Біляєва ОО, Голуб ОА, Вакулик ПВ, Крижевський ЄЄ. Ефективність аплікаційного сорбенту нового покоління в комплексному лікуванні синдрому діабетичної стопи. *Scientific trends: modern challenges. Volume 2 : collective monograph* Compiled by V. Shpak; Chairman of the Editorial Board S. Tabachnikov. Sherman Oaks, California : GS Publishing Services, 2021: 61 - 71. DOI: 10.51587/9781-7364-13302-2021-004

Біляєва ОО, Риб'янець ЮВ, Крижевський ЄЄ. Порівняльна оцінка місцевого лікування гнійно-некротичних ускладнень при синдромі діабетичної стопи за допомогою аплікаційних сорбентів. *Сучасні медичні технології*. 2017; 4(35): 9 – 12.

Біляєва ОО, Козинець ГП, Осадча ОІ, Крижевський ЄЄ, Кнівець МА. Роль оксиду азоту в розвитку ендотеліальних дисфункцій при синдромі діабетичної стопи запально-гнійного ураження кінцівок. *Сучасні медичні технології*. 2019; 4(43): 26 – 30.

Біляєва ОО, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб ампутації пальців при СДС III-V стадіях по WAGNER. Патент України на КМ № 142907. 2020 Лип. 10.

Біляєва ОО, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб лікування синдрому діабетичної стопи із застосуванням оксиду азоту. Патент України на КМ № 137999. 2019 Лист. 11.

Біляєва ОО, Голуб ОА, Кароль ІВ, Нешта ВВ, Крижевський ЄЄ, Бродська АП, винахідники. Спосіб одержання комплексного антимікробного сорбційного препарату орнідасил для профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ № 115228. 2017 Квіт.10.

Біляєва ОО, Голуб ОА, Кароль ІВ, Нешта ВВ, Крижевський ЄЄ, Бродська АП, винахідники. Комплексний антимікробний сорбційний препарат орнідасил для

профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ № 112523. 2016 Груд.26.

Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб моделювання ранової інфекції. Патент України на КМ № 121047. 2017 Лист. 27.

Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, Балінська МІ, Бродська АП, винахідники. Спосіб лікування запальних інфільтратів м'яких тканин та профілактики ранових гнійно-запальних післяопераційних ускладнень. Патент України на КМ № 119719. 2017 Жов. 10.

Крижевський ЄЄ. Шляхи зменшення високих ампутацій у хворих на синдром діабетичної стопи. В: Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «Young science 2.0»; 2020 Лют. 19; Київ; 2020, с. 32 – 33.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цукровий діабет – одне з найвідоміших хронічних та небезпечних захворювань. Його поширеність серед дорослого населення становить близько 9,2% і неухильно зростає, особливо у країнах із середнім та низьким рівнем доходу [273].

Розповсюдженим та важким ускладненням ЦД вважається синдром діабетичної стопи, який включає симптомокомплекс (діабетичну мікроангіопатію, макроангіопатію, периферичну нейропатію нижніх кінцівок, остеоартропатію) і відноситься до пізніх ускладнень ЦД, який у структурі хірургічних захворювань у пацієнтів із ЦД становить 14,9% за нашими даними, і за даними інших авторів становить від 10 до 30%. Навіть за успішного лікування частота рецидивів СДС становить 66%. [15, 19, 131, 179, 261, 274, 283, 293, 301].

Для виявлення ефективності аплікаційного сорбенту нового покоління, на базі експериментально-біологічної клініки (віварій) НУОЗ України імені П. Л. Шупика проведено експериментальне дослідження на 40 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Vistar. У піддослідних тварин моделювали гнійну рану за розробленою нами методикою. Тварини були розподілені на 3 групи: В І групу (основна) увійшло 20 щурів, у яких лікування гнійних ран проводилося, розробленим нами, некомерційним аплікаційним сорбентом нового покоління «Орнідасил», який містить аеросил та іммобілізований на ньому орнідазолу. В II групу (порівняння) увійшло 10 щурів, у лікуванні яких використовувався аплікаційний сорбент «Гентаксан». В III групу (порівняння) увійшло також 10 тварин, у яких лікування гнійних ран проводилося з 10% розчином NaCl та маззю «Левомеколь».

При вивченні макроскопічних даних перебігу ранового процесу в експерименті встановлено, що очищення ран, поява грануляцій та крайової епітелізації у тварин відбувалося значно швидше в основній групі, порівняно з групами порівняння: очищення рани в основній групі відмічалось в 1,5 рази швидше

ніж в групах порівняння ($p < 0,05$), поява грануляцій – в 2 рази швидше ($p < 0,05$), поява крайової епітелізації – 1,9 разів відповідно ($p < 0,05$).

При мікробіологічному дослідженні з гнійних ран у щурів домінуючим збудником був *Staphylococcus aureus* - 41,4%, *Proteus mirabilis* – 17,3%, *Escherichia coli* – 9,8%, *Pseudomonas aeruginosa* – 6,4%, *Enterobacter cloacae* – 6,1%, *Staphylococcus epidermidis* – 5,9%, *Enterobacter spp.* – 4,6%, *Streptococcus pyogenes* – 3,8%, *Enterococcus faecalis* -2,8%, *Acinetobacter baumannii* – 1,9%.

Рановий процес в усіх тварин перебігав з усіма ознаками кожної фази, але з різною їх тривалістю. До 21 доби експерименту рани у всіх щурів основної групи загоїлись повністю, тоді як у щурів в групах порівняння на 21 добу експерименту загоєння ран не відмічалось ні в одному випадку.

В клінічне дослідження покладено досвід лікування 601 хворого з СДС, що знаходились на лікуванні у відділенні гнійної хірургії КНП Київської міської клінічної лікарні №6 протягом 2017–2020 років.

У відділенні гнійної хірургії КНП Київської міської клінічної лікарні №6 протягом 2017–2020 років знаходилося на лікуванні 7636 хворий з різними хірургічними захворюваннями з них 4061 (53,2%) хворих з гнійно-запальними захворюваннями та ускладненнями, серед них з цукровим діабетом 2 типу було 728 (17,9%) хворих, а з синдромом діабетичної стопи 601 (14,8%).

В своїй роботі ми користувались класифікацією Wagner (1979р.), а також класифікацією запропонованою на Першому Міжнародному симпозиумі з діабетичної стопи в 1991 році (Нідерланди).

В основу дослідження покладено досвід лікування 601 хворого з СДС. Чоловіків серед них – 326 (54,2 %), жінок – 275 (45,8 %), у віці від 43 до 89 років. Нейропатична форма СДС відмічена у 72 (12,0%) хворих, ішемічна – у 102 (16,9%), нейроішемічна – у 427 (71,1%) хворих. Хірургічне лікування проведено у 529 хворих з СДС в стадії 2-5 за Wagner, основну групу склали 253 хворих, група порівняння - 276 і

72 хворих проліковано консервативно в 1 стадії за Wagner, в основну групу увійшло - 29, групу порівняння – 43 хворих.

Пацієнти клінічного дослідження були поділені на 4 групи. Основна група включала 282 хворих з СДС в стадії по Wagner 1-5, з них 29 хворих в стадії по Wagner 1 – проліковано консервативно, 253 хворим проведено хірургічне лікування.

В основну групу IA увійшло 134 хворих яким в комплексному лікуванні СДС застосовували NO-терапію в поєднанні з аплікаційним сорбентом в склад якого входить аеросил з іммобілізацією на його матриці орнідазолу. В IB групу увійшло 119 хворий яким для місцевого лікування СДС застосовували тільки аплікаційний сорбент в склад якого входить аеросил з іммобілізацією на його матриці орнідазолу.

Група порівняння включала 319 хворих з СДС в стадії по Wagner 1-5, з них 43 хворих в стадії по Wagner 1 – проліковано консервативно, 276 хворим проведено хірургічне лікування. В групу порівняння IIА увійшло 121 хворий яким в комплексному лікуванні застосовували аплікаційний сорбент «Гентаксан», в його склад входить: гентаміцин сульфат, L-триптофан та цинк сульфат. В групу порівняння IIВ увійшло 155 хворих яким для місцевого лікування СДС застосовували 10 % розчин NaCl з подальшим переходом на мазь «Левомеколь», в склад якої входить левоміцетин та метилурацил.

Місцеве медикаментозне лікування - одне з важливих компонентів лікування гнійно-некротичних форм діабетичної стопи. Воно доповнює хірургічне лікування, але не замінює його.

В клінічному розділі дослідження для вивчення динаміки протікання ранового процесу ми визначали наступні клінічні показники: купірування больового синдрому, нормалізація температури тіла, очищення рани, поява грануляцій, крайова епітелізація.

При аналізі вказаних показників достовірно найкращі результати отримані в групі IA і IB в порівнянні з групами хворих IIА і IIВ ($p < 0,05$).

Купірування больового синдрому відбулось в ІА групі (основній) в порівнянні з ІІА групою (порівняння) в 2,4 разів швидше, з ІІВ групою (порівняння) в 2,4 разів відповідно. В ІВ групі (основній) в порівнянні з ІІА групою (порівняння) 1,4 разів швидше, з ІІВ групою (порівняння) в 2,3 разів відповідно.

Очищення рани в ІА групі в порівнянні з ІІА групою відбулося в 1,8 разів швидше, а з ІІВ групою в 1,9 разів відповідно. В ІВ групі в порівнянні з ІІА групою відбулося в 1,4 разів швидше, а з ІІВ групою в 1,5 разів швидше відповідно. В ІА групі поява грануляційної тканини відбулась на $4,5 \pm 0,12$ добу, тоді як в групах порівняння (ІІА, ІІВ) поява грануляцій відмічалась в 1,8 та 1,9 разів пізніше. А в ІВ групі поява грануляційної тканини відбулась на $5,2 \pm 0,13$ добу, тоді як в групах порівняння (ІІА, ІІВ) поява грануляцій відмічалась в 1,5 та 1,6 разів пізніше. В ІА групі поява епітелізації була відмічена на $5,9 \pm 0,24$ добу, що в порівнянні з ІІА групою швидше в 1,6 рази, а з ІІВ групою швидше в 1,7 рази. В ІВ групі поява епітелізації була відмічена на $7,2 \pm 0,13$ добу, що в порівнянні з ІІА і ІІВ групою швидше в 1,4 рази.

Стан про-антиоксидантної системи вивчали за показниками вмісту в плазмі крові та в зоні рани дієнових кон'югатів, ТБК активних продуктів і активності в еритроцитах супероксиддисмутази. Також в плазмі крові досліджували вміст нітрат/нітритів, а також вміст S-нітрозотіолів. Стан функціональної активності ендотелію кровноносних судин вивчали за показником вмісту в плазмі крові ендотеліну-1 та гомоцистетіну.

За даними деяких авторів є відомості щодо змін, що сприяють окисному та нітрозативному стресу, включаючи підвищене утворення оксиду азоту (NO) та супероксиду, надмірну експресію різних ізоформ синтази оксиду азоту (NOS), нітрованих полів (АДФ-рибози) білків, а також інгібування антиоксидантних ферментів у патогенезі цього захворювання [10, 309, 263].

За нашими даними в динаміці лікування, на 14 добу в плазмі крові хворих групи 1, 2 і 3 спостерігали значиме порівняно з 1 днем зменшення вмісту ДК ($p < 0,05$) та відсутність змін цього показника у порівнянні з 7 днем лікування. Разом із цим у хворих групи 1 на 14 добу їх лікування спостерігали значиме порівняно з 1-м днем зменшення вмісту в плазмі крові ТБК-АП ($p < 0,05$) та збільшення їх вмісту в плазмі крові хворих групи 3. За таких умов у хворих групи 2 на 14 добу було виявлено значиме порівняно з 7 добою ($p < 0,05$) збільшення показника вмісту в плазмі крові ТБК-АП, яке відбувалося на фоні збільшення в еритроцитах крові активності ферменту СОД ($p < 0,05$), найкращі результати отримані в групі 1.

