

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Дембіцький Андрій Русланович

УДК: 616.147.3-007.64-06:616.14-002.2-008.64-002.44-089.819:615.47

ДИСЕРТАЦІЯ
**ТАКТИКА КОМПЛЕКСНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ВЕН С6**

222 – Медицина

14.01.03 – хірургія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ А.Р. Дембіцький

Науковий керівник: Саволук Сергій Іванович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Дембіцький А.Р. Тактика комплексного хірургічного лікування пацієнтів з хронічним захворюванням вен С6. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія» - Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, МОЗ України, м. Київ, 2023.

Хронічна венозна недостатність (ХВН) одне з найпоширеніших захворювань у світі, що зустрічається у 25-40% серед дорослого населення індустріально розвинених країн світу, важкі форми ХВН (СЕАР С3–С6) переважають, та становлять 17-20% (Mansilha, 2020). Згідно епідеміологічної оцінки варикозна хвороба нижніх кінцівок (ВХНК) у популяції зустрічається в 25-33% осіб жіночої та у 10-40% чоловічої статі (Nicolaidis et al., 2018). У дослідженні Framingham (Brand et al., 1988), варикозне розширення вен щорічно діагностується у 2,6% жінок та 1,9% чоловіків (Nicolaidis et al., 2018). Частота поширення хронічного захворювання вен нижніх кінцівок (ХЗВНК) у жінок в 2,5-3 рази вища ніж у чоловіків. Щорічне прогресування ХЗВНК на клас вище по СЕАР (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology) відмічається у 4% із встановленою супутньої серцево-судинною недостатністю (Pannier & Rabe, 2012). Не зважаючи на расову приналежність також прослідковується прямий зв'язок із генетичною схильністю, було встановлено, що у 64,8% пацієнтів ВХНК хворіє мати та у 13,9% батько (Pitsch, 2012). В Україні поширеність ХЗВНК досягає 38% у жінок та 20% у чоловіків (Lupaltsov & Kitchenko, 2017). ХВН стала причиною первинної інвалідності у 30,8% пацієнтів які її отримали у 2017 році, з яких 48,9% були особи працездатного віку (Kosynskyi et al., 2019).

Хронічна венозна виразка – це серйозна проблема для системи охорони здоров'я, частота її розповсюдженості становить 5% серед населення старше 65 років (Nedayati et al., 2015; Косульников et al., 2022). Повідомляється, що у США середня вартість лікування однієї трофічної виразки складає 15 732\$, а середня вартість хірургічного втручання при виразках, що не загоюються 33 907\$ (Ma et al., 2014). Витратами на лікування ХЗВНК та його ускладнень у вигляді С6 клінічного класу

становлять 2% від бюджету виділеного на охорону здоров'я у Європейському союзі. Близько 7% пацієнтів чоловічої статі, працездатного віку, що найменше раз в рік змушені перебувати на лікарняному листу з приводу ХВН, що також призводить до значних економічних втрат (Malte et al., 2020).

На сьогодні не існує загальноприйнятої тактики лікування хворих із ХЗВНК С6 клінічним класом. На нашу думку, це пов'язано із тим, що дана проблема є кропітливою роботою лікаря хірурга та потребує застосуванням різних комбінацій хірургічних втручань та маси передопераційних заходів, що створює значні труднощі у повсякденній роботі. Не своєчасно надана адекватна медична допомога даній групі пацієнтів, у послідуєчому, призводить до високого рівня інвалідизації та втрати працездатності, що створює серйозну соціально-економічну проблему. Розробка збалансованого місцевого лікування та адекватний вибір методів оперативного втручання в залежності від ультразвукової (УЗ) картини дозволить досягти зростання якості життя, прискорення загоєння ранових дефектів, відновлення працездатності, зниження інвалідизації, зменшення тривалості стаціонарного лікування та періоду реабілітації у даного контингенту пацієнтів. Що безумовно свідчить про актуальність обраної проблеми та необхідність її вирішення.

Метою нашого дослідження було розробити тактику комплексного хірургічного лікування хворих із ХЗВНК С6 клінічним класом шляхом застосування сучасних, патогенетично обґрунтованих методів місцевого лікування венозної виразки на основі клітинних технологій, сучасних ранових покриттів, локального застосування впливу низького тиску на трофічну виразку та застосування комбінацій малоінвазивних методів ліквідації венозного рефлюксу зокрема із застосуванням високочастотної зварювальної біполярної електрокоагуляції.

Відповідно до мети сформульовані наступні завдання:

1. Визначити причини незадовільних результатів лікування пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічного класу.
2. Розробити тактику застосування малоінвазивних хірургічних втручань та місцевого лікування трофічної виразки (ТВ) для ліквідації хронічної венозної недостатності у пацієнтів із С6 клінічного класу.

3. Довести ефективність застосування клітинних технологій, зокрема Platelet-Rich Plasma (PRP) у комбінації із NPWT (Negative Pressure Wound Therapy; ВАК терапії), при лікуванні трофічних виразок, у пацієнтів із ХВН С6 клінічного класу.

4. Порівняти якість життя пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічного класу до та після проведення запропонованого комплексного хірургічного та місцевого лікування ТВ на основі клітинних технологій, терапії ран негативним тиском (ВАК) та малоінвазивних хірургічних операцій із застосуванням високочастотної зварювальної біполярної електрокоагуляції.

5. Обґрунтувати та вивчити ефективність запропонованого комплексного хірургічного лікування хворих із ХЗВНК С6 клінічним класом, шляхом проведення імуногістохімічних, патоморфологічних досліджень біоптатів із трофічної виразки та встановлення темпів зростання мітотичної активності, динаміки регенеративних процесів.

Об'єктом дослідження були пацієнти із ХЗВНК С6 клінічним класом.

Предметом дослідження була якість життя, больові відчуття, патоморфологічні особливості трофічної виразки до, під час та після лікування, імуногістохімічний аналіз біоптатів із ділянки трофічної виразки, швидкість епітелізації трофічної виразки, поверхневі та глибокі вени нижніх кінцівок, тривалість госпіталізації, клітинні технології, терапія ран негативним тиском, малоінвазивні хірургічні втручання на венах.

Відповідно до визначених завдань використовували клініко-анамнестичні, лабораторні, інструментальні, патоморфологічні, імуногістохімічні методи дослідження, математичне моделювання та статистичні методи обробки отриманих результатів.

У дослідженні взяли участь пацієнти із ХЗВНК С6 за СЕАР віком від 38-82 роки. За період проведення дослідження з 2017 по 2023р. було проведено обстеження та лікування 75 пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічного класу за Міжнародною класифікацією СЕАР. Середній вік у основній групі склав 61,6 ($t=1.27$, $p\geq 0,05$) та 64,6 ($t=1.27$, $p\geq 0,05$) у групі порівняння.

В залежності від тактики передопераційної підготовки та лікування всі пацієнти були розподілені на дві групи: основну та порівняння. До основної групи увійшло 34 пацієнтів, з них чоловіків 16 (47,1%) та жінок 18 (52,9%). В основній групі проводилася передопераційна підготовка із проведенням механічного та ферментативного дебридменту, застосуванням сучасних суперабсорбуючих гідроактивних ранових покриттів та постановки апарату негативного тиску (ВАК терапія) із послідуєчим введенням PRP та виконанням етіопатогенетично обґрунтованого малоінвазивного оперативного втручання в тому числі із застосуванням високочастотної зварювальної біполярної електрокоагуляції. Та група порівняння, до якої увійшов 41 пацієнт, з них чоловіків 14 (34,2%) та жінок 27 (65,8%). яким проводилося стандартне оперативне втручання із кросектомією та стріпінгом, мініфлебектомією чи склерооблітерацією у комбінації із місцевим лікуванням мазями левоміколь, інфлоракс, діоксизоль та використанням марлевих пов'язок із розчином повідон йод. В обох групах не було статистично значимої різниці за віком, статтю, кількістю виразок та їх площею, глибиною враження, діаметром неспроможного стовбура великої підшкірної вени (ВПВ) та/або малої підшкірної вени (МПВ), перфорантних вен.

В залежності від групи в якій знаходився пацієнт йому виконувалися різні комбінації хірургічних втручань з метою ліквідації як вертикального так і горизонтального рефлюксу: ендовенозна лазерна абляція (ЕВЛА), високочастотна зварювальна біполярна електрокоагуляція, кросектомія, стріпінг, мініфлебектомія, склерооблітерація.

Провівши оцінку основних показників якості життя за інтегральними шкалами ChronIc Venous Insuficiency quality of life Questionnaire 20 (CIVIQ-20), Venous Clinical Severity Score (VCSS) та Numerical Pain Rating Scale (NPRS) ми провели також їх порівняння за допомогою багатомірного багатофакторного дисперсійного аналізу MANOVA, що дає можливість одночасно оцінити поведінку декількох результативних ознак у пацієнтів основної групи та групи порівняння, визначити наявність статистично достовірних різниць отриманих результатів. За всім шкалами

якості життя у пацієнтів основної групи було досягнуто кращих результатів, що відображено у вигляді $p < 2e-16$ в періоді.

Застосування запропонованого методу передопераційної підготовки та лікування пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічним класом дозволило скоротити термін передопераційної підготовки з 15,39 до 6,03 дня ($t = 11,864$, $df = 64,669$, $p < 2,2e-16$), що є високо достовірною різницею.

Також вдалося досягти значного зниження терміну перебування на лікарняному ліжку за рахунок особливостей ранових покриттів, що дозволяють проводити перев'язки раз в 2-3 дні та застосування NPWT (ВАК терапії) із використанням портативних апаратів, що створюють негативний тиск та не обмежують пацієнта у фізичній активності. Застосування даного комплексу дає можливість продовжити лікування пацієнтів основної групи в амбулаторному форматі, що також допомагає йому більш швидше соціалізуватися та відчувати себе здоровою людиною. В групі порівняння термін перебування на лікарняному ліжку склав 18,05 днів а в основній групі 8,15 ($t = 13,884$, $df = 61,359$, $p < 2,2e-16$).

Завдяки застосуванню комплексного підходу лікування на кожному із етапів ранового процесу, виконання етіопатогенетично обґрунтованого малоінвазивного оперативного втручання застосуванню клітинних технологій з метою стимуляції грануляційної тканини та прискорення епітелізації рани вдалося в 1,6 рази скоротити термін загоєння трофічної виразки. В групі порівняння даний показник становив 48,8 дня а в основній групі 29,9 ($t = 7.5376$, $df = 72.919$, $p\text{-value} = 1.044e-10$).

Проте не всі ТВ піддавалися загоєнню вторинним натягом в обох групах. У 6 (14,6%) пацієнтів групи порівняння та 4 (11,7%) пацієнтів основної групи для закриття ранового дефекту було виконано аутодермопластику. Загоєння було неможливим або рана «застрявала» на процесі епітелізації за рахунок великого за площею дефекту. При ТВ великих розмірів крайова епітелізація не здатна забезпечити повноцінне загоєння виразкового дефекту, проте в даній ситуації доцільним є застосування аутодермопластики.

Не зважаючи на успішність проведеного лікування та значно швидше загоєння ТВ у пацієнтів основної групи, кількість пацієнтів із рецидивом трофічної виразки

через 1 рік після проведеного лікування була майже однаковою, без статистично достовірної різниці в обох групах. Причому кількість пацієнтів із рецидивом у групі порівняння 14 (34,14%) та основній групі 11 (32,35%). Дана проблема потребує подальшого дослідження, спостереження за пацієнтами із ХЗВНК С6 та розробки заходів стосовно профілактики її появи.

Отримані вище результати прослідковуються у значній відмінності гістологічної картини та імуногістохімічної реакції на зразках біоптату між групою порівняння та основною групою. У пацієнтів основної групи процеси очищення, неоангіогенезу, епітелізації протікали значно ефективніше та відслідковувалася більш виражена імунна реакція в зоні ТВ. Отримані дані свідчать про значно вищу ефективність лікування пацієнтів за допомогою розробленого комплексу лікування на відміну від пацієнтів групи порівняння.

Ключові слова: варикозна хвороба, трофічна виразка, якість життя, ультразвукове дослідження, хронічна венозна недостатність, високочастотна зварювальна біполярна електрокоагуляція, ВАК, патоморфологічне дослідження.

ABSTRACT

Dembytskyi A.R. Tactics of complex surgical treatment of patients with chronic vein disease C6. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the specialty 14.01.03 "Surgery" - National University of Health Protection of Ukraine named after P.L. Shupyka, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2023.

Chronic venous insufficiency (CVI) is one of the most common diseases in the world, occurring in 25-40% of the adult population of the industrialized countries of the world, severe forms of CVI (CEAP C3–C6) predominate and account for 17-20% (Mansilha, 2020). According to an epidemiological assessment, varicose veins of the lower extremities occur in 25-33% of women and 10-40% of men in the population (Nicolaidis et al., 2018). In the Framingham study (Brand et al., 1988), varicose veins were diagnosed annually in 2.6% of women and 1.9% of men (Nicolaidis et al., 2018). The prevalence of chronic venous disease of the lower extremities in women is 2.5-3 times higher than in men. Annual progression of CVI to a higher CEAP (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology) class is noted in 4% with established concomitant cardiovascular insufficiency (Pannier & Rabe, 2012). Regardless of race, a direct relationship with genetic predisposition is also traced, it was found that 64.8% of patients with CVI have a mother and 13.9% a father (Pitsch, 2012). In Ukraine, the prevalence of CVI reaches 38% in women and 20% in men (Lupaltsov & Kitchenko, 2017). CVI was the cause of primary disability in 30.8% of patients who received it in 2017, of which 48.9% were persons of working age (Kosynskyi et al., 2019).

Chronic venous ulcer is a serious problem for the health care system, its prevalence is 5% among the population over 65 years of age (Hedayati et al., 2015; Kosulnikov et al., 2022). In the US, the average cost of treating one trophic ulcer is reported to be \$15,732, and the average cost of surgery for non-healing ulcers is \$33,907 (Ma et al., 2014). Costs for the treatment of CVI and its complications in the form of C6 clinical class are 2% of the budget allocated for health care in the European Union. About 7% of male patients of working age are forced to be on sick leave due to CVI at least once a year, which also leads to significant economic losses (Malte et al., 2020).

To date, there is no generally accepted treatment strategy for patients with C6 clinical grade. In our opinion, this is due to the fact that this problem is a painstaking work of a surgeon and requires the use of various combinations of surgical interventions and a mass of pre-operative measures, which creates significant difficulties in everyday work. Adequate medical care not provided in a timely manner to this group of patients, in the following, leads to a high level of disability and loss of working capacity, which creates a serious socio-economic problem. The development of balanced local treatment and the adequate selection of surgical intervention methods depending on the ultrasound picture will allow achieving an increase in the quality of life, acceleration of the healing of wound defects, restoration of work capacity, reduction of disability, reduction of the duration of inpatient treatment and the rehabilitation period in this contingent of patients. Which certainly indicates the relevance of the chosen problem and the need to solve it.

The aim of our study was to develop the tactics of complex surgical treatment of patients with C6 clinical class CVI through the use of modern, pathogenetically based methods of local treatment of venous ulcers based on cellular technologies, modern wound dressings, local application of low pressure effects on trophic ulcers and the use of combinations of minimally invasive methods of elimination of venous ulcers' reflux, in particular, with the use of high-frequency welding bipolar electrocoagulation.

In accordance with the goal, the following tasks are formulated:

1. To determine the reasons for the unsatisfactory results of the treatment of patients with clinical grade C6 CVI.

2. To develop tactics for the use of minimally invasive surgical interventions and local treatment of trophic ulcers (TU) for the elimination of chronic venous insufficiency in patients with C6 clinical class.

3. To prove the effectiveness of the use of cellular technologies, in particular Platelet-Rich Plasma (PRP) in combination with NPWT (Negative Pressure Wound Therapy; VAC therapy), in the treatment of trophic ulcers, in patients with C6 clinical class CVI.

4. To compare the quality of life of patients with C6 clinical class CVI before and after the proposed complex surgical and local treatment of TU based on cellular

technologies, negative pressure wound therapy and minimally invasive surgical operations using high-frequency welding bipolar electrocoagulation.

5. To substantiate and study the effectiveness of the proposed complex surgical treatment of patients with C6 clinical grade CVI, by conducting immunohistochemical and pathomorphological studies of biopsies from trophic ulcers and establishing the rates of growth of mitotic activity, dynamics of regenerative processes.

The object of the study was patients with clinical class C6 CVI.

The subject of the study was quality of life, pain sensations, pathomorphological features of a trophic ulcer before, during and after treatment, immunohistochemical analysis of biopsies from the area of a trophic ulcer, the rate of epithelization of a trophic ulcer, superficial and deep veins of the lower extremities, duration of hospitalization, cell technologies, wound therapy with negative pressure, minimally invasive surgical interventions on veins.

In accordance with the defined tasks, clinical and anamnestic, laboratory, instrumental, pathomorphological, immunohistochemical research methods, mathematical modeling and statistical methods of processing the obtained results were used.

The study included patients with CVI C6 according to CEAP aged 38–82 years. During the research period from 2017 to 2023. Examination and treatment of 75 patients with C6 clinical grade CVI according to the International CEAP classification were carried out. The average age in the main group was 61.6 ($t=1.27$, $p\geq 0.05$) and 64.6 ($t=1.27$, $p\geq 0.05$) in the comparison group.

Depending on the tactics of preoperative preparation and treatment, all patients were divided into two groups: main and comparison. The main group included 34 patients, 16 (47.1%) men and 18 (52.9%) women. In the main group, preoperative preparation was carried out with mechanical and enzymatic debridement, the use of modern superabsorbent hydroactive wound dressings and the placement of a negative pressure device (VAC therapy) followed by the introduction of PRP and the performance of etiopathogenetically justified minimally invasive surgical intervention, including the use of high-frequency welding bipolar electrocoagulation. The comparison group, which included 41 patients, 14 (34.2%) men and 27 (65.8%) women. Who underwent standard surgical intervention with

crosssection and stripping, miniphlebectomy or scleroobliteration in combination with local treatment with levomikol, inflorax, dioxysol ointments and the use of gauze bandages with povidone-iodine solution. In both groups, there was no statistically significant difference in age, sex, number of ulcers and their area, depth of impression, diameter of the failed trunk of the great saphenous vein (GSV) and/or small saphenous vein (SSV), perforating veins.

Depending on the group in which the patient was, various combinations of surgical interventions were performed to eliminate both vertical and horizontal reflux: endovenous laser ablation (EVLA), high-frequency welding bipolar electrocoagulation, crosssection, stripping, miniphlebectomy, scleroobliteration.

Having evaluated the main indicators of quality of life according to the integrated scales ChronIc Venous Insufficiency quality of life Questionnaire 20 (CIVIQ-20), Venous Clinical Severity Score (VCSS) and Numerical Pain Rating Scale (NPRS), we also compared them using a multivariate MANOVA analysis, which makes it possible to simultaneously evaluate the behavior of several performance characteristics in patients of the main group and the comparison group, to determine the presence of statistically significant differences in the obtained results. On all scales of quality of life, the patients of the main group achieved better results, which is reflected in the form of $p < 2e-16$ in the period.

The application of the proposed method of preoperative preparation and treatment of patients with CVI C6 clinical class made it possible to reduce the period of preoperative preparation from 15.39 to 6.03 days ($t = 11.864$, $df = 64.669$, $p < 2.2e-16$), which is a highly reliable difference.

It was also possible to achieve a significant reduction in the length of stay in a hospital bed due to the features of wound coverings, which allow dressings once every 2–3 days and the use of NPWT (VAC therapy) using portable devices that create negative pressure and do not limit the patient in physical activity. The use of this complex makes it possible to continue the treatment of patients of the main group in an outpatient format, which also helps him to socialize more quickly and feel like a healthy person. In the comparison group, the length of stay in a hospital bed was 18.05 days, and in the main group it was 8.15 days ($t = 13.884$, $df = 61.359$, $p < 2.2e-16$).

Due to the application of a complex treatment approach at each of the stages of the wound process, the implementation of etiopathogenetically justified minimally invasive surgical intervention, the use of cellular technologies to stimulate granulation tissue and accelerate wound epithelization, it was possible to shorten the healing time of a trophic ulcer by 1.6 times. In the comparison group, this indicator was 48.8 days, and in the main group, 29.9 ($t = 7.5376$, $df = 72.919$, $p\text{-value} = 1.044e-10$).

However, not all TU were amenable to secondary tension healing in both groups. In 6 (14.6%) patients of the comparison group and 4 (11.7%) patients of the main group, autodermoplasty was performed to close the wound defect. Healing was impossible or the wound was "stuck" in the process of epithelization due to the large area of the defect. In the case of large TU, marginal epithelization is not able to ensure full healing of the ulcer defect, however, in this situation, it is advisable to use autodermoplasty.

Despite the success of the treatment and significantly faster healing of TU in patients of the main group, the number of patients with recurrence of trophic ulcer 1 year after the treatment was almost the same, without a statistically significant difference in both groups. Moreover, the number of patients with relapse in the comparison group was 14 (34.14%) and the main group was 11 (32.35%). This problem requires further research, observation of patients with CVI C6 and the development of measures to prevent its occurrence.

The results obtained above are followed by a significant difference in the histological picture and immunohistochemical reaction on the biopsy samples between the comparison group and the main group. In the patients of the main group, the processes of purification, neoangiogenesis, and epithelization proceeded much more efficiently, and a more pronounced immune reaction was observed in the TU area. The obtained data indicate a significantly higher efficiency of treatment of patients using the developed treatment complex, in contrast to patients of the comparison group.

Keywords: varicose disease, trophic ulcer, quality of life, ultrasound examination, chronic venous insufficiency, high-frequency welding bipolar electrocoagulation, VAC, pathomorphological examination.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:**Наукові праці в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:**

1. С.І. Саволюк, А.Р. Дембіцький. Комплексний передопераційний підхід та ендовенозне електрозварювання в лікуванні хронічної венозної недостатності С6 клінічного класу // *Art of medicine*. – 2021. - №4(20). 76-81. DOI:10.21802/artm.2021.4.20.76
2. S. Savoliuk, A. Dembitskyi. Experience in the use of endovenous methods and cell technologies in the treatment of trophic defects in patients with chronic venous insufficiency C6 // *Polish Journal of Surgery*. (Опублікована: 13.10.2023; DOI:10.5604/01.3001.0053.5995; GICID:01.3001.0053.5995) <https://ppch.pl/resources/html/article/details?id=609893>
3. S. Savoliuk, A. Dembitskyi. A complex minimally invasive approach to the treatment of patients with complicated forms of chronic venous insufficiency // *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. – 2023. - №3. 16-23. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2023.3.14145>
4. С.І. Саволюк, А.Р. Дембіцький. Оцінка проліферативного потенціалу при застосуванні локального впливу клітинних технологій та терапії негативним тиском у комплексному лікуванні трофічних дефектів у пацієнтів із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок С6 Посилання: (www.umj.com.ua/uk/publikatsia-248646-otsinka-proliferativnogo-potentsialu-pri-zastosuvanni-lokalnogo-vplivu-klitinnih-tehnologij-ta-terapiyi-negativnim-tiskom-u-kompleksnomu-likuvanni-trofichnih-defektiv-u-patsiyentiv-iz-hronichnim-zahvo) // *Український медичний часопис*. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.158.248646
5. С.І. Саволюк, А.Р. Дембіцький. Ендовенозна електрозварка у лікуванні варикозної хвороби нижніх кінцівок та її ускладнень. Матеріали XIV міжнародної науково-практичної конференції «Зварювання та термічна обробка живих тканин. Теорія. Практика. Перспективи». Інститут електрозварювання ім. Є. О. Патона НАН України, м. Київ, 29-30 листопада 2019 р.
6. С.І. Саволюк, А.Р. Дембіцький. Сучасний погляд на проблему ускладнених форм варикозної хвороби нижніх кінцівок. Матеріали науково-

практичної конференції з міжнародною участю Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» МАК 5, 15-17 жовтня 2020 року, 32 сторінка.

7. А.Р. Дембіцький. Стратегія ефективного лікування ускладнених форм хронічної венозної недостатності. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0», м. Київ, 20 листопада 2020р. 32 сторінка.

8. А.Р. Дембіцький. Застосування PRP в лікуванні трофічних виразок венозної етіології. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0», м. Київ, 26 березня 2021р. 25 сторінка.

9. С.І. Саволюк, В.С. Горбовець, А.Р. Дембіцький. Застосування ендовенозного зварювання в лікуванні тромбозу поверхневих вен. Український журнал клінічної хірургії. 2023 травень-червень; 90(3):48.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВСТУП

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА АНАЛІЗ ІСНУЮЧИХ МЕТОДІВ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК

1.1. Етіологія, класифікація, епідеміологія та соціально економічні втрати пов'язані із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок.

1.2. Методи хірургічної корекції хронічного захворювання вен нижніх кінцівок.

1.2.1. Методи «класичної» хірургічної корекції неспроможності основних стовбурів підшкірних вен.

1.2.2. Загальні принципи ендовенозної термальної облітерації підшкірних вен.

1.2.3. Особливості застосування та характеристики методу ендовенозної лазерної абляції.

1.2.4. Особливості застосування та характеристики методу радіочастотної абляції.

1.2.5. Особливості застосування та характеристики методу ендовенозного електрозварювання.

1.2.6. Особливості застосування та характеристики методу клейової облітерації стовбурів підшкірних вен.

1.2.7. Характеристика методів ліквідації рефлюксу по притоках підшкірних вен: мініфлебектомія та ехоконтрольована склерооблітерація.

1.3. Методи консервативного лікування хронічного захворювання вен нижніх кінцівок та його ускладнень.

1.3.1. Оцінка ефективності застосування медикаментозних та флеботонічних препаратів у пацієнтів із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок.

1.3.2. Фізіологічні основи терапевтичного впливу компресійного трикотажу при хронічному захворюванні вен нижніх кінцівок.

1.3.3. Особливості застосування клітинних технологій та плазми збагаченої тромбоцитами у лікуванні трофічних виразок венозної етіології.

1.3.4. Принципи застосування терапії негативним тиском у лікуванні трофічних виразок венозної етіології.

1.3.5. Характеристика різних видів ранових покриттів та мазей для лікування трофічних виразок.

1.3.6. Особливості застосування аутодермопластики при лікуванні трофічних виразок венозної етіології.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика пацієнтів з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок ускладненої трофічною виразкою.

2.2. Особливості лікування пацієнтів із групи порівняння.

2.3. Особливості лікування пацієнтів основної групи дослідження із застосування розробленої такти лікування.

2.3.1. Спосіб приготування плазми збагаченої тромбоцитами та її застосування.

2.3.2. Методика постановки апарату для лікування ран негативним тиском у пацієнтів із трофічною виразкою на фоні хронічного захворювання вен нижніх кінцівок.

2.4. Методи діагностики та оцінки стану трофічної виразки.

2.4.1. Ультразвукове дослідження вен нижніх кінцівок до, під час та після проведеного хірургічного лікування.

2.4.2. Ультразвукове дослідження артерій нижніх кінцівок.

2.4.3. Методи визначення розмірів трофічної виразки та оцінки її стану.

2.4.4. Панч-біопсія ділянки трофічної виразки.

2.4.5. Морфологічні та імуногістохімічні методи дослідження.

2.4.6. Загальноклінічні та лабораторні методи дослідження.

2.5. Оцінка якості життя пацієнтів із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок ускладненим трофічною виразкою.

2.5.1. Особливості оцінки якості життя пацієнтів за допомогою опитувальника CIVIQ-20.

2.5.2. Оцінка клінічної важкості хронічної венозної недостатності у пацієнтів із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок за шкалою VCSS.

2.5.3. Оцінка рівня больових відчуттів за шкалою NPRS.

2.6. Методи статистичної обробки отриманих результатів дослідження.

РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК С6 У ГРУПІ ПОРІВНЯННЯ ТА ОСНОВНІЙ ГРУПІ

3.1. Оцінка динаміки загоєння трофічної вирази у пацієнтів групи порівняння.

3.2. Оцінка результатів лабораторних методів дослідження у пацієнтів групи порівняння.

3.3. Оцінка отриманих результатів якості життя пацієнта за опитувальником CIVIQ-20 у групі порівняння.

3.4. Оцінка отриманих результатів важкості хронічної венозної недостатності у пацієнтів групи порівняння із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок за шкалою VCSS.

3.5. Оцінка отриманих результатів рівня больових відчуттів за шкалою NPRS у пацієнтів групи порівняння.

3.6. Оцінка динаміки загоєння трофічної виразки, ефективності застосування плазми збагаченої тромбоцитами та терапії лікування ран негативним тиском у пацієнтів основної групи.

3.7. Оцінка результатів лабораторних методів дослідження у пацієнтів основної групи.

3.8. Оцінка отриманих результатів якості життя пацієнта за опитувальником CIVIQ-20 у пацієнтів основної групи.

3.9. Оцінка отриманих результатів важкості хронічної венозної недостатності у пацієнтів основної групи із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок за шкалою VCSS.

3.10. Оцінка отриманих результатів рівня больових відчуттів за шкалою NPRS у пацієнтів основної групи.

РОЗДІ 4. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ТРАДИЦІЙНОГО ТА ОПТИМІЗОВАНОГО ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

- 4.1. Порівняння груп дослідження за основними статистичними показниками.
- 4.2. Порівняння динаміки загоєння трофічної виразки.
- 4.3. Порівняння результатів морфологічного дослідження.
- 4.4. Порівняння результатів імуногістохімічного дослідження.
- 4.5. Порівняння результатів лабораторних досліджень.
- 4.6. Порівняння результатів якості життя пацієнта за опитувальником CIVIQ-

20.

4.7. Порівняння результатів важкості хронічної венозної недостатності у пацієнтів основної групи та групи порівняння із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок за шкалою VCSS.

- 4.8. Порівняння результатів рівня больових відчуттів за шкалою NPRS.

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ВИСНОВКИ

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

ДОДАТКИ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- CEAP – Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology
- CIVIQ-20 – Chronic Venous Insufficiency quality of life Questionnaire 20
- CTGF – фактор росту сполучної тканини
- CW – continuous wave doppler
- ECGF – епітеліально-клітинний фактор росту
- EGF – епідермальний фактор росту
- Fg – фібриноген
- FGF – факторами росту фібробластів
- Fn – фібронектин
- GIS – Global Index Score
- HGF – фактор росту гепатоцитів
- IL1 β – інтерлейкіном 1 β
- MSCs – мезенхімальні стовбурові клітини
- NF- κ B – ядерний фактор каппа B
- NO – оксид азоту
- NPRS – Numerical Pain Rating Scale
- NPWT – Negative Pressure Wound Therapy
- PAI-1 – інгібітор активатора плазміногену-1
- PDEGF – тромбоцитарний ендотеліальний фактор росту
- PDFA – тромбоцитарний фактор ангиогенезу
- PDGF – тромбоцитарний фактор росту
- PF4 – тромбоцитарний фактор 4
- PPP – pure platelet plasma
- PRF – Platelet Rich Fibrin
- PRP – Platelet-Rich Plasma
- PW – pulse wave doppler
- SG – сергліцин
- TGF- β – трансформуючий фактор росту бета
- TGF- β 1 – трансформуючий фактор росту бета 1

TNF- α – фактор некрозу пухлин альфа
TSP-1 – тромбоспондин – 1
uPAR – урокіназний рецептор активатора плазміногену
VCSS – Venous Clinical Severity Score
VEGF – фактор росту ендотелію судин
Vn – вітронектин
ВПВ – велика підшкірна вена
ВХ – варикозна хвороба
ВХНК - варикозна хвороба нижніх кінцівок
ЕВЕЗ – ендовенозне електрозварювання
ЕВЛА – ендовенозна лазерна абляція
ІГХД – імуногістохімічне дослідження
ММР_s – матриксометалопротеїназа
МПВ – мала підшкірна вена
Ос – остеокальцин
ПТФХ – посттромбофлебітична хвороба
РЧА – радіочастотна абляція
СПС – сафенопоплітеальне співустя
СФС – сафенофеморальне співустя
ТВ – трофічна виразка
ТВНК – трофічна виразка нижньої кінцівки
TIME – tissue, infection, moisture, edge
УЗ – ультразвук
УЗД – ультразвукове дослідження
ХАН - хронічна артеріальна недостатність
ХАН – хронічна артеріальна недостатність
ХВН – хронічної венозної недостатності
ХВНК – хронічна виразка нижньої кінцівки
ХЗВНК – хронічне захворювання вен нижніх кінцівок
ЯЖ – якість життя

ВСТУП

Актуальність теми. ВХНК зустрічається все частіше, одним із ключових факторів у цьому є гіподинамія та зміна пріоритетів діяльності яка прийшла разом із стрімким поширенням цифрових технологій. З'явилася велика кількість нових професій, перш за все у в галузі інформаційних технологій, зміни харчової поведінки та відсутність потреби у фізичних навантаженнях, що призвело до зростання захворюваності. Все більша тенденція до урбанізації, постійний стрес «міського жителя» на фоні обтяженого сімейного анамнезу і призводить до стабільного зростання числа пацієнтів із ХЗВНК. Існує велика кількість статистичних даних, які різняться між собою, проте близько 56% чоловіків та 60% жінок хворіють на ХЗВНК[1].

Що свідчить ще одним підтвердженням даної теорії зростання кількості пацієнтів із ХЗВНК, результати проведеного дослідження у Новій Зеланії та на островах Тихого океану, під час якого було встановлено, що чим менше факторів «європейського способу життя» тим нижче рівень ХЗВНК[2]. В той час на острові Токелау, населення якого знаходиться далеко від цивілізації, ХЗВНК було виявлено у 2,9 % чоловіків та у 0,8% жінок[2], у корінного населення Африки поширеність ХЗВНК склала 5-6% [1], у арабських країнах 11,5% [3]. В той же час у Новій Зеландії, високо розвинутій країні, рівень ХЗВНК становив 33,4% у чоловіків та 43,7% у жінок [2, 4]

Факторами ризику розвитку ХЗВНК є вік, стать, етнічна приналежність, обтяжений спадковий анамнез, індекс маси тіла $> 35 \text{ кг/м}^2$, кількість вагітностей, тривале сидіння та стояння на протязі дня, менопауза, куріння, замісна гормональна терапія, перенесені раніше венозні тромбози, відсутність фізичних навантажень та надмірні статичні фізичні навантаження.

ХВН є важкою медико-соціальною та економічною проблемою, що входить у зону інтересів пацієнта, лікаря, системи охорони здоров'я. Наявність ускладнених форм ХЗВНК у вигляді трофічної виразки призводить до втрати працездатності, зниження якості життя та тривалої реабілітації. ХВН стала причиною первинної інвалідності у 30,8% пацієнтів які її отримали у 2017 році, з яких 48,9% були особи

працездатного віку[5] Дана сукупність факторів не залишає сумнівів стосовно актуальності даної теми та необхідності удосконалення існуючих та пошуку нових шляхів вирішення проблеми.

Головною та принциповою умовою успішного лікування ХЗВНК та трофічних виразок, залишається ультразвукова діагностика вен нижніх кінцівок, зокрема ультразвукове дуплексне ангіосканування вен нижніх кінцівок, яке безумовно є «золотим стандартом» діагностики у даної групи пацієнтів. Даний метод дозволяє встановити патогенетичну причину розвитку варикозної хвороби у конкретного пацієнта, скласти план лікування, оцінити якість виконаного оперативного втручання та прослідкувати за змінами у системі поверхневих вен у віддаленому післяопераційному періоді.

Також актуальним залишається питання і з раціональним підходом до вибору тактики лікування пацієнтів із ХЗВНК особливо у пацієнтів із її ускладненими формами. Традиційним та радикальним методом лікування ХЗВНК є хірургічне втручання, що базується на усуненні патологічних вено-венозних рефлюксів у варикозно змінених венах. Дане завдання, починаючи із ХІХ століття, успішно виконувалося шляхом проведення флектомії за Трояновим-Тренделенбургом. У основі якого полягало роз'єднання зв'язку поверхневої системи вен нижніх кінцівок із глибокою системою вен нижніх кінцівок, шляхом лігування некомпетентної ВПВ або МПВ у ділянці сафенофemorального (СФС) та сафенопоплітеального (СПС) співустя відповідно. Значним недоліком даного виду оперативного втручання є тривалий період непрацездатності та перебування у стаціонарі, значна хірургічна травма, необхідність суттєвого анестезіологічного забезпечення, незадовільний косметичний ефект, високий ризик розвитку місцевих ускладнень.

На фоні ХЗВНК, гіперпігментації, ліподерматосклерозу, набряків та венозних виразок, виконання класичної сафенектомії супроводжується високим відсотком післяопераційних ранових ускладнень, значним больовим синдромом, обмеженням фізичної активності, зниженням якості життя у післяопераційному періоді. Це далеко не весь перелік факторів, що спонукають до розробки нових, менш травматичних методів оперативних втручань у даного контингенту хворих, за умови не змінної їх

радикальності. Що прогнозовано має покращити якість життя вже у ранньому післяопераційному періоді, зменшити тривалість перебування у стаціонарі, прискорити регенерацію вражених ділянок шкіри нижньої кінцівки та власне венозної трофічної виразки, полегшити період реабілітації та зменшити, а можливо і уникнути, розвитку післяопераційних ускладнень.

Стрімкий технологічний прогрес із розробкою та впровадженням у широке застосування сучасних термальних методів обробки варикозно розширених вен відкрив нові можливості і у лікуванні ХЗВНК С6 клінічного класу. Для ліквідації як вертикальних та горизонтальних рефлюксів, широко використовуються внутрішньосудинні малотравматичні методи, зокрема ЕВЛА, радіочастотна абляція (РЧА), ендовенозне електрозварювання (ЕВЕЗ), мікропінна склерооблітерація та клейова облітерація. Відносна технічна простота у реалізації даних методик, швидко зробила їх лідерами у лікуванні ХЗВНК. Так, за даними Rasmussen частота ендovasкулярних методів лікування зросла від 7% до 95% у США, та до 45% у Великобританії.

Не зважаючи на ряд переваг та універсальність застосування малоінвазивних методик усунення патологічного венозного рефлюкса, їх застосування є обмеженим у хворих із ХЗВНК С6 клінічного класу. Для успішного усунення ХВН ключове значення має передопераційна підготовка пацієнта до виконання оперативного втручання, що дозволить провести його у адекватних об'ємах та з достатньою радикальністю при мінімальній травмі тканин. У 43,1% пацієнтів на фоні консервативного лікування трофічної виразки із застосуванням компресійного трикотажу, діосміну 600 мг/добу, Сулодексиду 250 мг – 2 рази на добу та асептичних пов'язок на рану, відмічалася епітелізація виразки до етапу виконання ЕВЛА та склеротерапії[6]. У 86,2% пацієнтів повне загоєння виразкового дефекту відмічалася лише після виконання ЕВЛА цільових сегментів вен[6]. Та лише у 13,7% із значними, циркулярними дефектами, епітелізація виразки наступала на 3 – 6 місяць після проведення ЕВЛА та склерооблітерації[6]. Перспективним напрямком місцевого лікування трофічних виразок є застосування PRP та PRF (Platelet Rich Fibrin). Як відомо значна кількість факторів росту знаходиться у тромбоцитах та лейкоцитах, що

забезпечують механізм загоєння рани. Безпосередньо фібрин є матрицею для ділення клітин та утворення нових судин, який у великій кількості міститься у PRF. Застосування даних видів плазмотерапії активізує процеси регенерації у хронічній трофічній виразці, що дозволить суттєво скоротити терміни передопераційної підготовки пацієнтів.