Дослідження функціональної активності фагоцитів, зокрема, поліморфноядерних нейтрофільних лейкоцитів і моноцитів за показниками спонтанного та індукованого НСТ-тесту, а також середнім цитохімічним показником активності ферменту МПО в моноцитах, які визначали в периферійній крові та в капілярній крові зони некротичного ураження хворих групи 1, 2 і 3 в динаміці їх лікування дозволили отримати нові дані щодо оцінки ефективності застосування різних лікарських засобів для місцевого застосування.

В динаміці лікування, на 14 добу, у хворих групи 1 і 2 середні значення показника спонтанного НСТ-тесту НГ значимо не змінювалися, порівняно з 7 добою їх лікування ($p < 0,05$), а значення показника індукованого НСТ-тесту гранулоцитів збільшувалися ($p < 0,05$). У хворих групи 3 при цьому спостерігали значиме зменшення показника спонтанного НСТ-тесту НГ та збільшення показника індукованого НСТ-тесту НГ ($p < 0,05$).

Лікування СДС є складною задачею яке включає консервативне та хірургічне лікування. Індивідуальний підхід до хірургічного лікування, в залежності від рівня ураження кінцівки підкреслили в міжнародній згоді по діабетичній стопі [114].

Більшість хірургічних втручань за нашими даними при СДС це ампутації пальців: які в основній групі виконані у 105 (41,5%) хворих, в групі порівняння - у

115 (41,7%) хворих. Ампутацій на рівні стопи виконано 27 хворим: в основній групі 13 (5,1%) хворим, в групі порівняння – 14 (5,1%) відповідно. З них ампутація за Шарпом виконано 16 (3,0%) хворим, за Шопаром – 7 (1,3%), за Лісфранком – 4 (0,8%) хворим. Ампутацій на рівні гомілки в основній групі виконано у 5 (1,9%) хворих, в групі порівняння у 7 (2,5%) хворих; на рівні стегна в основній групі виконано у 23 (9,1%) хворих, в групі порівняння - у 30 (10,7%) хворих. Високі ампутації на рівні гомілки та стегна в основній групі виконані у 28 (11,1%) хворих, в групі порівняння - у 37 (13,4%) хворих.

Таким чином в основній групі хворих на СДС число високих ампутацій зменшилось в 1,3 рази. На нашу думку такий позитивний результат пов'язаний з впровадженням в клінічну практику нових методів лікування СДС: NO-терапії (оксид азоту), аплікаційних сорбентів, судинних препаратів, антиоксидантної терапії.

В структурі хірургічних втручань при СДС за вказаний період виконано судинних операнцій 17 (3,2%) хворим на СДС в віці від 53 до 72 років, з терміном захворювання на ЦД від 10 до 17 років. Чоловіків було 9, жінок – 8. Отримані хороші результати . Невелика кількість судинних операцій пов'язана з пізнім зверненням за медичною допомогою.

Хірургічні втручання ми поділили на екстренні, термінові та планові. Більшість хірургічних втручань виконані в екстреному порядку: в основній групі – у 174 (68,8%), в групі порівняння – у 183 (66,3%).

В екстреному порядку домінуючі операції були ампутації одного пальця і флегмони стопи. В основній групі ці хірургічні втручання склали 58,9%, в групі порівняння – 54,7% ($p > 0,05$).

При виявленні післяопераційних ускладнень при високих ампутаціях найчастішими ускладненнями були сероми. Нагноєння рани після ампутації на

рівні гомілки відмічено у одного хворого в групі порівняння, у зв'язку з чим була виконана реампутація на рівні стегна.

Підвищення концентрації вільних радикалів і гідроперекисів ліпідів призводять до руйнування клітинних структур, але природні антиоксиданти пригнічують цей процес [88, 269].

Одним з проявів ЦД є оксидантний стрес, що призводить до каскаду патологічних змін в організмі, що диктує необхідність застосування антиоксидантної терапії.

В організмі існує антиоксидантна система і основним антиоксидантом є глутатіон. Ми провели дослідження активності СОД, ТБК-активних продуктів, дієнових кон'югат та S-нітрозотіолів в периферичній крові у хворих на СДС на 1, 7 і 14 добу. Дослідження провели у 30 хворих на СДС які отримували місцеве лікування ран з 10% розчином хлористого натрію з переходом на мазеві пов'язки.

Основну групу склали 17 хворих на СДС, яким в комплексному лікуванні призначали глутатіон, групу порівняння - 13 хворих на СДС які не отримували глутатіон, з тривалістю ЦД більше 10 років. Хворі обох груп за віком, статтю, стадією та формою СДС, тривалістю захворювання на СДС були співставні.

При порівнянні показників антиоксидантної активності периферичної крові хворих основної та групи порівняння нами встановлено, що значення СОД на 7 добу у досліджуваних групи порівняння в 1,23 рази ($p < 0,05$) були нижче значень основної групи. На 14 добу показники СОД в групі порівняння були знижені відносно значень основної в 1,46 рази ($p < 0,05$). При порівнянні вмісту ТБК-активних форм кисню в периферичній крові у хворих основної та групи порівняння нами встановлено зниження цих показників у хворих групи порівняння відносно основної в 1,04 рази на 7 добу, на 14 добу – в 1,05 рази. При вивченні динаміки змін вмісту продуктів ПОЛ E_{220} (дієнові кон'югати) встановлено, що у хворих групи порівняння ці показники перевищували значення у обстежених основної групи на 7

добу в 1,13 рази, на 14 добу – в 1,24 рази ($p < 0,05$). Вміст S-нітрозотіолів в периферичній крові у хворих обох груп визначався підвищеним на протязі всього дослідження, у хворих групи порівняння ці показники перевищували значення у обстежених хворих основної групи на 7 добу в 1,05 рази, на 14 добу – в 1,09 рази ($p < 0,05$).

Багато авторів відзначає, що одним з найбільш поширених ускладнень ЦД є діабетична ретинопатія яка зустрічається від 25,3 до 56,3% хворих на ЦД, що є основною причиною втрати зору серед людей працездатного віку та сліпоти [10, 90, 111, 120, 230, 273].

Нами проведено дослідження частоти ДР у хворих на СДС. В дослідження включені 134 хворих (268 очей) з СДС, з них у 53 хворих (106 очей) діагностовано ДР.

Чоловіків було 85 (63,4%), жінок – 49 (36,6%). Середній вік склав $64,7 \pm 7,3$ років. Групу порівняння склали 59 пацієнтів (118 очей) з СД відповідного віку без СДС і ДР. Обидві групи були співставні по віку та статі. Як показали наші дослідження ДР розвивається у хворих з тривалістю захворювання на цукровий діабет більше 10 років і частота ДР склала 39,6% серед хворих на СДС.

Представлені зміни показників про- та антиоксидантної системи свідчать про ефективність антиоксидантної терапії в лікуванні хворих на СДС.

Застосування в лікуванні СДС створеного аплікаційного сорбенту Орнідасил в поєднанні з NO-терапією дозволяє отримати хороші результати комплексного лікування хворих на СДС. Розроблення способу лікування ускладнень СДС з використанням аплікаційного сорбенту та NO-терапії дозволило скоротити терміни загоєння ран та швидко відновити працездатність хворих.

ВИСНОВКИ

Результатом виконаної експериментально-клінічної роботи став новий підхід до розв'язання важливої задачі хірургії – підвищення ефективності комплексного лікування хворих з синдромом діабетичної стопи шляхом, застосування різних методів місцевого лікування гнійно-запальних процесів при СДС.

В результаті проведеного дослідження отримано наступні наукові висновки:

1. Синдром діабетичної стопи в структурні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин складає 14,8%, частота ретинопатії у хворих з синдромом діабетичної стопи складає 39,6%.

2. Створений нанокмпозитний антимікробний аплікаційний сорбент методом іммобілізації орнідазолу на поверхні кремнезему показав високу ефективність в лікуванні експериментальної гнійної рани: очищення рани в основній групі відмічалось в 1,5 рази швидше ніж в групах порівняння ($p < 0,05$), поява грануляцій в 2 рази ($p < 0,05$), поява крайової епітелізації - в 1,9 разів швидше ($p < 0,05$). На протязі 14-19 діб експерименту рани у щурів основної групи загоїлись повністю, тоді як в групах порівняння на 21 добу експерименту повного загоєння ран у щурів не відмічалось.

3. Високу ефективність в комплексному лікуванні хворих з СДС відмічено в клініці при застосуванні NO-терапії (оксиду азоту) в поєднанні з створеним аплікаційним сорбентом. Об'єктивними показниками вивчення динаміки протікання ранового процесу є: купірування больового синдрому, нормалізація температури тіла, очищення рани і крайова епітелізація. При аналізі вказаних показників достовірно найкращі результати отримані в основних групах ІА і ІВ в порівнянні з групами хворих ІА і ІВ ($p < 0,05$).

4. При вивченні біохімічних показників периферичної крові на 14 добу дослідження показано, що рівень дієнових кон'югат в 1,6 разів більше в 3 групі (порівняння) хворих в порівнянні з 1 групою (основна), вміст ТБК – АП – в 1,2 рази

більше, вміст нітрат/нітриту – в 1,3 рази, вміст S-нітрозотіолів – в 1,1 рази, вміст ендотеліну-1 – в 1,7 рази, вміст гомоцистеїну – в 1,4 рази ($p < 0,05$). Рівень СОД в основній групі відмічався в 2 рази вище в порівнянні з 3 групою хворих ($p < 0,05$). Аналогічні показники отримані в капілярній крові зони некротичного враження, рівень СОД в 1 групі більше в порівнянні з 3 групою в 3 рази ($p < 0,05$). При вивченні показників неспецифічної імунної відповіді в плазмі крові та капілярній крові зони некротичного враження найкращі результати отримані в групі хворих 1, які отримували NO-терапію в поєднанні з аплікаційним сорбентом.

5. При вивченні динаміки активності метаболічних показників: СОД, ТБК-АП, дієновик кон'югат та S-нітрозотіолів в периферичній крові в основній групі хворих на СДС, які отримували антиоксидантну терапію показали її високу ефективність. Використання антиоксидантної терапії в комплексному лікуванні СДС знижує прояви оксидативного стресу та по'язаного з ним ушкодження клітин судинного ендотелію.

6. Кардинальним в комплексному лікуванні СДС є хірургічне лікування. Вибір об'єму хірургічного втручання залежить від форми та стадії СДС. Екстренні хірургічні втручання в основній групі хворих виконані в 68,8%, в групі порівняння - в 66,3%. Збільшення числа екстренних операцій в основній групі пов'язане з пізнім зверненням хворих за медичною допомогою. Число високих ампутацій на рівні гомілки і стегна в основній групі хворих зменшилось в 1,3 рази, що пов'язано з впровадженням в клінічну практику лікування СДС: NO-терапії, аплікаційних сорбентів, судинних препаратів, антиоксидантної терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Синдром діабетичної стопи в структурні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин складає 14,8%, частотв ретинопатії у хворих з синдромом діабетичної стопи складає 39,6%, хворіють люди працездатного віку.

Високу ефективність в комплексному лікуванні хворих з СДС відмічено в клініці при застосуванні NO-терапії (оксиду азоту) в поєднанні з нанокompозитним антимікробним аплікаційним сорбентом створеним методом іммобілізації орнідазолу на поверхні кремнезему.

Використання антиоксидантної терапії в комплексному лікуванні СДС знижує прояви оксидативного стресу та по'язаного з ним ушкодження клітин судинного ендотелію.

Кардинальним в комплексному лікуванні СДС є хірургічне лікування. Вибір об'єму хірургічного втручання залежить від форми та стадії СДС.

Антибіотикотерапію потрібно проводити за показами згідно чутливості мікроорганізмів дотримуючись де-ескалаційного принципу антибіотикотерапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеев В.Н. Курс качественного химического полумикроанализа. Москва: Госхимиздат 1962. 584 с.
2. Алмазов ВА, Беркович ОА, Ситинкова МЮ. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ИБС в разном возрасте. Кардиология. 2001; 41(5): 26-29.
3. Андриюшенкова НА, Кузьмина ЕВ. Применение плазменных потоков в комплексном лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области. Вестник Смоленской медицинской академии. 2007; 2: 35–9.
4. Антамонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. Киев: МИЦ «Мединформ». 2018. 579 с.
5. Антонова КВ, Недосугова ЛВ, Балаболкин МИ, Коновалова ГГ, Лисина МО, Ланкин ВЗ. Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активность ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2. Проблемы Эндокринологии. 2003; 49(2): 51-54. <https://doi.org/10.14341/probl11535>.
6. Ахмедов МБ, Абышов НС, Закирджаев ЭД, Косаев ДВ, Бабаев НИ, Кулиев РА, и др. Возможности гравитационной хирургии для улучшения результатов лечения пациентов с синдромом диабетической стопы. Казанский медицинский журнал. 2018; 3: 385-91.
7. Балаболкин МИ, Креминская ВМ, Клебанова ЕМ. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатии при сахарном диабете 2-го типа. Кардиология. 2004; 7: 90-97.
8. Барабой ВА. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов. Успехи современ. биологии. 1991; 3(6): 923-931.

9. Барило АС, Чеснокова АА. Адсорбційна активність кремній-органічної гідрофільно-гідрофобної композиції. Український медичний альманах. 2005; 8(3): 9-11.
10. Бездітко ПА, Клименко ВВ. Молекулярні механізми патогенезу діабетичної ретинопатії. Архів офтальмології України. 2017; 5(3): 91-96.
11. Безродный БГ, Радомский АА, Приступок МА. Использование методик пластического закрытия раневых дефектов в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы. Международный эндокринологический журнал. 2015; 4(68): 106-109.
12. Безуглая ЕП, Белов СГ, Гунько ВГ и др. Теория и практика местного лечения гнойных ран. Под ред. Б. М. Даценко. Киев: Здоров'я, 1995; 384 с.
13. Белов ВВ, Бордуновский ВН, Грекова НМ, Лебедева ЮВ, Тертышник СС. Влияние кратковременной иммуносупрессии на приживление кожных трансплантатов при синдроме диабетической стопы. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2007; 166(5): 32-35.
14. Беляева ОА, Кароль ИВ, Крыжевский ЕЕ, Балинская МИ. Причины антибиотикорезистентности, пути ее преодоления и рациональная антибиотикотерапия при перитоните. Новости медицины и фармации. 2017; 5(613): 14-18.
15. Беляева ОА, Крыжевский ВВ, Рыбенец ЮВ, Уланович ЛИ, Иванченко РВ. Оптимизация комплексного лечения гнойно-некротических процессов у больных синдромом диабетической стопы и финансовые аспекты. Клінічна хірургія. 2014; 11(3): 3-7.
16. Беляева ОА, Крыжевский ЕЕ. Современная проблема медицины – антибиотикорезистентность, рациональная антибиотикотерапия при синдроме диабетической стопы. Науково-інформаційний вісник Національної академії наук вищої освіти України. 2019; 1-2: 55-60.

17. Беляева ОА, Лунёва АГ, Крыжевский ВВ, Кароль ИВ, Завадецкая ЕП, Олейник ЕА, Кривенко ЕА. Цитологический мониторинг заживления гнойных ран при их лечении с помощью аппликационной сорбции и NO-терапии. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2018; 7(3): 374–383.

18. Беляева ОА, Нешта ВВ, Михантьев ДИ, Голуб АА. Опыт диагностики и лечения кисты урахуса в практике хирурга с использованием аппликационных сорбентов. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2007; 1(16): 54–60.

19. Беляева ОА, Радзиховский АП, Крыжевский ВВ, Беляев ВВ, Уланович ЛИ. Комплексное лечение гнойно-воспалительных заболеваний у пациентов с синдромом диабетической стопы с применением ванкомицина. Український медичний часопис. 2012; 1(87): 52-54.

20. Беляева ОА, Рыбьянец ЮВ, Погребняк ВВ, Уланович ЛИ. Рациональная антимикробная терапия гнойно-некротических процессов у пациентов при синдроме диабетической стопы. Клінічна хірургія. 2012; 11(837): 5.

21. Беляева ОА, Рыков СА, Шаргородская ИВ, Осадчая ОИ, Крыжевский ЕЕ, Жмурик ДВ, Баринов ЮВ, Литвиненко СС. Роль оксида азота в развитии диабетической ретинопатии у пациентов с синдромом диабетической стопы. Офтальмология. Восточная Европа. 2021; 11(3): 261 – 272. DOI: 10.34883/PI.2021.11.3.025.

22. Беляева ОА. Комплексное лечение перитонита и профилактика его осложнений [диссертация]. Киев: МЗУ Киевская медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика; 1999. 375 с.

23. Бенсман ВМ, Триандафилов КГ. Дискуссионные вопросы классификации синдрома диабетической стопы. Хирургия. 2009; 4: 37-41.

24. Береговский ВБ. Болевые формы диабетической полиневропатии нижних конечностей: современные представления и возможности лечения. *Боль*. 2008; 1(18): 29-34.

25. Береза-Киндзерская ЛВ, Кондакова ЛВ, Янишпольский ВВ, Тертых ВА. Модифицированные кремнеземные носители для иммобилизации щелочной фосфатазы. *Химия, физика и технология поверхности*. 2007; 13: 99-104.

26. Біляєва ОО, Балінська МІ, Крижевський ЄЄ, Погребняк ВВ, Щеглюк РП, Скида ІО. Обґрунтування застосування судинного препарату цілостазол у хворих з цукровим діабетом II типу з синдромом діабетичної стопи. *Сучасні медичні технології*. 2018; 4(39): 11–13.

27. Біляєва ОО, Балінська МІ, Уланович ЛІ, Устинченко ФА, Базишен АО. Оцінка комплексного лікування хронічної венозної недостатності в стадії трофічних виразок із застосуванням оксиду азоту й аплікаційних сорбентів. *Харківська хірургічна школа*. 2015; 6: 144-148.

28. Біляєва ОО, Голуб ОА, Кароль ІВ, Нешта ВВ, Крижевський ЄЄ, Бродська АП, винахідники. Комплексний антимікробний сорбційний препарат орнідасил для профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ № 112523. 2016 Груд.26.

29. Біляєва ОО, Голуб ОА, Кароль ІВ, Нешта ВВ, Крижевський ЄЄ, Бродська АП, винахідники. Спосіб одержання комплексного антимікробного сорбційного препарату орнідасил для профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ № 115228. 2017 Квіт.10.

30. Біляєва ОО, Голуб ОА, Крижевський ЄЄ. Характеристика аплікаційного антимікробного сорбенту для комплексного лікування синдрому діабетичної стопи. *Клінічна хірургія*. 2019; 86(11.2): 17–20.

31. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб моделювання ранової інфекції. Патент України на КМ № 121047. 2017 Лист. 27.
32. Біляєва ОО, Козинець ГП, Осадча ОІ, Крижевський ЄЄ, Кнівець МА. Роль оксиду азоту в розвитку ендотеліальних дисфункцій при синдромі діабетичної стопи запально-гнійного ураження кінцівок. Сучасні медичні технології. 2019; 4(43): 26–30.
33. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, Балінська МІ, Бродська АП, винахідники. Спосіб лікування запальних інфільтратів м'яких тканин та профілактики ранових гнійно-запальних післяопераційних ускладнень. Патент України на КМ № 119719. 2017 Жов. 10.
34. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ. Лікування післяін'єкційних ускладнень за розробленою методикою із застосуванням NO-терапії. Клінічна хірургія. 2018; 8: 41–3.
35. Біляєва ОО, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб ампутації пальців при СДС III-V стадіях по WAGNER. Патент України на КМ № 142907. 2020 Лип. 10.
36. Біляєва ОО, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб лікування синдрому діабетичної стопи із застосуванням оксиду азоту. Патент України на КМ № 137999. 2019 Лист. 11.
37. Біляєва ОО, Осадча ОІ, Крижевський ЄЄ, Бітінш АР. Обґрунтування застосування антиоксидантної терапії в комплексному консервативному лікуванні синдрому діабетичної стопи. Укр. Мед. Часопис. 2022; 1(147): 1 – 5. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.147.225667.
38. Біляєва ОО, Риб'янець ЮВ, Крижевський ЄЄ. Порівняльна оцінка місцевого лікування гнійно-некротичних ускладнень при синдромі діабетичної стопи за допомогою аплікаційних сорбентів. Сучасні медичні технології. 2017; 4(35): 9-12.

39. Біляєва ОО, Шендрік ВГ, Яловський ОІ. Обґрунтування хірургічного методу лікування бешихи шляхом декомпресійних розрізів з використанням оксиду азоту. Клінічна хірургія. 2014; 11.3: 15–17.
40. Бойко ВВ, Иванова ЮВ, Головина ОА. Антибиотикорезистентность основных возбудителей интраабдоминальной инфекции (обзор литературы и собственные исследования). Хірургія України. 2016; 4: 108-116.
41. Болотова ДГ, Лобанов СЛ, Морозов ЕЮ. Анализ лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы. Acta Biomedica Scientifica. 2007; 4: 38-39.
42. Бреговский ВБ, Карпова ИА, Алексеева ЕС. Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект для лечения? Сахарный диабет. 2011; 3: 49-53.
43. Бреговский ВВ, Зайцев АА, Залевская АГ и соавт. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете. Москва. СПб «Диля». 2004; с. 263.
44. Брехов ЕИ, Ефименко НА Предисловие к книге: руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической практике. Щербинская типография. 2003: 6-7.
45. Брискин БС, Прошин АВ. Осложненный синдром диабетической стопы: патогенез, диагностика и лечение в пожилом и старческом возрасте. Клиническая геронтология. 2004; 1: 33-40.
46. Булатова ОС, Кондратьев ЯЮ, Миленьякая ТМ, Балаболкин МИ, Мамаева ГГ, Чистяков ДА и др. Окислительный стресс: клинико-метаболические показатели и полиморфный маркер гена каталазы при развитии ретинопатии у больных сахарным диабетом II типа. Проблемы Эндокринологии. 1999; 45(4): 3-7. <https://doi.org/10.14341/probl11780>.

47. Бурлакова ЕБ, Храпова НГ. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты. Успехи химии. 1985; 54(9): 1540-1558.
48. Ванин АФ. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы - две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах. Биохимия. 1998; 63(7): 924–938.
49. Ванин АФ. Оксид азота – универсальный регулятор биологических процессов. В: Материали научно-практ. конф. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. Москва: ММА; 2001; с. 22–27.
50. Василюк СМ, Кремець СА. Хірургічне лікування інфікованих виразок у хворих з синдромом діабетичної стопи. Український журнал хірургії. 2013; 1(20): 110-113.
51. Войнов АВ, Бедров АЯ, Воинов ВА. Синдром диабетической стопы. Вестн. хирургии. 2012; 3: 106-109.
52. Воронін ЄП , Чекман ІС, Руденко АВ, Носач ЛВ, Осіння ЛМ. Властивості нанорозмірного кремнезему як медичного сорбенту. Інтегративна Антропологія. 2017; 29(1): 44–48.
53. Выренков ЮЕ, Есипов АВ, Мусаилов ВА, Москаленко ВВ, Шишло ВК, Поваляев АВ. Применение монооксида азота в хирургической практике. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2014; 1: 33–40.
54. Галимзянов ФВ, редактор. Диагностика и лечение синдрома диабетической стопы. Екатеринбург: Издательство УГМУ; 2016. с. 90.
55. Галушко ОА. Цукровий діабет у практиці лікаря-анестезіолога: фокус на діабетичну нейропатію. Медицина неотложных состояний. 2020; 16(3), 37-46. doi: 10.22141/2224-0586.16.3.2020.203164.
56. Геник СМ. Хірургічне лікування синдрому діабетичної стопи. Серце і судини. 2017; 2: 121-125.