Прогресивною складовою у комплексному лікуванні пацієнтів із ХЗВНК С6 є застосування лікування ран негативним тиском, як ефективного компоненту місцевої передопераційної підготовки. Даний метод дає можливість цілодобово, або погодинно дрениувати рановий дефект із заданим від'ємним тиском. Дана методика забезпечує виведення із рани продуктів розпаду некротичних тканин та життєдіяльності мікроорганізмів, стимулює ангиогенез, пришвидшує загоєння та відновлення тканин.

На сьогодні не існує загальноприйнятої тактики лікування хворих із ХЗВНК С6 клінічним класом. На нашу думку, це пов'язано із тим, що дана проблема є кропітливою роботою лікаря хірурга та потребує застосуванням різних комбінацій хірургічних втручань та маси передопераційних заходів, що створює значні труднощі у повсякденній роботі. Не своєчасно надана адекватна медична допомога даній групі пацієнтів, у послідуєчому, призводить до високого рівня інвалідизації та втрати працездатності, що створює серйозну соціально-економічну проблему. Розробка збалансованого місцевого лікування та адекватний вибір методів оперативного втручання в залежності від УЗ картини дозволить досягти зростання якості життя, прискорення загоєння ранових дефектів, відновлення працездатності, зниження інвалідизації, зменшення тривалості стаціонарного лікування та періоду реабілітації у даного контингенту пацієнтів. Що безумовно свідчить про актуальність обраної проблеми та необхідність її вирішення.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри хірургії та судинної хірургії НУОЗ України імені П.Л. Шупика та є фрагментом комплексних тем «Інноваційні технології в хірургічному лікуванні

захворювань органів черевної порожнини, черевної стінки та судин» (№ державної реєстрації 0117U002468, термін виконання 2017-2021pp).

Науковий керівник науково-дослідної роботи – завідувач кафедри хірургії та судинної хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Саволюк Сергій Іванович.

Мета: розробити тактику комплексного хірургічного лікування пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічним класом шляхом застосування сучасних, патогенетично обґрунтованих методів місцевого лікування венозних виразок на основі клітинних технологій, сучасних ранових покриттів, локального застосування впливу низького тиску на трофічну виразку та застосування комбінацій малоінвазивних методів ліквідації венозного рефлюксу.

Відповідно до мети сформульовані наступні **завдання:**

1. Визначити причини незадовільних результатів лікування пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічного класу.
2. Розробити тактику застосування малоінвазивних хірургічних втручань та місцевого лікування ТВ для ліквідації ХЗВНК у пацієнтів із С6 клінічним класом.
3. Довести ефективність застосування клітинних технологій (PRP) у комбінації із NPWT, при лікуванні трофічних виразок, у пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічним класом.
4. Порівняти якість життя пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічним класом до та після проведення запропонованого комплексного хірургічного та місцевого лікування ТВ на основі клітинних технологій, терапії ран негативним тиском та малоінвазивних хірургічних операцій.
5. Обґрунтувати та вивчити ефективність запропонованого комплексного хірургічного лікування хворих із ХЗВНК С6 клінічним класом, шляхом проведення імуногістохімічних, морфологічних досліджень біоптатів із трофічної виразки та встановлення темпів зростання мітотичної активності, динаміки регенеративних процесів.

Об'єкт дослідження: ХЗВНК С6 клінічний клас.

Предмет дослідження: якість життя, больові відчуття, морфологічні особливості трофічної виразки до, під час та після лікування, імуногістохімічний аналіз біоптатів із ділянки трофічної виразки, швидкість епітелізації трофічної виразки, поверхневі та глибокі вени нижніх кінцівок, тривалість госпіталізації, клітинні технології, терапія ран негативним тиском, малоінвазивні хірургічні втручання на венах.

Методи дослідження:

- **метод ретроспективного аналізу** (порівняння методів хірургічного та місцевого лікування пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічним класом за період з 2017 по 2022рр.);
- **клініко-анамнестичні** (опитування пацієнтів для встановлення якості життя хворих із ХВН та рівня больових відчуттів: CIVIQ-20 – опитувальник для визначення якості життя пацієнтів із хронічною венозною недостатністю; VCSS – клінічна шкала оцінки важкості венозної недостатності; NPRS – цифрова рейтингова шкала болю)
- **лабораторні методи** (загальний аналіз крові, біохімія крові, коагулограма)
- **інструментальні** (встановлення параметричних характеристик нижніх кінцівок, вимірювання площі трофічної виразки, УЗ дуплексне сканування вен нижніх кінцівок);
- **морфологічні** (панч-біопсія ділянки трофічної виразки з морфологічними і імуногістохімічними дослідженнями біоптатів).
- **математичне моделювання;**
- **статистичні методи** (аналіз кількісних результатів із застосуванням статистичних критеріїв та обробка даних за допомогою пакетів програмного забезпечення для статистичного аналізу Statistica 6.0, STATA 12).

Очікувані результати, їх наукова новизна:

1. Розроблена тактика хірургічного лікування згідно результатів сформованого плану УЗ дуплексного сканування вен нижніх кінцівок та стану

трофічної виразки, дасть можливість швидко, ефективно та малотравматично ліквідувати основні прояви ХЗВНК С6 клінічного класу.

2. Оптимізувати та уніфікувати алгоритм обстеження пацієнта, що дозволить зменшити час передопераційної підготовки та період реабілітації.

3. Прискорити процес очищення рани та скоротити термін передопераційної підготовки застосувавши сучасні ранові покриття, терапію ран негативним тиском та клітинні технології у лікуванні трофічних виразок венозної етіології.

4. Пришвидшити регенерацію тканин, неоангіогенез та її епітелізацію шляхом імплементації клітинних технологій, а саме введення PRP навколо рани та аплікацію PRF безпосередньо у рану.

5. Значно знизити можливість розвитку післяопераційних інфекційних ускладнень та травми пов'язаної із операцією шляхом застосування малоінвазивних методик ліквідації патологічного венозного рефлюксу.

6. Зменшити період стаціонарного лікування та загоєння трофічної виразки шляхом впровадження розробленого плану заходів.

7. Покращити якість життя пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічним класом шляхом застосування розробленої тактики лікування.

Практичне значення очікуваних результатів:

1. Розробка тактики комплексного хірургічного лікування пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічним класом, значно зменшить тривалість перебування у стаціонарі, прискорить епітелізацію трофічної виразки, підвищить якість життя, пришвидшить соціальну та трудову реабілітацію, знизить больові відчуття, зменшить загальні витрати на лікування.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним дослідженням автора. Здобувач виконав пошук, вивчення та узагальнення сучасної наукової літератури щодо теоретичних та практичних положень стосовно методів лікування ХЗВНК С6 клінічного класу із застосуванням сучасних методів місцевого лікування венозних виразок на основі клітинних технологій, сучасних ранових покриттів, локального застосування впливу низького тиску на трофічну виразку та застосування комбінацій малоінвазивних методів ліквідації венозного рефлюксу. У

співавторстві з науковим керівником розробив тактику передопераційної підготовки трофічної виразки та вибору хірургічного лікування ХВН. Здобувач особисто виконав обстеження та провів передопераційну підготовку пацієнтів, забір гістологічного матеріалу для дослідження, хірургічні втручання та спостереження всіх пацієнтів. Самостійно написав всі розділи, проведений аналіз і узагальнення результатів дослідження, сформульовані всі положення та висновки. У доповідях та публікаціях, виконаних особисто або у співавторстві, основні ідеї та розробки належать здобувачу.

Апробація результатів дисертації. Результати клінічних досліджень та основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на наступних наукових форумах: XIV Міжнародної науково-практичної конференції «Зварювання та термічна обробка живих тканин. Теорія. Практика. Перспективи». Інститут електрозварювання імені Є. О. Патона НАН України (м. Київ, 2019); Дванадцятий Британо-Український Симпозіум (БУС-12) «Протоколи vs індивідуалізація лікування в анестезіології та інтенсивній терапії» (м. Київ, 2020); Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0» (м. Київ, 2020); Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (м. Київ, 2021); Український журнал клінічної хірургії. 2023 травень-червень; 90(3):48. «Застосування ендовенозного зварювання в лікуванні тромбозу поверхневих вен».

Публікації за темою дисертації. За матеріалами дослідження опубліковано 4 наукові праці, в тому числі 3 у фахових виданнях, затверджених МОН України та 1 наукова публікація у закордонному науковому періодичному виданні «Polish Journal of Surgery», що індексується міжнародною наукометричною базою Web of Science та відноситься до третього квартилю (Q3) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports, кожна публікація в якому прирівнюється до двох публікацій та 4 – у вигляді тез доповідей у матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація виконано на 231 друкованій сторінці та складається з вступу, аналізу наукових літературних джерел, матеріалів і методів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних

літературних джерел, який включає 212 посилань, в тому числі 4 кирилицею та 208 ларинецею. Дисертація ілюстрована 35 рисунками та 51 таблицею.

РОЗДІЛ 1.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА АНАЛІЗ ІСНУЮЧИХ МЕТОДІВ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК

1.1. Етіологія, класифікація, епідеміологія та соціально економічні втрати пов'язані із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок.

Хронічне захворювання вен нижніх кінцівок – мультифакторіальне, повільно та постійно прогресуюче захворювання вен нижніх кінцівок, в основі якого лежить неспроможністю клапанного апарату та пошкодження судинної стінки, зміна гемодинаміки венозного кровотоку, поява венозного рефлюксу, зменшення швидкості кровотоку та як наслідок розвиток венозної гіпертензії та ХВН у басейні нижніх кінцівок.

Варикозна хвороба нижніх кінцівок – патологічне розширення поверхневих вен, що супроводжується неспроможністю клапанного апарату та зміною гемодинаміки венозного кровотоку нижньої кінцівки із появою венозних рефлюксів. Звісно наявність рефлюксу та перенесеного тромбозу є основними причинами прогресування ВХНК. Проте, не слід нехтувати іншими супутніми факторами, що можуть призводити до його появи та не рідко бути першопричиною розвитку ВХНК: порушення функції м'язевої помпи, лімфедема, диспозиційні статичні розлади стопи, обмеження фізичної активності, застійна серцева недостатність та регургітація через тристулковий клапан, вік, стать, етнічна приналежність, обтяжений спадковий анамнез, індекс маси тіла $> 40 \text{ кг/м}^2$, кількість вагітностей, менопауза, куріння, замісна гормональна терапія, перенесені раніше венозні тромбози. Вище перелічені фактори можуть призвести до ВХНК та її важких клінічних проявів у вигляді ХВН.

ХЗВНК одне з найпоширеніших захворювань у світі, що зустрічається у 25-40% серед дорослого населення індустріально розвинених країн світу, важкі форми ХЗВНК (СЕАР С3–С6) переважають, та становлять 17-20% [7]. Згідно епідеміологічної оцінки ВХНК у популяції зустрічається в 25-33% осіб жіночої та у 10-40% чоловічої статі [8]. У дослідженні Framingham [9], варикозне розширення вен щорічно діагностується у 2,6% жінок та 1,9% чоловіків [8]. Щорічне прогресування

ХЗВНК на клас вище по CEAP (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology) відмічається у 4% із встановленою супутньої серцево-судинною недостатністю[10].

Згідно даних міжнародної дослідницької компанії «VEIN CONSULT Program», що провела скринінгове дослідження 70 000 пацієнтів у 13 країнах світу (Західна та Східна Європа, Південна та Латинська Америка (Бразилія, Мексика) а також Близький та Далекий Схід), більше 66% осіб, що потребували медичної допомоги були особи жіночої статті, за винятком Пакістану – 48%[11]. У Європі дане співвідношення становить 67,8% жінок та 32,2% чоловіків. Частота захворюваності на ХЗВНК у жінок в 2,5-3 рази вища ніж у чоловіків. Середній вік досліджуваних склав >52 роки (жителі Європи) в той час як на інших територія середній вік склав ≤45 років. У більш ніж 60% пацієнтів ВХНК мала первинну етіологію та у 10% опитуваних як наслідок перенесених тромбозів. Найбільша інтенсивність проявів ВХНК відмічалася у кінці дня та після тривалого стояння. Встановлено, що 61,2% населення мають прояви ВХНК С1-С6 клінічних класів[11]. Рання діагностика ХЗВНК та регулярні контрольні огляди дозволяють попередити розвиток можливих ускладнень пов'язаних із венозною недостатністю і при виявленні прогресування неспроможності стовбура підшкірної вени, провести ранню ізольовану абляцію. Не зважаючи на расову приналежність також прослідковується прямий зв'язок із генетичною схильністю, було встановлено, що у 64,8% пацієнтів ВХНК хворіє мати та у 13,9% батько[11]. В Україні поширеність ХЗВНК досягає 38% у жінок та 20% у чоловіків[12].

Дану розбіжність у епідеміологічній картині можна пояснити різними стандартами та критеріями, що використовували для вибірки пацієнтів у дослідження, визначення наявності захворювання та методів його візуалізації.

Значну занепокоєність становить щорічне збільшення захворюваності на ВХНК, що сягає 2,5%. Ключову роль у цьому відіграє стрімкий технологічний розвиток, урбанізація та інформаційно-технічний прогрес нашого суспільства, що неухильно призводить до гіподинамії та прогресування ВХНК.

Клінічно ХЗВНК проявляється у вигляді морфологічних та функціональних розладів венозної системи таких як помірний чи значний набряк, важкість та болі в

нижніх кінцівках, нічні судоми у гомілках, екзема, гіперпігментація, ліподерматосклероз та трофічна виразка нижньої кінцівки (ТВНК). Також на фоні ХЗВНК існує високий ризик розвитку флебіту, тромбофлебіту у системі поверхневих вен, тромбозу підколінної, глибокої стегнової та загальної стегнової вени. Трофічна виразка при ХВН як правило з'являється в нижній 1/3 гомілки, по внутрішній чи зовнішній поверхні між медіальною/латеральною кісточкою та триголовим м'язом гомілки, в ділянках значного варикозного розширення вен нижніх кінцівок. Венозну виразку можна вважати хронічною, якщо вона не загоюється на фоні 6-ти тижневого консервативного лікування.

Хронічна венозна виразка – це серйозна проблема для системи охорони здоров'я, частота її розповсюдженості становить 5% серед населення старше 65 років [13, 14]. Частково вина за розвиток таких ускладнень ХЗВНК лежить і на лікарях різних профілів, що контактують з цими пацієнтами але не надаються достатньої уваги даній проблемі, вважаючи її не стільки небезпечною ніж інші хронічні захворювання, що також є у пацієнта, та використовуючи неоптимальні чи не послідовні шляхи надання медичної допомоги. Неможна знімати і відповідальність із самих пацієнтів, що своїм халатним відношенням до свого здоров'я призвели до появи трофічних виразок. Низький рівень базових медичних знань населення також призводить до відсутності розуміння цілісності проблеми ХВН, можливих причин появи трофічних розладів, набряків н/к та комплаєнсу із лікарем. Це також може бути пов'язано і з тим, що варикозне розширення вен є поширеним захворюванням та прогресування клінічних та функціональних проявів проходить дуже повільно. Велика кількість населення працездатного віку із ХЗВНК та навіть прогресуючими формами ХВН ніколи не зверталися за медичною допомогою з даною проблемою.

Для більш чіткого розуміння епідеміологічної ситуації та стандартизації постановки діагнозу в усіх країнах, широко використовується класифікація ХЗВНК за СЕАР, що дозволяє встановити клінічний клас та важкість ХВН. Розуміння та правильне застосування класифікації СЕАР є критично важливим для розуміння причини розвитку ХЗВНК, вірного об'єму обстеження пацієнта та підбору максимально ефективних методів лікування у кожному випадку. Класифікація СЕАР

вперше була запропонована до використання та широко впроваджена у 1996 році та переглянута у 2004 році. На її меті є стандартизація ХЗВНК на основі її клінічних проявів, причин появи розвитку ВХНК, уточнення анатомічних ділянок неспроможних вен та місць їх оклюзії за наявності. У 2020 році класифікацію СЕАР було знову переглянуто, фундаментальні основи залишилися, проте було дещо доповнено та змінено умовні позначення декількох розділів, найбільше змін отримала анатомічної частини класифікації в якій цифрові значення змінилися на скорочення. На даний момент клінічний розділ класифікації має наступний вигляд (таблиця 1.1). У розділі С (Clinical), що дає можливість оцінити ступінь прояву ХЗВНК та його негативного впливу на нижню кінцівку з'явилися додаткові умовні позначення «r» (recurrent). Також, кожен клінічний клас характеризується індексом, що вказує на наявність (symptomatic, «s») або відсутність (asymptomatic, «a») симптомів, пов'язаних із захворюванням вен. Варикозні вени в класі С₂ та С₆ мають тенденцію до рецидиву.

Рецидив захворювання — це клінічне визначення, що включає в себе справжні рецидиви, залишкові вени та варикозне розширення вен, що виникають як наслідок прогресування захворювання після попереднього лікування [15, 16]. Рішення стосовно додавання категорії «r» було прийнято у зв'язку з тим, що повторна поява варикозних вен та трофічних виразок має зовсім інші причини, потребує різних підходів у лікуванні та допомагає доповнити розуміння клінічної картини перебігу хвороби у конкретного пацієнта.

С клас	Опис
С ₀	Відсутність видимих або тактильних ознак захворювання вен
С ₁	Телеангіектазії або ретикулярні вени
С ₂	Варикозні вени
С _{2r}	Рецидив варикозних вен
С ₃	Набряк
С ₄	Зміни шкіри та підшкірної клітковини в наслідок ХВН
С _{4a}	Пігментація або екзема

C _{4b}	Ліподерматосклероз або бліда атрофія
C _{4c}	Флебектатична корона
C ₅	Виразка, що загоїлася
C ₆	Активна венозна виразка
C _{6r}	Рецидив активної венозної виразки

Таблиця 1.1 Перегляд класифікації CEAP: розгляд «С» клінічних класів

Класифікування варикозної хвороби за етіологічним принципом є важливим елементом лікування пацієнтів із варикозною хворобою, оскільки вона визначає характер перебігу захворювання та допомагає у виборі лікування та прогнозуванні кінцевого результату. У класифікації від 2004 року розглядалося три етіологічних фактори: вроджений «E_c», первинний «E_p» та вторинний «E_s». При перегляді було розширено класифікацію за вторинними причинами розвитку варикозу та додано розділи: інтравенозних E_{si} та екстравенозних E_{se} ознак (таблиця 1.2).

E клас	Значення
E _p	Первинна
E _s	Вторинна
E _{si}	Вторинна – інтравенозна
E _{se}	Вторинна – екстравенозна
E _c	Вроджена
E _n	Етіологічна причина не встановлена

Таблиця 1.2 Перегляд класифікації CEAP: розгляд «Е» клінічних класів

Первинний етіологічний підклас «E_p» є найбільш частою причиною розвитку ХЗВНК. У класифікації CEAP від 1996р. E_p був описаний як такий, що немає ідентифікованої причини та не є вродженим. А у 2004р. з'явився клас E_n, що свідчив про відсутність причини розвитку варикозу. З часом з'явилося біль чітке визначення первинної етіології «E_p» - як дегенеративного процесу венозного клапану та/або венозної стінки, що призводить до слабкості та розширення клапану та/або венозної стінки, розвитку патологічного рефлюксу який візуалізується за даними УЗ доплерівського дослідження. Даний етіологічний клас ми застосовуємо якщо при УЗ

дослідженні не знаходимо рубців та потовщень на стінці судини, що характерні для посттромбофлебітичної хвороби (ПТФХ).

Підкатегорія «Es», означає вторинне венозне ураження. Категорія вторинних уражень, поділяється на:

- інтравенозні причини «Esi», до яких відноситься пошкодження венозної стінки та/або клапанів, внаслідок таких станів, як: тромбоз глибоких вен, травматичні артеріовенозні фістули, первинна внутрішньовенна саркома або інші запальні ураження просвіту вен;

- екстравенозні вторинні причини «Ese», в цьому випадку немає пошкодження венозної стінки або клапана, але ознаки ураження венозної стінки, виникають через стани, що впливають на венозну гемодинаміку місцево або системно, наприклад центральна венозна гіпертензія, ожиріння, застійна серцева недостатність, зовнішня компресія внаслідок новоутворень або гіпертрофічних станів (позавенозні пухлини, місцевий фіброз, наприклад ретроперитонеальний фіброз), дисфункція м'язових структур, внаслідок рухових розладів (параплегія, артрит, хронічна нерухомість, інші враження скелетної мускулатури, внаслідок яких пацієнт обмежує рухомість та фізіологічну активність)[17].

Уточнення визначення «Es», відноситься до вроджених аномалій, які можуть проявитись відразу після народження.

Категорію «Ep», було додано до CEAP у 2004 році. Дана ознака, свідчить про відсутність венозних аномалій, або коли іншу венозну етіологію (Ep, Esi або Ese, Es), виключено, але клінічні ознаки та симптоми, проявляються в пацієнта. В основному це категорія виключення.

Часто декілька етіологічних станів, можуть одночасно провокувати венозну недостатність, що свідчить про комбінаційність етіологічних факторів[18].

Незважаючи на високу поширеність хронічної варикозної недостатності, епідеміологічним дослідженням приділялося мало уваги. Дані про поширеність недооцінені, через велику різноманітність клінічних проявів ХЗВНК, включаючи безсимптомне захворювання, через хронічне виразкування. Поширеність ХЗВНК, яка ускладнена трофічними виразками, має значний соціально – економічний вплив, з

точки зору медичного обслуговування, тривалості лікування та реабілітаційного періоду. Для загоєння венозних виразок необхідна довготривала терапія, та попередження рецидивуючого перебігу, коливаючись від 54 до 78%.

В класифікації CEAP, акцент ставиться на конкретизації анатомічної зони де розвивається варикозна хвороба та позначається у шифруванні літерою «А» - Anatomic. В залежності від того який анатомічний компонент венозної системи вражено, виділяють: As – поверхневі вени, Ad – глибокі вени, Ap – перфорантні вени.

В переважній більшості, не зустрічається ізольованого анатомічного компоненту розвитку варикозної хвороби (ВХ), відмічається поєднання декількох компонентів. Кожен із цих розділів, має чіткі персоналізуючі підпункти із конкретизуванням вени які пошкоджені (таблиця 1.3).

«А» клас	Опис		
As	Superficial		
	Old	New	Пояснення
	1	Tel	Telangiectasia
	1	Ret	Reticular veins
	2	GSVa	Great saphenous vein above knee
	3	GSVb	Great saphenous vein below knee
	4	SSV	Small saphenous vein
		AASV	Anterior accessory saphenous vein
	5	NSV	Nonsaphenous vein
	Ad	Deep	
Old		New	Пояснення
6		IVC	Inferior vena cava
7		CIV	Common iliac vein

	8	IIV	Internal iliac vein
	9	EIV	External iliac vein
	10	PELV	Pelvic veins
	11	CFV	Common femoral vein
	12	DFV	Deep femoral vein
	13	FV	Femoral vein
	14	POPV	Popliteal vein
	15	TIBV	Crural (tibial) vein
	15	PRV	Peroneal vein
	15	ATV	Anterior tibial vein
	15	PTV	Posterior tibial vein
	16	MUSV	Muscular veins
	16	GAV	Gastrocnemius vein
	16	SOV	Soleal vein
Ap	Perforator		
	Old	New	Пояснення
	17	TPV	Thigh perforator vein
	18	CPV	Calf perforator vein
An	No venous anatomic location identified		

Таблиця 1.3. Порівняння змін у старій та новій класифікації CEAP у «А» анатомічному розділі.

Ap – патологічна венозна анатомічна локалізація, не визначена. Даний підпункт класифікації застосовують в тих випадках, коли венозні патофізіологічні чинники, такі як рефлюкс та/або обтурація відсутні але гемодинамічні зміни, виникають у венозній системі, що призводить до змін шкіри та утворення виразок[19].

Та останнім із пунктів класифікації за CEAP є конкретизація за патофізіологічною ознакою розвитку ВХ, має умовне позначення «Р» - Pathophysiological. Даний пункт дає чітке розуміння, що лежить в основі розвитку

венозної гіпертензії у поверхневих, глибоких чи перфорантних венах: Pr – рефлюкс, Po – оклюзія, Pr,o – рефлюкс та оклюзія, Pn – патофізіологічна причина розвитку ВХ не встановлена.

Етіопатогенез венозної виразки і ХВН є прямопропорційно пов'язані між собою. ХВН – викликається дисфункцією венозних клапанів, що призводить до венозної гіпертензії. Клапанна система запобігає рефлюксу і забезпечує односпрямований потік від поверхневої до глибокої системи та від дистальних до проксимальних венозних відділів.

Зміни при ХВН зумовлені підвищенням тиску у венулах та капілярах, головним чином у вертикальному положенні. Перфорантні вени, є основним шляхом венозного відтоку в ортостатичному положенні. Тому, коли клапани пошкоджуються, відбувається рефлюкс крові з глибоких вен у поверхневі, що сприяє розвитку та прогресуванню ХЗВНК.

Є декілька теорій виникнення ХЗВНК. Теорія венозного стазу, запропонованого Холмансом у 1917 р. Теорія артеріовенозних шунтів, прибічниками якої були Пратт у 1949 р. та Бревер у 1950 р. У 1988 році Coleridge Smith та ін. запропонували альтернативну гіпотезу для кращого пояснення патогенезу венозної виразки. На думку автора, підвищений тиск у венозній системі, в ортостатичному положенні, призводить до зниження тиску для капілярної перфузії, зменшуючи капілярний потік настільки, щоб викликати лейкоцитарну пастку. Лейкоцити, вивільняють токсичні метаболіти кисню та протеолітичні ферменти, які потім викликають пошкодження капілярної стінки, що збільшує їх проникність. Внаслідок чого виникає екстравазація фібриногену та інших білків плазми, які утворюють фібринову манжету, яка провокує навколо капілярної петлі, ішемізацію даної ділянки.

У 1991 році Claudy та ін. запропонували теорію активації лейкоцитів, які вивільняють вільні радикали та протеолітичні ферменти, що збільшує активність еластази, викликаючи пошкодження епітелію та збільшуючи проникність судин, що призводить до відкладення перикапілярного фібрину.

Незважаючи на численні дослідження, після яких були висвітлені різні гіпотези, реальний механізм розвитку ХВН і венозної виразки досі невідомий. Цілком можливо, що кожен описаний вище механізм є важливим у деяких випадках[20].

Від 83,6% до 63,9% пацієнтів мають С1–С6 клінічний клас за СЕАР та 19,7% С0[21]. Загальна кількість активних виразок та тих, що загоїлися становить 1%[8]. Що стосується статистики деяких країн Європи (таблиця 1.4) більшість пацієнтів мають С2 клінічний клас за СЕАР, та в залежності від економічного рівня розвитку країни кількість хворих із важкими формами ХВН С5-С6 значно зростає[8].

Клас СЕАР	Чоловіки			Жінки		
	Франція	Німеччина	Польща	Франція	Німеччина	Польща
С2	23,7	12,4	51,6	46,3	15,8	47,7
С3	1,1	11,6	9,2	2,2	14,9	10,5
С4	4,0	3,1	13,2	2,1	2,7	10,3
С5	1,4	0,6	4,2	0,7	0,6	2,2
С6	0	0,1	2,1	0,1	0,1	1,1

Таблиця 1.4. Розподіл ХВН (відсоток у популяції) згідно класифікації СЕАР (С2-С6).

На долю ВХНК у структурі загальної захворюваності населення припадає 5% випадків. При аналізі структури враження периферичного судинного русла частка ВХ становить 30 – 40% випадків. Не дивлячись на значні досягнення у науці, техніці та медицині, ХЗВНК залишається важкою медико-соціальною проблемою, що входить у поле інтересів як пацієнтів, лікарів так і системи охорони здоров'я. В першу чергу ХВН значно знижує якість життя та працездатність, потребує щорічної ефективної профілактики, лікування у стаціонарних умовах та частих контрольних візитів до лікаря. ХВН та ТВНК також є дорогівартісними з точки зору втрати працездатності на період профілактичного лікування, не варто забувати про постійні не прямі витрати пов'язані з перев'язувальними матеріалами, рановими покриттями та медичним обслуговуванням. Не виникає сумнівів, що ХЗВНК є актуальною економічною проблемою розвинутих країн, що підтверджується щорічними витратами на лікування ХЗВНК та її ускладнень. У США вартість послуг пов'язаних

із лікуванням трофічних виразок нижніх кінцівок венозної етіології оцінюються в 14 мільярдів доларів на рік[22]. Повідомляється, що у США середня вартість лікування однієї трофічної виразки складає 15 732\$, а середня вартість хірургічного втручання при виразках, що не загоюються 33 907\$[23]. Витратами на лікування ХЗВНК та його ускладнень у вигляді трофічної виразки становлять 2% від бюджету виділеного на охорону здоров'я у Європейському союзі.

Близько 7 мільйонів осіб в усьому світі страждають на ХЗВНК, та приблизно 2 мільйона мають важкі ускладненнями у вигляді трофічної виразки[24]. Венозні виразки становлять 80-90% від усіх виразок нижніх кінцівок. У 2017 р. серед причин первинної інвалідності серед дорослого населення України частка ХЗВНК становила 30,8%, з яких 48,9% особи працездатного віку, що в 1,3 та 1,2 рази більше, ніж у 2013 році[5]. Основною причиною первинної інвалідності в наслідок ХВН є ПТФХ, частка якого у даній структурі становить 71,4%, що призвела до збільшення частоти важкої інвалідності в 1,2 рази[5]. ПТФХ – хронічна венозна патологія, обумовлена перенесеним раніше тромбозом у системі глибоких вен нижніх кінцівок. Частота даного ускладнення за різними даними коливається від 5% до 10%. Наявність трофічних розладів шкіри на фоні ХЗВНК у вигляді гіперпігментації, ліподерматосклерозу 3,0%, екземи 11% та венозних виразок нижніх кінцівок 1%, призводять до значного зниження якості життя, соціальної ізоляції та погіршення психоемоційного стану[8]. Вагомим фактором, що значно підвищує частоту появи ТВНК у пацієнтів із ХЗВНК є вік, у пацієнтів похилого віку частота ТВНК зростає більше ніж в 3 рази та становить 4-6% [25–30]. Згідно отриманих результатів проведеного дослідження Національного дослідницького інституту імені О. О. Шалімова НАМН України «Дефект» та Асоціації судинних хірургів України (2006), трофічні виразки зустрічаються у 27,12 % населення України[14, 25]. Проте, враховуючи те, що менша половина даного контингенту пацієнтів звертається за медичною допомогою, дані цифри є відносними, і найбільш імовірно, що їхня кількість значно більша. У 12,9% цих пацієнтів діагностується виразка, що загоїлася та 7,4% пацієнтів регулярно звертаються із активною трофічною виразкою[25]. Близько 7% пацієнтів чоловічої статі, працездатного віку, що найменше раз в рік

змушені перебувати на лікарняному листу з приводу ХЗВНК, що також призводить до значних економічних втрат[31]. Декомпенсовані прояви ХЗВНК призводять до зниження соціальної адаптації та активності пацієнтів, значно збільшують витрати на лікування, різко знижують якість життя (ЯЖ), призводять до втрати працездатності та інвалідності. ХЗВНК С6 клінічного класу є ваговою медичною, соціально-економічною проблемою, що потребує пошуку нових шляхів комплексного підходу до лікування пацієнтів та впровадження сучасних малоінвазивних технологій.

1.2. Методи хірургічної корекції хронічного захворювання вен нижніх кінцівок.

В основі ВХ та її ускладнень лежить венозний застій та неспроможність клапанного апарату у стовбурах підшкірних вен, що призводить до запуску каскаду патофізіологічних процесів, що призводять до розвитку трофічних змін нижніх кінцівок. Вирішальне значення у ліквідації флебогіпертензії та її наслідків має хірургічне лікування ВХ, суть якого полягає у виключенні із кровообігу поверхневих та перфорантних вен, що призводить до розриву механізму «re entry» та ліквідації венозної гіпертензії. На сьогоднішній день існує велика кількість методів ліквідації даної проблеми, що поділяються на три основні групи: термальні, класичні із кросектомією та клейові. Також все рідше застосовується методика стовбурової склерооблітерації, що певний час мала широке застосування серед флебологів.

1.2.1. Методи «класичної» хірургічної корекції неспроможності основних стовбурів підшкірних вен.

Більшість методів «класичної» хірургічної корекції венозної гіпертензії відійшли в історію. Деякі мають чисто архаїчний характер, такі як радикальна венектомія із лігуванням перфорантних вен із доступу по Лінтону чи Фельдеру при яких часто розвивалися такі ускладнення як субфасціальна гематома, лімфорей, крайовий некроз та інфікування післяопераційних ран та у 50-80% відмічаються парестезії в наслідок пошкодження гілок шкірних нервів. Причому, не зважаючи на агресивність та здавалось би «радикальність» оперативного втручання частота рецидиву трофічної виразки становить близько 35%, а при виконання термальних

методик ліквідації вертикального рефлюкса у поєднанні із ендоскопічною дисекцією неспроможних перфорантних вен, частота рецидиву ТВНК становить 13%[12].

Варикозне розширення вен великої та малої підшкірної системи, зустрічається приблизно у однієї третини населення, і в більшості випадків його лікування потребує хірургічного втручання для усунення основної венозної недостатності. Окрім, видалення неспроможної підшкірної вени, адекватне хірургічне лікування вимагає виключення з системи кровотоку, видимих, варикозно розширених вен. У 1966 році доктор Роберт Мюллер, швейцарський дерматолог, описав систему флєбектомії з використанням гачкових дисекторів, яка проводилася через кілька невеликих розрізів шкіри. Техніка флєбектомії показала задовільні результати і була прийнята на міжнародному рівні. Однак це не виключало наявність ускладнень, таких як: пошкодження нервових структур, ранові інфекції та рецидивування варикозної хвороби. Процедура, також займає багато часу та передбачає численні рубці. Будь-яка спроба вдосконалити техніку флєбектомії, мала на меті більш естетичного підходу, з використанням меншої кількості або менших розрізів. Метод вибору, має бути ефективним, забезпечуючи пряме нівелювання проявів варикозу та більш економічним, щодо тривалості та наявності ускладнень в післяопераційному періоді[32].

Термічна обробка неспроможних вен, насамперед спрямована на прогнозовану, послідовну дію теплових ефектів, спрямованих на структурні зміни тканин, таких як: денатурація, дегідратація, карбонізація та коагуляція. При тривалій тепловій дії, до 80°C, виникає денатурація білків за рахунок руйнування їх третинної структури та пошкодження мембран клітин. При 85 – 90°C, виникає денатурація білків, що призводить до незворотних змін вторинної структури білків та повне руйнування мембран клітин. При тривалому нагріванні до 100°C – виникає дегідратація тканин, що призводить до втрати їх життєздатності. При нагріванні до 300 °C відбувається процес карбонізації. Застосування методів ендовенозної термічної обробки у флєбології, відповідає важливим факторам, методу вибору. До цих факторів відноситься: мінімальне ушкодження навколишніх, функціонуючих тканин, короткий реабілітаційний період та максимальний косметичний ефект.

Бажання знизити операційні та післяопераційні ризики після лікування варикозного розширення вен, було потужним рушієм у розвитку малоінвазивних ендовенозних методик для корекції поверхневого венозного рефлюксу[33].

1.2.2. Загальні принципи ендовенозної термальної облітерації підшкірних вен.

В даний час існує два методи ендовенозної термальної облітерації, основною метою яких є закриття неспроможних вен. Перший метод, це – радіочастотна абляція, при якій для передачі теплової енергії, використовується робочий інструмент у вигляді катетера. Другий, це – ендовенозна лазерна абляція, при якому сфокусоване тепло передається за допомогою лазерного волокна. Обидва методи використовують електромагнітну енергію для нівелювання рефлюксу. Ця енергія діє на венозну стінку, викликаючи венозний спазм з мінімальним утворенням тромбу[34]. Радіочастотна енергія передається через спеціально розроблений внутрішньовенозний електрод для виконання контрольованого нагрівання стінки судини, викликаючи венозний спазм та оклюзію вени. Усі дослідження демонструють рівну ефективності лігування та стріппінгу з незначними несприятливими наслідками. Процедура закриття виконується повністю під місцевою, тумесцентною анестезією, більш ніж у 90% пацієнтів відновлення нормальної діяльності через 1-2 дні після операції. Головним недоліком є висока вартість одноразових катетерів і необхідність вилучення катетера вручну швидкістю від 2 до 3 см/хв.

Одночасно з розвитком радіочастот було також продемонстровано, що ендолумінальні лазери ефективно закривають аксіальні вени за допомогою тепла яке викликає пошкодження ендотелію з подальшим тромбозом і розсмоктуванням пошкодженої вени. Ці методи ендовенозної оклюзії є менш інвазивною альтернативою сафенофemorальному лігуванню.

На сьогоднішній день методи термальної абляції вже стають «класичними» способами хірургічної корекції варикозної хвороби. Основною ідеєю термальних методів абляції є закрити, тобто виключити з кровотоку неспроможні вени, через ендовенозний катетер за допомогою лазера – ендовенозна лазерна абляція або радіохвиль – радіочастотна абляція.

Ендовенозна термічна абляція виконується після введення місцевого анестетика навколо вени. Пацієнти після процедури можуть ходити, і в той же день можуть бути виписані додому. Скорочення післяопераційного періоду, що дає можливість швидко повернутися до роботи та інших видів діяльності, менша кількість виникнення ускладнень, метод вибору у пацієнтів з хронічним супутніми захворюваннями, більша безпечність в порівнянні з відкритими методами, надає значні переваги, даному методу корекції хронічної варикозної недостатності[35].

1.2.3. Особливості застосування та характеристики методу ендовенозної лазерної абляції.

Ендовенозна лазерна абляція дозволяє доставити енергію, безпосередньо, у просвіт кровоносної судини викликаючи пошкодження стінки вени з подальшим фіброзом. Мішенню поглинання для лазерів з довжиною хвилі 810-, 940-, 980-, і 1064 нм є венозна кров. Ступінь термічного ураження тканин залежить від кількості і тривалості тепла, якому піддається тканина. Таким чином, будь-яке пошкодження тканин від короткочасного впливу температур, менше ніж 50°C, як очікується, буде оборотним. Одна модель дослідження, *in vitro*, передбачила, що теплове лазерне нагрівання крові, 6 мм світловодом, призводить до 6 мм теплового пошкодження.

Гістологічне дослідження однієї видаленої вени, виявлено термічне ушкодження вздовж всієї обробленої вени з ознаками перфорації в місці позиціонування лазера, описаного як «вибухоподібне» фотопорушення стінки вени. Це призводить до однорідної тромботичної оклюзії судини. Тому що 940 нм лазерний промінь може проникати на 0,3 мм у кров. Іншим можливим механізмом дії внутрішньовенозного лазерного лікування є те, що характерно для радіочастотного закриття, а саме скорочення колагену. Колаген, що скорочується приблизно при 50°C, тоді як некроз відбувається між 70 і 100°C. Це можливо, так як скорочення колагену та термічне пошкодження або комбінація цих двох ефектів, є причиною руйнування та резорбції великої підшкірної вени. Початкові звіти показали, що ця техніка з 810 – нм діодним лазером, має чудову короткочасну ефективність у лікуванні неспроможної великої підшкірної вени з оклюзією 96%. Хоча більшість пацієнтів відчують певний ступінь післяопераційного екхімозу та дискомфорту. Відсутність

значного нагрівання навколівенозних тканин за рахунок впливу периваскулярно тумесцентного розчину, ймовірно, пояснює низькі ускладнення і добре аргументує відсутність значних ускладнень.