57. Герич ІД, Ващук ВВ. Орнідазол у лікуванні хірургічної неклостридіальної анаеробної інфекції. Здоров'я України. 2013; (2): 32-33.

58. Гостищев ВК, Афанасьев АН, Хохлов АМ. Хирургическое лечение диабетической остеоартропатии, осложненной гнойно-некротическими поражениями стоп. Хирургия. 1999; 8: 40-44.

59. Грачева ТВ, Левчик ЕЮ. Качество жизни пациентов в отдаленные сроки после хирургического лечения осложненных форм синдрома диабетической стопы. Вестник хирургии. 2010; 3: 29-33.

60. Гребенюк АГ, Голуб ОА. Квантово-хімічне моделювання сольватації та адсорбції орнідазолу на поверхні кремнезему. Наукові записки НаУКМА. 2017; 197: 58-61.

61. Грекова НМ, Лебедева ЮВ, Бордуновский ВН. Способ улучшения результатов локальных операций по поводу гнойно-некротических заболеваний стопы при сахарном диабете. Вестник хирургии. 2003; 5: 78-81.

62. Гублер ЕВ. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Москва: Медицина. 1973. 293 с.

63. Дедов ИИ, Удовиченко ОВ, Галстян ГР. Диабетическая стопа. Москва: Практическая медицина; 2005. с.197.

64. Дедов ИИ. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. Сахарный диабет. 2013; 16(3): 4-10. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-811>.

65. Дибиров МД, Киртадзе ДГ, Терещенко СА, Дибиров АА, Рамазанова ЮИ, Соболева СР. Качество жизни пожилых больных с синдромом диабетической стопы. Клиническая геронтология. 2007; 13(5): 15-20.

66. Дибиров МД, Киртадзе ДГ, Терещенко СА, Дибиров АА, Рамазанова ЮИ. Улучшение качества жизни пожилых больных с синдромом «Диабетическая стопа». Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2006; 165(5): 89-93.

67. Діденко СМ, Свиридов МВ. Ефективність гібридних артеріальних реконструкцій у хворих на цукровий діабет із критичною ішемією нижньої кінцівки. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018; 3(63): 15-21.
68. Дубошина ТБ, Яйлаханян КС. Лечение больных с синдромом диабетической стопы в хирургической клинике. Рус. мед. журн. 2008; 5: 302-304.
69. Дубошина ТБ, Яйлаханян КС. Тактика хирургического лечения больных с гнойными осложнениями диабетической стопы. Анналы хирургии. 2008; 1: 77-79.
70. Ефименко НА, Хрупкин ВИ, Марахонич ЛА. Воздушно-плазменные потоки и NO-терапия - новая технология в клинической практике военных лечебно-профилактических учреждений. Военно-медицинский журнал. 2005; 5: 51-54.
71. Ефименко НА. Руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической практике. Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ. 2003; с. 96.
72. Зайченко ГВ, Горчакова НО, Дорошенко АІ, Риженко ІМ, Клименко ОВ. Перспективи розробки іноватійного нанокompозиту з сорбційними та протимікробними властивостями. Вісник проблем біології і медицини. 2019. 1 1(148): 37-42.
73. Знаменский ВА, Возианов АФ, Возианова ЖМ и др. Применение лечебно-профилактических препаратов, изготовленных на основе кремнийорганических сорбентов. Методические рекомендации. Киев; 1994; с. 14.
74. Измайлов СГ, Бесчастнов ВВ, Багрянцев МВ, Щелчкова НА, Миронов АА. Использование гипоксического прекодиционирования для подготовки аутодермотрансплантата у больных со скомпрометированной микроциркуляцией. Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костюченка. 2016; 2: 47-54.

75. Измайлов СГ, Бесчастнов ВВ, Рябков МГ и др. Опыт 200 кожно-пластических операций при синдроме диабетической стопы: пути улучшения результатов лечения. Актуальные проблемы эндокринной хирургии : материалы XXVIII Рос. симп. по эндокрин. хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения». Саранск, 2018. с. 326-331.

76. Капутин МЮ, Овчаренко ДВ, Платонов СА, Чистяков СП. Сравнительный анализ отдаленных результатов транслюминальной баллонной ангиопластики при лечении критической ишемии нижних конечностей в группах больных с сахарным диабетом и без сахарного диабета. Журнал «ангиология и сосудистая хирургия. 2010; 16(3): 41-46.

77. Кательницкий ИИ, Грандофилов АМ. Обоснование адекватного объема диагностических методов и хирургических пособий у больных с синдромом диабетической стопы. Ангиология и сосудистая хирургия. 2012; 2: 150-154.

78. Кінах МВ, Зубенко ОВ, Когут РВ. Вплив прямих антикоагулянтів (стандартного і низькомолекулярного гепарину та Пентосан полісульфату) на активність антитромбіну III. Кровообіг та гемостаз. 2007; 2: 11-14.

79. Ковальчук ЛВ, редактор. Иммунология : практикум : учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. с. 176.

80. Козакевич РБ, Больбух ЮМ, Тьортих ВА. Кремнеземні носії для контрольованого вивільнення активної речовини. Поверхность. 2008; 14: 325-331

81. Козлов ВИ. Гистофизиология системы микроциркуляции. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2003; 3(7): 79-85.

82. Колесник ЮМ, Чекман ІС, Мазур ІА, Беленічев ІФ, Горчакова НО, Нагорна ОО. Механізми розвитку ендотеліальної дисфункції та пошук ендотеліопротекторів. Журнал Національної академії медичних наук України. 2014; 20(3): 289-299.

83. Комелягина ЕЮ, Коган ЕА, Анциферов МБ. Оценка клинко-морфологических особенностей заживления язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы. Сахарный диабет. 2017; 2: 135-141.
84. Компендиум 2006 — лекарственные препараты. Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. Киев: Морион, 2006. с. 228-330.
85. Коржова ТП, Степаненко ВІ. Сучасні аспекти зовнішньої терапії псоріазу. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2001; 1: 64-67.
86. Костюк ВА, Потапович АИ, Ковалева ЖВ. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопросы медицинской химии. 1990; 36(2): 88-91.
87. Котов СВ, Калинин АП, Рудакова ИГ. Диабетическая нейропатия. Москва: Медицина; 2000. с. 232.
88. Кризина ОВ. Патоморфологічні особливості кровопостачання м'яких тканин нижніх кінцівок при цукровому діабеті. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 4(146): 20-24.
89. Кротовский ГС, Пекшев АВ, Зудин А, Учкин ИГ, Мосесов АГ. Терапия экзогенным оксидом азота – новый метод стимуляции заживления трофических дефектов кожи на фоне хронической венозной недостаточности. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2001; 3: 37-42.
90. Крушинська ЗГ, Юзвенко ТЮ, Марченко ОВ. Вплив етіологічних і соціальних чинників на розвиток і перебіг синдрому діабетичної стопи. Ендокринологія. 2019; 24(1): 17-23. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2019.24-1.17>
91. Крылов АЮ, Шулутко АМ, Чирикова ЕГ, Османов ЭГ. Применение экзогенной NO-терапии для лечения гипертензивно-ишемических язв нижних конечностей. Российский медицинский журнал. 2002; 2: 23-25.

92. Кузняк НБ. Значення препаратів із сорбційною дією в комплексному лікуванні гнійних ран. Шпитальна хірургія. 2002; (1): 114-117.
93. Кулакова ИИ и др. Направленный транспорт лекарственных средств: от идеи до внедрения: учебно-методическое пособие. ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Рязань: ОТСиОП, 2018. с. 104.
94. Кулбаев УА, Култаев УТ, Максут УЄ. Оценка лечения больных синдромом диабетической стопы, осложненной некротическим процессом. Здравоохранение Кыргызстана. 2021; 3: 139-143.
95. Кулинский ВИ, Колесниченко ЛС. Система глутатиона 1. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы. Биомед. химия. 2009; 55(3): 255–277.
96. Кулинский ВИ. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита. Соросовский образовательный журнал. 1999; 1:2-7.
97. Кучеренко НВ, Скрипова ТВ, Люткевич ВФ, Туранський АІ, Скибун ВМ. Виявлення та лікування нейропатії нижніх кінцівок у хворих з діабетичною стопою. Клінічна хірургія. 2001; 8: 22-24.
98. Ланг ТА, Сесик М, Леонова ВП, редактор. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов и рецензентов. пер. с англ. Москва: Практическая медицина; 2016. с. 480.
99. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико–биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион. 2000. с. 320.
100. Липатов КВ, Сопромадзе МА, Емельянов АЮ, Канорский ИД. Использование физических методов в лечении гнойных ран. Хирургия. 2001; 10: 56-61.

101. Липатов КВ, Сопромадзе МА, Шехтер АБ, Емельянов АЮ, Грачев СВ. Использование газового потока, содержащего оксид азота (NO-терапия) в комплексном лечении гнойных ран. Хирургия. 2002; 2: 41-43.
102. Ловга ВІ, Трач ВМ, Корзун ОІ. Застосування апарата «плазон» у комплексному лікуванні хворих із синдромом діабетичної стопи. Харківська хірургічна школа. 2010; 5(43): 98-100.
103. Лутай МИ. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. Український кардіологічний журнал. 2004; 1: 22–34.
104. Луценко ЛА. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и мониторинге сахарного диабета. Почки. 2014; 4(10): 7-11.
105. Ляхович ВВ, Вавилин ВА, Зенков НК. Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант-респонсивный элемент. Биохимия. 2006; 71(9): 1183-1197.
106. Ляховський ВІ, Краснов АГ, Люлька ОМ, Немченко П, Кизименко ОО. Особливості перебігу та місцеве лікування гнійно–некротичного ураження при синдромі діабетичної стопи. 2017; 8: 45-7.
107. Маньковский БН, Сиренко ЮН. Сахарный диабет и артериальная гипертензия в эпоху новых доказательств. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2007; 6(9): 5.
108. Маньковский БН. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания. Новости медицины и фармации. 2007; 216: 21–23.
109. Марахонич ЛА, Борденюк ВИ, Пекшев АВ, Вагапов АБ. Эффективность клинического применения воздушно-плазменных NO-содержащих газовых потоков в амбулаторно-поликлинических условиях. Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. 2016; 1–2(61–62): 97–100.

110. Марахонич ЛА, Ефименко НА, Хрупкин ВИ. Воздушно-плазменные потоки и NO-терапия – новая технология в клинической практике военных лечебно-профилактических учреждений. Военный медицинский журнал. 2005; 5(326): 51-54.

111. Марченко ОВ. Аналіз негативних результатів лікування синдрому діабетичної стопи в амбулаторних умовах. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017; 13(2): 181-185.

112. Марченко СБ, Макаренко ВЕ. Опыт применения плазменного скальпеля-коагулятора «Плазон» в условиях гарнизонного военно-морского госпиталя. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012; 1-2(47-48): 89 – 92.

113. Машковский МД. Лекарственные средства. В двух томах. Т.2. Изд. 13-е. Харьков: Торсинг; 1997. с. 592

114. Международное соглашение по диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. Москва: Берег; 2011. с. 96.

115. Меньшикова ВВ, редактор. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. Москва: Медицина; 1987. 368 с.

116. Михалойко ИЯ, Сабадош РВ, Коваленко АЛ, Скрипко ВД. Обоснование применения препарата цитофлавин в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы с медиакальцинозом артерий. Хирургия им. Н.И. Пирогова. 2014; 2: 36-40.

117. Михалойко ИЯ. Вивчення рівня продуктів окисної модифікації білків та ферментів антиоксидантного захисту у хворих на синдром діабетичної стопи з медіакальцинозом артерій. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2014; 14(3): 157-161.

118. Мокрый ВЯ, Зяблицев СВ, Борис РМ. Порухення системи перекисного окислення ліпідів при цукровому діабеті 2-го типу (огляд літератури). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015; 7: 41-44.

119. Недосугова ЛВ, Ланкин ВЗ, Балаболкин МИ. Взаимосвязь между компенсацией углеводного обмена и выраженностью проявлений окислительного стресса при сахарном диабете II типа. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003; 136(8): 152–155.