Всім пацієнтам попередньо проводять дуплексне ультразвукове дослідження (УЗД), лабораторне та клінічне обстеження. Перед оперативним втручанням усім хворим виконують розмітку, в положенні стоячи, під УЗ контролем. Після відповідного маркування, в ділянку, що оточує велику підшкірну вену і її дистальні притоки, вводять тумесцентний розчин (0,1% розчин лідокаїну 1:100000 та адреналін). Кількість тумесцентної рідини становила в середньому 800 мл, при дозі лідокаїну приблизно 8 мг/кг. Доступ до великої підшкірної вени, виконують через 2-3-мм розріз на межі патологічного венозного рефлюксу у цільовій вені. У вену вводять лазерне волокно діаметром 500 – 600 мкм, всередині захисної оболонки інтродьюсера дистальніше СФС. Провідник інтродьюсера потім видаляють, щоб запобігти ненавмисному впливу лазера. Націлюючий промінь, який безперервно світиться, коли лазер увімкнено, гарантує, що лазерне волокно знаходиться дистальніше сафенофemorального співустя. Якщо лазерне волокно проходить повз СФС, стик прицільного променя не видно. Розташування також перевіряється інтраопераційним УЗД та під його контролем виконується позиціонування. Потужність лазера встановлюється як правило на 5 Вт у безперервному режимі. Проксимальний відділ великої підшкірної вени та його продовження дистально, що також має попередньо встановлений рефлюкс, облітерується за допомогою впливу лазерного випромінювання. В залежності від діаметру неспроможних притоків, хірург самостійно вибирає метод їх обробки та закінчує операцію виконанням мініфлебектомії або склерооблітерації.

Рекомендовано після оперативного втручання, носіння компресійного трикотажу II класу, трикотаж з градуйованою компресією до 32 мм рт. Протягом 7 днів безперервно носять компресійні панчохи, а потім, поки пацієнт перебуває в амбулаторному режимі протягом додаткових 7 днів. Результат проведеного хірургічного втручання оцінюється за допомогою дуплексного УЗД та клінічно через 1 день, 7 днів і 3 тижні після операції, а також кожні 3 місяці (деякі пацієнти кожні 6

місяців, враховуючи наявність у них можливості приїжджати на повторні обстеження), щоб визначити ефективність лікування[34].

1.2.4. Особливості застосування та характеристики методу радіочастотної абляції.

Радіочастотна абляція для лікування поверхневого венозного рефлюксу, зараз вважається безпечним та ефективним методом лікування для усунення рефлюксу поверхневих і перфорантних вен.

Основний принцип РЧА, полягає в передачі теплової енергії, отриманої від електроду до неспроможного венозного сегменту. Це досягається за допомогою біполярного внутрішньовенозного катетера із звичайною потужністю 2–4 Вт, зазвичай створюють температуру від 85 – 120°C. Оскільки процедура базується на прямому контакті між катетером і стінкою вени, важливим є використання тумесцентної анестезії та зовнішньої компресії, для вивільнення надлишкової крові, під час абляції. У апараті існує вбудований механізм зворотного зв'язку, який оцінює імпеданс стінки вени, що потребує регулювання постачання енергії відповідно, щоб гарантувати, постійну температуру волокна.

Загальні принципи використання методу РЧА, наступні. Передопераційний огляд, планування та згода пацієнта. Перед початком внутрішньовенозного оперативного втручання завжди проводиться дуплексне сканування. Наступним кроком являється маркування неспроможного венозного сегмента та його сполучення з глибокою системою вен, оскільки це вкрай важливо при інтраопераційному позиціонуванні катетера. Пацієнтів слід попередити про потенційну можливість виникнення рецидивів, можливих пошкодження нервів, опіків шкіри, термічного ураження глибоких вен та виникнення тромботичних ускладнень. Пацієнта розташовують на спині, якщо неспроможна ВПВ, передній додатковий приток ВПВ, притоки та перфоранти на гомілці і в положенні лежачи на животі для абляції МПВ або вени Джакміні.

Поверхневу вену з рефлюксом, пунктують за допомогою інтродюсерів, розміри якого підбираються індивідуально, в залежності діаметру неспроможних вен, під час передопераційного дуплексного сканування. Виконують пункцію методом

Сельдингера під ультразвуковим контролем. Місце канюляції має бути дистальніше точки венозного рефлюксу. Для лікування рефлюксу наконечник катетера, повинен розташовуватися на 2 см дистальніше від СФС або СПС співусть відповідно.

Наступним кроком є забезпечення теплового буферу навколо вени, це забезпечується тумесцентною анестезією. Для цього використовують суміш, до якої входять 50,0 мл 1% лідокаїну, 1,0 мл адреналіну та 500 мл 0,9% фізіологічного розчину для односторонніх процедур або 1000 мл 0,9% фізіологічного розчину для двосторонніх.

Анестетик вводять під ультразвуковим контролем за допомогою голки, шприца або помпи. Обсяг введеного анестетику може відрізнятись, але зазвичай це 75 – 100 мл на 10 см вени. Важливо забезпечити адекватний тумесцентний інфільтрат між проксимальною частиною ВПВ і глибокою стегною веною поруч з СФС. Відразу після абляції необхідно верифікувати здатність до компресії та прохідність стегнової вени за допомогою УЗД.

Немає єдиної думки щодо оптимального типу або тривалості носіння компресійної білизни II класу. Зазвичай необхідне носіння на постійній основі 1 – 2 тижні та протягом 1 – 2 місяці при фізичних навантаженнях[35].

1.2.5. Особливості застосування та характеристики методу ендовенозного електрозварювання.

В ендовенозному електрозварюванні використовується енергія високочастотного електричного струму, який впливає на вену опосередковано через нагрів робочої частини ендовенозного катетера. ЕВЕЗ розроблено для хірургічного лікування ХЗВНК та усунення патологічного вертикального рефлюксу в басейні ВПВ чи МПВ шляхом електротермічної оклюзії. Застосування методу ендовенозного електрозварювання дозволяє проводити лікування під місцевою анестезією, з мінімальною травматичністю, відсутністю тривалого після операційного періоду, незначні больові відчуття та мінімальний негативний вплив на якість життя. Оперативне втручання завжди проводять під УЗ контролем. Для імпортування ендовенозного інструменту застосовують пункцію вени. Наступний крок, для запобігання ушкодження паравазальних тканин від термічного враження, навколо

сегменту вени, ін'єкційним шляхом, вводять тумесцентний розчин. Введення і просування ендовенозного інструменту у стовбурі підшкірної вени залежить напряму від анатомічних особливостей та поширення рефлюксу, можливе у ретроградному та в антеградному напрямку. В деяких випадках виконують одночасне введення інструментів з різним калібром робочої частини в обох, протилежних напрямках. Калібр робочої частини визначали відповідно до даних ультразвукового сканування цільових сегментів підшкірної вени. Після ультразвукового контролю просування і розташування робочої частини інструменту в заданому сегменті ВПВ вибирають параметри роботи пристрою: режим «зварювання автоматичне» у якому потужність та тривалість циклу розраховується блоком управління апарату для біозварювання. Після активації пристрою, за допомогою УЗ датчика, який розташовують над робочою частиною інструменту, в повздовжній площині сканування хірург проводить контроль розвитку ознак оклюзії ділянки вени. Після цього інструмент та ультразвуковий датчик переміщують на наступну ділянку вени у напрямку екстракції з повторенням процесу зварювання по всій довжині вени. Ультразвукові ознаки оклюзії окремої ділянки вени розвиваються протягом 1–3 с. Переміщення робочої частини інструменту здійснюється дискретно з кроком від 6 до 11 мм залежно від довжини робочої частини зварювального інструменту. Таким чином, середня швидкість просування інструменту, становить 0,5–1,0 см/с. У ділянках локального розширення підшкірних вен, діаметр яких перевищував калібр робочої частини інструменту та в ділянках впадіння розширених приток оператор уповільнює екстракцію інструменту для збільшення експозиції електротермічного впливу до моменту отримання ультразвукових ознак оклюзії. Операцію завершують одяганням еластичної компресії на кінцівку з пілотним підсилюванням по ходу облітерованих вен. Одразу після закінчення операції пацієнт має самостійно, рухатись, в перші години достатньо простої ходи.

Протягом першої доби після втручання для усунення больового синдрому рекомендовано застосування таблетованих або ін'єкційних форми ненаркотичних анальгетиків та протизапальних препаратів. Також, з першої доби пацієнтам

рекомендовано прийом препаратів мікронізованої фракції флавоноїдів та еластичну компресію кінцівки терміном до 1 місяця[36].

1.2.6. Особливості застосування та характеристики методу клейової облітерації стовбурів підшкірних вен.

Варикозне розширення вен є поширеним явищем і, як відомо, вражає приблизно третину населення. Було продемонстровано, що захворювання вен, має негативний вплив на якість життя пацієнтів а своєчасне та етіопатогенетично обгрунтоване лікування варикозного розширення вен призводить до швидкого покращення якості життя. За останнє десятиліття з'явилися нові ендовенозні методи, які вважаються економічно ефективними, особливо коли виконуються в амбулаторних умовах. На даний момент вчені також активно працюють над розробкою нових та вдосконаленням існуючих методів не термальної абляції підшкірних вен, щоб замінити термічні методи абляції, які базуються на принципі використання термічної енергії для денатурації венозної стінки. Що значно збільшує ризик виникнення ускладнень ,таких як: біль, опіки шкіри та паравазальних тканин, пігментацію шкіри, нервові ушкодження і навіть утворення артеріовенозної фістули. Щоб звести до мінімуму ці можливі ускладнення та забезпечити ефективне лікування, тумесцентну анестезію необхідно інфільтрувати чітко навколо цільового сегменту вени. Це, в свою чергу, може бути джерело дискомфорту для пацієнтів. Також необхідне використання внутрішньовенозного лазера, яке може викликати перфорацію стінки вени, що призводить до виникнення в післяопераційному періоді ускладнень у вигляді больових відчуттів, гематом та ін. Нові методи нетермічної абляції без тумесцентної анестезії, були представлені, для того, щоб зменшити частоту виникнення ускладнень. Механохімічна абляція (МОСА) та ін'єкція ціаноакрилатного адгезиву, є двома найбільш поширеними нетермальними методами ліквідації стовбурового рефлюксу.

Пінна склеротерапія під контролем ультразвуку набрала широку популярність завдяки своїй низькій вартості і високій універсальності. Це техніка хімічної абляції, корисна для лікування всього спектру ХЗВНК СЕАР С1-6 клінічного класу. Проте пацієнтам, зазвичай необхідно приходити для контрольних оглядів та повторного

втручання, щоб пролонгувати та досягти бажаного ефекту. Тому, як альтернатива термальним методам був розроблений новий неабляційний метод ліквідації вертикального рефлюксу з використанням запатентованого ендовенозного ціаноакрилатного клею, який має покращити та запобігти деяким вищезазначеним обмеженням та ускладненням. Ціаноакрилатний клей використовується для лікування артеріовенозних і внутрішньочерепних мальформацій артеріальних аневризм та для ендовенозного лікування ХЗВНК. Після внутрішньосудинної ін'єкції клей швидко твердне через реакцію полімеризації та викликає запальну реакцію стінки вени, через що виникає повна її оклюзія.

Початковий скринінг включає збір анамнезу, фізикальний огляд разом із дуплексним УЗ обстеженням для ретельного визначення ділянок венозного рефлюксу в уражених венах.

Система закриття вени, включає 4 мл ціаноакрилатного клею різних виробників і систему доставки. Система доставки складається з інтродюсера 7Fr, дилататора, катетера доставки 5Fr, 3 мл шприца і пістолета-дозатора. Катетер для доставки 5Fr має гідрофобну конструкцію, яка допомагає запобігти опосередкованій адгезії венозної стінки та виникнення заповнення мікроканалів повітрям, що значно покращує сонографічну картину.

Цільова вена пацієнта візуалізується, під ультразвуковим контролем та проводиться детальна оцінка проходження катетера. При пункції ВПВ, виконується черезшкірний доступ за допомогою мікропунктурного інтродюсера, з подальшим встановленням 0,035-дюймового J-направляючого дроту. Обов'язково використовується УЗ контроль, для просування інтродюсера 7Fr до СФС, який позиціонується на відстані 1,5-2,0 см каудально від місця впадіння ВПВ у СФС. Під'єднують катетер, до якого попередньо фіксований пістолет – дозатор, заповнюють просвіт трубки катетера, цей крок гарантує, що наконечник порожній, під час венозного введення, щоб запобігти передчасному контакту ціаноакрилатного клею з кров'ю. Заповнений катетер встановлюється в оболонку інтродюсера і закріплюється механізмом спін-блокування. Використання прямої візуалізації із лінійним УЗ датчиком по довгій осі, 5 см кінчика катетера виводиться з оболонки та

розміщується на 4 см дистальніше СФС. Перед введенням адгезивної речовини, ультразвуковий датчик розташовують поперечно. Після позиціонування, використовують дві ін'єкції 0,08 мл ціаноакрилатного клею, який вводять у вену, натиснувши та утримуючи курок дозатора пістолета. Вся система доставки негайно втягується на 3 см, а на стінку вени створюється лікарем – хірургом додаткова компресія над цільовим сегментом протягом 3 хвилин. Наступний сегмент потім обробляється шляхом репозиції ультразвукового датчика, застосовується оклюзійна компресія і ще 0,08 мл ціаноакрилатного клею доставляється одним натисканням, а потім 3 см відведення катетера і стиснення обробленої вени на 30 секунд. Цей процес введення/ретракції повторюється доки не буде оброблено всю довжину сегмента цільової вени. Після закриття вени, отриманий результат, підтверджується УЗ скануванням. Катетер видаляють і застосовують компресію до місця входу катетера для досягнення гемостазу. Місце доступу заклеюється марлевым тампоном. При виконанні клейової облітерації не застосовуються ні компресійні панчохи, ні компресійні пов'язки. Пацієнтів виписують та інструктують про відновлення звичайного ритму життя але слід декілька днів, уникати важких фізичних навантажень. Повторний візит рекомендовано через 24 – 72 години. Профілактика антикоагулянтами не проводиться. Відразу після процедури і через 48 годин спостереження, відмічається повна оклюзія оброблених сегментів вен.

Методика ендовенозної доставки ціаноакрилатного клею, з ручною компресією за допомогою ультразвукового датчика з наступним інтервалом очікування, характеризує три фази:

1. адгезивна полімеризація: початкова фаза швидкого зростання в силах розтягування, що триває приблизно 10 секунд;
2. фаза, що включає постійну силу розтягування до 1 хвилини;
3. кінцева фаза, в якій сила розтягування збільшується для досягнення повної полімеризації.

Комбінований фізичний і хімічний механізм дії призводить до коаптації стінки судини з наступною адгезією, внаслідок чого виникає закриття вени. Використання

ендовенозного адгезиву для закриття неспроможної ВПВ, добре переносився всіма пацієнтами.

Техніка закриття полягає в тому, що вона не потребує перивенозного введення тумесцентної анестезії. Сучасні термічні технології вимагають розміщення навколівенозної тумесцентної рідини для розсіювання тепла яке утворюється. Хоч і анестезія успішно запобігає пошкодженню навколівенозних тканин, це займає багато часу та потребує додаткових через шкірних ін'єкцій. Крім того, голка може перфорувати стінку вени, яка може спричинити виникнення додаткового болю та гематом. Ендовенозна імплантація ціаноакрилатного клею вирішує дану проблему. Легкий біль і запалення, які відчуває лише 13,2% пацієнтів легко контролювати пероральними нестероїдними протизапальними засобами. Іншою перевагою є те, що пацієнти, як відомо, не дотримуються рекомендованого режиму використання компресійного трикотажу, а застосування нетермальних методик не передбачає його застосування[37]. Також, було встановлено, що рівень больових відчуттів, порівняно з термальними методами, значно нижчий, відповідно і зменшується тривалість післяопераційного періоду, що дає змогу швидше повернутись до звичного способу життя[38].

Хірургічне втручання виконується під контролем УЗ та місцевою анестезією судинними хірургами які мають відповідний досвід. Дана методика виконується на неспроможних стовбурах підшкірних вен, канюльовано під ультразвуковим контролем за методикою Сельдингера після ін'єкції місцевого анестетика (1% лідокаїн). Наконечник катетера розміщується на відстані 5 см. дистальніше сафено-фemorального або сафено-поплітеального співустя. Канюляція виконується в найбільш дистальній точці венозного рефлюксу.

На даний момент найбільш поширеними не термальними методами ліквідації вертикального венозного рефлюксу є механохімічна абляція та клейова облітерація спеціальними системами фірми ClariVein® (Vascular Insights, Madison, США) або VenaSeal™ Closure System (Medtronic, Міннеаполіс, Міннесота, США). Після всіх процедур проводиться ультразвукове дуплексне дослідження, для оцінки як обробленої стовбурової вени так і глибокої венозної системи. Тривалість процедури

визначається з моменту введення канюлі у вену до моменту видалення катетера. Загальний об'єм рідкого склерозанта, кількість фірмового ціаноакрилатного клею та довжина обробленої вени фіксується.

Основним показником результату є запис оцінки болю, одразу після завершення ендовенозної абляції за допомогою 10 бальної візуальної аналогової шкали болю NPRS. Вторинними результатами є порівняння лікування щодо:

1. оцінки болю на початку процедури та в кінці, 2 тижні, 3 місяці, 6 місяців і 12 місяців з моменту оперативного втручання;
2. наявність та ступінь гематоми або ж екхімозів, через 2 тижні;
3. час, необхідний для адаптації, повернення до роботи і нормальної життєдіяльності;
4. показники оклюзії венозних колекторів, через 3 місяці, 6 місяців і 12 місяців;
5. частота повторного втручання через 12 місяців.

Стосовно застосування компресійного трикотажу думки різних дослідників розходяться, більшість наголошуються на відсутності необхідності у її проведенні, проте ряд авторів рекомендують використання компресійних панчох із тиском 18–24 мм рт. ст. протягом 4 днів.

Варикозне розширення вен є дуже поширеним захворюванням, що значно знижує якість життя пацієнтів, раннє лікування дозволяє досягти стійких та бажаних результатів. Останнім часом нові методики клейової облітерації широко застосовуються для ліквідації вертикального рефлюксу. Дана методика, не потребує введення тумесцентної анестезії або використання теплової енергії. Це призвело до зменшення дискомфорту пацієнта, утворення гематоми та ризик травматизації нервів в порівнянні з термальними процедурами. Наразі результати цього нового методу показали ефективність і безпечність, проте є мало даних щодо частоти виникнення рецидивів[39].

1.2.7. Характеристика методів ліквідації рефлюксу по притоках підшкірних вен: мініфлебектомія та ехоконтрольована склерооблітерація.

Склеротерапія – цілеспрямована ліквідація внутрішньошкірного, підшкірного та/або трансфасціального варикозного розширення вен, а також склерозування субфасціальних (перфорантні вени) варикозно розширених судин, у разі наявності венозного рефлюксу, через ін'єкцію склерозанта. Різні склерозанти провокують виражене пошкодження ендотелію судин та всієї судинної стінки. Згодом утворюється вторинний, прикріплений до стінки локальний тромб і в довгостроковому післяопераційному періоді, перетворюється на фіброзний тяж, тобто викликає локальне склерозування стінки вени. Метою склеротерапії, є не просто тромбоз судини, яка підлягає реканалізації, але певне перетворення цієї структури в фіброзний тяж, яка не може реканалізуватись.

Метою склеротерапії є усунення неспроможних підшкірних та субфасціальних вен, шляхом введенням склерозанта у варикозно розширені судини, у разі венозної мальформації. Мікропінну склеротерапію можна застосовувати для нівелювання рефлюксу у: стовбурах основних підшкірних вен; колатеральних венах; варикозно розширених венах, пов'язаних із неспроможними перфорантними венами; ретикулярних венах; рецидивуючого варикозу, після втручань з приводу варикозного розширення вен.

Склеротерапія вважається методом вибору для лікування невеликих внутрішньошкірних варикозно розширених вен (ретикулярний варикоз, судинні зірочки). При лікуванні клапанної недостатності стовбурів вен, з усуненням проксимального рефлюксу і недостатності перфорантів, надають перевагу хірургічному втручанню. Проте іноді для ліквідації неспроможності стовбурових вен застосовують склеротерапією.

Абсолютні протипоказання: алергічна реакція на склерозант; важкі системні захворювання; гострий тромбоз поверхневих або глибоких вен; локальна інфекція в зоні склеротерапії або важка генералізована інфекція; прикутість до ліжка; перенесене оклюзійне захворювання периферичних артерій (облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок 3 або 4 стадії); гіпертиреоз (при застосуванні

склерозантів, що містять йод); вагітність в першому триместрі і після 36-го тижня вагітності.

Відносними протипоказаннями є: масивні набряки нижніх кінцівок; пізні ускладнення цукрового діабету (наприклад, полінейропатія); оклюзійне захворювання периферичних артерій II стадії; бронхіальна астма; виражений алергічний діатез; при наявності підтвердженої гіперкоагуляції; тромбофілія з тромбозом глибоких вен в анамнезі.

При правильному виконанні, склеротерапія є ефективним методом лікування з низькою частотою ускладнень. Тим не менш, може виникнути ряд несприятливих ускладнень. Можливі ускладнення та ризики при проведенні склерооблітерації: алергічна реакція; некрози шкіри; тромбофлебіт; пігментація; пошкодження нервів; ортостатичний колапс; тромбоемболія.

Склеротерапія спіненими склерозантами застосовується дуже широко. В останні роки активізувалася дискусія про склеротерапію піною, знову ж таки особливо щодо лікування варикозно змінених вена великого діаметру. Склерозанти, схожі на детергенти, такі як полідоканол, можуть перетворюватися на піну з дрібними бульбашками спеціальними методиками.

Методика Монфре – характеризується тим, що створення негативного тиску шляхом відтягування поршня, у шприці, наконечник якого щільно закритий призводить до того, що через отриманий повітряний отвір виникають досить великі бульбашки текучої піни.

Техніка Тессарі характеризується тим, що утворення якісної піни з досить дрібними пухирцями рідини в низьких та високих концентраціях відбувається шляхом утворення турбулентної суміші рідини та повітря за допомогою двох шприців, з'єднаних через триходовий запірний кран. Співвідношення суміші склерозант/повітря, становить від 1:4 до 1:5.

Техніка подвійної шприцевої системи передбачає турбулентне змішування 3% полідоканолу з повітрям із утворенням склерозанту: повітря у співвідношенні рівно 1:5 у двох шприцах з'єднаних через роз'єм.

Дуплексний УЗ контроль, при застосуванні пінної склеротерапії для лікування неспроможності підшкірних вен в СФС та СПС та для лікування рецидивуючого варикозного розширення вен є необхідною умовою успішного та безпечного його застосування[40].

Склеротерапія вважається стандартним методом лікування внутрішньошкірного варикозного розширення вен та ретикулярних вен. Носіння компресійного трикотажу, покращує результат лікування ретикулярних сіток та поверхневих вен.

Деякі хірурги використовують комбінацію оперативного втручання та ін'єкційної склеротерапії. Новітні хірургічні методи лікування включають субфасціальне лігування та PIN-стриппінгу. Субфасціальна перев'язка – це процедура, яка включає в себе глибокий розріз фасції і перев'язування неспроможних перфорантних вен, які з'єднують поверхневу та глибоку систему[41].

Незважаючи на поширеність варикозного розширення вен і величезну кількість людей, які лікуються, критерії для кожного з різних видів лікування не є чітко визначеними. Крім того, немає загального консенсусу щодо того, яке хірургічне втручання є найбільш ефективний. Досягнення бажаної ефективності пінної склеротерапії залежить від діаметра вен. Найбільша ефективність склерооблітерації досягається при її застосуванні у венах діаметром до 7-8 мм, у венах більшого діаметру, ефективність склерооблітерації значно зменшується[42].

Недостатність перфорантних вен, є важливим фактором у розвитку та прогресуванні варикозного рефлюксу у системі підшкірних вен. Кожному пацієнту виконується дуплексне сканування вен нижніх кінцівок. Субфасціальна ендоскопічна дисекція перфорантних вен зазвичай використовується у пацієнтів, в яких є протипоказання до термічних методів абляції. Мініфлебектомія широко використовується для перев'язки перфорантних вен у пацієнтів з варикозним розширенням вен в наслідок венозної недостатності. Наступним етапом після ліквідації варикозних вен є достатня компресія та перебування протягом декількох годин в стаціонарі для запобігання та нівелювання ускладнень в після операційному періоді[43]. Недоліками даного втручання являється: тривалість оперативного

втручання, кількість розрізів, післяопераційний біль, косметичні дефект та утворення гематом[44]. Велика кількість авторів вважає, що варикозне розширення вен починається з дистального відділу поверхневих вен, таким чином, малоінвазивний хірургічний підхід, зосереджений на ліквідуванні горизонтального венозного рефлюксу шляхом мініфлебектомії[45]. Найбільш часті ускладнення даної методики: гематоми та синці; шкірні парестезії; гіперпігментація; поверхневий тромбофлебіт.

1.3. Методи консервативного лікування хронічного захворювання вен нижніх кінцівок та його ускладнень.

Найбільш важким ускладненням ХВН є розвиток ТВНК, що являє собою дефект тканин із зниженою можливістю до загоєння, яка виникає на фоні зовнішніх чи внутрішніх факторів, що виходять за адаптаційні можливості організму[12, 46]. Розвиток ТВНК при ХЗВНК є багатокомпонентним та на сьогоднішній день має декілька ключових напрямків: системна фармакотерапія, компресійна терапія, місцеве та хірургічне лікування. Великі сподівання покладенні на клітинні технології у лікуванні ТВНК особливо із використанням плазми збагаченої тромбоцитами. Цей метод є доступним як для пацієнта, так і достатньо простим у реалізації для лікаря. Оскільки PRP готується із власної крові пацієнта а до витратної частини належать пробірки для центрифугування та наявність самої центрифуги, яка є у кожній лікарні.

Варіанти консервативного лікування включають уникнення тривалого стояння та сидіння, надмірних фізичних навантажень, застосування компресійної білизни, уникання одягу, що обмежує рухи, медикаментозну терапію, корекцію супутньої патології, зменшення периферичного набряку та втрату ваги. Зовнішні компресійні методи (наприклад, еластичні бинти, підтримуючі панчохи, періодичні пневматичні компресійні засоби), рекомендовані як початкова терапія варикозного розширення вен. Рекомендації включають носіння еластичних компресійних панчіх 20-30 мм рт.ст., з градієнтом зниження тиску від дистального до проксимального відділу кінцівки. Слід заохочувати пацієнтів уникати тривалого стояння або сидіння, що внаслідок може загострити венозну недостатність. Під час сидіння пацієнти повинні піднімати ноги над стегнами та в лежачому положенні, вище рівня серця, щоб

зменшити набряки. Пацієнтів із ожирінням слід заохочувати схуднути, щоб зменшити, подальший ризик розвитку венозної недостатності.

Вправи, що включають повторювані активні рухи нижніх кінцівок, наприклад, біг, теоретично може підвищити венозний тиск. Компресійний трикотаж під час фізичних вправ покращує венозний відтік та підвищує оксигенацію тканин. Доведено, що компресійний трикотаж II класу покращує функцію м'язової помпи у пацієнтів із ХЗВНК, від CEAP C2 до CEAP C6.

Системний медикаментозний підхід до лікування ХЗВНК C6 включає в себе використання препаратів, що покращують периферичний кровообіг, десенсибілізуючі засоби, антибактеріальні та протигрибкові препарати, антикоагулянти, венотонізуючі та антигістамінні засоби.

Якщо у пацієнтів наявні виражені набряки нижніх кінцівок, лікування можна розпочати із низьких дозою діуретиків (гідрохлортіазид від 25 до 50 мг/добу або фуросемід від 40 мг до трьох разів на добу), протягом тижня, уважно стежачи за ознаками та симптомами дефіциту внутрішньосудинного об'єму крові.

Дерматит, що розвивається на фоні застою, можна лікувати застосовуючи місцеві стероїдні креми або мазі, наприклад, 0,025% флуоцинолону ацетоніду або 0,1% тріамцинолону. Пацієнти, які не реагують на місцеве лікування стероїдів, повинні пройти обстеження для виключення інших дерматологічних патологій.

Важливим елементом успішного лікування, є нормалізація режиму дня, праці та відпочинку, харчування. Пацієнти з целюлітом або значною площею інфікованої виразки, повинні лікуватися системними антибіотиками, що тропні до *Staphylococcus* і *Streptococcus*. Звичайні посіви мають обмежену цінність і повинні проводитися лише пацієнтам, які не реагують на емпіричну антибіотикотерапію. Легкі випадки зазвичай реагують на пероральний напівсинтетичний пеніцилін (диклоксацилін 250 мг перорально кожні 6 годин) або цефалоспорин першого покоління (цефалексин 250 мг перорально кожні 6 годин). Деяко відрізняється підхід до лікування пацієнтів з цукровим діабетом із помірними та важкими інфекціями та/або виразками. В такому випадку слід виконати бактеріальний посів із рани на мікрофлору, щоб виключити в

них наявність грамнегативних та анаеробних мікроорганізмів. Лікування целюліту має тривати від 10 до 14 днів[47].

1.3.1. Оцінка ефективності застосування медикаментозних та флеботонічних препаратів у пацієнтів із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок.

Застосування системної флеботонічної терапії не потребує постійного контролю лікаря, перебування в стаціонарі чи специфічних навиків від пацієнта та широко використовується як компонент монотерапії так і після хірургічної корекції регіонарної венозної гіпертензії. В лікуванні ВХНК в усьому світі широко застосовуються флеботонічні препарати, мікронізовані фракції флавоноїдів з метою підвищення тону судинної стінки[48]. Активними компонентами яких є: діосмін, гесперидин, флавінова кислота, метил халькон[49]. Застосування флеботонічних препаратів має протинабряковий ефект та зменшують прояви хронічної венозної недостатності. Фармакодинаміка препаратів на основі діосміну полягає у підвищенні тону судинної стінки та її зміцнення, покращення венозного відтоку, зменшення проникності капілярів та підвищення їх резистентності[4, 50]. Флавоноїди на клітинному рівні модулюють адгезію лейкоцитів та захищають тканини від гіпоксії[4, 51]. Активні метаболіти діосмін/гесперидину створюють максимальну концентрацію в усіх шарах стінок поверхневих і глибоких вен нижніх кінцівок, в меншій мірі накопичуються у стінках судин нирок, печінки, легень та інших органах та системах[4]. Згідно даних мета-аналізу Coleridge-Smith et al. у пацієнти із ХЗВНК, які отримували діосмін/гесперидин, динаміка епітелізації виразки на протязі 6-ти місців була значно краща (відносне зниження ризику 32%; довірчий інтервал 3–70%)[4, 48]. При комплексному хірургічним лікуванням ХВН та ПТФХ із використанням діосмін/гесперидину, було виявлено зменшення парестезії у 76,7% пацієнтів, больового синдрому у 77,8%, набряку нижніх кінцівок у 62% та знизити вірогідність появи хронічної виразки нижньої кінцівки (ХВНК) [4, 52].

Також для покращення трофічних процесів застосовуються вазодилатуючі, реологічно активні препарати, дезагреганти та ангіопротектори. Із групи дезагрегантів у клінічній практиці широко використовується клопідогрел,

ацетилсаліцилова кислота, пентоксифілін, гепарин, низькомолекулярні гепарини, простагландини E1. Із судинних вазодилітаторів широкого застосування набула нікотинова кислота, папаверин та дротаверин. Найчастіше, як в умовах стаціонару так і амбулаторно, в якості підтримуючої терапії призначається препарат пентоксифілін, оскільки він покращує реологічні властивості крові, має фібринолітичний, венотонізуючий та лімфодренажний вплив[53]. Пентоксифілін також блокує міграцію, адгезію та активацію лейкоцитів, що є важливим елементом розвитку ТВНК[54], також знижує рівень еластази нейтрофілів в ділянці ТВНК та рівень фібрину в перикапілярному просторі[12, 55]. Згідно рекомендацій Американського форуму флебологів, пентоксифілін на рядку із мікронізованою очищеною фракцією флавоноїдів мають веноспецифічний протизапальний ефект.

Простагландини мають вазодилітуючий ефект на артерії мілкового калібру, покращують кровотік в капілярах, підвищують фібринолітичну активність крові, знижують агрегацію та адгезію тромбоцитів і лейкоцитів[12]. Також препарати на основі простагландину E1, проявляють виражений цитопротекторний вплив на ендотелій, пригнічують адгезивні властивості формених елементів крові, зокрема лейкоцитів.

Застосування препаратів, що підвищують тонус судинної стінки є обов'язковим та незмінним компонентом лікування ХЗВНК на будь якому етапі захворювання. Проте лише даного компоненту консервативного лікування недостатньо для ліквідації проявів декомпенсованої хронічної венозної недостатності та лікування хронічної трофічної виразки, що має тривалий період загоєння та високий ризиком інфікування. На фоні виснаження компенсаторних можливостей організму при ХЗВНК С6 клінічного класу, запалення, порушення перфузії у тканинах, лімфатичного відтоку та кровообігу розвиваються системні запальні відповіді організму у вигляді порушення перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи, цитокінового статусу та метаболічні розлади. Позитивний вплив на дані патофізіологічні ланки має монооксид азоту, що сприяє вільнорадикальному окисненню ліпідів та позитивно впливає на систему антиоксидантного захисту. L-аргінін є донатором оксиду азоту при дефіциті якого активується процес

вільнорадикального пошкодження клітинної мембрани. Безпосередньо сам аргінін приймає активу участь у регуляції білкового балансу, синтезі білка, сприяє накопиченню енергії в клітині, необхідний для цитоплазматичного та ядерного біосинтезу. Вище перелічені властивості є важливими для росту та регенерації тканини, відновлення їх функцій. L-аргінін має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, гепатопротекторну дію[56].

Значний ангіопротекторний вплив має кверцетин, що належить до вітамінів групи Р. За рахунок зниження синтезу лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення, блокади ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти він має виражений протизапальний ефект та прискорює загоєння ран. Також має вазодилатуючий вплив за рахунок блокади надходження кальцію до гладких м'язів судинної стінки, інактивації ферменту аденозиндезамінази та підсилює синтез оксиду азоту ендотелієм[56]. Кверцетин також знижує здатність тромбоцитів та еритроцитів до агрегації, в'язкість крові, проникність судинної стінки, покращує мікроциркуляцію.

1.3.2. Фізіологічні основи терапевтичного впливу компресійного трикотажу при хронічному захворюванні вен нижніх кінцівок.

Лікування ХЗВНК у кожному випадку без виключення, тим більше ускладненої ТВНК, має проводитися із застосуванням компресійної терапії, ефективність якої підтверджена великою кількістю досліджень[57]. Абсолютно чітко зрозуміло, що позитивний результат компресійної терапії досягається шляхом значного зменшення ретроградного кровотоку крові, зменшенням патологічного надлишкового об'єму крові у просвіті вени, покращенням капілярного кровотоку, зменшенням набряку тканин, зниженням проникності венул, що в свою чергу призводить до зниження внутрішньолімфатичного та інтрастиціального тиску[12]. Основні механізми впливу компресійного трикотажу на н/к: компресія м'язових синусів та глибоких вен призводить до зростання пропульсивної здатності м'язово-венозної помпи та евакуації крові з вен гомілки; зменшення діаметра підшкірних та глибоких вен за рахунок стискання призводить до компенсації механізмів клапанної недостатності та

зростання швидкості венозного кровотоку; підвищення тканинного тиску збільшує резорбцію позаклітинної рідини у венозному коліні капіляра та зменшує її фільтрацію в артеріальному, що призводить до регресу набряків; за рахунок зміни об'єму скорочення м'язів прослідковується феномен збільшення фібринолітичної активності крові у зв'язку із більш інтенсивним виробленням тканинного активатора плазміногену; підвищення швидкості відтоку лімфи.

Для досягнення компресії ззовні застосовують еластичні бинти різного ступеня розтяжності, медичний компресійний трикотаж I-III класу, що забезпечує пропорційний розподіл тиску, який градуйовано розподіляється, створюючи найвищий тиск на стопі 100% та поступово знижується до верхньої третини стегна, сягаючи 40%. В залежності від сили тиску яка створюється на рівні нижньої третини гомілки, розрізняють чотири класи лікувального компресійного трикотажу та профілактичний. А-клас компресії, тиск в якому становить 10-18 мм рт. ст., застосовується у здорових пацієнтів для профілактики «синдрому важких ніг», при статичних навантаженнях, зайняттях спортом та подорожах. Перший клас компресійного трикотажу, тиск в якому становить 18-21 мм рт. ст., використовується у пацієнтів із схильністю до набряків, профілактики ХЗВНК у вагітних, у пацієнтів із ретикулярним варикозом та телеангіектазіями, функціональній флебопатії та профілактики тромбозу глибоких вен у здорових пацієнтів перед плановими хірургічними втручаннями та тривалими переїздами. Другий клас компресії, тиск становить 23-32 мм рт. ст., застосовується для лікування ВХНК в тому числі і у вагітних, тромбофлебіті поверхневих вен, профілактики тромбозу у групах ризику та як обов'язковий компоненту лікування після склерозування поверхневих вен нижніх кінцівок. Третій клас компресії, тиск становить 34-46 мм рт. ст., застосовується для лікування декомпенсованих

При достатньому комплаєнсі між пацієнтом та лікарем, повному розумінні суті проблеми та шляхів її вирішення, вірно підбраному класу та розміру трикотажу, застосування лише компресійної білизни допомагає досягти загоєння трофічної виразки у 70% пацієнтів[58]. Проте, нажаль більшість пацієнтів не сприймає цей

метод лікування серйозно, не дотримується рекомендацій по режиму його застосування та відповідно і не отримують бажаний ефект.

Крім компресійного трикотажу, виправданим є застосовуються апаратних методів компресійної терапії із застосуванням однокамерних чи багатокамерних панчох. В основі даного типу компресійної терапії лежить нагнітання повітря під тиском від 60 до 90 мм рт. ст. у манжетку, що фіксується на нижню кінцівку після чого даний тиск у вигляді інтермітуючої висхідної хвилі рухається від гомілки в напрямку стегна.

1.3.3. Особливості застосування клітинних технологій та плазми збагаченої тромбоцитами у лікування трофічних виразок венозної етіології.

На початку 2000-х років в комбустиології почали застосовувати алогенні та аутологічні фібробласти, дермального еквівалента, пластів кератиноцитів та збагачену тромбоцитами плазму для лікування трофічних виразок[12, 59–62]. Ключове значення має системний та комплексний підхід до лікування трофічних виразок, адже лікуванні, що є направленим лиш на один або декілька факторів, що призвели до її утворення, є неефективним[63]. Застосування клітинних технологій у лікуванні ТВНК сприяє клітинній проліферації, синтезу екстрацелюлярного матриксу, вивільнення факторів росту які впливають на васкуляризацію[12, 64, 65].

Стрімкий розвиток та клінічне застосування клітинних технологій розпочалося на початку ХХІ століття і на даний момент цей напрямок є найбільш перспективним та активно розвивається. Основною ідеєю клітинних технологій є використання аутологічних живих клітин які отримуються шляхом медичних маніпуляцій та застосовуються для відновлення тканин та функцій різних органів та систем.

Вперше, клінічне застосування клітин технологій було зафіксоване у 1980 році при трансплантації кісткового мозку у онкологічних пацієнтів з ціллю відновлення гемопоезу. Успішне їх застосування дозволило розширити терапевтичний арсенал в лікуванні онкологічних захворювань, зменшити негативні прояви хіміотерапії та знизити реакцію відторгнення[12]. Клітинні технології також застосовуються для лікування аутоімунних захворювань таких як хвороба Крона, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, розсіяний склероз[66, 67].

Все частіше клітинні технології застосовуються в лікуванні хронічних виразок, опіків та відморожень. Ще з 80-х років минулого століття застосовувалися алогенні та аутологічні клітини різних шарів шкіри – фібробласти та кератиноцити, що поміщалися на ранову поверхню, що призводило до стимулювання регенерації та ангиогенезу[68] та прискорення загоєння[12, 69]. Вперше, саме під час досліджень в гематології була виділена PRP, ще у 1970-их роках[70]. При дослідженні та в процесі вивчення отриманої плазми із цільної крові, концентрація тромбоцитів в якій була значно вища ніж у периферичній крові і виник термін PRP[71]. Значно пізніше PRP почали застосовано в щелепно-лицевій хірургії як PRF. Вміст фібрину в цьому похідному PRP виявився надзвичайно корисним завдяки своїм гомеостатичним властивостям, тоді як сама PRP зберігає протизапальні властивості та стимулює проліферацію клітин[72]. І лише в 1990-х роках популярність PRP почала зростати, і дана технологія почала активно застосовуватися в інші галузі медицини[73]. З тих пір цей аутогематологічний препарат особливо широко використовується в ортопедії, при лікуванні різних захворювань опорно-рухового апарату, травм, спортивній медицині, офтальмології, гінекології, урології, кардіології, педіатрії та пластичній хірургії, щелепно-лицевій хірургії та інших напрямках [71, 74, 75]. Також, в останні роки різко зросла зацікавленість до PRP серед дерматологів у зв'язку із його високим потенціалом у напрямку лікування виразок, рубців, регенерації тканин, омолодження шкіри і навіть алопеції [71, 72, 74, 76–79].

Також успішно клітинні технології застосовувалися при лікуванні хронічної ішемії нижніх кінцівок. За даними різних авторів внутрішньо м'язове введення моноклеарних клітин кісткового мозку в триголовий м'яз гомілки ішимізованої нижньої кінцівки допомагало зменшити больовий синдром, збільшити плечо-кісточковий індекс, знизити кількість високих ампутацій з 43% до 19% та значно покращити якість загоєння трофічних виразок на протязі 12 місяців [12, 68, 80].

Застосування фібробластів вирощених *in vitro* та багатошарового пласту кератиноцитів, за думкою деяких авторів, є чудовим аналогом аутодермопластики[59, 81]. Застосування даних елементів клітинних технологій дозволяє досягти загоєння

трофічних виразок у 99,1% пацієнта в термін $16,2 \pm 0,5$ дня з рівнем рецидиву в межах 1,25% [12, 82].

Також значний інтерес представляють мезенхімальні стовбурові клітини (MSCs), що також стимулюють процес загоєння, відмічалось зниження больових відчуттів, запальних процесів, що підтверджувалось зниженням рівня С-реактивного білка [83].

Після введення MSCs периферично та у дно ранового дефекту у 60% пацієнтів через 2 тижні відмічався активний ріст та дозрівання грануляційної тканини, значно зменшувалась площа трофічної виразки, краще приживлявся розщеплений клапоть при аутодермопластиці [12]. При застосування клітинних технологій у пацієнтів із цукровим діабетом площа трофічної виразки зменшилася з $7,3 \pm 1,4$ до $2,0 \pm 1,0$ см² за 12 тижнів, а при застосуванні аутологічних фібробластів та мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку вже до 29-го дня була стійка прогресивна динаміка до зменшення площі ТВНК та посилення ангиогенезу в місяцях інекцій [12, 84, 85].

Значний інтерес перед науковим суспільством представляє практичне застосування пуповинної крові, що була вже не одноразово досліджена та медико-біологічна активність якої підтверджена. Удосконалення та розробка нових методів застосування клітинних технологій дасть можливість покращити результати лікування ТВНК на фоні ХВН, неврологічних, кардіологічних та інших захворювань.

Застосування стовбурових клітин та плазми збагаченої тромбоцитами при комплексному хірургічному лікуванні трофічних виразок венозної етіології дасть можливість значно прискорити їх загоєння за рахунок впливу на клітинну проліферацію, синтез екстрацелюлярного матриксу, факторів росту та неонгіогенез. Стовбурові клітини посилюють секрецію фактору росту та мають можливість диференціювати у клітини шкіри та судин. Проте застосування стовбурових клітин *in vitro* є достатньо економічно витратним процесом, потребує тривалого часу, накопичення та зберігання готового матеріалу для його ефективного застосування на відміну від плазми збагаченої тромбоцитами, що не потребує значних витрат часу та коштів.

Збагачену тромбоцитами плазму можна отримати шляхом центрифугування цільної крові людини у звичайній лабораторній центрифусі або за допомогою «комерційних наборів» в якій будуть знаходитися різноманітні клітини з первинним осередком концентрації тромбоцитів вище базової лінії[86–88]. Якщо застосовувати пробірки із гелевим розділювачем то первинна фракція PRP буде розташовуватися вище нього а всі інші формені елементи під ним. Тромбоцити в PRP мають у собі гранули з великою кількістю активних біомолекул, які після активації вивільнюються і згодом стимулюють природний біохімічний каскад[71]. Цінність PRP також у здатності відтворювати велику кількість факторів росту та білків, які стимулюють каскад механізмів відновлення пошкоджених тканин. Залежно від типу тканини, розташування дефекту та причини яка до нього призвела, стандартний процес загоєння може стати великою проблемою, що вимагає велику кількість часу, через обмежене кровопостачання та порівняно повільніший процес відновлення клітин. Дана ситуація є особливо актуальною для пацієнтів із ТВНК на фоні ХВН. Якщо застосовувати PRP як стандартний інструмент для лікування хронічних ранових дефектів, це дозволить прискорити неоваскуляризацію, покращить кровопостачання та живлення сусідніх клітин, що призведе до більш швидкої регенерації клітин і відновлення пошкоджених тканин. Крім того, PRP також може покращити перебіг інших біологічних процесів на клітинному рівні, включаючи утворення, проліферацію та диференціацію клітин, які разом сприятимуть швидкому загоєнню[89]. Оскільки PRP є досить складним біопрепаратом, що містить безліч активних біомолекул, всі його механізми ще не опрацьовані та повністю не з'ясовані.

Отже, чітко зрозуміло, що PRP впливає як на перебіг процесу запалення так і з загоєння ТВНК, детально розглянемо її вплив на основні чотири фази загоєння трофічної виразки: гемостаз, запалення, проліферація клітин матриксу та ремоделювання рани[90].

Одразу після пошкодження цілісності шкіри відбувається руйнування клітин, виділення із них плазми та інших компонентів, що призводить до активації гемостатичних факторів та медіаторів запалення. В наслідок чого відбувається активація каскаду механізмів, що призводять до агрегації тромбоцитів, утворення та

наростання тимчасового позаклітинного матриксу[90]. Після чого тромбоцити рухаються до відкритих білків колагену та позаклітинного матриксу, викликаючи вивільнення біоактивних молекул, присутніх в α -гранулах[91]. Тромбоцити містять широкий спектр біоактивних молекул, включаючи фактори росту, хемо- та цитокіни, а також прозапальні медіатори, такі як простагландини, простацикліни, гістамін, тромбоксан, серотонін та брадикінін[92].

У фазі запалення хемоатрактанти ініціюють рух нейтрофілів до місця пошкодження протягом 1–2 годин на початку цієї фази[93]. Приблизно через 48–72 години, макрофаги досягають рани і ініціюють процес дебридменту та регулюють запалення. Крім того, вони також беруть участь у залученні фібробластів та ендотеліальних клітин. Лімфоцити прибувають у місце ТВНК в числі останніх клітин, їх наявність там відмічається на пізніх стадіях запального процесу[94].

Деякі науковці стверджують, що фаза проліферації є найважливішою в процесі загоєння ТВНК. Під час цього процесу значно посилюється клітинна активність та відбувається стимуляція відновлення тканин. Ці клітини походять від плюрипотентних попередників клітини в сусідніх тканинах[93]. Основні процес, що проходять в цю фазу пов'язані із створення бар'єру проникності (епітеліальна тканина), ангіогенезу і зміцнення пошкодженої тканини[94]. Протягом 3 днів після процесу загоєння зв'язок між макрофагами та хемотаксичними, мітогенними та ангіогенними факторами росту дозволяє залучати фібробласти та епітеліальні клітини[93]. Згодом, ці клітини інфільтрують місце ушкодження. Потім фібробласти можуть синтезувати колаген і диференціюватися в міофібробласти, спеціалізовані клітини, які допомагають і полегшують процес скорочення тани, сприяючи закриттю ТВНК[90].

Заключна фаза процесу загоєння ТВНК полягає у дозріванні клітин та ремоделюванні рани. Процес ремоделювання тканин чітко регулюється нашим організмом для встановлення рівноваги між анаболічними та катаболічними реакціями. В цій фазі тромбоцитарний фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту бета (TGF- β) і фібронектин стимулюють проліферацію та міграцію фібробластів, а також синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу[95]. Однак,

тривалість процесів дозрівання тканин у рані, значно залежить від складності рани, індивідуальних особливостей організму та специфічних можливостей загоєння пошкодженої тканини[96]. Певні патофізіологічні та метаболічні фактори можуть впливати на процес загоєння, наприклад ішемія тканин, гіпоксія, дисбаланс факторів росту і навіть розлади, пов'язані з метаболічним синдромом[97].

Процеси, що розвиваються у ТВНК при її появі, створюють домінують з прозапальним мікрооточенням, яке перешкоджає її загоєнню. Ще більше ускладнює ситуацію високий рівень протеазної активності, яка послаблює природні ефекти факторів росту[93]. Крім того PRP, має мітогенні, ангіогенні та хемотаксичні властивості та є багатим джерелом численних факторів росту (таблиця 1.5).

Тип фактора росту тромбоцитів	Абревіатур а	Джерело фактора росту	Біологічний вплив
Platelet-derived growth factor Фактор росту тромбоцитів	PDGF a, b	Тромбоцити, остеобласти, ендотеліальні клітини, макрофаги, моноцити, клітини гладких м'язів	- мітогенний для мезенхімальних клітин та остеобластів, стимулює хемотаксис та мітогенез у клітинах фібробластів/гліальних/гладких м'язів; - регулює секрецію колагенази та синтез колагену; - стимулює хемотаксис макрофагів та нейтрофілів
Transforming growth factor Трансформуючий фактор росту	TGF α, β	Тромбоцити, позаклітинний матрикс кістки, хрящовий матрикс, активовані клітини	- стимулює проліферацію недиференційованих мезенхімальних клітин;

		ТН1 та природні клітини-кілери, макрофаги/моноцити та нейтрофіли	<ul style="list-style-type: none"> - регулює ендотеліальний, фібробластний та остеобластичний мітогенез (пригнічує утворення остеокластів та резорбцію кісткової тканини); - регулює синтез колагену (збільшує вироблення колагену 1 типу) та секрецію колагенази; - регулює мітогенний вплив факторів росту; - стимулює хемотаксис ендотелію, імунних клітин та ангиогенез; - інгібує проліферацію макрофагів та лімфоцитів.
Vascular endothelial growth factor, Ендотеліальний фактор росту судин	VEGF	Тромбоцити, ендотеліальні клітини	<ul style="list-style-type: none"> - запускає ангиогенез, хемотаксис макрофагів та нейтрофілів, міграцію та мітоз ендотеліальних клітин; - підвищує проникність судин.
Epidermal growth factor, Епідермальний фактор росту	EGF	Тромбоцити, макрофаги, моноцити	<ul style="list-style-type: none"> - стимулює ендотеліальний хемотаксис та ангиогенез; - регулює секрецію колагенази;

			- стимулює епітеліальний та мезенхімальний мітогенез, проліферацію і дозрівання та сприяє секреції цитокінів ними;
Insulin like growth factor Інсуліноподібний фактор росту	IGF	Плазма, епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини, фібробласти, гладкі м'язові волокна, остеобласти, кістковий матрикс	- сприяє росту та диференціації клітин; - стимулює синтез колагену; - залучає та переміщує клітини з кісток, ендотелію, епітелію та інших тканин.
Fibroblast growth factor Фактор росту фібробластів	FGF	Тромбоцити, макрофаги, мезенхімальні клітини, хондроцити, остеобласти	- сприяє зростанню, проліферації та диференціюванню хондроцитів та остеобластів; - стимулює проліферацію мезенхімальних клітин; - регулює клітинну проліферацію, виживання, міграцію та диференціювання.
Connective tissue growth factor	CTGF	Тромбоцити через ендцитоз з позаклітинного	- сприяє ангиогенезу, регенерації хряща, фіброзу та адгезії тромбоцитів.

Фактор росту сполучної тканини		середовища в кістковому мозку	
Hepatocyte growth factor Фактор росту гепатоцитів	HGF	Секретується мезенхімальними клітинами	- стимулює мітогенез, рухливість клітин та інвазію матриксу.
Insulin like growth factor-1 Інсуліноподібний фактор росту-1	IGF-1	Плазма, епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини, фібробласти, гладкі м'язові волокна, остеобласти, кістковий матрикс	- хемотаксис для фібробластів і стимулює синтез білка; - підсилює формування кісток шляхом проліферації та диференціації остеобластів; - викликаючи анаболічні ефекти, відіграє ключову роль у зростанні клітини.

Таблиця 1.5. Фактори росту, що містяться у PRP

У лікуванні ТВНК важливим є застосування засобів, що модулюють запальний процес, власне таку властивість має PRP і ключовим моментом у цьому є точний баланс анаболічних і катаболічних реакцій, досягнення стану біохімічної рівноваги. PRP здатна регулювати обмін тканин шляхом вивільнення факторів росту, що містяться в α -гранулах тромбоцитів, які також полегшують біль [98, 99]. Однією із головних цілей PRP-терапії є зупинити переважаючі запальні процеси і катаболічне мікрооточення та сприяти зсуву в сторону протизапального впливу. У проведених дослідженнях, науковці продемонстрували, що активація PRP тромбіном збільшує вивільнення багатой протизапальних біомолекул. До них відносяться: фактор росту гепатоцитів (HGF), фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α), трансформуючий фактор

росту бета 1 (TGF- β 1), фактор росту ендотелію судин (VEGF) та епідермальний фактор росту (EGF)[100].

У проведених дослідженнях було встановлено, що PRP сприяє збільшенню рівнів мРНК, колагену II типу та агрекану, одночасно знижуючи їх пригнічення прозапальним цитокіном інтерлейкіном 1 β - (IL1 β)[93, 101, 102]. Також була висунута така думка, що PRP може сприяти прояву протизапального ефекту завдяки HGF і TNF- α [100]. Ці два молекулярні агенти HGF і TNF- α , знижують ядерний фактор каппа В (NF- κ B), трансактивують діяльність і експресію; по-друге, існує також запобігання хемотаксису моноцитів шляхом експресії TGF- β 1, який впливає на трансактивацію хемокінів TNF- α [93, 103]. У протизапальній дії PRP незамінну роль відіграє HGF. Цей потужний протизапальний цитокін пригнічує запалення, призводячи до порушення сигнального шляху NF- κ B та здатності синтезування прозапальних цитокінів[104]. Крім того, PRP також може знизити високий рівень оксид азоту (NO). При дослідженні впливу PRP на суглобовий хрящ, було виявлено, що NO пригнічує синтез колагену та індукує апоптоз хондроцитів, збільшуючи при цьому синтез матриксометалопротеїназ (MMP_s), що сприяє зсуву в бік катаболізму[103].

Під час дегрануляції α -гранул тромбоцитів вивільнюються місцеві фактори росту, що стимулюють регенеративні процеси у рані. В α -гранулах містяться секреторні протеїни: PDGF, AA –, BB – та AB – ізомери, TGF- β , тромбоцитарний фактор 4 (PF4), IL-1, тромбоцитарний фактор ангіогенезу (PDFA), VEGF, EGF, тромбоцитарний ендотеліальний фактор росту (PDEGF), епітеліально-клітинний фактор росту (ECGF), IGF, остеокальцин (Oc), остеонектин (On), фібриноген (Fg), вітронектин (Vn), фібронектин (Fn), тромбоспондин – 1 (TSP-1)[105, 106]. Усі вони сприяють залученню недиференційованих клітин у знову сформований матрикс та запуск клітинного ділення. Також PRP пригнічує вивільнення цитокінів та обмежує процес запалення, а сім основних факторів росту, що знаходяться у PRP ініціюють весь процес загоєння рани. В наслідок активації тромбоцитів, злиття їх із клітинною мембраною секреторні білки переходять у біоактивний стан, що шляхом складних каскадів біохімічних процесів призводить до зростання клітинної проліферації, формування матриксу, утворення остеоїдів, синтезу колагену та як наслідок

регенерації тканин у місці введення. Вже через 10 хвилин після введення PRP починається активна секреція тромбоцитами даних факторів росту, причому більше 95% попередньо синтезованих факторів росту виділяється на протязі 1 години[105, 106].

Більш детально розглянемо вплив основних білкових молекул, що містяться у PRP та забезпечують каскад процесів для загоєння ТВНК. α -гранули містять в собі IGF, PDGF, TGF- β , PF4 (гепарин-зв'язуючий хемокин) та білки системи тромбоутворення (тромбоспондин, фібронектин, фактор фон Віллебранда, фактор VIII та V) та інші. Також мембрана α -гранули містить P-селектин та CD63. До складу щільних гранул входить АДФ, АТФ, серотонін, пірофосфат, іони Ca^{2+} . Лізосомальні гранули містять фосфатази, арилсульфатазу, кислі гідролази.

Варто виділити ряд основних білкових компонентів PRP, що стимулюють процеси загоєння рани, до них належить TGF- β , EGF та VEGF, PDGF, факторами росту фібробластів (FGF) та IGF-1[107].

Секретований тромбоцитами та макрофагами TGF- β виконує антипроліферативну роль, бере участь у зростанні епітеліальних і судинних ендотеліальних клітин та виробленні колагену.

EGF стимулюють проліферацію та диференціацію клітин, використовуючи рецептор епідермального фактора росту[108]. Вони також відіграють важливу роль у ангиогенезі та загоєнні ран[108].

VEGF є сигнальними білками, які сприяють спеціалізації клітин-попередників у зрілі ендотеліальні клітини[109]. Ці сигнальні білки також сприяють дозріванню специфічних кровоносних судин (капілярів) до повністю сформованих кровоносних судин [110].

PDGF — це глікопротеїни, що з'являються у пошкодженій клітині в наслідок дегрануляції та вивільнення антимікробних цитотоксинів тромбоцитами[111]. Ці глікопротеїни діють на рецептори в клітинній мембрані клітини-мішені для встановлення високоенергетичних фосфатних зв'язків[112]. Це активує сигнальні білки для ініціації мітогенезу, ангиогенезу, активації макрофагів та синтезу колагену [112].

FGF беруть участь у міграції фібробластів та відіграють важливу роль у синтезі колагену та регенерації тканин. IGF-1 також беруть участь у процесі росту та відновлення клітин [113].

CTGF (факто росту сполучної тканини) – це секретований матрицелюлярний білок. Функція CTGF залежить від взаємодії з іншими молекулами. CTGF зазвичай не експресується в нормальних тканинах. Однак він з'являється більш пізніше під час фази загоєння ран. Це також тісно пов'язано з ангиогенезом. Експресія гена CTGF суворо регулюється. Механізми, пов'язані з експресією гена CTGF у клітинах, залежать від конкретних потреб клітини [113]. Вважається, що PRP стимулює позаклітинний матрикс і покращує метаболічний білковий баланс.

Що стосується клітинної дегенерації, вважається також, що PRP впливає на процес аутофагії в конкретних типах клітин. Після досягненні кінцевого стану старіння, деякі популяції клітин втрачають стан спокою та потенціал самовідновлення[114]. У нещодавніх дослідженнях було встановлено, що терапія PRP дуже добре усуває дану проблему також. В деяких дослідженнях виявлено, що PRP виконує захисну роль по відношенню до хондроцитів, підвищує аутофагію та протизапальні маркери, одночасно зменшуючи апоптоз хряща людини враженого остеоартритом. Аутофагія контролює зміну між станом спокою та старінням м'язових стовбурових клітин. За результатами проведених досліджень *in vivo*, нормалізація інтегральної аутофагії запобігає накопиченню внутрішньоклітинних пошкоджень, попереджає старіння сателітних клітин і зниження функціональних можливостей у старих мишей і навіть у старих людських стовбурових клітинах[115, 116].

Також протизапальний вплив PRP прослідковується у взаємодії тромбоцитів та нейтрофілів. У дослідженні було встановлено, що арахідонова кислота виділяється активованими тромбоцитами, яка підхоплюються нейтрофілами і перетворюються на лейкотрієни і простагландини, які є відомими запальними молекулами[87, 93]. Однак взаємодія тромбоцитів і нейтрофілів дозволяє перетворити лейкотрієн в ліпоксин, який є потужним протизапальним білком, здатний обмежувати активацію нейтрофілів і запобігати діapedезу, сприяючи переходу на кінцеві стадії каскаду загоєння [87].

Цитокіни в PRR відіграють ключову роль у перебігу процесу регенерації тканин і регуляції процесу запалення при пошкодженні тканини. Протизапальні цитокіни - це широкий спектр біохімічних молекул які опосередковують прозапальну цитокінову відповідь, яка індукується в більшій мірі активованими макрофагами[93]. Протизапальні цитокіни взаємодіють зі специфічними інгібіторами цитокінів і розчинними рецепторами цитокінів, що регулюють запалення. Антагоністи рецепторів IL-1, IL-4, IL-10, IL-11 та IL-13 проявляються в більшій мірі як протизапальні цитокіни. Залежно від типу рани, деякі цитокіни, такі як інтерферон-альфа, фактор інгібітору лейкемії, TGF- β та IL-6, можуть проявляти прозапальну або протизапальну дію. TNF- α , IL-1 та IL-18 мають певні цитокінові рецептори, які можуть пригнічувати прозапальні ефекти інших білків[117].

IL-10, один із найпотужніших протизапальних цитокінів, знижує регуляцію прозапальних цитокінів, таких як IL-1, IL-6 і TNF- α , і посилює протизапальні агенти[118]. Ці контррегуляторні механізми відіграють ключову роль у виробництві та функціонуванні прозапальних цитокінів. Крім того, певні цитокіни можуть викликати специфічні сигнальні реакції, які стимулюють фібробласти, що є критичними для регенерації тканин[93, 118]. Запальні цитокіни TGF β 1, IL-1 β , IL-6, IL-13 та IL-33 стимулюють диференціювання фібробластів у міофібробласти, покращуючи позаклітинний матрикс[118]. Послідовно фібробласти секретують цитокіни TGF- β , IL-1 β , IL-33, хемокіни CXС та СС, які сприяють прозапальній відповіді шляхом активації та рекрутування імунологічних клітин, таких як макрофаги[119]. В більшій мірі за рахунок цих запальних клітин вирішується багато процесів в ділянці ТВНК, в основному в процесі полегшення дебридменту рани, біосинтезу хемокінів, метаболітів і факторів росту, які є вирішальними для відновлення нової тканини[120]. А отже, цитокіни, які присутні в PRR, відіграють важливу роль у стимулюванні типів клітин для опосередкування імунологічних реакцій, що в кінцевому результаті приводить фази запалення до стадії загоєння. Власне кажучи, деякі дослідники назвали цей процес «регенеративним запаленням»[121], що свідчить про те, що фаза запалення, хоча й викликає дискомфорт для пацієнта, є необхідним ключовим кроком для успішного завершення

процесу відновлення тканин, враховуючи, що сигналізація запалення сприяє епігенетичним механізмам клітинної пластичності[122].

У проведеному дослідженні при порівнянні регенеративних можливостей тканин у плоду та дорослої людини, було встановлено, що в амніотичній рідині та шкірі плоду у великій кількості експресується цитокін IL-10, що відіграє основну роль у безрубцевому загоєнні шкіри у плода, за рахунок його плеiotропних ефектів. У дослідженнях Zgheib C та ін. було встановлено, що у генетично модифікованих мишей із виключеним IL-10 при трансплантації шкіри розвивалися виражені рубці та запалення навколо трансплантату у порівнянні із групою мишей із активований IL-10 де відбулося безрубцеве загоєння.

Імунні реакції є надзвичайно чутливими до будь-яких змін, особливе значення має баланс між експресією протизапальних та прозапальних цитокінів. Якщо прозапальні цитокіни синтезуються в надмірній кількості це призведе до зниження експресії певних генів та клітинної деградації. Гарний прикладом цього, є відомий негативний механізм впливу IL-1 β у вигляді підтримки дегенеративного впливу на хрящову тканину колінного суглобу. Цей механізм деградації заключається в тому, що IL-1 β знижує регуляцію SOX9, який в свою чергу регулює синтез колагену II α 1, ген відповідальний за кодування колагену II типу та синтезує важливого фактору транскрипції, що впливає на можливість розвитку хряща[123]. Проте на фоні лікування даних змін PRP, яка пригнічує ефект впливу IL-1 β , за рахунок зменшення прозапальних цитокінів, що призводять до апоптозу хондроцитів та покращення експресії генів, що кодують колаген вдалося зупинити процес деградації хряща та посилити процес хондрогенезу [123].

Окрім модулюючого впливу на процес запалення PRP, за рахунок присутніх в ній цитокінів, сприяє анаболічним реакціям за рахунок своїх мітогенних, хемоатрактивних та проліферативних ефектів[124]. В дослідженнях Cavallo та інших стосовно впливу PRP на хрящ, було встановлено, що вона сприяє експресії таких факторів росту як VEGF, FGF-b та інтерлейкіни IL-1b та IL-6, які, у свою чергу, можуть стимулювати TIMP-1 та IL-10 які стимулюють активність хондроцитів[125].

У проведеному дослідженні стосовно впливу PRP на регенерацію сполучної тканину у сухожилку, зокрема на вміст колагену у ньому, було встановлено, що при її застосуванні концентрація факторів росту TGF- β 1 і PDGF-BB була вища у порівнянні із іншими препаратами крові[126]. Окрім того було зафіксовано посилену експресію матричних білків COL1A1, COL3A1 і COMP без збільшення катаболічних ферментів MMPs 3 і 13[126]. Це дало змогу підтвердити наявність позитивного впливу препаратів аутологічної крові на регенерацію сполучної тканини та синтез колагену.

У спостереженнях Chen та інших було встановлено, що окрім посилення хондрогенезу, PRP також збільшує синтез екстрацелюлярного матриксу та пригніченню запальних реакцій у пульпозному ядрі і суглобовому хрящі[127], за вдяки фосфорилуванню Smad2/3 активувати передачу сигналів до TGF- β 1, що відіграє важливу роль у зростанні та диференціації клітин[128]. Дослідивши фібриновий згусток, що утворюється під-час активації PRP, який дозволяє приєднати до себе клітини, за рахунок своєї міцної тривимірної структури, сприяє побудові нових тканин[127].

Вагомий вклад у популяризацію методики PRP в напрямку лікування хронічних трофічних виразок було зроблено Hessler та Shyam в 2019 році[74], що продемонстрували її значну ефективність на фоні інших методів. Також у публікаціях Ahmed та інших авторів від 2017 року, було підтверджено значне зростання швидкості загоєння та стимулювання закриття діабетичних трофічних виразок стопи при застосуванні аутологічного PRP гелю шляхом вивільнення важливих факторів росту. У проведеному дослідженні стосовно впливу PRP на загоєння хронічних трофічних виразок на фоні цукрового діабету, Gonchar та колеги підтвердили значну її ефективність у поєднанні з іншими терапевтичними методами лікування констатувавши прискорення її регенерації[129].

Тромбоцити у своїй структурі мають кілька факторів, що здатні впливати на фібринолітичну систему. Фактори згортання крові та фібринолітична система на рядку із стовбуровими клітинами мають вагомий внесок у загоєння ТВНК. В наслідок фібринолітичних реакцій продукти розпаду фібрину можуть стимулювати

відновлення тканин шляхом відкладення та видалення фібрину та подальших біологічних реакцій які призведуть до ангиогенезу. Оскільки організм сприймає ТВНК як травму та у відповідь на неї активує процес утворення тромбу, як механізм захисту від крововтрати, інфікування який в свою чергу забезпечує тимчасовий матрикс, через який клітини мігрують для забезпечення процесу заживлення. Тромб складається із скупчення тромбоцитів які інтегровані у сітку фібринових волокон, що зшиті між собою у поперечному напрямку в результаті розщеплення фібриногену серинованими протеазами. Ця реакція ініціює полімеризацію мономерів фібрину, що є первинним в процесі утворення тромбу[130]. При дегрануляції активованих тромбоцитів вивільняється значна кількість цитокінів та факторів росту, джерелом яких є і сам згусток.

Основну роль у біодоступності факторів росту, сприянні міграції клітин, регуляції інших протеазних систем, що приймають участь у процесі запалення та регенерації клітин відіграє фібринолітична система, яка чітко регулюється плазміном[131, 132]. Для успішного загоєння рани також є необхідним присутність спеціалізованого типу клітин, таких як MSCs, в яких експресуються інгібітор активатора плазміногену-1 (PAI-1), урокіназний рецептор активатора плазміногену (uPAR), що являються ключовими компонентами фібринолітичних реакцій[132].

Фібринолітичні фактори мають важливе значення у процесі загоєння рани. У проведеному дослідженні встановлено, що у мишей із дефіцитом плазміногену відмічалася значна затримка загоєння ран, що свідчити про значну роль плазміну у цьому процесі[133]. У людей на фоні низького рівня плазміну виникають ускладнення при загоєні ран.

З метою прискорення загоєння рани до неї мігрують MSCs та експресують uPA- uPAR та PAI-1[134]. Останні два білки є цільовими для фактора індукуючого гіпоксію-1 α (HIF-1 α)[135], адже його активація у MSCs сприяє регуляції FGF-2 і HGF. А HIF-2 α , у свою чергу, підвищує регуляцію VEGF-A, який сприяє загоєнню ран[136]. Також, HGF посилює переміщення MSCs до місця трофічної виразки[137]. Необхідно зазначити, що стан ішемії та гіпоксії тканин значно знижує її можливості до регенерації. Не дивлячись на те, що MSCs схильні до переміщення у тканини із

низьким рівнем кисню, проте процес їх переносу *in vivo* за часту призводить до їх загибелі у таких несприятливих умовах трофічної виразки[138]. Від секреції фібринолітичних факторів MSCs залежить і процес їх адгезії та виживання в умовах гіпоксії. Кращу спорідненість з вітронектином має PAI-1, отже, конкурує за uPAR та інтегрини, що зв'язуються з вітронектином, що пригнічує клітинну адгезію, міграцію та проліферацію[139]. Взаємодія між PAI-1 і PAs завершується втратою спорідненості PAI-1 до вітронектину, що дозволяє клітинну міграцію[132]. Саме ці процеси визначають адгезивний або міграційний вплив на MSCs, та має прогностичне значення для їх виживання.

Мононуклеарні клітини, зокрема макрофаги, що походять із моноцитів крові також відіграють важливу роль у процесі загоєння трофічної виразки. Макрофаги проникають до місця трофічної виразки орієнтовно через 24-48 годин після її формування в результаті секреції нейтрофілами IL-4, IL-1, IL-6 і TNF- α [140]. Тромбоцити вивільняють тромбін та тромбоцитарний фактор 4 (PF4), два хемокіна, що сприяють залученню моноцитів до даного процесу а також їх диференціації в макрофаги та дендритні клітини [141–143]. Особливістю, що вирізняє макрофаги поміж інших клітин крові є їхня пластичність – здатність змінювати фенотип а також трансдиференціюватися в інші типи клітин, наприклад у ендотеліальні клітини, згодом проявляючи різні функції у відповідь на різні біохімічні стимули в мікрооточенні рани[144–146]. Макрофаги експресують два основних фенотипа M1 та M2, в залежності від джерела стимулів та локальних молекулярних сигналів. Макрофаги M1 активуються мікробними збудниками тому вони виконують прозапальну функцію. Навпаки працюють макрофаги M2, які утворюються в наслідок відповіді 2 типу та набувають протизапальних властивостей, які зазвичай характеризуються збільшенням IL-4, IL-5, IL-9 та IL-13[145, 147]. В наслідок синтезу факторів росту відбувається регенерація тканин. На пізніх стадіях загоєння трофічної виразки відбувається перехід від підтипу макрофагів M1 до M2 після того як макрофаги M1 запускають процес апоптозу нейтрофілів та ініціюють очищення цих клітин[148]. В наслідок фагоцитозу нейтрофілів відбувається зниження синтезу цитокінів, що дозволяє макрофагам пройти процес поляризації та вивільнити TGF- β 1.

Ключовим регулятором диференціації міофібробластів є TGF- β 1, що в свою чергу призводить і до зменшення розмірів рани, запального процесу та ініціювати проліферативну фазу в каскаді загоєння[149]. Ще одним важливим білком, що забезпечує клітинні процеси є сергліцин (SG), являючись протеогліканом секреторних гранул гемопоетичних клітин є необхідним для зберігання специфічних секреторних білків в імунних клітинах, таких як тучні клітини, нейтрофіли та цитотоксичні Т-лімфоцити[150]. Всі клітини запалення синтезують велику кількість SG та зберігають його в гранулах для подальшої взаємодії з іншими медіаторами запалення, включаючи цитокіни, протеази, хемокіни та фактори росту[151]. Слід також зазначити, що велика кількість негемопоетичних клітин також синтезує SG. Ланцюги глікозаміногліканів, що мають негативний заряд у SG мають вирішальне значення для гомеостазу секреторних гранул, оскільки вони можуть зв'язувати та сприяти зберіганню базово заряджених компонентів гранул специфічним для клітин, білка та ланцюга глікозаміногліканів способом[152]. Провівши ряд досліджень, встановлено, що дефіцит SG пов'язаний із морфологічними змінами у тромбоцитах та призводить до дефекту PF4, β -тромбоглобуліну та зберігання PDGF у тромбоцитах, зниження агрегації та секреції тромбоцитів *in vitro*, а також утворення тромбів із дефектами *in vivo*. Враховуючи всі перераховані фактори, вчені дійшли висновку, що протеоглікан SG є головним регулятором тромбозу.

1.3.4. Принципи застосування терапії негативним тиском у лікуванні трофічних виразок венозної етіології.

NPWT у пацієнтів з ХЗВНК ускладненого трофічною виразкою нижніх кінцівок є перспективним та ефективним методом лікування. Результати дослідження показали ефективність NPWT, як метод лікування трофічних виразок, що стимулює епітелізацію та прискорює процес регенерації клітин. Трофічні виразки є одним із найпоширеніших ускладнень ВХ. Приблизно 70% хронічних виразок на ногах, викликані венозною недостатністю, основним етіологічним фактором яких, являється венозна гіпертензія[153]. Крім того, існує ще декілька факторів появи венозних виразок нижніх кінцівок:

- похилий вік;

- жіноча стать;
- обтяжена спадковість;
- біла раса;
- ожиріння;
- тромбоз глибоких або поверхневих вен в анамнезі;
- важкі травматичні ушкодження нижніх кінцівок;
- хронічні набряки нижніх кінцівок;
- малорухливий спосіб життя спосіб життя;
- тривалі статичні навантаження.

Основними цілями загоєння ран, є відновлення тканини та цілісності шкіри, що насамперед зумовлено полегшенням больового синдрому, покращення якості життя та досягнення естетичності. Хронічні рани, ніколи не являються стерильними, через що бактеріальна колонізація присутня у 80 – 100% хворих у яких варикозна хвороба нижніх кінцівок, ускладнилась появою виразок. Переважно виникає колонізація з мікроорганізмами нормальної флори неушкодженої шкіри. Бактеріальна різноманітність є критичним фактором, для тривалого процесу загоєння. Внаслідок неадекватного лікування трофічних виразок, відбувається стрімке обсіменіння патологічними мікроорганізмами, тому необхідність бактеріального дослідження патологічних організмів, є обов'язковою для кожного пацієнта. Важкість перебігу лікування виразок, напряду залежить від рівня бактеріального навантаження. На даний час, розрізняють такі ступені обсіменіння: забруднення, колонізація, критична колонізація чи інфекція. Що насамперед залежить від кількості патологічних збудників, на певну одиницю ураженої ділянки шкірного покриву[154].

Внаслідок наявності інфікованих виразок, через що, виникає обсіменіння живих тканин патологічними збудниками, посилюється біль, гіперемія, набряк та еритема, що перешкоджає швидкому загоєнню ран. Затримується синтез колагену, що уповільнює процес епітелізації та секрецію протеаз. Найчастіше етіологічними збудниками, що ускладнюють процес лікування трофічних виразок, є:

- золотистий стафілокок (*S. aureus*);
- синьогнійна паличка (*P. aeruginosa*);

- кишкова паличка (*E. coli*);
- *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*);
- *Enterobacter* (*Eterobacter cloacae*) [155].

Результати дослідження показали ефективність NPWT, як методу, що значно прискорює загоєння рани та покращує кінцевий результат лікування венозних виразок. Негативний тиск для загоєння ран, вперше був використаний у 1993 році Fleischmann, який представив вакуумну герметизацію м'яких тканин при відкритих переломах. У даному дослідженні хронічна венозна недостатність була основним етіологічним фактором усіх виразок[156].

Основною метою під час загоєння ТВ є як найшвидше відновлення цілісності тканини, досягнення естетично сприятливих та стійких результатів. Внаслідок зниження больового синдрому, відмічається значне покращення якості життя. Терапія за допомогою NPWT застосовується для хронічних ран, що стимулює швидке їх загоєння. В рану встановлюється поліуретанова губка з відкритими клітинами, клейовим драпіруванням, розміром від 400 до 600 мкм і стисненням від 0,703 до 0,0228 кгс/см³ із структурованою сіткою. Порт встановлюється у зону попередньо підготовленого отвору в поліпропіленовій сітці, що забезпечує герметичний контакт із поліуретановою губкою, а інший кінець порту з'єднаний із контейнером, що встановлюється в пристрій який створює негативний тиск, що за допомогою фізичного скорочення, призводить до видалення токсинів та надмірної інтерстиціальної рідини з рани[157].

NPWT є ефективним і безпечним варіантом для лікування складних і важко загоєваних ран та венозних виразок на ногах. У нашому дослідженні NPWT стимулювала загоєння ран, зменшувала бактеріальне навантаження, ліквідувала потребу в антибіотикотерапії та сприяла регресу інфекції. Враховуючи вище викладені позитивні ефекти, NPWT є високо ефективним компонентом лікування ТВНК.

1.3.5. Характеристика різних видів ранових покриттів та мазей для лікування трофічних виразок.

До розвитку трофічної виразки можуть призводити різні етіопатогенетичні причини, що як правило супроводжуються порушенням гемодинаміки артеріальної, венозної чи лімфатичної системи та можливими розладами на мікроциркуляторному рівні. Якщо поглянути на дану проблему більш ширше, можна відмітити велику кількість захворювань та патологічних станів, що призводять до розвитку виразки: хронічна венозна недостатність та тромбоз поверхневих/глибоких вен; артеріальна недостатність (облітеруючий атеросклероз судин н/к); цукровий діабет (полінейроангіопатія, мікро- та макроангіопатія); синдром Мартореля; системні захворювання (захворювання крові, колагенози, порушення обміну речовин, васкуліт); нейротрофічні (при денервації на фоні травм або пресорного впливу); рубцево-трофічні; застійна серцево-судинна недостатність; піогенна; інфекційні; специфічні (онхоцеркоз, лейшманіоз, рикетсіоз, трофічні фагеденічні виразки, сифілітичні, хвороба Базена, лепрозні виразки, виразка Бурулі (*Mycobacterium ulcerans*)); новоутворення шкіри; токсичний епідермальний некроліз – синдром Лаелла; ангіодисплазії; променеві; опіки та відмороження; артіфіціальні (в наслідок травм нанесених самим собі). Не зважаючи на такий широкий список можливих причин виникнення ТВ, саме на фоні ХВН їх частота становить більше 80%.