120. Окроян ВП, Ибрагимов ТР, Галимов ОВ, Ханов ВО. Современный взгляд на патогенетический подход в хирургическом лечении больных с синдромом диабетической стопы. Пермский медицинский журнал. 2018; 35(1): 12-20.

121. Онучин СГ, Елсукова ОС, Онучина ЕЛ. Распространенность артериальной гипертензии у женщин с сахарным диабетом 2-го типа и синдромом диабетической стопы. Клинич. медицина. 2009;. 1: 45-49.

122. Оруджева СА, Звягин АА. Оценка резервов сердечно-сосудистой системы по функциональному состоянию вегетативной нервной системы у больных с гнойными осложнениями диабетической стопы. Вести интенсивной терапии. 2005; 4: 87-89.

123. Павлов ЮИ. Синдром диабетической стопы у больных пожилого и старческого возраста: гнойно-некротические осложнения. Клиническая геронтология. 2004; 2: 43-46.

124. Павлович КВ. Місцеве лікування гнійних ран і трофічних виразок сорбентом Гентаксан на фоні обтяженого загального стану хворих. Харківська хірургічна школа. 2010; 4: 31-35.

125. Пантьо ВВ, Ніколайчук ВІ, Пантьо ВІ. Зміна антибіотикорезистентності музейного та клінічного штамів золотистого стафілококу від впливу лазерного випромінювання різної довжини хвиль. Науковий вісник Ужгородського університету, Серія «Медицина». 2011; 40: 215-221.

126. Петрищев НН. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия. Омский научный вестник. 2005; 1(13): 20–22.
127. Петухов ВА, Савельев ВС. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса. Хирургия. 2008; 1: 3–11.
128. Пиптюк ОВ, Василюк СМ, Пиптюк ВО, Телемуха СБ. Комплексна оцінка показників білків гострої фази запалення в діагностиці й прогнозуванні гнійно-некротичних ускладнень цукрового діабету. Вісник наукових досліджень. 2017; 3: 53-55.
129. Підлісний ОВ. Сучасні підходи до комплексного лікування гнійних ран (огляд літератури). Здоров'я суспільства. 2020; 9(2): 46-51.
130. Погорелый ВК. Закономерности адсорбции природных биоактивных соединений на поверхности нанодисперсного кремнезема. Поверхность. 2009; 1(16): 322–349.
131. Покидько МІ, Жмур АА, Зарезенко ТП, Фуніков АВ, Ярмач ОА, Осадчий АВ. Особливості ранового процесу при гострій рані та у хворих із синдромом діабетичної стопи. Харківська хірургічна школа. 2019; 2(95): 214-218.
132. Покровский АВ, Чупин АВ. Ишемическая диабетическая стопа. Клиническая ангиология. Под ред. А.В. Покровского. Медицина. 2004; 2: 250-262
133. Полянська ОС, Мещишен ІФ, Куртян ТВ. Окисна модифікація білків крові у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі фізичної реабілітації. Буковинський медичний вісник. 2008; 4: 50-54.
134. Прийменко ДС. Зміни показників лейкоцитарних індексів у хворих з гнійно-некротичними ускладненнями синдрому діабетичної стопи. Харківська хірургічна школа. 2014; 1: 60-63.
135. Приступок ОМ. Оксидантний стрес за наявності цукрового діабету. 2002; 3(29): 23-25.

136. Рекомендации пользователю аппарата Скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный СКВП/НО – 01 «Плазон». с. 31.

137. Решетов ИВ, Кабисов РК, Шехтер АБ, Пекшев АВ, Манейлова МВ. Применение воздушно-плазменного аппарата «Плазон» в режимах коагуляции и NO-терапии при реконструктивно-пластических операциях у онкологических больных. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2000; 4: 24–39.

138. Риков СО, Шаргородська ІВ, Біляєва ОО, Осадча ОІ, Крижевський ЄЄ, Жмурик ДВ, Барінов ЮВ, Литвиненко СС. Дослідження патогенетичних чинників розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на синдром діабетичної стопи. В: *Матеріали ІХ Науково-практичної конференції дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю: «Своє дитинство треба бачити 2021»*; 2021 Черв. 10 - 12; Київ; 2017, с. 139–141.

139. Салманов АГ. Антибіотикорезистентність глобальна проблема сучасної медицини. Внутрішньолікарняні інфекції та методи визначення механізмів резистентності їх збудників до антимікробних препаратів. В: *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції*; 2012 травень 17; Київ. Київ; 2012.

140. Светухин АМ, Земляной АБ, Истратов ВГ. Вопросы патогенеза и тактики комплексного хирургического лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы. *Хирургия*. 2003; 3: 85-88.

141. Северин ЕС, Муйжнек ЕЛ, Северин СЕ. Концепция вторичных месенджеров: от фундаментальных основ к клинической практике. Москва: Димитрейд График Групп; 2005. с. 329.

142. Скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный СКВП/НО – 01 «Плазон»: паспорт. 19 с.

143. Склярів ОЯ, Федорович ІІ, Фартушок НВ та спів. Перекисне окиснення ліпідів та порушення жирнокислотного складу сироватки крові хворих

на цукровий діабет. Праці 3-го західноукраїнського симпозиуму з адсорбції та хроматографії. 2003. 185-187; Львів: Видавництво "СПОЛОМ", 2003, с. 185-187.

144. Станиславчук НА, Пентюк АА, Луцюк НБ. Методы определения вольтарена в биологическом материале. Хим.-фарм. журн. 1989; 9: 1131–1133.

145. Стряпухин ВВ, Лищенко АН. Хирургическое лечение диабетической стопы. Хирургия. 2011; 2: 73-78.

146. Стяжкина СН, Рустамов МА, Закирова АА, Баязитов РР. Катетеризация нижней надчревной артерии в лечении синдрома диабетической стопы. Наука и образование сегодня. 2016; 10(11): 92-93.

147. Титова СН, Муха АВ. Оценка состояния микроциркуляции при комплексном лечении пациентов с синдромом диабетической стопы с применением ВЛОК и дискретного плазмафереза в амбулаторно-поликлинических условиях. Хирургическая практика. 2015; 1: 27–37.

148. Удовиченко ОВ, Токмакова АЮ, Анциферов МБ, Юшков ПВ, Дедов ИИ. Клинические и морфологические особенности репаративных процессов у больных с синдромом диабетической стопы. Проблемы Эндокринологии. 2003; 49(1): 19-24. <https://doi.org/10.14341/probl11402>.

149. Фатула МІ, Фатула ЮМ. Нобелівська премія в галузі фізіології та медицини. Науковий вісник Ужгородського університету, серія „Медицина”. 2008; 34: 201–211.

150. Фисталь ЭЯ, Саперанский ИИ, Арефьев ВВ, Тимошенко ЕГ, Лобачева МВ. Применение препарата «Атоксил» в комплексном лечении обожжённых. Комбустиология. 2006; 27.

151. Чорнокнижний СІ, Чепляка ОМ, Геращенко П. Лабораторне виготовлення та контроль якості лікарської композиції на основі нанокремнезему та поліметилсилоксану. Фармацевтичний журнал. 2016; 1: 70-76.

152. Чуйко АА, Погорелый ВК. Медицинская химия нанодисперсного кремнезема. Поверхность. 2006; 11-12: 346-357.
153. Шаповал СД, Рязанов ДЮ, Савон ИЛ, Зинич ЕЛ, Смирнова ДА. Клиническая классификация осложненного синдрома диабетической стопы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011; (6): 70-74.
154. Шапринський ВО, Скальський СС, Паламарчук СВ, Шапринський ЄВ. Сучасні підходи до лікування гнійних ран. Невирішені проблеми. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2015; 3: 70-73.
155. Шевченко ЮН, Слинякова ИБ, Беляева ОА. Препараты сорбционно-детоксикационного действия на основе пористых кремнийорганических матриц. Материалы III-й Белорусской научно-практической конференции «Эфферентные и физико-химические методы терапии». 1998. Могилев. Могилев; 1998, 236-250.
156. Шейко ГЕ, Кудыкин МН, Белова АН, Лоскутова НВ, Дерябин РА, Кузнецов АН и др. Электронеуромиография, как новый способ оценки эффективности реваскуляризации. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2018; 13(1): 116-120.
157. Шехтер АБ, Кабисов РК, Пекшев АВ. Экспериментально-клиническое обоснование плазмодинамической терапии ран оксидом азота. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1998; 8: 210-215.
158. Ших ЕВ, Петунина НА, Недосугова ЛВ, Галстян КО, Колмычкова КИ, Махова АА, Городецкая ГИ. Спонтанная и индуцированная секреция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом диабетической стопы. Сахарный диабет. 2020; 23(3): 210-222.
159. Шлапак ІІ, Галушка ОА. Цукровий діабет: погляд з позиції лікаря-анестезіолога. Навчальний посібник для лікарів-інтернів і слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти. Київ: Книга-плюс; 2010. с. 160.

160. Шор НА, Чумак ЮФ, Реука ВП, Жуков ОА. Реваскуляризация нижних конечностей при ишемической форме диабетической стопы с гнойно-некротическими поражениями тканей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2004; 4: 85-89.

161. Шор НА. Хирургическая тактика при диабетической ангиопатии нижних конечностей с гнойно-некротическими поражениями. *Хирургия*. 2001; 6: 29-33.

162. Штильман МЮ, Чумбуридзе ИП, Явруян ОА. Комбинированное лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. *Кубан. науч. мед. вестн*. 2008; 6: 106-108.

163. Яремкевич РВ, Герич ІД. Клініко-морфологічні характеристики та особливості діагностики гнійно-септичних уражень при синдромі діабетичної стопи (ГСУ СДС). *Український медичний альманах*. 2006; 9(3):231-232.

164. Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. 100 YEARS OF INSULIN: Towards improved precision and a new classification of diabetes mellitus. *J Endocrinol*. 2021 Dec 20;252(3):R59-R70. doi: 10.1530/JOE-20-0596.

165. Ahmad N, Thomas GN, Gill P, Torella F. The prevalence of major lower limb amputation in the diabetic and non-diabetic population of England 2003-2013. *Diab Vasc Dis Res*. 2016 Sep;13(5):348-53. doi: 10.1177/1479164116651390.

166. Ahn J, Park HY, Shetty AA, Hwang W. Use of injectable acellular dermal matrix combined with negative pressure wound therapy in open diabetic foot amputation. *J Wound Care*. 2022 Apr 2; 31(4): 310-320. doi: 10.12968/jowc.2022.31.4.310.

167. Al-Attiyah RJ, Mustafa AS. Mycobacterial antigen-induced T helper type 1 (Th1) and Th2 reactivity of peripheral blood mononuclear cells from diabetic and non-diabetic tuberculosis patients and Mycobacterium bovis bacilli Calmette-Guérin (BCG)-vaccinated healthy subjects. *Clin Exp Immunol*. 2009 Oct; 158(1): 64-73. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04000.x.

168. Alipov VV, Avanesyan GA, Musaelyan AG, Alipov AI, Mustafaeva DR. Modern problems of modelling and treatment of soft tissues abscesses. *Khirurgiia (Mosk)*. 2020; (5): 81-86. doi: 10.17116/hirurgia202005181.
169. Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youssef AM, Subhani SN, Ibrahim HM, et al. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. *PLoS One*. 2015; 10(5): 1244–6.
170. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90. doi: 10.2337/dc14-S081.
171. Amorov AN, Abdulaeva EA, Minhuzina EL. Diabetic macular edema: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical presentation, treatment. *Kazansky med zhurnal*. 2015; 96(1): 70–76.
172. Andersen N, Hjortdal J, Schielke KC, Bek T, Grauslund J, Laugesen CS et al. The Danish Registry of Diabetic Retinopathy. *Clin Epidemiol*. 2016; 8: 613-619. doi: 10.2147/CLEP.S99507.
173. Anderson ME. Enzymatic and chemical methods for the determination of glutathione. *Glutathion*. 1989; pt A: 339–366.
174. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006 Sep;55(9):2401-11. doi: 10.2337/db05-1635.
175. Apelqvist J, Bakker K, Houtum WH. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2008; 24(1): 181-187.
176. Armstrong DG, Frykberg RG. Classifying diabetic foot surgery: toward a rational definition. *Diabet Med*. 2003 Apr; 20(4): 329-31. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.00933.x.
177. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998 May;21(5):855-9. doi: 10.2337/diacare.21.5.855.

178. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69–82. doi:10.1016/S0140-6736(13)60591-7.
179. Azhar A, Basheer M, Abdelgawad MS, Roshdi H, Kamel MF. Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Diabetic Foot Ulcer Patients and its Impact in Limb Salvage. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021 Jun 18;15347346211027063. doi:10.1177/15347346211027063.
180. Barvinchenko V, Lipkovska NO, Fedyanina T, Pogorelyi V. Physico-chemical Properties of Supramolecular Complexes of Natural Flavonoids with Biomacromolecules. *Nanomaterials and Supramolecular Structures: Physics, Chemistry, and Applications*. Amsterdam. Springer. 2009; 281–291.
181. Becke AD. Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 1993; 98(7): 5648. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
182. Bilyayeva O, Neshta VV, Golub A, Sams-Dodd F. Effects of SertaSil on wound healing in the rat. *J Wound Care*. 2014 Aug;23(8):410, 412-4, 415-6. doi:10.12968/jowc.2014.23.8.410.
183. Bouvy M. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. *Pharmacy World and Science*. 1997; 19(2): p. 116. doi: 10.1023/A:1008697024143.
184. Carro GV, Saurral R, Witman EL, Braver JD, David R, Alterini PA et al. Diabetic foot attack. Pathophysiological description, clinical presentation, treatment and outcomes. *Medicina (B Aires)*. 2020; 80(5): 523-530.
185. Carter EA, Derojas-Walker T, Tamir S, Tannenbaum SR, Yu YM, Tompkins RG. Nitric oxide production is intensely and persistently increased in tissue by thermal injury. *Biochem J*. 1994 Nov 15;304 (Pt 1)(Pt 1):201-4. doi: 10.1042/bj3040201.
186. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Mar;16 Suppl 1(Suppl1):S27-36. doi: 10.4103/2230-8210.94253.

187. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2005 Nov 12; 366(9498): 1725-35. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67699-4
188. Chao WC, Yen CL, Wu YH, Chen SY, Hsieh CY, Chang TC et al. Increased resistin may suppress reactive oxygen species production and inflammasome activation in type 2 diabetic patients with pulmonary tuberculosis infection. *Microbes Infect*. 2015 Mar;17(3):195-204. doi: 10.1016/j.micinf.2014.11.009.
189. Chernov VN, Anisimov AB, Gusarev SA. Indications for the lower limb amputation and its level assessment by the diabetic foot syndrome. *Khirurgiia (Mosk)*. 2009; (7): 38-42.
190. Chuan F, Tang K, Jiang P, Zhou B, He X. Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer. *PLoS One*. 2015 Apr 13;10(4):e0124739. doi: 10.1371/journal.pone.0124739.
191. Chuiko A, Pentyuk A, Shtat'ko E, Chuiko N. Medical aspects of application of highly disperse amorphous silica. In: Blitz, J.P., Gun'ko, V.M. (eds) *Surface Chemistry in Biomedical and Environmental Science*. Springer. Dordrecht. 2006; 228: 191-204. https://doi.org/10.1007/1-4020-4741-X_17.
192. Chuiko AA, Pentyuk OO, Pogorelyi VK. Enterosorbent silics: properties and clinical application. *Coll. Silica: fundamentals and application*. 2005; 13: 177–187.
193. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *J Vasc Surg*. 2019; 69(6): 3S–125S.e40. doi:10.1016/j.jvs.2019.02.016.
194. Cooper G, Platt R. Staphylococcus aureus bacteremia in diabetic patients. Endocarditis and mortality. *Am J Med*. 1982 Nov;73(5):658-62. doi: 10.1016/0002-9343(82)90407-7. PMID: 7137202.

195. Croissant JG, Butler KS, Zink JI, Brinker CJ. Synthetic amorphous silica nanoparticles: toxicity, biomedical and environmental implications. *Nat Rev Mater*. 2020; 5: 886–909. <https://doi.org/10.1038/s41578-020-0230-0>.
196. Cruz NG, Sousa LP, Sousa MO, Pietrani NT, Fernandes AP, Gomes KB. The linkage between inflammation and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Feb;99(2):85-92. doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.003.
197. Dallenga T, Linnemann L, Paudyal B, Repnik U, Griffiths G, Schaible UE. Targeting neutrophils for host-directed therapy to treat tuberculosis. *Int J Med Microbiol*. 2018 Jan;308(1):142-147. doi: 10.1016/j.ijmm.2017.10.001.
198. Dalsgaard EM, Lauritzen T, Christiansen t, Mai KS, Borch-Johnsen K, Sandbaek A. Socioeconomic factors related to attendance at a Type 2 diabetes screening programme. *Diabet Med*. 2009 May;26(5):518-25. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02715.x.
199. Dasu MR, Devaraj S, Zhao L, Hwang DH, Jialal I. High glucose levels induce the expression of toll - like receptors in human monocytes: an activation mechanism. *Diabetes*. 2008; 57(11): 3090-3098.
200. Deery HG, JA Sangeorzan. Saving the diabetic foot with special reference to the patient with chronic renal failure. *Infect Dis Clin North Am*. 2001 Sep; 15(3): 953-81. doi: 10.1016/s0891-5520(05)70179-3.
201. Demir S, Nawroth P, Herzig S, Üstünel BE. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Adv Sci (Weinh)*. 2021 Sep;8(18):e2100275. doi: 10.1002/advs.202100275.
202. Dmytriiev DV, Nazarchuk OA, Babina YM, Mastruk SB. Clinical and microbiological studies of aminoglycosides efficiency in purulent inflammatory processes. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020; 2: 77-85.
203. Eisenbarth GS. Update in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(7): 2403–7. doi:10.1210/jc.2007-0339.

204. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Aug;105(2):141-50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
205. Feldman D. Polymer Nanocomposites via Click Chemistry Reactions. *Journal of Macromolecular Science, Part A.* 2016; 53(1): 55-62; <https://doi.org/10.1080/10601325.2016.1110459>.
206. Flanga V. Wound Bed Preparation in Practice. *Ewma Journal.* 2004; 4(2): 2–5.
207. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Surgical treatment of peripheral circulation disorders. *Helv Chir Acta.* 1954 Dec; 21(5-6): 499-533.
208. Freidlin IS. Regulatory t-cells: origin and function. *Medical Immunology (Russia).* 2005; 7(4): 347-354.
209. Frostegård J. Immune mechanisms in atherosclerosis, especially in diabetes type 2. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013 Oct 29; 4: 162. doi: 10.3389/fendo.2013.00162.
210. Fu WY, Dudman NP, Perry MA, Wang XL. Homocysteine attenuates hemodynamic responses to nitric oxide in vivo. *Atherosclerosis.* 2002;161(1): 169-76. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00654-2.
211. Game F. Choosing life or limb. Improving survival in the multi-complex diabetic foot patient. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Feb;28 Suppl 1:97-100. doi: 10.1002/dmrr.2244.
212. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999 Dec; 26(3-4): 259-65. doi: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x.
213. Gonen B, Rubenstein A, Rochman H, Tanega SP, Horwitz DL. Haemoglobin A1: An indicator of the metabolic control of diabetic patients. *Lancet.* 1977; 2(8041): 734-7. doi: 10.1016/s0140-6736(77)90237-9.

214. Gordon KA, Lebrun EA, Tomic-Canic M, Kirsner RS. The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers. *Skinmed*. 2012 Jan-Feb;10(1):24-6.
215. Grimme S, Ehrlich S, Goerigk L. Effect of the Damping Function in Dispersion Corrected Density Functional Theory. *J. Comput Chem*. 2011; 32(7): 1456-65. doi: 10.1002/jcc.21759.
216. Grimme S. Density functional theory with London dispersion corrections. *WIREs Comput. Mol. Sci*. 2011; 1: 211-228. <https://doi.org/10.1002/wcms.30>.
217. Grotto D, Maria L, Valentini J, Paniz C, Schmitt G, Garcia S et al. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects FOR malondialdehyde quantification. *Química Nova*. 2009; 32(1): 169-174.
218. Gupta S, Marata A, Sednienko J, Natarajan A, Gajanayake T, Hoashi S, Miggin S. Analysis of the expression levels of inflammatory cytokines and TLRs in type 2 diabetes with complications. *Sci. Rep*. 2017; 7 (1): 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07230-8>.
219. Hambleton IR, Jonnalagadda R, Davis CR, Fraser HS, Chaturvedi N, Hennis AJ. All-cause mortality after diabetes-related amputation in Barbados: a prospective case-control study. *Diabetes care*. 2009; 32(2): 306–7. doi: 10.2337/dc08-1504.
220. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R et al. International Working Group on the Diabetic Foot. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan; 32 Suppl 1: 136-44. doi: 10.1002/dmrr.2705.
221. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP et al. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar; 36 Suppl 1: e3276. doi: 10.1002/dmrr.3276.

222. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *Journal of vascular surgery*. 2016; 63(2):3–21. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.003.

223. Hu R, Xia CQ, Butfiloski E, Clare-Salzler M. Effect of high glucose on cytokine production by human peripheral blood immune cells and type I interferon signaling in monocytes: Implications for the role of hyperglycemia in the diabetes inflammatory process and host defense against infection. *Clin Immunol*. 2018 Oct;195:139-148. doi: 10.1016/j.clim.2018.06.003.

224. Ignarro LJ. *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology*. San Diego: Academic Press; 2000.

225. *International Consensus on the Diabetic Foot and Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot*. Netherlands. 2007.

226. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci*. 2016 Feb;351(2):201-11. doi: 10.1016/j.amjms.2015.11.011.

227. Janero DR. Nitric oxide-related pharmaceuticals: contemporary approaches to therapeutic NO modulation. *Free Radic Biol Med*. 2000 May 15; 28(10): 1495-506. doi: 10.1016/s0891-5849(00)00247-1.

228. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999 Dec 16; 341(25): 1906-12. doi: 10.1056/NEJM199912163412507.

229. Jourde'heuil D, Hallén K, Feelisch M, Grisham MB. Dynamic state of S-nitrosothiols in human plasma and whole blood. *Free Radic Biol Med*. 2000 Feb 1; 28(3): 409-17. doi: 10.1016/s0891-5849(99)00257-9.

230. Kertes PJ, Johnson TM. Evidence Based Eye Care. Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 6964–6967.
231. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1976 Aug 19;295(8):417-20. doi: 10.1056/NEJM197608192950804.
232. Koreyba KA, Kudykin MN, Minabutdinov AR. Treatment of wound defects in patients with neuroischemic form of diabetic foot syndrome. *Khirurgiia (Mosk)*. 2015;(7):69-74. doi: 10.17116/hirurgia2015769-74.
233. Kröncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen V. Nitric Oxide: Cytotoxicity Versus Cytoprotection-How, Why, When, and Where? *Nitric Oxide*. 1997 Apr; 1(2):107-120. doi: 10.1006/niox.1997.0118.
234. Kroon EE, Coussens AK, Kinnear C, Orlova M, Möller M, Seeger A et al. Neutrophils: Innate Effectors of TB Resistance? *Front Immunol*. 2018 Nov 14; 9: 2637. doi: 10.3389/fimmu.2018.02637.
235. Kryzhevskiy Y, Bilyayeva O, Rykov S, Shargorodska I, Osadchaya O, Barinov Y, Petrovsky M. Study of new pathogenetic mechanisms of diabetic retinopathy development in patients with diabetic foot syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(04): 233-246.
236. Kumar NP, Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. *Immunology*. 2017 Sep;152(1):13-24. doi: 10.1111/imm.12762.
237. Kumar NP, Moideen K, George PJ, Dolla C, Kumaran P, Babu S. Coincident diabetes mellitus modulates Th1-, Th2-, and Th17-cell responses in latent tuberculosis in an IL-10- and TGF- β -dependent manner. *Eur J Immunol*. 2016 Feb;46(2):390-9. doi: 10.1002/eji.201545973.
238. Lankin VZ, Tikhaze AK, Belenkov YuN. Free radical processes in diseases of the cardiovascular system. *Cardiology*. 2000: 40(7): 48–61.