Коли за медичною допомогою звертається пацієнт із ТВНК у будь-якому випадку ми її сприймаємо за інфіковану. Відповідно до цього стану і проводимо лікування. В першу чергу, місцеве лікування має бути направлене на деконтамінацію та попередження додаткового бактеріального інфікування ТВНК, чого можна досягти проведенням адекватного дебридменту та застосуванням оклюзійних пов'язок. Активні дискусії завжди піддається питання призначення антибактеріальних препаратів пацієнтам із ТВНК. Більшість авторів повідомляють про відсутність потреби та не ефективності у системному застосуванні антибактеріальних препаратів. Єдиним та обґрунтованим показом до системного застосування антибактеріальних препаратів є розповсюдження інфекції за межі трофічної виразки та інфікування тканин навколо неї при умові технічної відсутності проведення адекватної санації

ложа виразки. Також доведено відсутність бажаного позитивного ефекту від місцевого застосування антибактеріальних препаратів. Також існує група пацієнтів для яких лікування ТВНК за допомогою місцевих методів лікування є єдиним правильним рішенням. До такої групи пацієнтів можна віднести хворих із важкими декомпенсованими хронічними захворюваннями або постійно рецидивуючими трофічними виразками для яких хірургічне лікування не показане або вже не ефективне.

Для лікування ТВНК на фоні ХЗВНК запропонована велика кількість різних біологічних та хімічних засобів та їх комбінацій, фізичних методів впливу з метою очищення трофічної виразки із застосуванням сучасних оклюзуючих ранових покриттів та апаратних методів таких як лікування ран негативним тиском, ультразвукова та озонотерапія.

Останніх декілька років досить активно застосовуються гідрогелеві ранові покриття, що представлені у вигляді аморфної маси або готової пов'язки у вигляді пластинки наповненої гідрофільним полімером (поліетилен, поліакриламід, агар та інші складові) – 4-10% та іммобілізованою водою яка становить до 90% від об'єму пов'язки. Дана пов'язка забезпечує активну гідратацію рани, аутолітичне очищення та дозволяє асорбувати на собі продукти розпаду і рановий ексудат. Дані пов'язки застосовуються із напівпроникними плівками, що забезпечують герметичне закриття рани. Гідрогелеві пов'язки можна застосовувати як мало продукуючих так і сильноексудуючих ран.

Біодеградуючі ранові покриття із групи альгінатів, що виготовляються із бурих морських водоростей до яких додається кальцієва сіль альгінатної кислоти а також полімерні ланки гіалуронової та мануронової кислот. Дане ранове покриття застосовуються для сильно ексудуючих ран. Альгінатні пов'язки застосовуються для очищення сильно ексудуючих ран. При контакті альгінатної пов'язки із рановим ексудатом в складі якого є іонізований натрій, альгінат кальцію, що є нерозчинним, змінює свою форму на желеподібний гідрофільний гель, який здатен утримати на собі в 15-20 раз більше вологи ніж маса пов'язка у сухому вигляді. Гель заповнює рану, щільно контактуючи із рановою поверхнею, що створює оптимальне

мікросередовище для загоєння. Пов'язки використовуються на етапі очищення рани, до появи грануляційної тканини.

Гідроколоїдні пов'язки застосовуються для лікування ран з незначною та помірною ексудацією, особливо ефективні на етапі стимуляції появи грануляційної тканини. Вона є складною, багатокомпонентною структурою, яка складається із напівпроникного шару (поліуретанова губка), що покрита гідрофільним колоїдним гелем (карбоксиметилцелюлоза, пектин, желатин) який розподілений в поперечно зшитому матриксі або гідрофобній клейовій масі. Дане ранове покриття забезпечує абсорбцію ранового ексудату, після чого відбувається його перехід в желеподібну форму, що дає можливість герметично закрити всю ранову поверхню та попередити її інфікування ззовні.

В процесі зовнішнього лікування ТВ, рідше застосовуються губчасті пов'язки. Вони складаються із гідрофільної полімерної піни (поліуретан), що покрита напівпроникним силіконом чи поліестром. Дана пов'язка застосовується для створення надійного зовнішнього бар'єру для вологи та ранового ексудату, попередження контамінації рани, має гарні пластичні властивості. Дає можливість підтримувати необхідний баланс вологи та забезпечує поглинання надлишкового ексудату.

Універсальна та ефективна суперабсорбуюча пов'язка, основною діючою речовиною якої є розчином Рінгера, має вигляд багат шарової подушки, в якій міститься гранульований поліакрилатний супер поглинач, що має високий ступінь адгезії до білків, що знаходяться у рановому ексудаті. Дана пов'язка може бути встановлена у рану на термін 24-72 година під час чого гіперосмолярний електролітний розчин безперервно виділяється у рану, прискорює регідратацію та у зворотному напрямку вбирає на себе рановий ексудат та продукти аутолізу під-час чого відбувається своєрідний рановий діаліз. Таким чином у рані постійно відбувається процес відторгнення некротичних тканин, незворотна елімінація мікроорганізмів, тканинного детриту та токсинів. Дану пов'язку можна застосовувати як для мало продукуючих так і сильноексудуючих ран та має бути обов'язково зафіксована поліуретановою плівкою.

Більшість із вище перерахованих ранових покриттів герметично закриваються поліуретановими плівками, що має вигляд тонкого, прозорого листа полімеру (частіше поліуретан), що з однієї сторони покритий липким акрилом. Дана плівка забезпечує утримання вологи у рані, створює власний мікроклімат, попереджає бактеріальній контамінації із зовні, надійно закриває рану та фіксує ранові покриття. Дана пов'язка потребує певного досвіду її фіксації, особливо на не рівних поверхнях.

На етапі грануляції та епітелізації незамінним елементом ефективного лікування є використання атравматичних сітчастих пов'язок. Дані пов'язки створені на основі гідрофобного сітчастого поліефірного матеріалу, що просочений різними маслами та мазями: парафіни, нейтральні жири, тригліцериди жирних кислот, ланолін, різні антисептики та навіть паруанський бальзам. Такі пов'язки значно полегшують роботу із рановим ложем на етапі грануляції, неоваскуляризації оскільки вони не прилипають до поверхні рани та попереджають вrostання грануляційної тканини, не перешкоджають вільному відтоку ранового ексудату і в той же час забезпечують надійний захист поверхні рани від травмування, висихання та вторинного інфікування.

Ну і звісно в роботі із ранами неможливо обійтися без вторинного ранового покриття, що вбирає в себе рановий ексудат, забезпечує адекватний обмін вологи та повітря між рановою поверхнею, та не прилипає до неї. Найбільш поширеним вторинним покриттям є марля, проте далеко не найкращим. На даний момент на ринку у вільному доступі є велика кількість вторинних ранових покриттів, що складаються із декількох шарів. Зовнішній шар представлений поліпропіленовою оболонкою та атравматичним двошаровим нетканим матеріалом, що захищає від потрапляння води та екзогенного інфікування. Внутрішній шар, що відіграє сорбційну функцію, представлений м'якою розпушеною целюлозою та матеріалом, який забезпечує розподілення ранового ексудату.

Для правильної підготовки ранового ложа, розуміння перебігу ранового процесу та вірного практичного застосування вище перерахованих методів місцевого лікування був розроблений TIME (tissue, infection, moisture, edge) концепт як дієвий практичний інструмент в руках лікаря хірурга. Важливим також є момент оцінки

загального стану пацієнта та важкості супутніх захворювань; ефективно догляд за трофічною виразкою на етапі підготовки ранового ложа сприяє лікуванню пацієнта у цілому, позитивно впливаючи як на фізичний, психоемоційний, соціальний та соматичний його стан. TIME концепт дає можливість провести ефективно лікування ТВ шляхом: оцінки тканин у рані та корекції їх стану; наявності запалення та інфекції і боротьби з ними; контролю дисбалансу вологи у рані; оцінки крайової епітелізації рани.

В усьому світі концепція підготовки ранового ложа є основою, яка забезпечує структурований підхід до лікування ран. Підготовка ранового ложа – це система обробки рани з метою прискорення ендogenous загоєння або створення умов для підвищення ефективності впливу інших терапевтичних заходів[158, 159]. Концепція TIME зосереджує увагу лікаря на оптимізацію та контроль процесів очищення та загоєння рани, щоб сприяти її фізіологічному ендogenous загоєнню, особливу увагу потрібно звертати на рани які не мають тенденцій до нормального загоєння.

Загоєння рани, це складний фізіологічний каскад процесів, що взаємопов'язані між собою та один від одного залежать. Гострі рани як правило перебігають за чітко встановленими механізмами, що характеризуються процесами: коагуляції; запалення; проліферації та відновлення клітинного матриксу; епітелізації та ремоделювання рубцевої тканини. При подальших дослідженнях ранових процесів було встановлено, що загоєння хронічної рани відбувається за іншим сценарієм, тому підходи до лікування гострих ран є абсолютно не ефективними при роботі із хронічними ТВ, оскільки вони «застряють» на етапі запалення та проліферації, що затримує їх загоєння[160]. А наслідок чого епідерміс не здатен до крайової епітелізації та порушується процес міграції клітин у рановому ложі[158]. В наслідок клітинної дисфункції та порушення регуляції у хронічній рані спостерігається значне зростання синтезу матриксних клітин[159]. В хронічній ТВ відмічається наявність фібриногену та фібрину у значній кількості, вважається, що вони та інші макромолекули поглинають фактори росту та інші білки, що сприяють загоєнню рани[159]. Ще однією ключовою відмінністю хронічної ТВ від гострої є біохімічний склад ранової рідини. У хронічній ТВ ранова рідина уповільнює та може блокувати проліферацію

клітин, що є необхідними у процесі загоєння рани[158]. Дотримання положень концепції TIME при підготовці ранового ложа, дає можливість лікарю систематично зосередитися та звернути увагу на ключові ланки перебігу її загоєння, що дозволяє зрозуміти причину хронізації ранового процесу, внести корективи у план лікування, що в кінцевому результаті допомагає отримати стабільну рану із «ніжною» грануляційною тканиною та гарно васкуляризоване ранове ложе.

Концепція TIME була розроблена у 2002 році групою науковців, як практична рекомендація по веденню пацієнтів із ранами[158]. Якщо не відбувається загоєння рани за класичним її сценарієм, це свідчить про наявність складної комбінації місцевих факторів та стану організму в цілому, які до цього призвели, що потребує оперативної оцінки та запровадження шляхів, щодо їх вирішення. Для забезпечення концепту TIME у 2004 році була розроблена система підготовки ранового ложа, що зосереджена на усуненні негативних факторів, що впливають на загоєння ТВ[161].

Принципи підготовки ранового ложа згідно концепції TIME викладені у таблиці 1.6.

Клінічне спостереження	Патофізіологічні основи	Клінічні рекомендації догляду за ТВ	Ефект від проведеного місцевого лікування ТВ	Клінічні результати
Tissue (не життєздатна або відсутня)	Пошкоджені й матрикс та залишки некротичних клітин перешкоджають загоєнню	Дебридмент ранового ложа: - аутолітичний, хірургічний, ензиматичний, механічний чи біологічний. - біологічні агенти	Відновлення життєдіяльності ранового ложа та функціональних протеїнів позаклітинного матриксу	Ранове ложе життєздатне

<p>Infection or Inflammation (інфекція/запалення)</p>	<p>Висока кількість бактерій або тривале запалення призводить до: ↑ запальних цитокінів ↑ активності протеаз ↓ активності факторів росту</p>	<p>Видалити джерело інфекції (місцеве/системне): - протимікробні засоби - протизапальні інгібітори протеаз</p>	<p>Низька кількість бактерій або контрольоване запалення: ↓ запальних цитокінів ↓ протеазної активності ↑ активності факторів росту</p>	<p>Баланс бактеріального навантаження і зменшення запалення</p>
<p>Moisture imbalance (дисбаланс вологи)</p>	<p>Висихання рани уповільнює міграцію епітеліальних клітин Надлишкова рідина викликає мацерацію країв рани</p>	<p>Використання пов'язок, що контролюють баланс вологи Компресія, VAC терапія чи інші методи видалення рідини</p>	<p>Відновлення міграції епітеліальних клітин, ліквідовано сухість рани набряк, контроль надлишку рідини, ліквідовано мацерацію</p>	<p>Баланс вологи</p>
<p>Edge of wound (край рани) не</p>	<p>Кератиноцити, що не мігрують.</p>	<p>Переглянути причину ТВ або</p>	<p>Кератиноцити, що мігрують.</p>	<p>Край рани, що наростає</p>

просувається або підритий	Клітини рани, що не реагують. Аномалії позаклітинно го матриксу. Аномальна активність протеаз.	переглянути терапію: - санація рани; - аутодермопла стика; - біологічні агенти; - додаткова терапія	Чутливі клітини рани. Відновлення відповідного протеазного профілю.	(епітелізаці я рани)
------------------------------	--	---	---	-------------------------

Таблиця 1.6. Принципи підготовки ранового ложа згідно концепції TIME

Оцінка тканин ранового ложа за допомогою специфічних характеристик дуже важливий елемент для забезпечення безперервного загоєння рани. Якщо тканини нежиттєздатна або відсутня, це є джерелом інфекції, пролонгує процес запалення, механічно заважає зменшенню площі рани, епітелізації та різко сповільнює процес загоєння. Некроз та струп має структуру подібну до людської дерми, чорного або темно-сірого кольору в якій локально присутні ділянки деградованої або пошкодженої тканин. Для підтримання процесу міграції епідермальних клітин у рані, необхідний добре побудований позаклітинний матрикс. Отже, раннє та як найшвидше видалення некротичної тканини з рани є важливим компонентом лікування.

Струп – суха не життєздатна тканина на всю її товщу, що утворилася з грануляційної тканини після загибелі фібробластів та ендотеліальних клітин, в наслідок тривалої місцевої ішемії та може містити у собі запальні клітини які підвищують ризик хронічного запалення рани та затримують утворення позаклітинного матриксу. Некротична тканини стає своєрідним фізичним бар'єром для міграції клітин епідермісу, а гідратація на поверхні рани різко знижується.

Також на поверхні рани може бути м'яка некротизована тканин у вигляді фіксованої волокнистої структури, що складається з білків, фібрину та фібриногену. Даний вид некрозу має кремово-жовтий колір, зневоднений, фіксований до ранового ложа але при підвищеній волості рани може бути пухким та тягучим. Якщо ранове ложе покрите некротичною тканиною, оцінити глибину рани та справжній її розмір є

неможливим. Звісно при наявності некротичних тканин у рані необхідно провести їх видалення але лише після оцінки стану артеріального та венозного русла, особливо якщо дефект знаходиться на поверхні гомілки. Якщо при огляді діагностовано різке порушення артеріального кровотоку, некретомія є недоцільною, необхідно вирішувати питання відновлення кровопостачання.

Дебридмент – процес видалення некротичних тканин та сторонніх тіл із рани. При вираженій ХВН процес аутолітичного дебридменту часто є не ефективним, у таких випадках є необхідність у частій зміні ранових покриттів та ліквідації основної етіологічної причини розвитку ТВ. За відсутності даних заходів процес загоєння може зупинитися, що призведе до подальшого некрозу в зоні ТВ.

Найшвидший метод дебридменту це хірургічний. Він дозволяє одномоментно перетворити хронічну рану, що не загоюється, у гостру рану в середовищі хронічного запального процесу. Даний тип дебридменту проводиться у ранах із значною кількістю девіталізованих тканин та високим ризиком інфікування. На перший погляд даний тип видалення некротичних тканин є найбільш простим, проте він потребує гарного знання анатомії, досвіду ідентифікації некротичних та життєздатних тканин, наявність ресурсів для ліквідації кровотечі за умов її виникнення.

Аутолітичний дебридмент – високоселективний процес в якому головну роль відіграють макрофаги та ендogenousні протеолітичні ферменти, що розріджують та відокремлюють некротичні тканини та струп від здорових тканин[158]. Даний тип дебридменту підсилюється шляхом застосування оклюзійних та напівоклюзійних ранових покриттів а також пов'язок, що створюють вологе середовище. Це призводить до посилення активності фагоцитів, а вологе середовище що утворюється на поверхні рани сприяє утворенню грануляційної тканин. Даний тип дебридменту є найбільш щадним, фізіологічним та комфортним для пацієнта.

Достатньо розповсюдженим є ферментативний дебридмент, даний тип очистки ранового ложа застосовується при наявності твердого струпу та неможливості проведення хірургічної санації. Клінічно це має наступний вигляд: проводиться аплікація екзогенних ферментів на ранове ложе де відбувається їх змішування та

потенціювання із ендogenous ферментами, що утворюються в рані в наслідок чого відбувається лізис девіталізованих тканин.

По більшій мірі архаїчний та найменш соціально прийнятний метод видалення девіталізованих тканин – біологічний дебридмент. Суть методу полягає у санації рани від некротичних тканин за допомогою личинок, що виділяють потужні ферменти, які руйнують некротичні тканини не пошкоджуючи грануляції.

Механічний дебридмент у вигляді застосування зрошення, накладання вологих та сухих пов'язок, застосовує рідко в силу того, що це призводить до посилення болю та пошкодження утвореної грануляційної тканини.

Якщо підготовка рани була проведена ефективно за пунктом «Т» концепції TIME, рана може прогресувати через інші фази загоєння рани.

Наступним компонентом TIME концепції є I–infection/inflammation інфекція/запалення. При наявності інфекції у рани уповільнюється її загоєння, виникає біль та дискомфорт. Усі хронічні ТВ містять різну кількість бактерій та являються забрудненими, колонізованими, критично колонізованими або інфікованими. Дана інфекція може бути обмежена поверхневими шарами ранового ложа або розповсюджуватися навколо рани, у глибину та по краях рани. Значно зростає ризик інфікування хронічної ТВ при наявності таких місцевих факторів як: велика площа та глибина рани, високий ступінь хронізації, анатомічна зона розташування, наявність некротичної тканини, високий ступінь забруднення, зниження тканинної перфузії. Також вагомими системними факторами, що підвищують ризик інфікування хронічної ТВ можна вважати судинні захворювання, набряк, дефіцит харчування, діабетична стопа/ревматоїдний артрит, куріння/алкоголь, попередньо виконані операції чи променева терапія, вживання гормональних препаратів чи імуносупресорів. Можливість інфікування часто залежить від бактеріального навантаження, проте велике значення має наявність системних факторів, що значно підвищують цей ризик.

В інфікованій рані знаходяться мікроорганізми, що активно діляться, оскільки у такій рані наявна велика кількість поживних речовин для них, в наслідок чого активується запальна відповідь організму та виникає ще більше пошкодження. На

відміну від «гострої» рани, де інфекція одразу запускає процеси швидкої запальної відповіді, яка відбувається за рахунок зв'язування комплементу та вродженою імунною відповіддю із вивільненням цитокінів та факторів росту. В наслідок процесу запалення виникає вазодилатація та значне посилення кровотоку в зоні запалення. Що стимулює процес очищення рани фагоцитуючими клітинами, комплементами та антитілами, призводить до видалення сторонніх тіл, мікроорганізмів, бактеріальних токсинів та ферментів. Проте у хронічній рані постійна присутність вірулентних мікроорганізмів призводить до тривалої запальної реакції, що призводить до постійної продукції медіаторів запалення, міграції нейтрофілів, які вивільняють цитолітичні ферменти та безкисневі радикали. В наслідок чого виникає локальний тромбоз на клітинному рівні та вивільнення вазоактивних метаболітів, що додатково посилює гіпоксію та сприяє подальшій проліферації бактерій і руйнуванню тканин[162]. Наявність бактерій у хронічній рані не завжди свідчить про інфікування, вони постійно присутні у такого типу рані, низький рівень певних бактерій може полегшити процес загоєння адже вони здатні виробляти гіалуронідазу, яка сприяє очищенню рани та стимулює нейтрофіли вивільняти протеази.

Гостру виразку ми також можемо ідентифікувати за класичними клінічними ознаками: біль, почервоніння, набряк, гнійні виділення, підвищення локальної температури. При хронічній ТВ до вище перерахованих ознак ще додаються: збільшення кількості ексудату з рани, зниження темпів загоєння, грануляційна тканина яскраво-червоного кольору, наявність пухкої гіпергрануляційної тканини, поява нових ділянок лізису в межах рани, руйнування країв рани, неприємний запах з рани. Також важливим є оцінка глибини враження та інфікування, яка проводиться за визначеними критеріями. При наявності поверхневої інфекції у рана довгий час не загоюється в ній наявна пухка, яскравого кольору грануляційна тканина, збільшення кількості ексудату, поява нових ділянок некрозу в рановому ложі, неприємний запах. Якщо ж присутнє глибоке інфікування рани пацієнт відмічає зміну характеру болю на більш інтенсивний, збільшення розмірів ТВ, температура місцево значно підвищується, почервоніння навколо рани стає більше 1-2 см, дном виразки може бути кістка. Важливим є вчасне розпізнавання розповсюдження інфекції у глибину

тканин, оскільки лише в цьому випадку є доцільним застосування антибіотикотерапії, за умови, що місцеве лікування виявилось не ефективним. При наявності поверхневої інфекції у ТВ системне лікування антибактеріальними засобами не показано адже це в більшій мірі може призвести до антибіотикорезистентності без досягнення бажаного ефекту. Місцеве лікування із застосуванням препаратів на основі йоду та срібла має виражену бактерицидну дію навіть проти мультирезистентних мікроорганізмів в тому числі і проти метицилінрезистентного золотистого стафілококу[162–164]. При неможливості контролювати глибини інфекції та проводити активний дебридмент рани доступними методами, показане застосування системної антибіотико терапії. Також підвищення температури тіла, розповсюдження запалення більш ніж на 1см за межі рани також потребує застосування системної антибіотико терапії[158].

Ефективне лікування інфекції у зоні ТВ перш за все має бути націлене на підвищення опірних можливостей організму самого пацієнта шляхом нормалізації раціону харчування, виключення шкідливих звичок та компенсації супутніх захворювань.

Загоєння рани можливе лише при умові досягнення балансу вологи у ній. Окрім бактеріального компоненту утворення ексудату в рані відбувається в рамках фізіологічного процесу на пошкодження тканин а кількість ексудату залежить від градієнта тиску всередині тканини. Якщо процеси загоєння в рані протікають без особливостей, організм саморегулює баланс вологи, процес аутолізу в рані на фоні чого відбувається її загоєння. Якщо ж рана «застряне» на стадії запалення, кількість ексудату в рані зростає адже кровоносні судини на цій стадію розширені.

Ексудат в рані буває різного типу: серозний, фібринозний, гнійний, геморагічно-гнійний, геморагічний. Серозний ексудат має прозорий колір та консистенцію води, в ньому також можуть бути присутні бактерії. Фібринозний ексудат мутний, містить в собі нитки фібрину та велику кількість білку. Гнійний ексудат на вигляд «молочного», білого кольору, містить велику кількість бактерій та запальних клітин. Геморагічно-гнійний ексудат має всі перераховані характеристики гнійного ексудату але у зв'язку із пошкодженням капілярів в шарах дерми містить

домішки крові. Геморагічний ексудат в більшій мірі містить велику кількість еритроцитів та прозорого запального ексудату.

Знову ж таки, із між клінічними відмінностями у рані так і між ексудатом у гострій та хронічній рані є велика кількість відмінностей. Гостра запальна рідина стимулює перебіг рани від гнійно-некротичної до епіталізації адже містить велику кількість лейкоцитів та поживних речовин, що стимулює фібробласти та синтез ендотеліальних клітин. У хронічній ТВ, хронічна ранова рідина сповільнює або навіть блокує проліферацію ендотеліальних клітин, фібробластів та кератиноцитів у зв'язку із тим, що в ній міститься велика кількість протеаз, що негативно впливають на загоєння ран[158]. На високих рівнях протеолітичних ферментів у рані знижується активність факторів росту, що сприяє поганому розвитку позаклітинного матриксу рани. В наслідок чого знижується рухова активність епідермальних клітин та швидкість епітелізації рани.

На тип та кількість ексудату а рані впливає загальний стан пацієнта, тип рани та вибір ранового покриття. Волога в рані діє як транспортне середовище для факторів росту та значно посилює природній аутоліз. Якщо ложе рани стає занадто сухим, колагеновий матрикс та край рани висихає, це сприяє некрозу та утворенню струпу в рані, який перешкоджає загоєнню та її скороченню[161]. Якщо ж рана виділяє велику кількість ексудату, ложе рани просочується запальною рідиною, вона також перетікає на шкіру навколо рани, що призводить до мацерації та екскоріації, підвищеного ризику інфікування. Від правильної оцінки типу, в'язкості та кількості ексудату залежить подальша тактика лікування, вибір типу ранового покриття. Для видалення ексудату із рани доступна велика кількість ранових покриттів, які ми вже розглянули вище, включаючи гідролоїдні, пінні, альгінатні, гідроволоконні, гіперабсорбуючі та інші. Вони здатні забирати велику кількість ексудату із рани та в той же час підтримувати баланс вологи на її поверхні.

В цьому напрямку гарні результати на практиці показало застосування NPWT, що завдяки створенню у рані тиску нижче атмосферного швидко ліквідує надлишковий ексудат із її поверхні. Застосування компресійного трикотажу також

має виражений позитивний ефект у ліквідації надлишкового об'єму ранового ексудату із рани у пацієнтів із ХВН та лімфедемою.

Якщо рана не прогресує, краї рани не епітелізують, рана не зменшується у розмірах необхідно знову переглянути підхід до лікування даної трофічної виразки починаючи з Т, І та М, щоб переконатися що все було зроблено вірно. Епітелізація є останнім етапом загоєння рани, вона характеризується активним поділом, міграцією та дозріванням клітин епідермісу від одного краю рани через її ранове ложе до іншого краю рани. Багато факторів мають відповідати фізіологічним нормам, щоб процес епітелізації відбувся. Ранове ложе має бути виповнене грануляційною тканиною, що забезпечує проліферуючим епідермальним клітинам процес міграції. Це також забезпечує достатню кількість кисню та поживних речовин для підтримки регенерації епідермісу. Для процесу крайової епітелізації, на краю рани має знаходитися багате джерело життєздатних епідермальних клітин, які здатні до повторного поділу. Якщо відбувається старіння клітин, процес епітелізації припиняється. Рани із великою кількістю фібробластів, тканини якої не можуть продовжувати ділитися через старіння, пошкоджену ДНК або тривалий період відсутності епітелізації не здатні загоїтися[165]. Також, наявність некротичних тканин та бактерій у рані перешкоджають росту клітин епідермісу та впливають на швидкість загоєння рани.

При наявності гіперкератозу, інфекції у рані, гіпоксії, висиханні рани, травмування рани перев'язочним матеріалом просування росту епідермального краю є неможливим. Для підтримки процесу епітелізації, необхідним є достатнє забезпечення зони трофічної виразки киснем. Якщо тканини у зоні ТВ знаходяться під впливом гіпоксії, це знижує здатність лейкоцитів знищувати бактерії, зменшується об'єм продукції колагену у рані та відповідно знижується швидкість епітелізації. Також доставка кисню та інших поживних речовин у зону ТВ, виведення продуктів метаболізму із клітин залежить від стану макро- і мікроциркуляторного русла, особливо в нижній кінцівці.

Найбільш критичний вплив бактерії на рану мають у фазі епітелізації, оскільки їх поява на цьому етапі призводить до деградації позаклітинного матриксу в наслідок чого міграція клітин епідермісу переривається. Даний фактор є основним, що

призводить до хронізації рани та їх тривалого не загоєння. Застосування «звичайного» марлевого перев'язувального матеріалу при догляді за ТВ спричиняє травматизацію та запалення ранового ложа, що уповільнює його загоєння. Тому важливим компонентом успішного лікування ТВ є використання ранових покриттів, що не прилипають до рани, не призводять до її пересихання та не залишають волокон у рановому ложі.

Якщо навколо ТВ відмічається надмірний гіперкератоз, потовщення епідермісу та його ороговіння епітелізація ранового ложа, також відбуватися не буде. При порушенні процесу апоптозу, що сильно впливає на фібробласти та кератиноцити, міграція краю рани унеможлиблюється. Також після хімічного пошкодження епітеліальних клітин різними медичними засобами, на фоні їх токсичного впливу, клітини перестають ділитися та гинуть. Руйнування краю рани або навпаки утворення заокругленого епітелізованого краю також значно знижує або унеможлиблює епітелізацію ранового ложа та може свідчити про колонізацію бактеріями або її інфікування.

Найбільш об'єктивним методом оцінки стану рани та темпів її епітелізації є фотофіксація із визначенням площі ТВ та оцінкою глибини враження. За допомогою даних методів можна чітко проаналізувати, загоюється ТВ чи наявна негативна динаміка. Якщо ранове ложе не буде добре підготовлене то край рани не буде епітелізувати. Якщо не буде дотримано елементів концепції T, I та M то очікування епітелізації країв та самого ранового ложа буде марним, навіть за умови застосування передових малоінвазивних технологій та ранових покриттів.

За останні роки розуміння перебігу ранового процесу, основних молекулярних та клітинних змін, що перешкоджають загоєнню ранового ложа значно просунулося вперед та вже не обмежується простою оцінкою стану рани. Ключовим є системний підхід до лікування ТВ, що включає ефективне усунення бар'єрів для природного очищення та її загоєння на фоні застосування сучасних методів підготовки ранового ложа.

1.3.6. Особливості застосування аутодермопластики при лікуванні трофічних виразок венозної етіології.

Одним з головних завдань при лікуванні хворих на ХЗВНК у стадії трофічних порушень є закриття виразкового дефекту. Загально відомим методом досягнення даної мети є дермопластика. Ми розділяємо думку тих дослідників, які вважають, що аутодермопластика у хворих з ХЗВНК у стадії трофічних порушень немає самостійного значення і без корекції флебогіпертензії приречена на невдачу.

Ми розглядаємо її як один з етапів лікування хворих на ХЗВНУ у стадії трофічних порушень С6. Вона цінна, перш за все, тим, що дозволяє закрити виразковий дефект, а отже ліквідувати вхідні ворота для інфекції. Припинення життєдіяльності патологічної мікрофлори веде до зворотного розвитку проявів ендотоксикозу і припинення їх деструктивного впливу на гомеостаз. На наш погляд, це подовжує період ремісії, створює умови для виконання хірургічної корекції венозного кровотоку, покращує якість життя. Є дані, які свідчать про те, що при застосуванні аутодермопластики без корекції венозного кровотоку рецидиви зустрічаються в 17-20% випадків, що дозволяє розглядати аутодермопластику досить ефективним, а головне економічним методом лікування трофічних виразок у пацієнтів із ХЗВНК С6[154].

Аутодермопластика проводилася після досягнення вираженого позитивного клінічного ефекту від консервативної терапії, а саме:

- очищення поверхні виразки від нежиттєздатних тканин;
- припинення або значне зменшення ексудації в рані;
- появи крайової епітелізації по всьому периметру виразки;
- появи значної грануляційної тканини;
- зменшення набряку;
- стихання проявів ліподерматосклерозу;
- нормалізації загального стану.

Безпосередньо для виконання аутодермопластики використовували метод «поштових марок». Відомо, що тканини на дні венозних трофічних виразок містять збережені придатки шкіри (потові і сальні залози, волосяні фолікули), при створенні

відповідних умов, закриття дефекту шкіри відбувається за рахунок крайової та острівкової епітелізації [26].

Для отримання кращих результатів дотримувались певних прийомів:

- донорська ділянка шкіри на стегні відповідала стороні ураження гомілки;
- обробку донорської ділянки шкіри проводилася етиловим спиртом;
- заготовку трансплантантів проводили під місцевою анестезією;
- дотримувались збереження орієнтації дистального та проксимального

відділу трансплантантів при укладці на раневу поверхню.

Доведено, що в патогенезі трофічних порушень при ХЗВНК основну роль відіграє горизонтальний рефлюкс через неспроможні перфорантні вени. Наявність відкритої інфікованої трофічної виразки в пацієнтів із хронічною венозною недостатністю значно обмежує можливості одномоментної радикальної хірургічної корекції, через значні порушення регіонарного кровообігу, в зв'язку з чим, виникає високий ризик гнійно–септичних післяопераційних ускладнень [166]. Певні проблеми виникають і з пацієнтами, соматичний стан яких чи їх категорична відмова від операції не дозволяють виконати хірургічне втручання. Аутодермопластика є ефективним, економічним та технічно простим методом лікування трофічних виразок. Застосування аутодермопластики, в якості етапу комплексного лікування хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок у стадії трофічних порушень подовжує період ремісії, створює умови для виконання хірургічної корекції венозного рефлюксу та покращує якість життя хворих.

Використовують велику кількість перев'язувальних матеріалів, ліків з різними характеристиками, різні хірургічні методи лікування та доступні медичні пристрої, але жоден із згаданих методів не є самодостатнім. Для загоєння венозних виразок трансплантат повинен заповнювати ложе виразкового дефекту. Необхідні фрагменти шкіри зазвичай беруть з інших ділянок тіла пацієнта. У подальшому шкірний лоскут з'єднують з краями так, щоб останній заповнював всю площу виразкового дефекту [167]. Технологія shave – терапії, в основному включає в себе пошарову тангенціальну та лише поверхневу некректомію, у поєднанні з одночасною дермопластиком, при трофічних виразках, у пацієнтів з хронічною варикозною

недостатністю. Оперативне втручання, проводиться за допомогою електродерматому. Внаслідок даної процедури можливі деякі ускладнення, в тому числі утворення гематом. Як правило, трофічна виразка відрізняється значною ексудацією з поверхневих виразкових дефектів. Наявність гематом та значна ексудація, погіршують перебіг загоєння аутодермотрансплантату. Після виконання shave – терапії, одночасно застосовують систему лікування ран негативним тиском NPWT[8]. NPWT використовується для підготовки ранового ложа, перед аутодермопластиком. Це забезпечує достатню стабілізацію трансплантату та допомагає запобігти інфікуванню та відторгненню трансплантату[168]. Попередній дебридмент виразкового дефекту, сприяє зменшенню кількості ексудату, що мінімізує ризик утворення гематом та запобігає контамінації та відшарування пересаженого лоскуту[169]. Підвищена грануляція покращує реваскуляризацію трансплантата до ложа рани[170].

Також ефективною є одночасне застосування аутодермотрансплантату із NPWT. Ранове ложе покривають перфорованим шкірним лоскутом, після чого підключають систему для лікування ран негативним тиском, у «постійному» режимі з тиском – 55 мм рт. протягом 3 днів. Дана методика дозволяла скоротити термін перебування пацієнтів у стаціонарі до моменту оперативного лікування, протягом якого проводився обов'язковий огляд хворого, ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок, передопераційна підготовка, консультації інших фахівців при необхідності. При застосуванні NPWT, пацієнт досить швидко активізується, та за умови адекватного догляду за пов'язками та апарату, пацієнт виписується на амбулаторне лікування[171]. Тривалість перебування в стаціонарі після оперативного втручання становить від 1 до 4 діб, загальне перебування в стаціонарі – від 1 до 6 діб постільного режиму. NPWT не має негативного впливу на трансплантований лоскут та запобігає міграції. Важливим фактором, є покращення якості життя пацієнтів, та швидше повернення до соціальної активності. В кожному індивідуальному випадку, може виникнути необхідність корекції тактики лікування, в залежності від конкретного етіологічного фактору виразки, на що завжди потрібно акцентувати уваги лікаря.

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика пацієнтів з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок ускладненої трофічною виразкою.

Дослідження проведено на кафедрі хірургії та судинної хірургії, завідувач кафедри, доктор медичних наук, професор Саволук Сергій Іванович, Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, ректор, доктор медичних наук, професор, академік НАМН України Камінський В'ячеслав Володимирович, на базі комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №8», директор, доктор медичних наук, професор, член кореспондент НАМН України Хоменко Ігор Петрович та на інших клінічних базах кафедри.

Забір біологічного та гістологічного матеріалу був обговорений із пацієнтами та зафіксований у добровільній інформованій згоді на участь в дослідженні. Програма та дизайн дослідження отримали позитивний висновок комісії з питань етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (протокол № 4 від 03.02.2020 р.). Дослідження проводилося за умов пандемії COVID-19 викликаной вірусом SARS-CoV-2 та іншими штамами, що тривала з грудня 2019 року по 01.07.2023р. та за умов повномасштабної агресії Російської федерації на території України із 24.02.2022р. Пацієнти у яких на етапі передопераційної підготовки визначався позитивний тест на COVID-19 були виключені із дослідження та могли прийняти участь у дослідженні лише через 6 місяців після відсутності проявів захворювання. Також критеріями не включення пацієнтів у дослідження було – пацієнти з супутніми захворюваннями в стадії декомпенсації, важка серцева недостатність, інвалідизуючі артрози та артрити; відмова хворого від участі в дослідженні; пацієнти із дисциркуляторною енцефалопатією 3 ст., психічними розладами, аутоімунними захворюваннями, що передбачає систематичний прийом гормональних препаратів, із онкологічними захворюваннями на фоні проведення хіміопроменевої терапії; пацієнти яким вже було виконано оперативне втручання чи склерооблітерацію з приводу варикозної хвороби; гострий тромбоз підшкірних вен, тромбоз або поширена посттромботична оклюзія глибоких вен, вагітність та жінки на

грудному вигодовуванні, печінкова недостатність, важкі коагулопатії різного генезу, облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок, важка медикаментозна алергія, ортопедичні або неврологічні обмеження активної ходи. Критерії виключення пацієнтів із дослідження: не можливість самостійно одягнути компресійний трикотаж, пацієнти, які не дотримувалися призначеного лікування, рекомендацій поведінки і (або) пацієнти, які не з'явилися на повторний призначений огляд, дані в опитувальниках VCSS та CIVIQ-20 були заповнені менше ніж на 80%.

У дослідженні взяли участь пацієнти із ХЗВНК С6 за СЕАР віком від 38-82 роки.

За період проведення дослідження з 2017 по 2023р. було проведено обстеження та лікування 75 пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічного класу за Міжнародною класифікацією СЕАР. Середній вік у основній групі склав 61,6 ($t=1.27$, $p \geq 0,05$) та 64,6 ($t=1.27$, $p \geq 0,05$) у групі порівняння.

В залежності від тактики передопераційної підготовки та лікування всі пацієнти були розподілені на дві групи: основну та порівняння. Розподіл кількості чоловіків та жінок представлено в таблиці 2.1.

Розподіл за статтю по групах			
	Чоловіки	Жінки	Всього
Група I - Основна група	16	18	34
Група II - Група порівняння	14	27	41
Кількість	30	45	75
$\chi^2 = 0,80927$, $df = 1$, $p = 0,3683$ (prop 1 – 0,3414634, prop 2 – 0,4705882)			

Таблиця 2.1. Розподіл чоловіків та жінок за статтю в основній групі та групі порівняння.

До основної групи увійшло 34 пацієнтів, з них чоловіків 16 (47,1%) та жінок 18 (52,9%). В основній групі проводилася передопераційна підготовка із проведенням механічного та ферментативного дебрідменту, застосуванням сучасних суперабсорбуючих гідроактивних ранових покриттів та постановки апарату

негативного тиску із послідуєчим введенням PRP та виконанням етіопатогенетично обґрунтованого малоінвазивного оперативного втручання. Та група порівняння, до якої увійшов 41 пацієнт, з них чоловіків 14 (34,2%) та жінок 27 (65,8%). яким проводилося стандартне оперативне втручання із кросектомією та стріпінгом, мініфлебектомією чи склерооблітерацією у комбінації із місцевим лікуванням мазями левоміколь, інфлоракс, діоксизоль та використанням марлевих пов'язок із розчином повідон йод.

Причому питома вага розподілу пацієнтів за статтю в обох групах не мала статистично достовірної різниці та представлена у таблиці 2.2.

Розподіл за статтю по групах			
	Чоловіки	Жінки	Всього
Група I - Основна група	0,47	0,53	1
Група II - Група порівняння	0,34	0,66	1
Кількість	0,41	0,6	1
$\chi^2 = 0,80927, df = 1, p = 0,3683$ (prop 1 – 0,6585366, prop 2 – 0,6764706)			

Таблиця 2.2. Розподіл пацієнтів в обох група за статтю і оцінкою питомої ваги розподілу.

Тривалість наявності ХЗВНК у пацієнтів основної групи склало 11,88 ($t = 0,94518, df = 70,693, p = 0,3478$) років та 12,97 ($t = 0,94518, df = 70,693, p = 0,3478$) років у групі порівняння. Статистично достовірної різниці в обох групах по тривалості наявності ВХ не виявлено. Також було оцінено тривалість наявності трофічної виразки у основній групі та групі порівняння, що становило 19,2 ($t = -1,5791, df = 69,665, p = 0,1188$) та 17,3 ($t = -1,5791, df = 69,665, p\text{-value} = 0,1188$) місяців відповідно.

Проведено оцінку епізодів наявності рецидиву трофічної виразки та визначено кількість пацієнтів в яких виразка з'явилася вперше (таблиця 2.3). Даний показник є важливим у розумінні загальної картини важкості перебігу ХЗВНК С6 та є прогностичним критерієм, що значно ускладнює процес загоєння. В обох групах не

було виявлено достовірної різниці між цими показниками, групи є репрезентативними.

Виразка з'явилася в перше/рецидивна			
	Вперше	Рецидивна	Всього
Група I - Основна група	23	11	34
Група II - Група порівняння	27	14	41
Кількість	50	25	75
$\chi^2 = 4,2973e-31, df = 1, p = 1$ (prop 1 – 0,6585366, prop 2 – 0,6764706)			

Таблиця 2.3. Кількість випадків виразок, що «з'явилися вперше» та «рецидивних виразок» в обох групах.

Було встановлено, що трофічна виразка зустрічається з однаковою частотою на правій 37 та лівій 36 н/к та у 2 пацієнтів трофічні виразки вражали обидві н/к, питома вага даного показника по групах співпадає (таблиця 2.4). Виразки на обох нижніх кінцівках відмічалися лише у двох пацієнтів основної групи, проте їх не велика кількість не впливає на загальну статистичну картину.

Трофічна виразка на кінцівці				
	Права	Ліва	Обидві	Всього
Група I - Основна група	14	18	2	34
Група II - Група порівняння	23	18	0	41
Кількість	37	36	2	75
$\chi^2 = 3,5669, df = 2, p = 0,1681$ (prop 1 – 0,6216216, prop 2 – 0,5000000, prop 3 – 0.0000000)				

Таблиця 2.4. Кількість випадків виразок на правій та лівій н/к

При проведенні порівняння груп між собою також до уваги брали кількість трофічних виразок. В переважній більшості у пацієнтів зустрічалася одна трофічна

виразка (29 основна та 32 група порівняння), детально структура розподілу по кількості трофічних виразок зображена у таблиці 2.5. Значних, статистично значимих, відмінностей по пропорції розподілу даних пацієнтів не було виявлено.

Кількість виразок на нижній кінцівці				
	Одна	Дві	Три	
Група I - Основна група	29	2	3	34
Група II - Група порівняння	32	7	2	41
Кількість	61	9	5	75
$\chi^2 = 2,4937, df = 2, p = 0,2874$ (prop 1 – 0,5245902, prop 2 – 0,7777778, prop 3 – 0,4000000)				

Таблиця 2.5. Кількість виразок н/к кожному із клінічних випадків

Однією із ключових позицій, що впливає на тривалість передопераційної підготовки та термін загоєння трофічної виразки є її площа. У більшості пацієнтів основної групи (21 пацієнт) та групи порівняння (24 пацієнта) трофічна виразка була в межах 22-45 см² та в рівній кількості зустрічалися виразки розміром від 7-21 см² та виразки значних розмірів від 46 до 110 с м² (таблиця 2.6).

Площа трофічної виразки				
	7 - 21 см	22 - 45 см	46 - 110 см	
Група I - Основна група	7	21	6	34
Група II - Група порівняння	9	24	8	41
Кількість	16	45	14	75
$\chi^2 = 0,083105, df = 2, p = 0,9593$ (prop 1 – 0,5625000, prop 2 – 0,5333333, prop 3 – 0,5714286)				

Таблиця 2.6. Площа трофічної виразки пацієнтів основної групи та групи порівняння

Проведено оцінку та порівняння трофічних виразок за глибиною враження на рівні епідермісу, дерми та підшкірно жирової клітковини, фасції та кістки. Слід зазначити, що в обох групах не зустрічалося враження тканин де дно виразки було б представлене кісткою. Найрідше зустрічалися пацієнти із глибиною враження на рівні епідермісу (таблиця 2.7).

Глибина враження на рівні епідермісу			
	Ні	Так	Всього
Група I - Основна група	33	1	34
Група II - Група порівняння	41	0	41
Кількість	74	1	75
$\chi^2 = 0,0089064$, $df = 1$, $p = 0,9248$ (prop 1 – 1,0000000, prop 2 – 0,9705882)			

Таблиця 2.7. Кількість пацієнтів із глибиною враження ТВ на рівні епідермісу

Переважає більшість пацієнтів мали глибину дефекту в межах дерми та підшкірно-жирової клітковини, в обох групах не було виявлено статистично достовірної різниці даних показників (таблиця 2.8).

Глибина враження на рівні дерми та ПЖК			
	Ні	Так	Всього
Група I - Основна група	3	31	34
Група II - Група порівняння	1	40	41
Кількість	4	71	75
$\chi^2 = 0,50245$, $df = 1$, $p = 0,4784$ (prop 1 – 0,02439024, prop 2 – 0,08823529)			

Таблиця 2.8. Кількість пацієнтів із глибиною враження ТВ на рівні дерми та підшкірно-жирової клітковини

У 3 пацієнтів основної групи та у 5 пацієнтів групи порівняння глибина виразкового дефекту сягала фасції (таблиця 2.9). Лікування даних виразок потребує більше часу та зусиль як лікаря так і пацієнта.

Глибина враження на рівні фасції			
	Ні	Так	Всього
Група I - Основна група	31	3	34
Група II - Група порівняння	36	5	41
Кількість	67	8	75
$\chi^2 = 0,009059, df = 1, p = 0,9242$ (проп 1 – 0,8780488, проп 2 – 0,9117647)			

Таблиця 2.9. Кількість пацієнтів із глибиною враження ТВ на рівні фасції

Всім пацієнтам на момент поступлення було виконано УЗ обстеження вен та артерій н/к. Пацієнти в кого було діагностовано гемодинамічно значимі стенози артерій н/к, перенесені тромбози глибоких та поверхневих вен н/к не були включені у дослідження. Ціллю УЗД вен н/к було встановити причину ХЗВНК, діаметр неспроможного стовбура, протяжність сегменту вени із рефлюксом та його силу. Також визначали наявність неспроможних перфорантних вен н/к та їх діаметр. Провівши оцінку отриманих результатів у групі I та II не біло виявлено статистично достовірної різниць по розподілу пацієнтів за діаметром неспроможного стовбура ВПВ (таблиця 2.10).

Діаметр неспроможного стовбура ВПВ					
	Неспроможність стовбура ВПВ відсутня	≤ 10 мм	10,1 – 19,9 мм	≥ 20 мм	Всього
Група I - Основна група	5	7	12	10	34
Група II - Група порівняння	6	6	16	13	41
Кількість	11	13	28	23	75

$$\chi^2 = 0,48143, df = 3, p = 0,923$$

(prop 1 – 0,5454545, prop 2 – 0,4615385, prop 3 – 0,714286, prop 4 – 0,5652174)

Таблиця 2.10. Діаметр неспроможного стовбура ВПВ

Також у 9 пацієнтів основної групи та 11 пацієнтів групи порівняння було діагностовано неспроможність стовбура МПВ (таблиця 2.11).

Діаметр неспроможного стовбуру МПВ					
	Неспроможність стовбура МПВ відсутня	≤5 мм	5,1-7,9 мм	≥ 8 мм	Всього
Група I - Основна група	25	0	7	2	34
Група II - Група порівняння	30	2	8	1	41
Кількість	55	2	15	3	75
$\chi^2 = 2,2206, df = 3, p = 0,5279$ <p>(prop 1 – 0,5454545, prop 2 – 1,0000000, prop 3 – 0,5333333, prop 4 – 0,3333333)</p>					

Таблиця 2.11. Діаметр неспроможного стовбура МПВ

Важливим елементом розвитку ТВ є наявність неспроможної перфорантної вени поблизу неї, що створює зону постійної венозної гіпертензії та є одним із ключових компонентів, що заважають її загоєнню. У основній групі у 23 пацієнтів було виявлено неспроможні перфорантні вени діаметром від 3 до 5 мм із вираженим патологічним рефлюксом, у групі порівняння даний діаметр перфорантних вен зустрічався у 24 пацієнтів (таблиця 2.12). У одного пацієнтів основної групи не було виявлено неспроможний перфорантних вен.

Діаметр неспроможного перфоранту				
	Не виявлено неспроможних перфорантів	3 – 5 мм	≥ 6мм	Всього
Група I - Основна група	1	23	10	34

Група II - Група порівняння	0	24	17	41
Кількість	1	47	27	75
$\chi^2 = 2,2019, df = 2, p = 0,3325$ (prop 1 – 0,0000000, prop 2 – 0,5106383, prop 3 – 0,6296296)				

Таблиця 2.12. Діаметр неспроможних перфорантних вен н/к

В обох групах не було виявлено статистично достовірної різниці по діаметру неспроможного стовбура ВПВ, МПВ та перфорантних вен, групи репрезентативні між собою.

В залежності від групи в якій знаходився пацієнт йому виконувалися різні комбінації хірургічних втручань з метою ліквідації як вертикального так і горизонтального рефлюксу: ЕВЛА, ЕВЕЗ, кросектомія, стріпінг, мініфлебектомія, склерооблітерція.

2.2. Особливості лікування пацієнтів із групи порівняння.

Тривалий негативний вплив венозного стазу на паравазальні тканини, що виходить за межі компенсаторних властивостей організму, призводить до розвитку трофічної виразки. При її появі для визначення ефективних засобів її лікування є необхідність у чіткій класифікації стосовно глибини враження (в межах дерми, підшкірно-жирової клітковини, такі що досягають фасції та субфасціальних структур) та площі ТВ. На фоні декомпенсованого ХЗВНК знижується перфузійна різниця в мікроциркуляторному руслі в наслідок чого тканинні метаболіти накопичуються, активізуються макрофаги та лейкоцити, зростає клітинний апоптоз, збільшується кількість вільних радикалів, місцевих медіаторів запалення та лізосомальних ферментів. Слідуючи класифікації СЕАР, появі трофічної виразки передують трофічні розлади шкіри по типу гіперпігментації та ліподерматосклерозу. Слід відмітити той факт, що ТВНК зустрічається у 2% працездатного населення, а у осіб старшого віку частота даного ускладнення ХЗВНК зростає до 4-5%. На фоні венозної гіпертензії, що є основою розвитку ХЗВНК, запускається каскад патологічних процесів на тканинному, мікроциркуляторному та клітинному рівнях у вигляді гіпоксії, мікротромбозів та сладжу формених елементів крові, активації

лейкоцитів із викидом лізосомальних ферментів. Фактично, на фоні динних мікроциркуляторних порушень виникає порушення бар'єрної функції шкіри, пошкодження її шарів супроводжується некрозом тканин та ексудативним процесом, що сприяє бактеріальній контамінації рани.

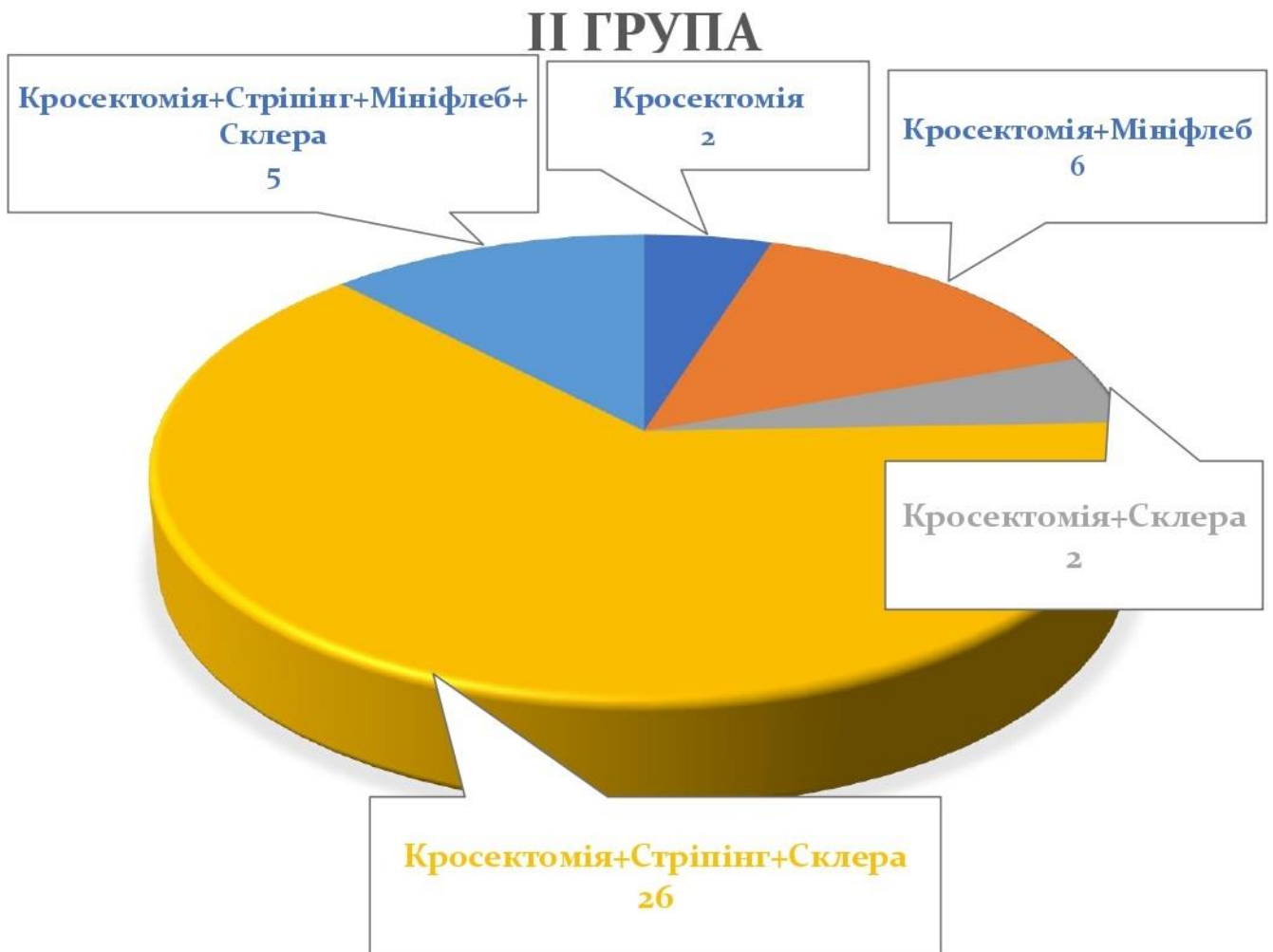
Оптимальним та найбільш доступним засобом для обробки ложа трофічної виразки є фізіологічний розчин. В той час як застосування класичних засобів обробки ран як повідон-йод, мірамістин, перекис водню, гіпохлорид натрія та інші, викликають пошкодження грануляційної тканини та неушкоджених зон ТВ. Згідно теорії обробки рани «Wound Bed Preparation», що заснована на переводі хронічної рани у гостру, видалені некротичних та змінених тканин дна і края рани, вилучені ексудату, що ними виробляється. Дані заходи найбільш ефективні на першій фазі ранового процесу, ефективність лікування на даному етапі прогностично визначає подальшу тенденцію рани до загоєння. У групі порівняння пацієнтам на етапі запалення проводилася обробка рани із розчинами перекису водню, повідон-йоду, мазями левоміколь, мірамістин та інфлоракс без контролю балансу вологи у рані та застосуванням вторинного ранового покриття. У другій та третій фазі ранового процесу ключовим є створення умов для збереження грануляційної тканини та утворення епітелію. Проте у групі порівняння даний етап проходив із застосуванням лише розчину повідон-йоду та знову таки ж вторинних ранових покриттів, що призводило до постійного травмування грануляційної тканини та затримки етапу епітелізації.

В рідких випадках пацієнти із групи порівняння застосовували компресійний трикотаж II класу на постійній основі, в більшій мірі роль зменшення венозного застою відігравав еластичний бинт. Проте якість його накладання та тиск який він створював достовірно не відомий.

В групі порівняння пацієнтам виконувалися комбінації «відкритих» хірургічних методик та їх розподіл мав наступний вигляд: ізольована кросектомія – 2 пацієнта; кросектомія + мініфлебектомія – 6 пацієнтів; кросектомія + склерооблітерація – 2 пацієнта; кросектомія + стріпінг + склерооблітерація – 26 пацієнтів; кросектомія + стріпінг + мініфлебектомія + склерооблітерація – 5 пацієнтів

(рисунок 1). Статистична обробка порівняння застосування методів ліквідації вертикального венозного рефлюксу у групі порівняння представлена в таблиці 2.13, 2.14.

В групі порівняння у 100% пацієнтів було виконано кросектомію, що призводило до розриву патологічного механізму «re-entry» да значного зменшення венозної гіпертензії. У 75,6% пацієнтів кросектомія була поєднана із стріпінгом



неспроможного стовбуру підшкірної вени. Також у пацієнтів групи порівняння ліквідація патологічного горизонтального венозного рефлюксу була виконано шляхом мініфлебектомії, коли це було можливим, та склерооблітерації.

Рисунок 1. Структура операцій які виконувалися пацієнтам групи порівняння.

Порівняльний аналіз виконання кросектомії			
	Не виконувалася	Виконувалася	Всього
Група I - Основна група	34	0	34

Група II - Група порівняння	0	41	41
Кількість	34	41	75
$\chi^2 = 71,019, df = 1, p = < 2.2e-16$ (prop 1 – 0, prop 2 – 1)			

Таблиця 2.13. Порівняльний аналіз виконання кросектомії у основній групі та групі порівняння.

У пацієнтів групи порівняння кросектомія виконувалася у 100% випадків, та ні в одного із пацієнтів основної групи.

Порівняльний аналіз виконання стріпінгу			
	Не виконувалася	Виконувалася	Всього
Група I - Основна група	34	0	34
Група II - Група порівняння	10	31	41
Кількість	44	31	75
$\chi^2 = 40,757, df = 1, p = 1,724e-10$ (prop 1 – 0,2439024, prop 2 – 1,0000000)			

Таблиця 2.14 Порівняльний аналіз виконання стріпінгу в основній групі та групі порівняння.

Так як і кросектомія, стріпінг виконувався лише у пацієнтів групи порівняння, проте частота його застосування становила 75,6%.

2.3. Особливості лікування пацієнтів основної групи дослідження із застосування розробленої такти лікування.

Для лікування венозних виразок слід використовувати комплексний підхід. На початку лікування всім пацієнтам виконують дуплексне ультразвукове сканування глибокої і поверхневої венозної системи та вимірюють кісточково – плечовий індекс. Загальна, комплексна терапія, є основою стандартного лікування. Вона включає в себе: клінічний огляд, забезпечення адекватної оксигенації та перфузії, компресійну терапію (еластичні бинти, що створюють субмалеолярний тиск від 25 до 35 мм. та/або компресійні панчохи високого тиску 30–40 мм рт.ст.), адекватну хірургічну обробку виразок та нівелювання венозного рефлюксу (ендовенозна лазерна абляція,

радіочастотна абляція, ЕВЕЗ, склеротерапія або субфасціальне оперативне втручання). Якщо консервативна терапія, в тих чи інших випадках є неефективною, пацієнтам пропонують хірургічне або ендоваскулярне лікування. Однак, виразки можуть бути стійкими до всіх видів лікування, через що, можливе часте виникнення рецидивів.

Поява ТВ на фоні ХЗВНК потребує достатньо багато часу, їй передують розвиток гіперпігментації, як правило на рівні 1/3 гомілки по внутрішній поверхні гомілки. Після чого у цій зоні формується зона ліподерматосклерозу (зона індурації шкіри – біла атрофія шкіри), шкіра має білосоватий «лаковий» вигляд. При відсутності належного догляду за цією скомпрометованою зоною ризик розвитку трофічної виразки надзвичайно високий. Сучасні підходи до лікування ТВ венозної етіології базуються на принципах етапності, поєднання хірургічного, консервативного лікування та компресійної терапії з акцентом нівелювання впливу переважаючого негативного синдрому у пацієнта. Ключовим та першочерговим завданням є очищення ранового ложа та переведення рани у фазу грануляції, що дає можливість провести етіопатогенетичне малоінвазивне хірургічне лікування із ліквідації ХВН. Та у подальшому стабілізувати патологічний процес, що дозволить зменшити ризики рецидиву ТВ.

ТВНК важка проблема для пацієнтів в силу того, що вона потребує значних коштів для лікування, період загоєння займає багато часу та найбільш невтішним також є той факт, що у значній кількості пацієнтів виразки схильні до рецидивування. Основним концептуальним моментом є необхідність розробки методів ефективного, не дороговартісного комплексного методу лікування, що дозволив би за короткий період часу загоїти трофічну виразку, знизив частоту рецидиву та був би малоінвазивним. Застосування малоінвазивних методів ліквідації венозного рефлюксу, зокрема ЕВЛА, РЧА та ЕВЕЗ дають гарні результати як в ранньому так і пізньому післяопераційному періоді, проте застосування лише цих хірургічних тактик не вирішує всіх патофізіологічних аспектів ХЗВНК та потребує доповнення як інвазивними методами корекції горизонтального рефлюксу та із сучасними підходами до місцевого лікування трофічних дефектів. На ряду виконанням

термальних методів ліквідації вертикального венозного рефлюксу, важливим є обробка неспроможних перфорантних вен гомілки діаметром більше 3,5 мм та тривалістю ретроградного кровотоку довше 0,4 секунд, методом мініфлебектомії чи склерооблітерації. Звісно у пацієнтів із ХЗВНК С6 за класифікацією CEAP виконання мініфлебектомії часто є неможливим у зв'язку із трофічними розладами шкіри та є необхідними виконання ехоконтрольованої склерооблітерації даних джерел венозного рефлюксу. Необхідно вчасно та згідно рекомендацій концепції TIME оцінювати стан ложа трофічної виразка та змінювати тип ранових покриттів. Тому нами був розроблений план ефективного лікування пацієнтів із ТВНК, що передбачає застосування сучасних ранових покриттів, NPWT, клітинних технологій із метою прискорення процесів очищення, неоагіогенезу, грануляції та епітелізації ранового ложа. Важливим компонентом є гнучкий підбір методів ліквідації вертикального рефлюксу із урахуванням діаметру неспроможного стовбура підшкірної вени.

Важливим є раціональне та своєчасне застосування різних типів ранових покриттів в залежності від стадії ранового процесу, розмірів та глибини дефекту. В перебігу ранового процесу відбувається зміна процесів деструкції тканин на процес репаративних змін. Дані процеси представлені у вигляді фаз, які змінюють одна одну. За класифікацією Руфанова І.Г. виділяють дві фази: гідратації (стадія набряку та очищення рани від некротичних тканин); дегідратації (стадія репарації та грануляції). Проте більшість авторів розділяють дані процеси на три фази: перша фаза – гнійно-некротична або запалення; друга фаза – грануляції або регенерації (проліферації); третя фаза – епітелізація або реорганізація рубця.

Найважливішою фазою, що впливає на весь послідовний процес загоєння рани, є перша фаза оскільки саме в цей період найбільша імовірність розвитку ускладнень таких як ранова інфекція, арозивна кровотеча, вторинні некрози. Найінтенсивніша відповідь на лікування відмічається під-час першої фази коли активно відбуваються процеси лізису некротичних тканин, очищення рани та змін на рівні мікроциркуляторного русла. Під час другої фази відбувається регенерація тканин, відмічається значна васкуляризація ранового ложа, у рану транспортується велика кількість колагенових та еластичних волокон, зростає кількість макрофагів та

факторів росту, відбувається формування ніжної епітеліальної тканини. Під час третьої фази фіброзування грануляційної тканини, утворення рубця, у рані значно знижується кількість судин та колагенових волокон, що вже сформувалися у рані, проходить процес лізису надлишкової їх кількості., знижується кількість клітин готових до ділення, ущільнюється міжклітинний простір, відбувається остаточне формування рубця та його епітелізація.

Окрім ліквідації основної причини розвитку ТВНК на фоні ХЗВНК – венозної гіпертензії, важливе значення має місцеве та медикаментозне лікування. Раціональність та ефективність застосування різних типів ранових покриттів залежить від фази ранового процесу: гнійно-некротична, грануляції, епітелізації. Під час першої фази ефективним є застосування системної терапії із використанням флеботонічних препаратів, пентоксифіліну, простагландину E₁, антибактеріальних препаратів та протигрибкових засобів – по показах, антиоксидантів, нестероїдних протизапальних засобів, H₁- гістамінових блокаторів. Для зовнішнього застосування ефективним є аплікація сорбентів, протеолітичних ферментів, застосування ранових покриттів (альгірати, гідроактивні суперабсорбуючі пов'язки, атравматичні сітчасті пов'язки). Прекрасний результат відмічається після постановки гідроактивних суперабсорбуючих пов'язок, що забезпечує безперервне зволоження та очищення рани на протязі 24-72 годин. Даний тип ранового покриття прискорює регідратацію та відторгнення некротичних тканин, стимулює очищення рани та абсорбує на собі ексудат та продукти некрозу із рани. Робоча поверхня гідроактивного ранового покриття попереджає фіксацію та адгезію до ранового ложа, що забезпечує атравматичну та комфортну заміну ранового покриття. Дану пов'язку обов'язково необхідно фіксувати до ранового ложа, шляхом широкої периферичної фіксацію оклюзуючим гідрофобним покриттям на основі поліуретану. Також на цій фазі ефективним є застосування мазей на основі лактопероксидази та глюкозооксидази, що застосовуються шляхом аплікації на поверхню рани та її краї у достатній кількості та послідовним накриванням рани вторинною рановою пов'язкою по типу Stellaline 5/6, високо сорбційними пов'язками. Проте за умови, що рана суха, малопродуктивна, доцільним є оклюзуюче закриття даної рани плівкою на основі поліуретану

Hydrofilm, Tegaderm, OpsiteFlexifix. Перед застосуванням даного типу ранових покриттів та засобів, рану потрібно попередньо активно санувати розчинами повідон-йод 7,5%+етанол+гліцерин+лауреат 9+очищена вода та повторюваними аплікаціями розчину полігексанід 0,1%+бетаїн 0,1%, що забезпечує активне механічне очищення, зволоження та деконтамінацію рани, видалення біологічної плівки, що утворюється в наслідок життєдіяльності бактерій.

Під-час другої фази ранового процесу системна терапія не змінюється, проте кардинально змінюються типи ранових покриттів та характер мазей. На даній фазі ключовим є стимуляція та підтримання розвитку грануляційної тканини, неонгіогенезу та зменшення ознак запалення. В даній фазі ми активно застосовуємо мазі на основі гліцеріна, пропіленгліколя та меду або колагенази, клостридіопептидази А та інших пептидаз. Дані мазі сприяють очищенню та грануляції ран, прискорюють регенерацію, мають помірно виражений гіперосмотичний ефект зберігаючи рану у вологому середовищі, що сприяє міграції епітеліальних клітин та стимулює процес загоєння рани. В край важливим є підтримка вологого середовища у рані на цій фазі загоєння, та з метою її зволоження під-час перев'язки рекомендовано застосовувати виключно фізіологічний розчин. Застосування перекисню водню призводить до травматизації неушкоджених клітин та руйнуванню грануляційної тканини. Критично важливим для збереження грануляційної тканини є застосування первинних сітчастих ранових покриттів та вторинного ранового покриття, що буде забезпечувати активне поглинання надмірного ексудату із рани. Саме на даному етапі є найбільш доцільним застосування PRP, що значно прискорює всі вище перераховані процеси за рахунок великої кількості факторів росту, цитокінів, медіаторів запалення, стовбурових клітин та інших білків що в ній містяться. При правильному веденні пацієнта на даному етапі достатньо швидко вдається досягти появи крайової епітелізації виразки та прогресивного зменшення її площі.

На третій фазі ранового процесу, консервативна терапія є незмінною, проте догляд за раною значно полегшується. Основним моментом є виключення можливих травмувань та пресорного впливу на зону ТВ, застосування місцево мазей на основі

гліценіна, пропіленгліколя та меду, гіалуронової кислоти, губчастих, гідролоїдних чи сітчастих ранових покриттів.

На кожній із даних фаз ранового процесу обов'язковою умовою є застосування компресійного трикотажу II класу компресії, що нівелює прояви венозної гіпертензії.

Покроковий алгоритм даного методу лікування пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічним класом, візуалізовано на рисунку 2.

Склеротерапія (ін'єкція склерозуючої речовини у вену) має більші переваги, ніж хірургічне втручання, у ранньому післяопераційному періоді, проте хірургічне втручання має більше переваг в довгостроковій перспективі. Дана методика передбачає введення у варикозно змінену вену розчину, який викликає запалення та закриває її із середини. Обов'язковим компонентом даної методики є послідує застосуванням компресійної терапії з використанням еластичних бинтів або компресійного трикотажу.

Успішна склеротерапія вимагає ретельної підготовки. Склеротерапія зазвичай проводиться в місцях рефлюксу, та у варикозно розширених венах від більшого, до меншого діаметру. Тому необхідна правильна діагностична оцінка важкості варикозу до проведення даної маніпуляції. При підготовці до введення склерозуючого агенту, необхідно зібрати дані анамнезу, вивчити клінічні прояви, лабораторно та інструментально обстежити пацієнта. Основним методом обстеження являється ультразвукова доплерографія. Крім того в ряді випадків є необхідність у виконанні наступних функціональних обстежень, наприклад: фотоплетизмографія, флебодинамометрія, плетизмографія венозної оклюзії; методи візуалізації - дуплексне УЗД, флебографія. Функціональні обстеження дозволяють оцінити функціональну спроможність вен, виявити неспроможні перфоранти з глибокої венозної системи, візуалізувати посттромботичні зміни та оцінити стан після оперативного втручання.

Склеротерапія виконується, під контролем дуплексного ультразвукового дослідження. При склерозуванні підшкірних вен, стовбурових вен поруч із підшкірними венами та перфорантними венами, на даний момент, виконують склеротерапію, під контролем УЗД, що є основним методом об'єктивного контролю

якості проведення маніпуляції. При дуплексному УЗД, в положенні ортостазу, перед пункцією, необхідно візуалізувати всі структури.

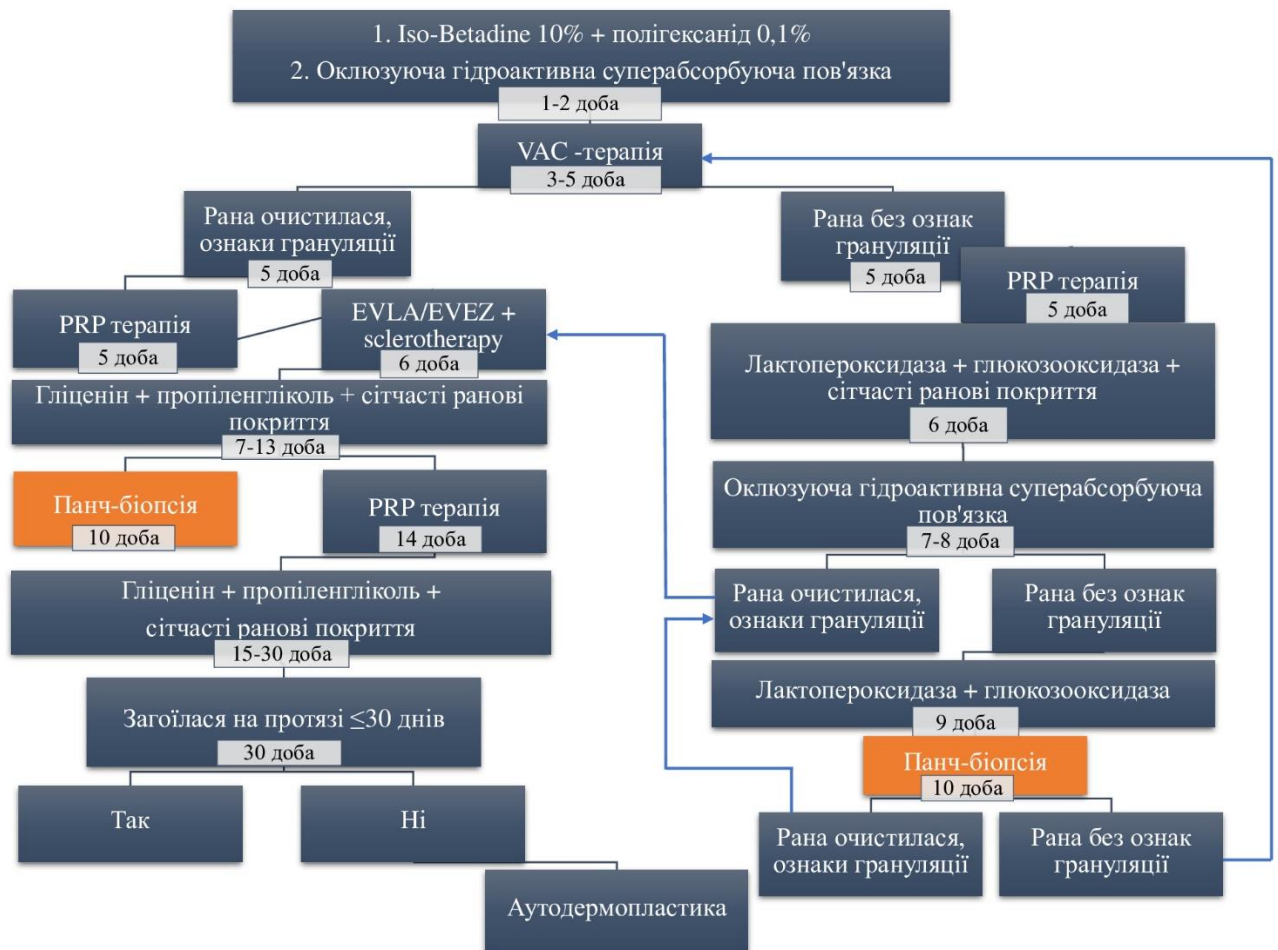


Рисунок 2 Схема комплексного лікування пацієнтів із ХЗВНК С6

На ультразвуковому зображенні видно голку а внутрішньосудинне введення можна контролювати на екрані УЗ апарату у вигляді гіперехогенної піни, що іде чітко в межах судини. Рекомендовано використовувати періодичне стиснення ультразвуковим датчиком, місця ендовенозного введення склерозуючого агента, після ін'єкції. Це дозволяє оцінити скорочення введеного венозного сегмента і довжини склерозованої ділянки вен. Метою цього методу є досягнення повного контролю, щоб уникнути можливих ускладнень. Найпоширенішим, дозволеним склерозантом являється етоксисклерол з діючою речовиною – lauomasogol (polidocanol), у концентраціях 0,5, 1 та 3%; максимальна добова доза полідоканолу 2 мг/кг маси тіла. Необхідно також обрати одноразовий шприц з канюлею малого

діамету. Ватні тампони або подушечки та паперові пластирі використовуються для локальної компресії, відразу після введення склерозуючого агенту.

Принципово важливим у проведенні склеротерапії є положення пацієнта, що відіграє важливу роль та підбирається індивідуально для кожного. Пункція вен, що підлягають склерозуванню проводиться в положенні стоячи або лежачи. Зазвичай ін'єкцію роблять пацієнтам у положенні лежачи. Після пункції вени, перевіряється внутрішньосудинне положення голки у венозній структурі. Склерозант вводиться внутрішньосудинно повільно, з постійним контролем внутрішньосудинного положення. Відразу після введення склерозанту і видалення канюлі, необхідно виконати локальну компресію вздовж склерозованої вени. Після склеротерапії обов'язково на оброблену кінцівку необхідно одягнути компресійний трикотаж II класу. Локальну компресію можна зняти ввечері або наступного дня. Тривалість носіння компресійного трикотажу, залежить від діаметра і розташування склерозованої варикозно розширеної вени, може тривати від однієї доби до кількох тижнів. Після сеансу склеротерапії з використанням традиційної техніки, пацієнт повинен деякий час ходити, щоб покращити розходження склерозанту по венозним структурам, через короткий час дії. Слід уникати інтенсивних тренувань, прийом гарячої ванни, сауни, солярію, в перші дні після склеротерапії.

У випадках неправильного використання склерозанту та порушення техніки його застосування значно зростає ризик розвитку можливих ускладнень, тому пінну склеротерапію повинні проводити лише лікарі, які мають досвід застосування даної методики. Пацієнт повинен бути проінформований про особливості пінної склеротерапії та техніку її застосування, рівень ефективності і побічні ефекти.

У разі великого варикозного розширення вен і рецидивуючих варикозно розширених вен, результат отриманий за допомогою пінної склеротерапії краща, ніж використання склерозанту у вигляді рідинни. Якщо використовується піна, слід використовувати лише рідку піну. У разі великого варикозного розширення вен ногу під час лікування рекомендується підняти «легша» піна рухається «вгору»; підйом кінцівки перешкоджає швидкому проникненню в глибоку венозну систему. Пінна склеротерапія вимагає меншої кількості ін'єкційних проколів та дає змогу проводити

сеанси із більшими інтервалами. Проколи завжди слід робити в найбезпечнішому місці, яке автоматично є найбільш доступним місцем. Місце проколу повинно бути, на відстані, не менше 10 см від клапанної недостатності підшкірних вен.

При склерозуванні великих вен, незалежно від концентрації, загальна кількість піни становить 6-8 мл/сеанс (система з подвійним шприцем і методом Тесарі) або 4 мл/сеанс (метод Монфре). Оскільки піна має сильнішу склерозуючу дію, ціль лікування досягається, за допомогою склерозанта нижчої концентрації, ніж у випадку склеротерапії рідким склерозантом.