239. Lee C, Yang W, Parr RG. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B Condens Matter*. 1988 Jan 15;37(2):785-789. doi: 10.1103/physrevb.37.785.
240. Li H, Lewis A, Brodsky S, Rieger R, Iden C, Goligorsky MS. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in vascular endothelial cells: a mechanism for development of atherosclerosis? *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1037-43. doi: 10.1161/hc0902.104713.
241. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Aug; 18(4): 541-553. doi: 10.1007/s40257-017-0275-z.
242. 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 Suppl 1:e3280. doi: 10.1002/dmrr.3280.
243. Mammadzada P, Gudmundsson J, Kvanta A, André H. Differential hypoxic response of human choroidal and retinal endothelial cells proposes tissue heterogeneity of ocular angiogenesis. *Acta Ophthalmol*. 2016 Dec; 94(8): 805-814. doi: 10.1111/aos.13119.
244. Marston WA, Usala A, Hill RS, Mendes R, Minsley MA. Initial report of the use of an injectable porcine collagen-derived matrix to stimulate healing of diabetic foot wounds in humans. *Wound Repair Regen*. 2005 May-Jun; 13(3): 243-7. doi: 10.1111/j.1067-1927.2005.130305.x.
245. Martens GW, Arikan MC, Lee J, Ren F, Greiner D, Kornfeld H. Tuberculosis susceptibility of diabetic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007 Nov;37(5):518-24. doi: 10.1165/rcmb.2006-0478OC.
246. Martinez N, Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis. *Eur J Immunol*. 2014 Mar; 44(3): 617-26. doi: 10.1002/eji.201344301.

247. McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015 Mar;8(2):211-9. doi: 10.1586/17512433.2015.1010516. Epub 2015 Feb 5.
248. Meenakshi P, Ramya S, Lavanya J, Vijayalakshmi V, Sumanlatha G. Effect of IFN- γ , IL-12 and IL-10 cytokine production and mRNA expression in tuberculosis patients with diabetes mellitus and their household contacts. *Cytokine*. 2016 May;81:127-36. doi: 10.1016/j.cyto.2016.03.009.
249. Meggitt B. Surgical management of the diabetic foot. *Br J Hosp Med*. 1976;16: 227-332.
250. Meissner J, Prause A, Bharti B, Findenegg GH. Characterization of protein adsorption onto silica nanoparticles: influence of pH and ionic strength. *Colloid Polym Sci*. 2015; 293(11): 3381-3391. doi: 10.1007/s00396-015-3754-x.
251. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem*. 1983; 52: 711-60. doi: 0.1146/annurev.bi.52.070183.003431.
252. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN et al. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Committee. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014 Jan; 59(1): 220-34. doi: 10.1016/j.jvs.2013.08.003.
253. Mohamed HG, Idris SB, Ahmed MF, Åstrøm AN, Mustafa K, Ibrahim SO, Mustafa M. Influence of type 2 diabetes on local production of inflammatory molecules in adults with and without chronic periodontitis: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2015 Jul 27;15:86. doi: 10.1186/s12903-015-0073-z.
254. Monami M, Vivarelli M, Desideri CM, Colombi C, Marchionni N, Mannucci E. Pulse Pressure and Prediction of Incident Foot Ulcers in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(5): 897–899. doi: 10.2337/dc08-1679.

255. Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Russell D, Morbach S et al. Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar; 36 Suppl 1: e3272. doi: 10.1002/dmrr.3272. PMID: 32176449.
256. Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Jansen PL. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clin Chem*. 1995 Jun; 41(6 Pt 1): 892-6.
257. Muller B, Kleschyov AL, Alencar JL, Vanin A, Stoclet JC. Nitric oxide transport and storage in the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 May; 962: 131-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04063.x.
258. Muscará MN, Wallace JL. Nitric Oxide. V. Therapeutic Potential of Nitric Oxide Donors and Inhibitors. *Am J Physiol*. 1999 Jun; 276(6): 1313-1316. doi: 10.1152/ajpgi.1999.276.6.G1313.
259. Narendran P, Estella E, Furlanos S. Immunology of type 1 diabetes. *QJM*. 2005 Aug; 98(8): 547-56. doi: 10.1093/qjmed/hci088.
260. Natan M, Banin E. From Nano to Micro: using nanotechnology to combat microorganisms and their multidrug resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2017 May 1; 41(3): 302-322. doi: 10.1093/femsre/fux003.
261. Navarro-Flores E, Cauli O. Quality of Life in Individuals with Diabetic Foot Syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020; 20(9): 1365-1372. doi: 10.2174/1871530320666200128154036.
262. Navarro-González JF, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar; 19(3): 433-42. doi: 10.1681/ASN.2007091048.
263. Neroev VV. Modern aspects of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema treatment. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2012; (1): 61-5.
264. Nigi L, Fondelli C, Donato G, Palasciano G, Setacci C, Dotta F. Fighting diabetic foot ulcers-The diabetologist: A king maker of the fight. *Semin Vasc Surg*. Jun-Dec 2018;31(2-4):49-55. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2018.12.003. Epub 2018 Dec 20.

265. Ozougwu J, Obimba K, Belonwu C, Unakalamba C. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*. 2013; 4(4): 46-57. <https://doi.org/10.5897/JPAP2013.0001>.
266. Palaga T. An update on the immunology of tuberculosis. *Siriraj Medical Journal*. 2017; 61(1): 37–41.
267. Pavlow S, Lindsay J, Ingram R, Xu H, Chen M. Long-term exposure to high glucose sensitizes macrophage responses to cytokine stimuli, but decreases their phagocytic activity. *BMC Immunol*. 2018; 19 (1): 24. DOI: 10.1186 / s12865-018-0261-0.
268. Peleg AY, Weeraratna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007 Jan;23(1):3-13. doi: 10.1002/dmrr.682.
269. Pereira MA, Sannomiya P, Leme JG. Inhibition of leukocyte chemotaxis by factor in alloxan-induced diabetic rat plasma. *Diabetes*. 1987 Nov; 36(11): 1307-14. doi: 10.2337/diab.36.11.1307.
270. Petrenko OM. Role of ultrasonic cavitation in complex treatment of suppurative-necrotic complications of diabetic foot syndrome. *Klin Khir*. 2015 Jul;(7):41-3.
271. Picard F, Adjedj J, Varenne O. Diabetes mellitus, a prothrombotic disease. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. 2017; 66(6): 385–92.
272. Pierce MB, Zaninotto P, Steel N, Mindell J. Undiagnosed diabetes-data from the English longitudinal study of ageing. *Diabet Med*. 2009 Jul;26(7):679-85. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02755.x.
273. Prokofyeva E, Zrenner E. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: a literature review. *Ophthalmic Res*. 2012; 47(4): 171-88. doi: 10.1159/000329603. Epub 2011 Nov 26.

274. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*. 2008 Oct;51(10):1826-34. doi: 10.1007/s00125-008-1089-6. Epub 2008 Jul 22.
275. Prystupiuik MO, Bezrodnyi BP. Improving Surgical Techniques of Finger Amputation and Treatment of Patients with Diabetic Foot Syndrome. *International journal of endocrinology*. 2016; 11: 113-117. DOI: 10.22141/2224-0721.8.72.2015.72421.
276. Pugliese A, Skyler JS, George S, Eisenbarth: Insulin and Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(6): 1437–1442. doi: 10.2337/dc13-0753.
277. Raposo-García S, Guerra-Laso JM, García-García S, Juan-García J, López-Fidalgo E, Díez-Tascón C, Nebreda-Mayoral T, López-Medrano R, Rivero-Lezcano OM. Immunological response to Mycobacterium tuberculosis infection in blood from type 2 diabetes patients. *Immunol Lett*. 2017 Jun;186:41-45. doi: 10.1016/j.imlet.2017.03.017.
278. Restrepo BI, Schlesinger LS. Host-pathogen interactions in tuberculosis patients with type 2 diabetes mellitus. *Tuberculosis (Edinb)*. 2013 Dec; 93 Suppl(0): 10-4. doi: 10.1016/S1472-9792(13)70004-0.
279. Rogers LC. Preventing amputation in patients with diabetes. *Podiatry Today*. 2008; 21(3): 44-50.
280. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, Durazzo AE, Pereira CA, De Luccia N. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2008 May; 47(5): 975-981. doi: 10.1016/j.jvs.2008.01.005.
281. Rossini AA, Mordes JP, Like AA. Immunology of insulin-dependent diabetes mellitus. *Annu Rev Immunol*. 1985; 3: 289-320. doi: 10.1146/annurev.iy.03.040185.001445.
282. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised

version. *J Vasc Surg.* 1997 Sep;26(3):517-38. doi: 10.1016/s0741-5214(97)70045-4. Erratum in: *J Vasc Surg* 2001 Apr; 33(4): 805.

283. Salutini E, Brocco E, Da Ros R, Monge L, Uccioli L, Anichini R. The Complexity of Diabetic Foot Management: From Common Care to Best Practice. The Italian Expert Opinion by Delphi Survey. *Int J Low Extrem Wounds.* 2020 Mar;19(1):34-43. doi: 10.1177/1534734619890814.

284. Sanada F, Taniyama Y, Kanbara Y, Otsu R, Ikeda-Iwabu Y, Carracedo M, et al. Gene therapy in peripheral artery disease. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2015; 15: 381-90.

285. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004 May-Jun; 20 Suppl 1: 90-5. doi: 10.1002/dmrr.464.

286. Schmidt MW, Baldrige KK, Boatz JA at all. General atomic and molecular electronic structure system. *J. Comput. Chem.* 1993; 14(11): 1347-1363. <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>.

287. Seliutina CN, Seliutin AI, Pal' AI. Modification of estimation the concentrations of serum TBA-active product. *Klin Lab Diagn.* 2000 Feb; (2): 8-10.

288. Semeraro F, Cancarini A, dell'Omo R, et al. Diabetic retinopathy: vascular and inflammatory disease. *Journal of Diabetes Research.* 2015; 3: 1–17.

289. Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care.* 2003 Jun; 26(6): 1879-82. doi: 10.2337/diacare.26.6.1879.

290. Shevelev AB, La Porta N, Isakova EP, Martens S, Biryukova YK, Belous AS et al. In Vivo Antimicrobial and Wound-Healing Activity of Resveratrol, Dihydroquercetin, and Dihydromyricetin against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*

aeruginosa, and *Candida albicans*. *Pathogens*. 2020; 9(4): 296. doi: 10.3390/pathogens9040296.

291. Shor NA, Zelenyĭ II. Indications and choice of amputation of lower extremity level for diabetic angiopathy with purulent-necrotic lesion of foot tissues. *Klin Khir*. 2003 Aug; (8): 47-9.

292. Shukrimi A, Sulaiman AR, Halim AY, Azril A. A comparative study between honey and povidone iodine as dressing solution for Wagner type II diabetic foot ulcers. *Med J Malaysia*. 2008 Mar;63(1):44-6.

293. Slahor L, Iselin L. Der diabetische Fuss Diabetic foot syndrome. *Ther Umsch*. 2020 Sep;77(7):339-346. German. doi: 10.1024/0040-5930/a001201.

294. Solís-Téllez H, Mondragón-Pinzón EE, Ramírez-Marino M, Espinoza-López FR, Domínguez-Sosa F, Rubio-Suarez JF et al. Epidemiologic analysis: Prophylaxis and multidrug-resistance in surgery. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017 Apr-Jun;82(2):115-122. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmx.2016.08.002.