Варикозна хвороба заснована на гіпотезі порушення гемодинаміки венозного відтоку у поверхневій венозній системі шляхом розвитком ретроградного кровотоку у ній, який характеризується розвитком рефлюксу із сполучень між глибокою венозною системою та поверхневою, особливо в області впадіння ВПВ у СФС та ПВ у СПС. Відповідно до цієї теорії, виникнення рефлюксу в області термінального клапана є ключовим моментом, після чого патологічний рефлюкс поширюється поступово ретроградним способом руйнуючи клапанний апарат вени, зрештою досягаючи надфасціальної колатералі вен. Поява ендовенозних методів абляції таких як РЧА або ЕВЛА не змінили низхідну фізіопатологічну концепцію, оскільки ці методи застосовують той самий терапевтичний принцип, що й традиційна хірургія, з тією лише різницею, що полягає у відсутності високої перев'язки в місці впадання ВПВ чи МПВ у глибокі вени.

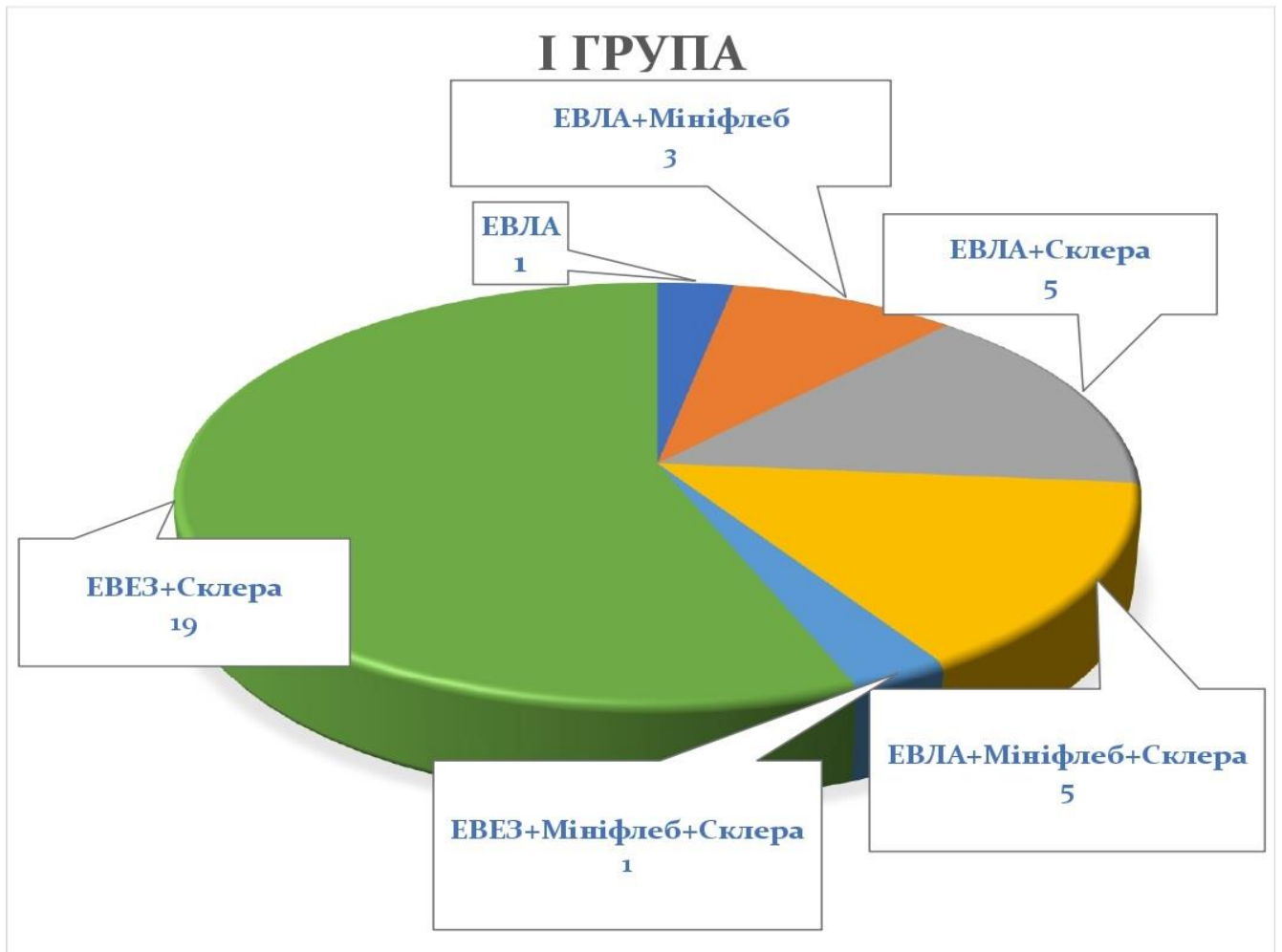
Перев'язка перфорантних вен з міні-флебектомією являється альтернативою склеротерапії в окремих випадках, оскільки вона дешевша, простіша, безпечніше та ефективніша. Мініфлебектомія використовується для виключання з кровотоку венозних структур з рефлюксом великого діаметру. Через розріз 2 мм гачок вводили вздовж варикозно розширених вен, навколо яких попередньо вводиться тумесцентний розчин під тиском (містить 1000 мл 0,9% фізіологічного розчину з 1 мл адреналіну 1:1000) для гідродисекції. Після цього першого етапу, через окремі розрізи, до фрагменту варикозно розширеної вени, перев'язують та видаляють скупчення варикозних вен. Проводиться туге притиснення асептичним марлевым покриттям та одягається компресійний трикотаж II класу компресії.

Також ключовим моментом є місцеве лікування хронічної трофічної виразки, що потребує особливого підходу та необхідності вчасної зміни типу ранових покриттів в залежності від стану рани. Нами був запропонований відповідний комплекс догляду та активного місцевого лікування трофічної виразки, що включав в себе застосування оклюзуючих гідроколоїдних пов'язок, PRP, терапії ран негативним тиском. Даний динамічний та системний підхід до лікування ХЗВНК С6 дозволяє в найкоротші терміни покращити якість життя пацієнта, загоїти виразковий дефект та мінімізувати ризики рецидиву у майбутньому. Незамінним компонентом лікування даної групи пацієнтів є тривале застосування компресійного трикотажу II класу компресії. Тривалість носіння компресійного трикотажу визначається тривалістю наявності виразкового дефекту. Позитивний ефект даного методу лікування заключається у додатковому градуйованому зовнішньому стисканні поверхневих та глибоких вен, що пришвидшує венозний відтік та невілює венозний застій на клітинному рівні.

Пацієнтам основної групи виконувалися наступні комбінації хірургічних втручань: ізольована лазерна абляція неспроможного стовбура підшкірних вен – 1 пацієнт; ЕВЛА + мініфлебектомія – 3 пацієнта; ЕВЛА + ехоконтрольована склерооблітерація – 5 пацієнтів; ЕВЛА + мініфлебектомія + ехоконтрольована склерооблітерація – 5 пацієнтів; ЕВЕЗ + ехоконтрольована склерооблітерація – 19 пацієнтів; ЕВЕЗ + мініфлебектомія + ехоконтрольована склерооблітерація – 1 пацієнтів (рисунок 3.). Статистична обробка порівняння застосування даних методів ліквідації венозного рефлюксу представлена в таблиці 2.15, 2.16, 2.17, 2.18.

В більшості пацієнтів основної групи, а саме у 20 було виконано ЕВЕЗ у комбінації із склерооблітерацією та мініфлебектомією. Даний метод ліквідації вертикального венозного рефлюксу є найбільш оптимальним для пацієнтів із значним діаметром неспроможного стовбура підшкірної вени, більше 17 мм та у випадках коли патологічний рефлюкс поширюється в нижче н/3 гомілки. За умови наявності тотального рефлюксу по стовбуру ВПВ, при застосуванні інших методів термальної абляції стовбура підшкірної вени, значно зростає ризик розвитку небажаних ускладнень по типу парестезій, термального пошкодження шкіри у худих пацієнтів

та інші. ЕВЕЗ дає можливість уникнути даних ускладнень у цього контингенту пацієнтів та покращити якість життя як в ранньому так і віддаленому післяопераційному періоді. У 100% пацієнтів проводилася абляція стовбуру неспроможної підшкірної вени, а ось ліквідація горизонтального рефлюксу була показна не завжди. За умови діаметру неспроможної перфорантної вени менше 3,5 мм та відсутності вираженого венозного рефлюксу під час УЗ дослідження в режимі



кольорового доплеру та імпульсно-хвильового доплеру, що становив менше 0,5с.

Рисунок 3. Структура операцій які виконувалися пацієнтам основної групи.

Порівняльний аналіз застосування ЕВЛА			
	Не виконувалася	Виконувалася	Всього
Група I - Основна група	20	14	34
Група II - Група порівняння	41	0	41

Кількість	61	14	75
$\chi^2 = 18,133, df = 1, p = 2,06e-05$ (prop 1 – 1,0000000, prop 2 – 0,5882353)			

Таблиця 2.15. Порівняльний аналіз застосування ЕВЛА у основній групі та групі порівняння.

Враховуючи що у пацієнтів групи порівняння ЕВЛА не виконувалася ми отримали значну статистичну достовірність по застосуванню даного методу лікування.

Порівняльний аналіз застосування ЕВЕЗ			
	Не виконувалося	Виконувалося	Всього
Група I - Основна група	14	20	34
Група II - Група порівняння	41	0	41
Кількість	55	20	75
$\chi^2 = 29,948, df = 1, p = 4,437e-08$ (prop 1 – 1,0000000, prop 2 – 0,4117647)			

Таблиця 2.16. Порівняльний аналіз застосування ЕВЕЗ у основній групі та групі порівняння.

Враховуючи що у пацієнтів групи порівняння ЕВЕЗ не виконувалася ми отримали значну статистичну достовірність по застосуванню даного методу лікування. Більш ніж у 58% пацієнтів основної групи ліквідація вертикального рефлюксу проводилася із застосуванням даної методики.

Порівняльний аналіз виконання мініфлебектомії			
	Не виконувалася	Виконувалася	Всього
Група I - Основна група	25	9	34
Група II - Група порівняння	30	11	41
Кількість	55	20	75
$\chi^2 = 2,0174e-30, df = 1, p = 1$ (prop 1 – 0,7317073, prop 2 – 0,7352941)			

Таблиця 2.17. Порівняльний аналіз виконання мініфлебектомія у основній групі та групі порівняння.

В обох групах не відслідковувалася достовірна розбіжність по пропорції, групи були рівні та співставні по кількості виконаних мініфлебектомій.

Порівняльний аналіз застосування склерооблітерації			
	Не виконувалася	Виконувалася	Всього
Група I - Основна група	5	29	34
Група II - Група порівняння	8	33	41
Кількість	13	62	75
$\chi^2 = 0,058091$, $df = 1$, $p = 0,8095$ (проп 1 – 0,1951220, проп 2 – 0,1470588)			

Таблиця 2.18. Порівняльний аналіз застосування склерооблітерації у основній групі та групі порівняння.

В обох групах не відслідковувалася достовірна розбіжність по пропорції виконання ехоконтрольованої склерооблітерації, групи були рівні та співставні по кількості виконаних склерооблітерацій.

2.3.1. Спосіб приготування плазми збагаченої тромбоцитами та її застосування.

Існують велика кількість протоколів, що описують способи приготування PRP, переважна більшість з яких вимагає подвійного центрифугування, із специфічними параметрами тривалості центрифугування та відцентрової сили (g). Важливе значення у процесі приготування PRP має показник, який відомий нам з фізики, прискорення вільного падіння (умовне позначення g) – прискорення, яке отримує тіло, рухаючись під впливом сили тяжіння більш масивного тіла. В умовах Земної гравітації, прийнято стандартне значення прискорення вільного падіння $g=9,80665$ м/с². Даний показник залежить від відстані від центру більш масивного тіла, кута його розташування по відношенню до центру та інших факторів. Тому в процесі приготування PRP, часто виникають розбіжності у якості плазми в кінці

приготування, тому що не береться до уваги даний показник «g» а відштовхуються тільки від швидкості обертів, які пропонують ті чи інші автори.

PRP отримують шляхом центрифугування, в процесі якого різні формені елементи крові розподіляються на шари у зв'язку із різним градієнтом щільності клітинних компонентів, присутніх у крові. Після першого ж центрифугування еритроцити, які є найщільнішими частинками, відокремляться від плазми та осідають у нижньому шарі суспензії. Прямо над еритроцитами, утворюється тонкий шар лейкоцитів (<1% від загальної кількості у крові), так званий «buffy coat»[93]. Тромбоцити, навпаки, розташовуються у верхніх шарах від центрифугованої крові у високій концентрації, трохи вище тонкої смуги лейкоцитів «buffy coat». Для того, щоб досягти ще більшої концентрації тромбоцитів в одиниці плазми, проводиться її забір після першого центрифугування (з лейкоцитами або без них) та переноситься у другу пробірку для повторного центрифугування[172]. Кінцева концентрація тромбоцитів у плазмі буде відрізнятися залежно від комерційних наборів для приготування PRP або рівня кваліфікації лікаря який буде проводити приготування PRP при відсутності автоматизованих систем приготування плазми збагаченої тромбоцитами. Також інші фактори можуть впливати на кінцевий результат приготування PRP, наприклад вік, наявність супутніх захворювання, проблем із системою гемопоезу, прийом цитостатичних препаратів та інші.

Перед виконанням процедури приготування PRP усім пацієнтам проводилося визначення рівня тромбоцитів у крові, для діагностики тромбоцитопенії. Після чого проводився забір цільної венозної крові за допомогою спеціального двосторонньої голки-метелика 0,8×19мм в об'ємі 8 мл у вакуумну скляну пробірку, що містить антикоагулянт Sodium Citrate 3,8%. Проводилося ретельне перемішування крові із цитратом у пробірці та проведення першого центрифугування із прискоренням 227G (1500 обертів при радіусі в 90 мм) – 10 хвилин. Після першого центрифугування ми проводили перенесення над осадочною плазми із тромбоцитами у іншу пробірку без антикоагулянта де проводили повторне центрифугування на швидкості 907G (3000 обертів при радіусі в 90 мм) – 13 хвилин для отримання концентрату тромбоцитів. Після другого центрифугування ми проводили забір верхніх 2/3 плазми, що

представляє собою PPP (pure platelet plasma) та відбирали нижню 1/3 фракцію плазми, що і є безпосередньо PRP. На дні пробірки утворюється фракція гранул тромбоцитів яку необхідно суспендувати із мінімальним об'ємом плазми. Провівши усі маніпуляції ми отримуємо близько 1 мл плазми збагаченої тромбоцитами із концентрацією близько $1,45-1,58 \times 10^6$ мкл. Саме при такій системі приготування та відбору плазми вдається досягти цільового рівня тромбоцитів у кінцевому об'ємі, що дозволяє досягти поставлених терапевтичних цілей лікування венозно асоційованої трофічної виразки.

При опрацюванні літературних джерел, та проведенні оцінок отриманих результатів лікування ранових дефектів із застосуванням PRP різними науковцями, стало зрозуміло, що важливе значення має саме процес приготування збагаченої тромбоцитами плазми та концентрація тромбоцитів у ній. Найбільш активна стимуляція проліферації ендотеліальних клітин відмічається при концентрації тромбоцитів у плазмі $1,25 \times 10^6$ мкл та ангіогенезу при $1,5 \times 10^6$ мкл відповідно [106, 173]. Отже, саме три таких концентрація тромбоцитів у плазмі ми можемо розраховувати на бажаний терапевтичний результат від виконаної нами процедури.

Враховуючи вище перераховані позитивні ефекти та достатню простоту її отримання навіть в умовах маніпуляційного кабінету шляхом забору та центрифугування цільної крові людини після чого відбувається її розділення на шари, що містять плазму тромбоцити, лейкоцити та еритроцити, відбору надосадоної плазми і проведення повторного центрифугування для подальшої концентрації тромбоцитів у необхідній кількості плазми. В рази збільшена концентрація тромбоцитів в одиниці плазми, по відношенню до цільної крові, дозволяє прискорити процеси грануляції, неоангіогенезу та епітелізації у хоні інтересу із мінімальними побічними ефектами.

Застосування аутологічних продуктів крові є відносно новим, біотехнологічним методом, що все частіше використовується із метою регенерації, пришвидшення загоєння рани та її ремоделювання. Безумовну ефективність цього методу можна пояснити локальною доставкою великої кількості клітинних білків та різних факторів росту, впливом на про- та протизапальні медіатори запалення, підтримкою тканинних

процесів фізіологічного загоєння і репарації рани. Також позитивним є вплив фібринолітичної системи на відновлення тканин у цілому. При застосування PRP значно зростає здатність модифікувати рекрутинг запальних клітин і мезенхімальних стовбурових клітин та впливає на регуляцію протеолітичної активності у ділянках загоєння ран та процеси регенерації у мезодермальних тканинах. PRP є вагомим аутобіологічним інструментом, що регулює каскад регенеративних процесів у зоні його введення. Проте враховуючи ту кількість біологічно активних клітин, що містяться у PRP їх різноманіття інтерактивних механізмів впливу та сигнальних ефектів він залишає велику кількість відкритих питань, що потребують подальшого дослідження. Оцінивши отримані клінічні результати застосування PRP у пацієнтів із ХЗВНК С6 на практиці, ми вбачаємо великий потенціал її застосування у лікуванні даного контингенту пацієнтів і не тільки.

2.3.2. Методика постановки апарату для лікування ран негативним тиском у пацієнтів із трофічною виразкою на фоні хронічного захворювання вен нижніх кінцівок.

Прогресивним методом у лікуванні ран та трофічних виразок є застосування негативного тиску. Апарат для лікування трофічних виразок негативним тиском працює на основі підтримання сталого негативного тиску у ділянці рани, шляхом накладання на неї спеціальної губчастої пов'язки, що герметично фіксована спеціальним рановим покриттям. Дана система дозволяє ефективно та за короткий період часу очистити ділянку трофічної виразки від ранового ексудату, не потребує частого заміни пов'язок, що зменшує час контакту рани із повітрям, підтримує чистоту в рані та перешкоджає утворенню та накопиченню фібриногену, фібрину та хронічної ранової рідини. Негативний тиск створений апаратом у рані також сприяє її загоєнню шляхом покращення перфузії, стабільної евакуації інфекційного матеріалу та ексудату, зближенням її країв. Також перевагою даної методики є зберігання мобільності пацієнта на час лікування апаратом негативного тиску, оскільки він достатньо легкий та компактний для вільного пересування із ним. Даний метод лікування необхідний для пацієнтів із трофічними виразками значних розмірів, що погано піддаються лікуванню стандартними рановими покриттями та якщо розміри

шкірних дефектів не дозволяють провести адекватного по об'єму оперативного втручання. Після чого відбувається оцінка стану рани та визначення подальшої тактики її лікування.

Основним патогенетичним фактором у розвитку ТВ на фоні ХЗВНК є прогресування клапанної регургітації, проте даний механізм залишається до кінця не дослідженим. Деякі науковці вважають, що гемодинамічні зміни які відбуваються на мікросудинному рівні, прямопропорційно пов'язані з появою венозних виразок. До них відносять: мікролімфангіопатію, розширення великих лімфатичних судин, розширення капілярів, оклюзію капілярів мікротромбами, зниження кількості функціональних капілярів, збільшення капілярної проникності, вихід білків плазми і еритроцитів в інтерстицій, накопичення заліза в інтерстиції та сидерофагах, накопичення фібрину та зростання фібробластів уздовж фібринових волокон[166]. Основним фактором затримки епітелізації, являється постійне продукування ексудату, який порушує нормальне загоєння ран, через те, що ці рідини містять значну кількість прозапальних цитокінів і протеолітичних ферментів. Іншим вагомим фактором являється механічний вплив на ранову поверхню, що впливає на ріст тканин та збільшення ранового дефекту. NPWT позитивно впливає на обидва фактора, ефективно видаляючи надлишок інтерстиціальної рідини та механічно зближуючі навколишні тканинам за рахунок від'ємного тиску. Крім того, активне зменшення надлишку ексудату, призводить до декомпресії дрібних кровоносних судин, відновлює мікроциркуляцію а також покращує доставку кисню та поживних речовин до клітин. Нівелювання усіх цих факторів, помітно покращує швидкість формування грануляційної тканини. Крім того, оклюзійне середовище, створене клейкою прозорою пов'язкою, помітно підтримує контрольоване, вологе середовище рани та знижує ймовірність інфікування[174].

Виділено два періоди загоєння ран, які обмежені часовими проміжками:

1. Підготовка ранового ложа: під етапом підготовки ранового ложа, розуміють час, між хірургічним лікуванням та/або застосуванням шкірної пластики.

2. Час до повного загоєння – це час завершення загоєння, будучи первинною кінцевою точкою, цей період визначено як період між хірургічним лікуванням і 100% епітелізацією рани.

NPWT застосовується для стимуляції швидкого загоєння хронічних ран. Система для лікування негативним тиском, складається з поліуретанової губки з відкритими порами, розмірами 400-600 мкм., 0,703-0,0228 кгс/см³, стиснення якої відбувається за допомогою структурованої мережі з відкритими осередками. До фіксованої губки, приєднується порт програмного з'єднання, а інший кінець встановлюється на пристрій який, безпосередньо створює негативний тиск. Система NPWT забезпечує негативний тиск, для фізіологічного видалення токсинів, надмірної міжклітинної рідини та залишків клітин з ложа рани. Макронапруження – це видима зміна, яка виникає при негативних значеннях тиску, коли тиск стискає губку, яка безпосередньо контактує з рановим ложем, зближуючи краї рани. Завдяки ефекту макронапруження, краї рани наближуються, ексудат і інфекційні збудники видаляються, що призводить до зменшення біонавантаження та набряку тканин. Клейове драпірування є шаром, що забезпечує закриті, вологе середовище для загоєння ран і запобігання доступу зовнішнього забруднення. NPWT застосовують у пацієнтів із ТВ великих розмірів в яких значно утруднений бактеріальний контроль.

Терапія розпочиналась із застосування антибактеріальних препаратів лише у випадку наявності глибокої інфекції за принципами TIME концепту та наявності ризику її поширення. Також проводився дебридмент рани найбільш доцільним методом для швидкого та ефективного видалення некротичних тканин. Для виразок, яким показана хірургічна обробка, на першому етапі виконують первинну некректомію, під місцевою анестезією, видаляють некротичні тканини, на межі з здоровими тканинами до появи дифузної кровотечі. Після цього хворому, якому показане лікування виразки системою негативного тиску, в стерильних умовах, в рану встановлюють губку, яку попередньо підготовлюють, для кожної, окремої рани, шляхом підрізання країв. Після цього поверх фіксують повітронепроникну клейку драпіровану плівку, дотримуючись повної герметичності та встановлюють негативний тиск у «перемінному» режимі на відмітці 120 мм рт.ст., що

встановлюється в середньому на 72 години[4]. Ми застосовували портативний апарат для лікування ран негативним тиском фірми Smith&nephew renasys go. Трубка дренажу рановий секрет у збірний контейнер. Таким чином рана, яку раніше залишали відкритою, тимчасово перетворюють на контрольовану, закриту та вологу рану. Рана вважалася повністю загоєною, коли грануляційна тканина покривала 100% поверхні рани[175]. Пристрій NPWT, використовувався в «інтермітуючому» режимі, при значенні негативного тиску 125 мм. рт. ст. на протязі трьох діб. При необхідності повторного встановлення, рекомендоване зниження тиску, від 80 до 125 мм рт.ст. [176].

Після застосування NPWT, продовжується стандартний догляд за раною за допомогою неадгезивних сітчастих та багатошарових компресійних пов'язок до повного загоєння. Ми активно застосовували декілька основних типів комерційно доступних пов'язок та мазей: оклюзуючі гідроколоїдні пов'язки; мазі на основі гліцеріну пропіленгліколя та лактопероксидази+глюкозооксидаза. Всі рани оглядалися для оцінки ознак поширення інфекції, під час кожної перев'язки. Довжину, ширину та глибину рани визначали за допомогою фотофіксації та оцінкою її площі програмою «LesionMeter». Утворення грануляційної тканини та епітелізацію оцінювали та фотографували.

2.4. Методи діагностики та оцінки стану трофічної виразки.

2.4.1. Ультразвукове дослідження вен нижніх кінцівок до, під час та після проведеного хірургічного лікування.

«Золотим стандартом» діагностики варикозної хвороби, тромбозів поверхневих/глибоких вен н/к є ультразвукове дуплексне сканування вен нижніх кінцівок. Даний метод є неінвазивним, високоефективним, легким у застосуванні та доступним як для лікаря так і пацієнта та дозволяє за лічені хвилини підтвердити або виключити наявність ХЗВНК як причини розвитку ТВНК. УЗД вен н/к дозволяє вивити локальне порушення кровотоку та встановити вірний діагноз. Методика безболісна, добре переноситься пацієнтами та немає протипоказів. В першу чергу проводиться диференційна діагностика етіологічних причин розвитку ТВ із венозною та артеріальною недостатністю, діабетичною ангіопатією та іншими можливими

причинами її появи. Якщо під-час огляду у пацієнта було діагностовано наявність хронічної артеріальної недостатності (ХАН), цукрового діабету, декомпенсованої серцевої недостатності та інших захворювань окрім ХЗВНК, такий пацієнт не входив до досліджуваних нами груп.

При УЗ дослідженні вен нижніх кінцівок ми оцінюємо наявність або відсутність деформації вен н/к, їх прохідність, наявність тромбів їх локалізація та розміри, стан клапанного апарату. Стандартне обстеження вен виконуємо на апараті General Electric Versana Active 2021 року та починаємо із дослідження у В-режимі (В – brightness), що представляє з себе двомірне сірошкальне зображення. «В» режим є основним при УЗ діагностиці більшості захворювань, дозволяє отримати візуальну структуру стінок судин та внутрішньопросвітних структур та нашарувань. Принцип роботи «В» режиму ґрунтується на ефекті відбиття ультразвукового сигналу від меж стінок досліджуваних органів. За допомогою режиму постійно-хвильового доплера CW (continuous wave doppler) (явище зміни частоти хвилі, яку реєструє датчик, в наслідок відбиття сигналу від еритроцитів крові) ми візуально оцінюємо кровотік у досліджуваній судині, що дозволяє нам «якісно» виявити гемодинамічні порушення. Кількісне визначення тривалості зворотного кровотоку проводимо в режимі PW (pulse wave doppler) імпульсно хвильового доплера, який відображається у вигляді тривалості ретроградної хвилі яка визначається в секундах, при дистальній або проксимальній компресійній пробі. Також PW доплер, вирішує проблему просторового розширення CW доплера, особливо на глибину.

Стандартно ми обстежуємо вени нижніх кінцівок починаючи із лівої н/к та зони СФС, загальної стегнової вени та ВПВ. Визначаємо прохідність вище вказаних структур шляхом проведення компресійної проби та в режимі CW. Визначаємо прохідність всіх глибоких вен н/к, лінійним датчиком із частотою 7,5 МГц перевіряємо прохідність загальної стегнової вени, поверхневої стегнової вени, глибокої стегнової вени, підколінної вени, задньої велико-гомілкової вени, передньої велико-гомілкової вени, малогомілкової вени, суральних вен. Оцінку стану зовнішньої клубової вени, внутрішньої клубової вени, загальної клубової вени та нижньої порожнистої вени проводимо за допомогою конвексного датчика із

довжиною хвилі 3,5 МГц. Після чого переходимо до оцінки стану поверхневих вен. Визначаємо спроможність СФС за допомогою проби Вальсальси із використанням CW доплера, при наявності ретроградного кровотоку оцінюємо його тривалість та силу. Після чого проводимо оцінку типу СФС (I, h, F, O) та визначаємося із подальшим розповсюдженням ретроградного кровотоку (локальний, розповсюджений, субтотальний та тотальний), його протяжність та силу (легкий, середній та важкий) у неспроможній судині. Визначаємо також тип будови неспроможного стовбуру підшкірної вен (I, h, S). Проводимо оцінку наявності неспроможних перфорантних вен на стегні та гомілці із визначенням їхнього діаметру та сили ретроградного кровотоку. Проводимо оцінку кількості та розмірів неспроможних вен, шляхи їх розповсюдження та місцю скиду венозної гіпертензії. Після оцінки отриманих даних проводимо складання подальшого плану хірургічного лікування.

Також за такими ж принципами проводимо оцінку стану системи малої підшкірної вени та сафено-поплітеального співустя. Оцінюємо наявність або відсутність патологічного рефлюксу в даній зоні шляхом проведення дистальної компресійної проби. Визначаємо тип співустя – I, h, у вигляді притоку чи має краніальне продовження. Після оцінки отриманих даних також проводимо складання плану подальшого лікування.

Оперативне втручання у всіх пацієнтів виконується лише шляхом УЗ супроводу адже УЗ апарат є очима хірурга при лікуванні даної патології.

2.4.2. Ультразвукове дослідження артерій нижніх кінцівок.

На етапі амбулаторного обстеження та госпіталізації, всім пацієнтам було виконано УЗ дослідження артерій нижніх кінцівок за стандартним протоколом обстеження на апараті General Electric Versana Active 2021p. Проводилося обстеження із визначенням швидкості кровотоку, індексу резистентності, пульсового індексу, товщини комплексу інтима-медіа та наявності гемодинамічних нашарувань стінок артерій починаючи від ренального відділу аорти, загальної клубової, внутрішньої та зовнішньої клубової артерії, загальної стегнової артерії, глибокої та поверхневої стегнової артерії, підколінної артерії, задньої великогомілкової артерії, передньої великогомілкової артерії, малогомілкової артерії та закінчуючи дорзальною артерією

стопи. Обстеження проводимо за стандартною методикою як у В режимі, CW так і у PW режимі. Якщо у пацієнта на фоні наявності локальних чи розповсюджених стенозів даних артеріальних судин відмічалися епізоди наявності переміжної кульгавості, оніміння, больовий синдром, що мав ішемічний характер, атрофія м'язів, відсутність оволосіння нижніх кінцівок дані пацієнти підпадали під критерії не включення у дослідження. ТВ на фоні ХАН мають ряд відмінностей у порівнянні із виразками на фоні ХЗВНК, а саме: наявні гнійно-некротичні зміни глибоких шарів тканин під незміненою шкірою, часто краї виразки є гіпертрофованими а на стопі наявні мозолі.

2.4.3. Методи визначення розмірів трофічної виразки та оцінки її стану.

Довжину, ширину та глибину рани визначали за допомогою фотофіксації та оцінкою її площі програмою «LesionMeter». Утворення грануляційної тканини, епітелізацію та динаміку загоєння оцінювали візуально шляхом аналізу фотографій та порівняння її площі. Дана вимірювання площі ТВ в даній програмі необхідно зробити фото зони інтересу разом із банківською пластиковою картою. Після чого на отриманому фото програма просить обвести контури трофічної виразки пальцем або спеціальною кісточкою, після чого проводить розрахування її площі. Програма зберігає зроблені фото у попередньо створеній картці пацієнта та проводить динаміку зменшення або збільшення сфотографованого дефекту. Отримані фото можна відправити у вигляді PDF-файлів на інші сторонні ресурси та пристрої.

Для отримання найбільш достовірних результатів банківську карту необхідно розмістити на одному рівні із ТВ та зоною інтересу. Та проводити обведення краю трофічної виразки за допомогою «курсору», що дозволить намалювати контур дуже точно.

2.4.4. Панч-біопсія ділянки трофічної виразки.

Панч-біопсія ділянки трофічної виразки проводилася на 10 день в обох групах дослідження. Забір матеріалу для гістологічного та імуногістохімічного дослідження проводився дермо-панчем із діаметром 5 мм та довжиною леза 7 мм, відсічення основи забраного матеріалу проводилося за допомогою леза скальпеля №15. Забір матеріалу виконувався по краю трофічної виразки та із дна ранового ложа. Перед

забором гістологічного матеріалу зона інвазії оброблялася тричі розчином бетадину та проводилася попередня місцева інфільтраційна анестезія 0,125% розчином бупівокаїну 1 мл, інсуліновим шприцем. Після забору, матеріал поміщався та фіксувався у 10% розчині забуференого нейтрального формальдегіду протягом 24-48 годин з моменту забору матеріалу після чого був опрацьований морфологами мікроскопічно та імуногістохімічно із визначенням антитіл до Ki-67, CD34, CD31, α -SMA, CD68.

Після забору матеріалу у більшості випадків відмічалася кровотеча, яка була зупинена шляхом тампонування, тугого притискання та 10-15 хвилин та бинтування із подальшим одяганням компресійного трикотажу II класу компресії. На наступний день проводилася перев'язка ТВ із застосування мазей відповідно групи та розробленої тактики лікування у основній групі пацієнтів.

2.4.5. Морфологічні та імуногістохімічні методи дослідження.

Морфологічному дослідженню на базі ДЦ ТОВ «ОЛБІО» підлягало 75 хворих, в подальшому 25 хворим було проведено імуногістохімічне дослідження з метою оцінки неоангіогенезу та визначення проліферативного індексу в біоптатах. З основної групи морфологічне дослідження було проведено 34 пацієнтам з них в 14 випадках було проведено імуногістохімічне дослідження (ІГХД) - пацієнти яким проводилися малоінвазивні оперативні втручання з подальшим використанням NPWT, використання гідроактивних суперабсорбуючих пов'язок, мазей та збагаченої тромбоцитами плазми крові. Морфологічному дослідженню з групи порівняння підлягав 41 пацієнт, з них 11-тьом було проведено ІГХД – пацієнтам проводилося «класичне» оперативне втручання та місцеве лікування ділянки трофічної виразки із використанням розчинів повідон-йоду та типових мазей (левоміколь, інфлоракс, мірамістин та ін).

Гістологічному дослідженню підлягали панч-біопсії шкіри з крайового дефекту та дна виразки, які фіксувалися в 10% розчині забуференого нейтрального формаліну, протягом 24-48 годин з моменту забору матеріалу. Далі матеріал піддавався гістологічній стандартній проводці з використанням спиртів та ксилолу, з подальшим заключенням зразків в парафінові блоки. Мікротомію блоків проводили на мікротомі

(Thermo HM 325), з отриманням зрізів товщиною 5-10 мкм, розміщенням їх на предметному склі та подальшим фарбуванням гематоксиліном та еозином (за стандартною технологією). Отримані зрізи підлягали морфологічному опису, де оцінювався характер дефекту епідермісу, характер запального процесу, стан дерми та додатків шкіри. Мікроскопічне дослідження, мікрофотографію та подальше архівування проводилося з використанням: світлового мікроскопу Zeiss Primo Star, об'єктивів кратністю збільшення x4, x10, x20, x40, цифровою камерою AxioCamERc 5s та цифровою системою ZEN 3.5 (blueedition).

Імуногістохімічне дослідження проводилося за внутрішніми протоколами опираючись на рекомендації виробника, з використанням системи візуалізації Master Polymer Plus detectionsystem (peroxidase) та антитіл: Ki-67 (маркер проліферуючих (мітотично активних) клітин); CD34 (маркер неоангіогенезу (візуалізує клітини попередники ендотеліальних клітин)); CD31 (маркер міжклітинних контактів ендотеліоцитів); α -SMA (маркер гладком'язових та міофібробластних клітин); CD68 (маркер макрофагів мієлоїдних та гістіоцитарних клітин).

Характеристики антитіл приведені в таблиці нижче (таблиця 2.19).

Антитіло	Клон антитіла	Виробник
Ki-67	SP6	Master Diagnostica
CD34	QB-End/10	Master Diagnostica
CD31/PECAM-1	JC/70A	Master Diagnostica
α -SMA	1A4	Master Diagnostica
CD68	KP1	Master Diagnostica

Таблиця 2.19. Використані клони антитіл.

Молекула адгезії CD34, яка експресується в багатьох клітинах тканин, таких як кістковий мозок, тканини пуповини, мезенхімальних стовбурових клітин, попередниках ендотеліальних клітин та в самих ендотеліальних кровоносних клітинах[177].

Маркер CD31, відноситься до поверхневих глікопротеїдів, що приймає участь в міжклітинних зв'язках, процесах ембріогенезу та розвитку тканин. Також в ряді досліджень було встановлено зв'язок антитіла CD31/PECAM-1 в ангіогенезі зухблин

та може бути маркером даного процесу[178]. Маркери CD34 та CD31 традиційно застосовується для виявлення кровоносних судин та оцінки їх архітекtonіки.

Оцінку експресії маркеру Ki-67 проводили методом підрахунку середньої кількості позитивних клітин в полі зору (досліджувалося по 10 полів зору кожного зразка) при збільшені об'єктиву x20. Експресію маркерів α -SMA, CD68, CD34 підраховували напівкількісним методом. При окрасці менше 20% клітин експресія маркеру розцінювалася як низька – 1 бал, при діапазоні 20%-40% - помірна - 2 бали, при окрасці більше 40% - висока - 3 бали. Маркер CD31 оцінювали методом підрахунку судин на одиницю площі (0.75мм² (збільшення об'єктиву x20, діаметр поля зору складав 1мм)), ендотелій яких виявляв його експресію в «гарячих точках», зонах найбільшої їх щільності.

2.4.6. Загальноклінічні та лабораторні методи дослідження.

У хворих на ХЗВНК виникає значне порушення структурної цілісності судинної стінки уражених вен, за рахунок значної проліферації колагенової матриці з порушенням цілісності м'язових волокон. Первинне пошкодження венозної стінки, призводить до клапанної недостатності та венозної гіпертензії[179]. Ендотелій судин, є важливим регуляторним структурним компонентом у підтримці гомеостазу серцево-судинної системи. Одним з найважливіших нормативних і вазоактивних речовин, що виробляються ендотеліальними клітинами є – оксид азоту. Оксид азоту стимулює тонус судин і пригнічує взаємодію між клітинами крові і судиною стінкою[180] Оксид азоту, являється важливою клітинною сигнальною молекулою та потужним вазодилататором, який пригнічує адгезію та агрегацію тромбоцитів і зменшує адгезію лейкоцитів до ендотелію. За рахунок зниження біодоступності оксиду азоту, функція ендотелію порушується. Також, існує думка, що він пригнічує проліферацію гладком'язових клітин в стінці судин. Функція ендотелію, включає в себе, контроль над тромболізисом, адгезією тромбоцитів, взаємодію тромбоцитів і лейкоцитів з судинною стінкою, регуляцію тонусу судин та гладкою мускулатурою клітин. Таким чином порушення гомеостазу судинної стінки, викликаний зниженням біодоступності NO, призводить до зміни тонусу судин та адгезії тромбоцитів. Тому, визначення рівня еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, гемоглобіну і гематокриту,

необхідне для оцінки стану та ступеню прогресування даної патології. Сироваткові концентрації запальних прокоагулянтів і ендотеліальних маркерів визначають за допомогою комерційно доступних наборів. Визначають концентрацію фібриногену, за методом Клаусса та часу, який необхідний для згортання тромбіну з використанням комерційно доступних реагентів. У пацієнтів з хронічною варикозною хворобою вен нижніх кінцівок, обов'язковим методом обстеження, є загальний клінічний аналіз крові. Визначення рівня еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів та тромбоцитів, які дають можливість мінімально оцінити сталість гомеостазу та рівня компенсаторної здатності організму. За рахунок патофізіологічних механізмів, які виникають у хворих з патологічним рефлюксом, загально клінічний аналіз сироватки крові, дає можливість оцінити, наявність або ж відсутність вторинних ускладнень, діагностика яких, включає оцінку даних показників. Зміни лабораторних показників, таких як: анемія, лейкоцитоз із зсувом формули вліво та тромбоцитопенія, це вторинні зміни у пацієнтів, які виникають за рахунок, наявності трофічних виразок, ступеню їх інфікованості, діаметру та глибини виразок. Найпоширенішим ускладненням хронічної ВХ, у хворих з наявними ТВ, є утворення тромбів у поверхневих та глибоких венах[181].