295. Spindler MP, Ho AM, Tridgell D, McCulloch-Olson M, Gersuk V, Ni C, Greenbaum C, Sanda S. Acute hyperglycemia impairs IL-6 expression in humans. *Immun Inflamm Dis*. 2016 Jan 19;4(1):91-7. doi: 10.1002/iid3.97.

296. Spurlock SL, Hanie EA. Antibiotics in the treatment of wounds. *Vet Clin North Am Equine Pract*. 1989 Dec; 5(3): 465-82. doi: 10.1016/s0749-0739(17)30569-2.

297. Stalenhoef JE, Alisjahbana B, Nelwan EJ, van der Ven-Jongekrijg J, Ottenhoff TH, van der Meer JW, Nelwan RH, Netea MG, van Crevel R. The role of interferon-gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Feb;27(2):97-103. doi: 10.1007/s10096-007-0395-0.

298. Stallmeyer B, Kämpfer H, Kolb N, Pfeilschifter J, Frank S. The function of nitric oxide in wound repair: inhibition of inducible nitric oxide-synthase severely impairs wound reepithelialization. *J Invest Dermatol*. 1999 Dec; 113(6): 1090-8. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00784.x.

299. Stegenga ME, Crabben SN, Blümer RM, Levi M, Meijers JC, Serlie MJ et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood*. 2008 Jul 1;112(1):82-9. doi: 10.1182/blood-2007-11-121723.

300. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6.

301. Świątoniowska N, Chabowski M, Jankowska-Polańska B. Quality of Foot Care Among Patients With Diabetes: A Study Using a Polish Version of the Diabetes Foot Disease and Foot Care Questionnaire. *J Foot Ankle Surg*. 2020 Mar-Apr;59(2):231-238. doi: 10.1053/j.jfas.2019.07.020.

302. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Sep 4;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.

303. Teng YJ, Li YP, Wang JW, Yang KH, Zhang YC, Wang YJ et al. Bioengineered skin in diabetic foot ulcers. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Apr; 12(4): 307-15. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01164.x.

304. Toda N, Nakanishi-Toda M. Nitric oxide: ocular blood flow, glaucoma, and diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2007 May;26(3):205-38. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.01.004.

305. Tseng CH, Chong CK, Tseng CP, Cheng JC, Wong MK, Tai TY. Mortality, causes of death and associated risk factors in a cohort of diabetic patients after lower-extremity amputation: a 6.5-year follow-up study in Taiwan. *Atherosclerosis*. 2008; 197(1): 111–7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.02.011.

306. Tsunada S, Iwakiri R, Noda T, Fujimoto K, Fuseler J, Rhoads C, Aw T. Chronic exposure to subtoxic levels of peroxidized lipids suppresses mucosal cell turnover

in rat small intestine and reversal by glutathione. 2003; 48(1): 210-22. doi: 10.1023/a:1021775524062.

307. Vaghani SS, Madhabai MM, Satish CS. Synthesis and characterization of pH-sensitive hydrogen composed of carboxymethyl chitosan for colon targeted delivery of ornidazole. Carbohydr Res. 2012; 347(1): 76–82.

308. Verma S, Wang CH, Li S, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation. 2002 Aug 20; 106(8): 913-9. doi: 10.1161/01.cir.0000029802.88087.5e.

309. Veselovskaya NN, Veselovskaya ZF. Basic research in ophthalmology – a modern perspective of new approaches to primary and secondary prevention of vascular diseases of the visual organ. Ophthalmology. 2015; 1(01): 11–17.

310. Wagner F. A classification and treatment program for diabetic, neuropathic, and dysvascular foot problems. Instr Course Lect. 1979; 28(1): 143-165.

311. Wällberg M, Cooke A. Immune mechanisms in type 1 diabetes. Trends Immunol. 2013 Dec; 34(12): 583-91. doi: 10.1016/j.it.2013.08.005. Epub 2013 Sep 18.

312. Yagi H, Matsumoto M, Kunimoto K, Kawaguchi J, Makino S, Harada M. Analysis of the roles of CD4+ and CD8+ T cells in autoimmune diabetes of NOD mice using transfer to NOD athymic nude mice. Eur J Immunol. 1992 Sep; 22(9): 2387-93. doi: 10.1002/eji.1830220931.

313. Yamashiro S, Kawakami K, Uezu K, Kinjo T, Miyagi K, Nakamura K, Saito A. Lower expression of Th1-related cytokines and inducible nitric oxide synthase in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus infected with *Mycobacterium tuberculosis*. Clin Exp Immunol. 2005 Jan; 139(1):57-64. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02677.x.

314. Yew WW, Leung CC, Zhang Y. Oxidative stress and TB outcomes in patients with diabetes mellitus? Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2017; 72(6): 1552-1555. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx046>.

315. Zaichko NV, Nekrut DO, Lutsyuk MB, Artemchuk MA. Analysis of some homocysteine contradictions. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2018;22(1):233–237.

316. Zhao Y, Li Z, Zhang L, Zhang Y, Yang Y, Tang Y, Fu P. The TNF-alpha -308G/A polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus: an updated meta analysis. Mol Biol Rep. 2014; 41(1): 73–83.

317. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. Circulation. 2001 Mar 6; 103(9): 1194-7. doi: 10.1161/01.cir.103.9.1194.

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Беляева ОА, Крыжевский ЕЕ. Современная проблема медицины – антибиотикорезистентность, рациональная антибиотикотерапия при синдроме диабетической стопы. Научно-інформаційний вісник Національної академії наук вищої освіти України. 2019; 1-2: 55-60. *(Дисертанту належить збір, аналіз літературних джерел та інтерпретація результатів).*

2. Беляева ОА, Рыков СА, Шаргородская ИВ, Осадчая ОИ, Крыжевский ЕЕ, Жмурик ДВ, Баринов ЮВ, Литвиненко СС. Роль оксида азота в развитии диабетической ретинопатии у пациентов с синдромом диабетической стопы. Офтальмология. Восточная Европа. 2021; 11(3): 261–272. DOI: 10.34883/PI.2021.11.3.025 *(Дисертант проводив клінічне дослідження, здійснив аналіз джерел літератури, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

3. Біляєва ОО, Балінська МІ, Крижевський ЄЄ, Погребняк ВВ, Щеглюк РП, Скида ІО. Обґрунтування застосування судинного препарату цілостазол у хворих з цукровим діабетом II типу з синдромом діабетичної стопи. Сучасні медичні технології. 2018; 4(39): 11–13. *(Дисертанту належить вивчення наукових джерел та їх аналіз).*

4. Біляєва ОО, Голуб ОА, Вакулик ПВ, Крижевський ЄЄ. Ефективність аплікаційного сорбенту нового покоління в комплексному лікуванні синдрому діабетичної стопи. Scientific trends: modern challenges. Volume 2 : collective monograph Compiled by V. Shpak; Chairman of the Editorial Board S. Tabachnikov. Sherman Oaks, California : GS Publishing Services, 2021: 61-71. DOI: 10.51587/9781-7364-13302-2021-004 *(Дисертанту належить збір, аналіз літературних джерел та інтерпретація результатів).*

5. Біляєва ОО, Голуб ОА, Кароль ІВ, Нешта ВВ, Крижевський ЄЄ, Бродська АП, винахідники. Спосіб одержання комплексного антимікробного сорбційного препарату орнідасил для профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ № 115228. 2017 Квіт.10.

6. Біляєва ОО, Голуб ОА, Кароль ІВ, Нешта ВВ, Крижевський ЄЄ, Бродська АП, винахідники. Комплексний антимікробний сорбційний препарат орнідасил для профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ № 112523. 2016 Груд.26.

7. Біляєва ОО, Голуб ОА, Крижевський ЄЄ. Характеристика аплікаційного антимікробного сорбенту для комплексного лікування синдрому діабетичної стопи. Клінічна хірургія. 2019; 86(11.2): 17–20. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

8. Біляєва ОО, Дядик ОО, Заріцька ВІ, Крижевський ЄЄ. Морфологічні ознаки ефективності використання в лікуванні гнійних ран аплікаційного сорбенту (експериментальне дослідження). Morphologia. 2020; 14(4): 7–15. *(Дисертант проводив експериментальне дослідження, брав участь у патоморфологічних дослідженнях, здійснив аналіз джерел літератури).*

9. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб моделювання ранової інфекції. Патент України на КМ № 121047. 2017 Лист. 27.

10. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ. Новий спосіб моделювання гнійної рани в експерименті. В: Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова; 2018 Верес. 26-28; Київ; 2018, с. 556–557. *(Експериментальне дослідження проведене дисертантом).*

11. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Філоненко ГВ, Крижевський ЄЄ. Особливості видового складу збудників гнійно-запальних захворювань м'яких тканин. Український медичний часопис. 2017; 3 (119): 140–142. *(Дисертант здійснив вибірку тематичних хворих для мікробіологічного обстеження, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних).*

12. Біляєва ОО, Козинець ГП, Осадча ОІ, Крижевський ЄЄ, Кнівець МА. Роль оксиду азоту в розвитку ендотеліальних дисфункцій при синдромі діабетичної стопи запально-гнійного ураження кінцівок. Сучасні медичні технології. 2019; 4(43): 26–30. *(Дисертант проводив клінічне дослідження, здійснив аналіз джерел літератури, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

13. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, Балінська МІ, Бродська АП, винахідники. Спосіб лікування запальних інфільтратів м'яких тканин та профілактики ранових гнійно-запальних післяопераційних ускладнень. Патент України на КМ № 119719. 2017 Жов. 10.

14. Біляєва ОО, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб ампутації пальців при СДС III-V стадіях по WAGNER. Патент України на КМ № 142907. 2020 Лип. 10.

15. Біляєва ОО, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб лікування синдрому діабетичної стопи із застосуванням оксиду азоту. Патент України на КМ № 137999. 2019 Лист. 11.

16. Біляєва ОО, Осадча ОІ, Крижевський ЄЄ, Бітінш АР. Обґрунтування застосування антиоксидантної терапії в комплексному консервативному лікуванні синдрому діабетичної стопи. Укр. Мед. Часопис. 2022; 1 (147): 1–5. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.147.225667 *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

17. Біляєва ОО, Риб'янець ЮВ, Крижевський ЄЄ. Порівняльна оцінка місцевого лікування гнійно-некротичних ускладнень при синдромі діабетичної стопи за допомогою аплікаційних сорбентів. Сучасні медичні технології. 2017; 4(35): 9–12. *(Дисертант здійснював клінічне обстеження хворих, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

18. Крижевський ЄЄ. Результати місцевого лікування гнійних ран за допомогою аплікаційних сорбентів в експерименті. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, присвяченої Дню науки: «Інтеграція здобутків молодих учених-медиків та фармацевтів в міжнародний науковий простір: сьогодення та перспективи»; 2019 Трав. 16 - 17; Київ; 2019, с. 36–37. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

19. Крижевський ЄЄ. Шляхи зменшення високих ампутацій у хворих на синдром діабетичної стопи. В: Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «Young science 2.0»; 2020 Лют. 19; Київ; 2020, с. 32–33. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

20. Риков СО, Шаргородська ІВ, Біляєва ОО, Осадча ОІ, Крижевський ЄЄ, Жмурик ДВ, Барінов ЮВ, Литвиненко СС. Дослідження патогенетичних чинників розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на синдром діабетичної стопи. В: Матеріали ІХ Науково-практичної конференції дитячих офтальмологів та

оптометристів України з міжнародною участю: «Своє дитинство треба бачити 2021»; 2021 Черв. 10 - 12; Київ; 2017, с. 139–141. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

21. Kryzhevskiy Y, Bilyayeva O, Rykov S, Shargorodska I, Osadchaya O, Barinov Y, Petrovsky M. Study of new pathogenetic mechanisms of diabetic retinopathy development in patients with diabetic foot syndrome. Journal of Education, Health and Sport. 2021;11(04): 233-246. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*