Можемо зробити висновок, що при варикозному розширенні вен існує дисбаланс між про- та антикоагулянтами, а також між про- та антифібринолітичними чинниками з переважанням протромботичних складових.

Ці зміни свідчать про підвищене локальне утворення фібрину, що, ймовірно, є наслідком пошкодження стінки судин, за рахунок посиленого вивільнення тканинного фактора з підвищеним прокоагулянтним потенціалом, який може викликати утворення тромбів[182].

2.5. Оцінка якості життя пацієнтів із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок ускладненим трофічною виразкою.

2.5.1. Особливості оцінки якості життя пацієнтів за допомогою опитувальника CIVIQ-20.

Наявність трофічної виразки венозної етіології призводить до тривалого зниження якості життя, асоціалізації пацієнтів, зменшення фізичної активності та

втрати працездатності. Зазвичай пацієнти описують наявність відчуття важкості в нижніх кінцівках, що швидко наростає за декілька годин після сну, відчуття скутості, набряки нижніх кінцівок, біль в нижніх кінцівках, що посилюється при фізичних навантаженнях, стоянні, сидінні та навіть ходьбі, періодичні судомні нижніх кінцівок. Обмеження рухливості у гомілковостопному суглобі, зміна біомеханіки ходьби, зниження швидкості пересування, біль, тривалий період загоєння значно обмежує функціональні можливості людини. Наявність ТВНК має не лише фізичний, соціальний негативний вплив а також значно порушує психологічний стан пацієнта, що часто призводить до відсутності бажання лікуватися, не критичного відношення до власного стану та як наслідок повної втрати соціального інтересу. Всі вище перераховані фактори сприяють порушенню сну, що значно поглиблює соціальну та фізичну дезадаптацію і як наслідок призводить значного зниження якості життя, тривоги та депресії. Коректна оцінка взаємозв'язку між такими факторами як, функціональна активність, сон, депресія, якість життя у пацієнтів із ХЗВНК, на різних стадіях захворювання дозволить більш селективно підходити до вибору тактики лікування. Саме для оцінки даних критерії та об'єктивізації якості життя пацієнтів із ВХ у Франції в 1996р. було розроблено опитувальник якості життя пацієнтів із ХЗВНК CIVIQ-20, що є максимально адаптованим для пацієнтів із ВХНК та дає можливість оцінити динаміку лікування по суб'єктивних показниках. Загалом дана система оцінки якості життя розроблялася, доповнювалася та вдосконалювалася починаючи з 1991 року по 2012 рік та була адаптована, переведена на 17 мов світу.

Анкета CIVIQ-20 для оцінки якості життя пацієнтів із ХЗВНК включає в себе двадцять питань розбитих на чотири розділи, що характеризують наступні фактори: больовий (4 пункти), фізичний (4 пункти), соціальний (3 пункти) та психологічний (9 пунктів). Всі ці пункти оцінюються по шкалі Likert від 1 (відсутність симптомів, відчуттів чи проблем) до 5 (найбільша інтенсивність чи частота в залежності від типу питання) (таблиця 2.20). Загальний результат по всіх пунктах виражається у вигляді зведеного показника, так званого Global Index Score (GIS), який розраховується за формулою: $GIS = ([Final\ score - 20] / 80) \times 100$. Чим менше балів пацієнт набирає давши відповіді на всі питання в опитувальнику, тим вище показник якості життя у

пацієнта. Для спрощення розрахунку GIS, отримавши суму балів по кожному із пацієнтів результат можна інвертувати, формула має наступний вигляд $100 - \text{GIS} (([\text{Final score} - 20] / 80) \times 100)$ = інвертований показник. Розробниками даної анкети, на офіційному сайті <https://www.civiq-20.com>, є доступний автоматичний функціонал який оцифровує отриману суму балів у інвертованому показнику GIS.

БОЛЬОВИЙ ФАКТОР Сума балів					
1. Протягом останніх 4 тижнів чи відчували Ви біль в області кісточок і гомілок, якщо так, то якої інтенсивності? Обведіть відповідну цифру					
	1 Немає болю	2 Легкий біль	3 Помірний біль	4 Сильний біль	5 Дуже сильний біль
2. Наскільки Ваші проблеми з ногами турбували Вас в роботі або повсякденному житті протягом останніх 4 тижнів? Обведіть відповідну цифру					
	1 Не турбували	2 Злегка турбували	3 Помірно турбували	4 Сильно турбували	5 Дуже сильно турбували
3. Протягом останніх 4 тижнів чи порушувався Ваш сон із-за проблем з ногами і як часто?					
	1 Ніколи	2 Рідко	3 Доволі часто	4 Дуже часто	5 Кожну ніч
4. Протягом останніх 4 тижнів наскільки важко Вам було довго стояти ?					
	1 Не турбували	2 Злегка турбували	3 Помірно турбували	4 Сильно турбували	5 Було неможливо виконати
ФІЗИЧНИЙ ФАКТОР Сума балів					

Протягом останніх 4 тижнів в якій мірі проблеми з ногами турбували Вас при виконанні дій, перерахованих нижче? Для кожного визначення в списку нижче, вкажіть міру занепокоєння, обвівши вибране число.

	Не турбували	Злегка турбували	Помірно турбували	Сильно турбували	Було неможливо виконати
5. Підніматись на декілька сходових прольотів	1	2	3	4	5
6. Низько нагинатись, ставати на коліна	1	2	3	4	5
7. Швидко йти	1	2	3	4	5
8. Виконувати роботу по будинку (займатися справами на кухні, тримати дитину на руках, прасувати, мити підлогу, чистити меблі, робити щось своїми руками)	1	2	3	4	5
СОЦІАЛЬНИЙ ФАКТОР Сума балів					
9. Їхати в транспорті, автомобілі, літати в літаках	1	2	3	4	5

10. Ходити на прогулянки, весілля, вечірки, фуршети	1	2	3	4	5
11. Займатися спортом, фізичні вправи	1	2	3	4	5

ПСИХОЛОГІЧНИЙ ФАКТОР Сума балів

Проблеми з ногами можуть також впливати на Ваш настрій. У якій мірі наведені нижче фрази відповідають тому, як Ви себе відчували протягом останніх 4 тижнів? Для кожного визначення в списку нижче, вкажіть міру занепокоєння, обвівши вибране число.

	Ніколи	Дуже рідко	Інколи	Дуже часто	Завжди
12. Я був (була) напружений (а)	1	2	3	4	5
13. Я швидко втомлювався (лась)	1	2	3	4	5
14. Я відчував (ла), що обтяжую інших	1	2	3	4	5
15. Я завжди повинен був (повинна була) робити запобіжні засоби	1	2	3	4	5
16. Я соромився (лась) показувати свої ноги	1	2	3	4	5
17. Я легко дратувався (лась)	1	2	3	4	5

18. Я відчував (ла) себе непрацездатним (ою)	1	2	3	4	5
19. Мені було важко починати рухатися вранці	1	2	3	4	5
20. У мене не було бажання виходити на вулицю	1	2	3	4	5
ЗАГАЛЬНА СУМА БАЛІВ					
Global Index Score (GIS) of CIVIQ-20 GIS = $([\text{Final score} - 20] / 80) \times 100$					

Таблиця 2.20. Інтерпретація опитувальника оцінки якості життя пацієнтів із ХЗВНК CIVIQ-20.

2.5.2. Оцінка клінічної важкості хронічної венозної недостатності у пацієнтів із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок за шкалою VCSS.

Venous Clinical Severity Score – використовується для контролю змін важкості захворювань вен нижньої кінцівки на основі симптомів та відстеження наслідків венозних розладів у часі. Результат оцінки важкості клінічних симптомів за шкалою VCSS визначається сумою набраних балів від 0 до 30. Результат отриманий за даною системою дозволяє чітко контролювати прогрес лікування, особливо до та після хірургічного втручання. За шкалою VCSS у пацієнтів оцінюється 10 симптомів притаманних ХЗВНК. Кожний із симптомів оцінюється від 0 до 3 балів максимально (таблиця 2.21). В нашому дослідженні ми об'єктивізували і оцінювали ефективність проведеного лікування за шкалою VCSS.

Параметр	Бали			
	0 (відсутні)	1	2	3
Біль	відсутня	Інколи, не обмежує активність, не вимагає анальгетиків	Щоденна біль, помірне обмеження активності, періодичне застосування анальгетиків	Щоденна біль, виражене обмеження активності чи регулярний прийом анальгетиків
Варикозні вени	відсутні	Мало, розсіяні: гілки варикозних вен	Множинні: ВПВ варикозно змінена із множинними розширеними притоками на гомілці чи стегні.	Виражене: варикозно змінені вени на стегні та гомілці чи варикозно змінені ВПВ та МПВ.
Венозний набряк	відсутній	Вечірній набряк тільки в гомілково-ступневій ділянці	Набряк, що тримається до обіду та поширюється на гомілку	Ранкові набряки в ділянці гомілки, що вимагають зміни активності та положення до гори
Пігментація	Відсутня або вогнищева, не значна	Дифузна, але обмежена за площею та стара (коричнева)	Дифузна, займає майже всю гомілку до її нижньої 1/3 або	Розповсюджена пігментація (вище 1/3) та пігментація, що з'явилася

			пігментація, що з'явилася нещодавно (рожева)	нещодавно (рожева)
Запалення	відсутнє	Легкий целюліт, обмежений краєм виразки	Помірний целюліт, що охоплює більшу частину гомілки (до 1/3 гомілки)	Важкий целюліт (нижня 1/3 гомілки та вище) або значна венозна екзема
Індурація (затвердіння)	відсутнє	Вогнищева, циркулярна (<5 см)	Медіальна чи латеральна, менше нижньої 1/3 гомілки	Вся нижня 1/3 гомілки чи більше
Кількість активних виразок	відсутні	1	2	>2
Тривалість наявності активної виразки	відсутня	<3 місяців	>3 місяців але <1 року	Не загоюється більше 1 року
Розмір активної виразки	відсутня	<2 см у діаметрі	2-6 см у діаметрі	>6 см у діаметрі
Компресійна терапія	не використовуєтьс я або не	Періодичне використання компресійног о трикотажу	Носить компресійни й трикотаж	Повна відповідальність : компресійний трикотаж +

	відповідає вимогам		більшість днів	підвищене положення нижньої кінцівки
--	-----------------------	--	-------------------	---

Таблиця 2.21. Інтерпретація опитувальника оцінки важкості ХВН VCSS.

Система класифікації CEAP, була розроблена, по більшій мірі, як описова система і не пристосована для використання як шкала оцінки прогресування захворювання або відповіді на лікування.

VCSS оцінює дев'ять дескрипторів, які варіюються від відсутнього до важкого, із загальним балом від 0 до 27 та останній десятий пункт характеризує рівень відповідальності пацієнта до призначеного лікування у вигляді застосування компресійної терапії, який також оцінюється від 0 до 3 балів. З точки зору лікаря, ці інструменти можуть допомогти класифікувати або визначити ступінь і важкість наявної у пацієнта хронічної венозної недостатності.

VCSS широко застосовується та в більшості країв є стандартом для оцінки та визначення важкості ХВН. Порогові значення у 8,5, 11,5 та 13,5 за шкалою VCSS допомагають клінічно підтвердити наявність відповідного ступеня ХЗВНК за класифікацією CEAP C3, C4, C5 та вище відповідно[183]. VCSS, як клінічна оцінка тяжкості ХВН, була розроблена не для заміни класифікації CEAP, а для того, щоб доповнити її та надати метод для серійної оцінки та, присвоєння додаткової ваги, більш важким проявам хронічного захворювання вен. Причому при більш важких ступенях ХЗВНК по CEAP результати отримані під-час опитування за шкалою VCSS мали більш сильний кореляційний зв'язок, що підтверджує її ефективність та необхідність застосування при оцінці стану у пацієнтів із ускладненими формами ХЗВНК.

2.5.3. Оцінка рівня больових відчуттів за шкалою NPRS.

Для оцінки вираженості больового синдрому необхідно застосовувати найбільш простий та легкодоступний метод, що не забере багато часу та дасть можливість об'єктивізувати соматичний стан пацієнта. З цією задачею ефективно справляється числова система оцінки болю – NPRS. Даній шкалі надається перевага

над візуальною аналоговою шкалою болю в силу того, що її легко зрозуміти, запам'ятати, оцінити та інтерпретувати. Дана шкала краще підходить для пацієнтів із нижчим рівнем освіти, осіб старшої вікової групи та із когнітивними розладами. Дана шкала передбачає числову оцінку болю, що включає в себе 11 пунктів від 0 до 10, де 0 – взагалі немає ніякого болю та 10 – біль який неможливо терпіти (найсильніший біль який тільки можна уявити). Дані числові значення знаходяться на імпровізованій, горизонтальній лінійці від 0 до 10. Під час оцінки рівня больових відчуттів, ми просили пацієнта вказати три цифрових значення, що відповідають поточному рівню болю, найнижчому та найсильнішому, який вони відчували за останні 24 години. Середнє з цих трьох оцінок було використане для візуалізації рівня больових відчуттів за попередні 24 години. Опис та шкала оцінки больових відчуттів представлена на рисунку 4.

Завдання для пацієнта: «Будь-ласка оцініть рівень больових відчуттів на даний момент, найнижчий та найвищий рівень больових відчуттів на протязі 24 годин від 0 (взагалі не болить) до 10 (найгірший біль який тільки можна уявити)».

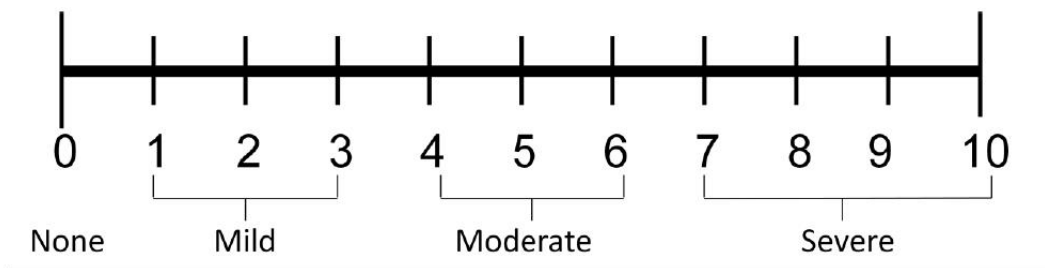


Рисунок 4. Візуальний вигляд та інтерпретація Numeric Pain Rating Scale.

Також, отримавши середню оцінку цифрові значення можна розділити на певні рівні больових відчуттів де: 0 – біль відсутня; від 1 до 3 біль середньої інтенсивності; від 4 до 6 середній рівень болю; від 7 до 10 виражений біль.

2.6. Методи статистичної обробки отриманих результатів дослідження.

В ході дескриптивного опису даних задіяні загально-поширені методи аналізу асоціацій. А саме для категорійних ознак побудовані таблиці сполучення (крос-класифікації рівнів факторів), отримані відповідні міри асоціації, а саме χ^2 – квадрат. Побудова таблиць здійснена на основі функції `f_table()` бібліотеки `<ltable>`

міжнародної аналітичної системи R (v.4.3.1). χ^2 – квадрат розрахований функцією `prop.test()` базової бібліотеки `<stat>`.

Для безперервних ознак використовувався метод середніх величин і співставлення останніх на основі критерія Стьюдента для незалежних вибірок. Групові середні розраховані функцією `colMeans()` базової бібліотеки `<base>`. Їх порівняння на основі статистики Стьюдента здійснено функцією `t.test()` базової бібліотеки `<stat>`.

Порівняння трьох і більше групових середніх здійснено на основі багатофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Це стосувалось визначення поведінки значень шкал якості життя та інтегральних показників якості впродовж періодів спостереження, між групами, та їх сполучення.

Результати отримані на основі функції `aov()` базової бібліотеки `<stat>` і представлені в класичній формі.

Df - кількість ступенів свободи (розраховується як кількість рівнів ефекту -1)

Сума квадратів ефекту (SSb) та залишків моделі (SSw) розраховуються як:

$$SS_b = \sum_{j=1}^k (\bar{X}_j - \bar{X})^2$$

$$SS_w = \sum_{j=1}^k \sum_{l=1}^l (\bar{X}_j - \bar{X})^2$$

- \bar{X}_j - середнє групове значення фактору в групі j.

- \bar{X} - середнє значення фактору

Середній квадрат MSb, MSw розраховуються як:

$$MS_b = \frac{SS_b}{Df} \quad MS_w = \frac{SS_w}{Df}$$

$$F - \text{тест} = \frac{MS_b}{MS_w}$$

- p - значення площі кумулятивного F-розподілу Фішера вправо від центиля

F. При значеннях, менших 0.05 зв'язок вважають достовірним.

Багатомірний багатофакторний дисперсійний аналіз (MANOVA) дає можливість оцінити поведінку відразу кількох результативних ознак. В роботі

MANOVA використаний в простеженні поведінки інтегральних шкал якості життя, а саме CIVIQ-20 (показник GIS) і VCSS.

Як аналітичний фрейм MANOVA використаний профільний аналіз, розроблений в 2001 році американськими статистиками (Barbara G. Tabachnick & Linda S. Fidell, 2001) як модифікація багатомірного коваріаційного аналізу з повторними вимірами.

Статистичні складові оцінки ефектів рівнів враховують міжгрупову суму квадратів **Sbg** та суму квадратів помилки **Ser**, відповідні усереднені суми квадратів (**ESbg**, **ESer**) та оцінку достовірності ефектів (**F**), які розраховані за формулами:

$$S_{bg} = n \sum_j (Y_j - Y)^2$$

$$S_{er} = \sum_i \sum_j (Y_{ij} - Y_j)^2$$

- Y - середнє значення клінічної характеристики у вибірці;
- Y_j - середнє значення клінічної характеристики у j -й групі хворих;
- Y_{ij} - середнє значення клінічної характеристики у i -го хворого j -й групи;
- n -розмір вибірки;

$$ES_{bg} = S_{bg}/DF;$$

$$ES_{er} = S_{er}/DF;$$

$$F = ES_{bg}/ES_{er};$$

DF-число ступенів свободи.

Статистичні складові оцінки ефектів динаміки враховують внутрішню групову матрицю суми квадратів/коваріаційних добутоків **S_{wg}**, а також вектор середніх послідовних різниць значень динаміки клінічних характеристик **ΔM** та оцінку достовірності ефектів (**F**). Матриця **S_{wg}** являється сумою n індивідуальних матриць виду:

$$(\Delta Y_i - \Delta M_j) \cdot (\Delta Y_i - \Delta M_j)'$$

- ΔY_i - вектор послідовних різниць значень динаміки характеристик якості життя i -го пацієнта;

- ΔM_j - вектор середніх послідовних різниць значень динаміки характеристик якості життя за j -ї групи.

Апроксимаційна тестова статистика достовірності ефектів approx F розрахована за формулою:

$$\frac{n-k-p+2}{p-1} n \cdot \Delta M' \cdot S_{wg}^{-1} \cdot \Delta M$$

- n -розмір вибірки;
- k -кількість груп (2);
- p -кількість періодів обстежень (5).

DF (число ступенів свободи) дорівнювали відповідно $n-k-p+2$ та $p-1$.

Статистичні складові оцінки ефектів паралелізму враховують міжгрупову та внутрішню групову матриці суми квадратів/коваріаційних добутків S_{bg} і S_{wg} , та оцінки достовірності ефектів (Λ , F). S_{wg} розраховується як сума індивідуальних матриць, що отримуються за формулою:

$$(\Delta Y_i - \Delta M_j) \cdot (\Delta Y_i - \Delta M_j)'$$

S_{bg} розраховувалася як :

$$(\Delta M - \Delta M_j) \cdot (\Delta M - \Delta M_j)'$$

- ΔM - вектор середніх послідовних різниць значень динаміки характеристик якості життя;

- ΔM_j - вектор середніх послідовних різниць значень динаміки характеристик якості життя за j -ї групи.

Тестова статистика достовірності ефектів Λ розраховувалася за формулою:

$$\frac{S_{wg}}{S_{wg} + S_{bg}}$$

Наведені значення F розраховані як апроксимація тестової статистики достовірності ефектів Λ .

Для детальнішого вивчення пов'язаних з динамікою ефектів (динаміки та паралелізму) ми розглядали як лінійний тренд, так і квадратичний на основі поділу матриць суми квадратів/коваріаційних добутків на незалежні, що вихоплюють лінійні та квадратичні зміни за аналізом контрастів (Barbara G. Tabachnick & Linda S. Fidell,

2001). Причиною стала можливість як лінійного, так і більш складного ступеневого ефекту груп на динаміку нормалізації характеристик якості життя.

Результати отримані на основі функції `manova()` базової бібліотеки `<stat>` і представлені в класичній формі (Таблицю 2.22):

$$PillaiTrace = trace(S_{bg}(S_{bg} + S_{wg})^{-1})$$

Якщо ефект значний, тобто $S_{bg} > S_{wg}$, статистика Pillai Trace прийматиме велике значення. Отже, нульова гіпотеза відхиляється при великому значенні критерія.

	Комбінація результуючих ознак					
Ефект	Df	Pillai Trace	approx F	numDf	denDf	p
Група						
Період						
Група*Період						
Залишки						

Таблиця 2.22. Комбінація результуючих ознак

Апроксимаційна тестова статистика достовірності ефектів `approx F` роз'яснена вище і пов'язана з Pillai Trace. Статистика `F` приймає більші значення при більших значеннях Pillai Trace.

- `numDf`, `denDf` – ступені свободи у чисельнику і знаменнику наведеної вище формули для `approx F`.

- `p` - рівень достовірності ефектів.

Порівняння кумулятивних функцій розподілів періодів видужання в першій та другій групах здійснено на основі критерія Колмогорова-Смирнова (D-статистика).

$$D = \max\left(F(Y_i) - \frac{i-1}{N}, \frac{i-1}{N} - F(Y_i)\right)$$

де $F(Y_i)$ - функція кумулятивного розподілу

РОЗДІЛ 3.

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК С6 У ГРУПІ ПОРІВНЯННЯ ТА ОСНОВНІЙ ГРУПІ

3.1. Оцінка динаміки загоєння трофічної виразки у пацієнтів групи порівняння.

Проводилася оцінка тривалості передопераційної підготовки ранового ложа трофічної виразки до виконання оперативного втручання. Основним показником стану ТВ, було відсутність некротичних тканин та поява грануляційної тканини. У пацієнтів групи порівняння цей період становив 15,39 дня ($t = 11,864$, $df = 64,669$, $p < 2,2e-16$), що свідчить про значну достовірну різницю в терміні передопераційної підготовки між двома групами пацієнтів. Причому тривалість передопераційної підготовки у пацієнтів групи порівняння була в 2,6 рази більша, ніж у пацієнтів основної групи.

Відповідно, при більш тривалому етапі передопераційної підготовки значно подовжувався термін стаціонарного лікування, що склав 18,05 дня ($t = 13,884$, $df = 61,359$, $p < 2,2e-16$). Що також в 2,2 рази більше ніж у пацієнтів основної групи.

Середній термін загоєння трофічної виразки у пацієнтів групи порівняння склав 48,8 дня ($t = 7,5376$, $df = 72,919$, $p = 1,044e-10$). На етапі грануляції та після виконання етіопатогенетично обґрунтованого оперативного втручання всі пацієнти перебували на етапі амбулаторного лікування із постійним контролем та динамічним спостереженням раз на 4–7 днів. Даний інтервал спостереження дозволяє інформативно оцінити динаміку загоєння та вносити необхідні корективи в лікування.

Аутодермопластику виконано у 6 пацієнтів питома вага по групах кількості виконаних аутодермопластик у пацієнтів основної групи та групи порівняння становить 0,88 та 0,84 – пацієнти яким не виконувалася аутодермопластика, величини є співставними між собою, та не мають достовірної відмінності.

Рецидив трофічної виразки у пацієнтів групи порівняння був у 14 (34,1%) випадках також було досягнуто достовірного рівня по двох групах, що виражається у

значені $\chi^2 = 4, 2973e-31$ та $p=1$, що свідчить про відсутність різниці між групами за даним показником.

3.2. Оцінка результатів лабораторних методів дослідження у пацієнтів групи порівняння.

Перед початком лікування усім пацієнтам було проведено оцінку лабораторних показників крові: загальний аналіз крові, цукор крові, загальний аналіз сечі, біохімія крові, коагулограма, група крові, тести на Гепатит В, С, ВІЛ інфекцію та реакція Вассермана, ЕКГ, рентген органів грудної клітки. Для статистичної обробки ми виділили декілька лабораторних показників, які дають можливість оцінити загальний стан організму та можливість проведення процедури PRP. Адже при рівні тромбоцитів крові нижче $250 \cdot 10^9/\text{л}$ виконання PRP є не доцільним, оскільки отримати достатню їх концентрацію в одиниці плазми не є можливим.

Таким, чином в основній групі рівень лейкоцитів крові склав $6,517647 \cdot 10^9/\text{л}$ ($t = 0,17354$, $df = 49,315$, $p = 0,8629$). Як ми бачимо рівень лейкоцитів знаходиться у нормальних межах референтних значень, що також свідчить про відсутній системного бактеріального впливу на весь організм в наслідок інфікування/колонізації зони ТВ. Відповідно ми і не проводили системну антибіотико терапію. Інфекція була локалізована, контрольована та ліквідована шляхом застосування комплексу заходів передопераційної підготовки.

Також проводилася оцінка рівня еритроцитів $4,093529 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ($t = 0,21558$, $df = 67,481$, $p = 0,83$) та гемоглобіну $127,8235 \text{ г/л}$ ($t = -1,907$, $df = 72,871$, $p = 0,06046$). Дані значення надзвичайно важливі, адже на фоні анемії перфузія тканин значно знижується, особливо у пацієнтів із ХЗВНК, що значно сповільнює обмінні процеси в зоні ТВ.

Для ефективного застосування клітинних технологій критичне значення має рівень тромбоцитів $273,0588 \cdot 10^9/\text{л}$ ($t = 0,70582$, $df = 59,752$, $p = 0,483$). У пацієнтів основної групи він був в допустимих межах, що дало можливість провести процедуру PRP згідно всіх рекомендацій та критеріїв ефективності.

3.3. Оцінка отриманих результатів якості життя пацієнта за опитувальником CIVIQ-20 у групі порівняння.

Оцінку рівня якості життя проводили п'ять раз: перед початком курсу лікування, через 1, 3, 6 та 12 місяців після проведеного лікування. Проводилася оцінка кожного із показників окремо: біль, психологічне здоров'я, соціальна функція, психологічне здоров'я. Отриману суму балів переводили у показник GIS = $([Final\ score - 20] / 80) \times 100$ та інвертували його для зручності інтерпретації за наступною формулою: $100 - GIS$ отриманий після підрахунку = інвертований показник GIS. Відповідно чим більший показник інвертованого GIS ми отримували за результатами оцінки, тим вища якість життя була у наших пацієнтів.

У таблиці 3.1. наведено оцінку основних показників якості життя за шкалою CIVIQ-20 у пацієнтів групи порівняння.

	1 день	1 місяць	3 місяць	6 місяць	12 місяць
Больовий	14,4	12,7	9,7	9,7	7,8
Фізичний	15,6	12,9	11,3	11,2	10,1
Соціальний	12,2	9,7	8	7,98	6,9
Психологічний	34,54	24,4	24,4	16,9	17,9
GIS	28,5	49,8	58,5	67,83	71,68

Таблиця 3.1. Оцінка якості життя за опитувальником CIVIQ-20 у пацієнтів групи порівняння.

Отримавши дані результати оцінки ану якості життя пацієнтів II групи на протязі одного року, можна відмітити значне покращення за усіма параметрами здоров'я та сумуючим показником GIS. Слід відмітити, що між 1 та 3 місяцем спостереження наявна не значно виражена позитивна динаміка по всіх параметрах опитувальника CIVIQ-20 окрім рівня вираженості больових відчуттів. Також на 3 та 6 місяць відмічалася найнижча динаміка по покращенню якості життя в даній групі спостереження по всіх параметрах оцінки. Проте на 12 місяць огляду відмічається достатньо високий показник GIS (71,68), що свідчить про значне покращення якості життя пацієнтів після проведеного лікування. При порівнянні ЯЖ за загальним показником GIS на 1 день та 12 місяць, то вона покращилася у 2,5 рази.

3.4. Оцінка отриманих результатів важкості хронічної венозної недостатності у пацієнтів групи порівняння із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок за шкалою VCSS.

Провівши оцінку важкості симптомів ХЗВНК у пацієнтів із С6 за СЕАР, яким проводилося лікування трофічної виразки та ліквідації вертикального венозного рефлюксу за традиційними принципами ми отримали наступні результати (таблиця 3.2).

	1 день	1 місяць	3 місяць	6 місяць	12 місяць
Значення VCSS	19,4	17	11,66	8,1	5,6

Таблиця 3.2. Результати VCSS у пацієнтів групи порівняння на 1день, 1, 3, 6 та 12 місяць

Із даних у таблиці 3.2. ми чітко бачимо, що на фоні проведеного лікування важкість симптомів ХЗВНК значно знижується, майже в 3,5 рази на 12 місяць спостереження. Найбільш інтенсивні зміни спостерігаються в період між 1 та 3 місяцем, де сума набраних балів менша на 6,6 у порівнянні з 1 місяцем. Та оцінивши динаміку можна зробити висновок, що важкість проявів ХВН на 3 місяць спостереження знижується на 56%. Це гарний показник, що свідчить про позитивний ефект на фоні динамічного спостереження за ТВ та ліквідації вертикального венозного рефлюксу класичними методиками.

Проте ми відмічаємо достатньо слабку позитивну динаміку на протязі першого місяця лікування де покращення становило близько 17,4%. Такі не значні позитивні зміни в перший місяць спостереження можна пов'язати із відсутністю системного підходу до лікування ТВ та контролю за балансом вологи у рані. Також, стандартні методи ліквідації вертикального венозного рефлюксу передбачають тривале перебування у стаціонарі, більший об'єм анестезіологічного забезпечення та більш виражені больові відчуття у ранньому післяопераційному періоді.

Після третього місяця спостереження відмічається динаміка рівномірного покращення за шкалою VCSS до 12 місяця спостереження.

Враховуючи зміни шкали VCSS з 1 дня до 12 місяць спостереження, можна зробити висновок, що є необхідність у зміні передопераційної підготовки пацієнтів та мінімізації об'єму оперативного втручання для покращення якості життя.

3.5. Оцінка отриманих результатів рівня больових відчуттів за шкалою NPRS у пацієнтів групи порівняння.

Рівень болю є важливим компонентом якості життя та сигнальним маркером організму про наявність проблеми. Як правило всі пацієнти із ХЗВНК С6 на перший план ставлять біль, який як наслідок обмежує їх у виконанні побутових завдань, впливає на психологічний та психоемоційний стан, погіршує сон. Тому визначення рівня болю вимагає окремої оцінки та характеристики поміж інших проявів ХЗВНК у пацієнтів із С6. Багато компонентів ранового процесу та їх патофізіологічних механізмів призводять до посилення больових відчуттів, хронізації запалення та як наслідок подовження проходження фаз загоєння ТВ. Отже, біль є прямим маркером успішності лікування пацієнта. Провівши аналіз отриманих результатів за шкалою оцінки NPRS на протязі дванадцяти місяців спостереження, можна зробити висновок, в тому числі, стосовно якості наданої медичної допомоги та якості життя пацієнта (таблиця 3.3).

	1 день	1 місяць	3 місяць	6 місяць	12 місяць
Значення NPRS	7,6	6,56	5,12	5,1	4,2

Таблиця 3.3. Результати рівня больових відчуттів за шкалою NPRS у пацієнтів групи порівняння на 1 день, 1, 3, 6 та 12 місяць.

Провівши оцінку за шкалою NPRS на момент поступлення, його середнє значення становило 7,6 балів із 10 можливих. Отриманий результат свідчить про значно виражений рівень болю, проте при повторному опитування через 1 місяць, на фоні лікування рівень больових відчуттів знизився не значно. Це дає може свідчити про недостатню активну відповідь пацієнта на проведене лікування та відсутність вираженого позитивного ефекту. Проте вже на 3 місяць спостереження рівень больових відчуттів значно знижується та становить 5,12 бала, що складає майже 73% від очікуваного результату рівня больових відчуттів на 12 місяць спостереження.

Отримані дані свідчать про необхідність покращення якості надання медичної допомоги з моменту поступлення та напротязі перших двох місяців лікування, що дало б змогу значно підвищити якість життя даного контингенту пацієнтів.

3.6. Оцінка динаміки загоєння трофічної виразки, ефективності застосування плазми збагаченої тромбоцитами та терапії лікування ран негативним тиском у пацієнтів основної групи.

Шляхом застосування запропонованого алгоритму передопераційної підготовки ранового ложа вдалося скоротити термін підготовки до операції до 6,03 дня ($t = 11,864$, $df = 64,669$, $p < 2,2e-16$), що в 2,6 рази швидше, у порівнянні із застосуванням «традиційних» мазей та марлевих пов'язок.

У зв'язку із скороченням терміну передопераційної підготовки вдалося в 2,2 рази скоротити тривалість стаціонарного лікування до 8,15 дня ($t = 13,884$, $df = 61,359$, $p < 2,2e-16$).

У пацієнтів основної групи, завдяки застосуванню малоінвазивних методів лікування та запропонованої тактики лікування термін загоєння трофічної виразки склав 29,88 день ($t = 7,5376$, $df = 72,919$, $p = 1,044e-10$).

Аутодермопластику виконано у 4 пацієнтів, достовірної різниці між кількістю пацієнтів яким було виконано аутодермопластику в двох групах виявлено не було $\chi^2 = 0,011557$, $df = 1$, $p = 0,9144$.

Рецидив трофічної виразки у пацієнтів основної групи був у 4 пацієнтів (32,35%), достовірної різниці між пацієнтами двох груп виявлено не було $p=1$.

3.7. Оцінка результатів лабораторних методів дослідження у пацієнтів основної групи.

Як і пацієнти основної групи так і у пацієнтів групи порівняння перед початком лікування виконано оцінку стандартних лабораторних показників: загальний аналіз крові, цукор крові, загальний аналіз сечі, біохімія крові, коагулограма, група крові, тести на Гепатит В, С, ВІЛ інфекцію та реакція Вассермана, ЕКГ, рентген органів грудної клітки.

У групі порівняння рівень лейкоцитів крові склав $6,648780 \cdot 10^9/\text{л}$ ($t = 0,17354$, $df = 49,315$, $p = 0,8629$). Як і у пацієнтів основної групи, рівень лейкоцитів знаходиться

у допустимих референтних межах, що також свідчить про відсутній системного бактеріального впливу.

Рівня еритроцитів $4,136585 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ($t = 0,21558$, $df = 67,481$, $p = 0,83$) та гемоглобіну $119,122 \text{ г/л}$ ($t = -1,907$, $df = 72,871$, $p = 0,06046$). На фоні ХВН значно погіршується перфузія та обмін у клітині за рахунок стиснення тканин в наслідок набряку, тому здатність крові переносити достатню кількість кисню є вагомим базовим компонентом забезпечення перебігу загоєння виразки. У пацієнтів групи порівняння даний показник є дещо вищим у порівнянні у пацієнтів основної групи.

Клінічні показники рівня тромбоцитів у пацієнтів групи порівняння становили $265 \cdot 10^9/\text{л}$ ($t = 0,70582$, $df = 59,752$, $p = 0,483$), що є в межах норми та допустим для проведення PRP.

3.8. Оцінка отриманих результатів якості життя пацієнта за опитувальником CIVIQ-20 у пацієнтів основної групи.

Провівши аналіз отриманих результатів якості життя пацієнтів основної групи за опитувальником CIVIQ-20 (таблиця 3.4), можна зробити висновок, що вона покращилася в 2,44 рази в порівнянні між 1 днем та 12 місяцем.

	1 день	1 місяць	3 місяць	6 місяць	12 місяць
Больовий	15	11,4	8,8	8,9	9,7
Фізичний	15,4	11,2	10,1	9,9	11,2
Соціальний	12,1	8,4	7,65	7,6	7,98
Психологічний	35,15	22,4	17,3	16,9	16,9
GIS	27,8	58,26	70,3	71	67,83

Таблиця 3.4. Оцінка якості життя за опитувальником CIVIQ-20 у пацієнтів групи порівняння

Слід відмітити той факт, що на протязі усього періоду спостереження відмічалася постійна позитивна динаміка, значно виражена між першим днем та 1 місяцем та із ознаками формування «плато», без значного позитивного зміщення в період між 3 та 6 місяцем.

Опитувальник CIVIQ-20 доповнює класифікацію SEAP в напрямку більш глибокого розкриття клінічного стану важкості ХЗВНК особливо у пацієнтів із С6

клінічним класом. Отримання даних результатів дозволить провести кількісний статистичний аналіз та оцінити результати проведеного лікування між двома групами пацієнтів.

3.9. Оцінка отриманих результатів важкості хронічної венозної недостатності у пацієнтів основної групи із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок за шкалою VCSS.

У пацієнтів основної групи були отримані наступні результати важкості ХВН за VCSS (таблиця 3.5).

	1 день	1 місяць	3 місяць	6 місяць	12 місяць
Значення VCSS	19,8	13,2	8,3	5,3	4,1

Таблиця 3.5. Результати VCSS у пацієнтів основної групи на 1 день, 1, 3, 6 та 12 місяць

У період спостереження з 1 дня по 1 місяць відмічається найбільш інтенсивне зниження симптомів ХВН при оцінці за шкалою VCSS, що становить 42% від загальної позитивної динаміки. Таке інтенсивне зниження важкості симптомів ХВН у пацієнтів основної групи, на нашу думку, пов'язано із використанням сучасних ранових покриттів, що змінюються відповідно концепції TIME із урахуванням балансу вологи у рані. Також важливе значення мало динамічне спостереження із вчасною зміною ранових покриттів, застосуванням NPWT та клітинних технологій. Виконання малоінвазивних оперативних втручань також має позитивний вплив на стан пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді, що пришвидшує їх відновлення.

В період між 1 та 3 місяцем важкість симптомів ХВН також достатньо інтенсивно знижується на 5 одиниць (31,2%), що свідчить про подальшу активну позитивну динаміку на фоні проведеного комплексного лікування пацієнтів із Сб. Дана картина дозволяє зробити припущення, що як найшвидша ліквідація основної притини ТВ, вертикального рефлюксу та динамічний догляд за раною на основі принципів TIME підтримують активне відновлення пацієнта, значно зменшуючи прояви ХВН та відповідно покращуючи його якість життя в короткі терміни.

Відповідно у період з моменту поступлення та на 3 місяць спостереження, об'єктивно важкість симптомів ХВН знижується на 73,24% від усієї позитивної динаміки на період спостереження.

В період з 3 по 12 місяць також відмічається позитивна динаміка, проте без таких інтенсивних змін показників VCSS. Отримані дані можна пояснити тим, що за перших 3 місяці спостереження було досягнуто значно зниження проявів ХВН.

3.10. Оцінка отриманих результатів рівня больових відчуттів за шкалою NPRS у пацієнтів основної групи.

Що стосується рівня больових відчуттів у пацієнтів основної групи він також був значно виражений на момент поступлення та оцінювався пацієнтами в 7,7 балів за шкалою NPRS (таблиця 3.6).

	1 день	1 місяць	3 місяць	6 місяць	12 місяць
Значення NPRS	7,7	5,97	4,6	4,7	4,4

Таблиця 3.6. Результати рівня больових відчуттів за шкалою NPRS у пацієнтів групи порівняння на 1 день, 1, 3, 6 та 12 місяць.

На фоні застосування розробленої тактики лікування та виконання малоінвазивних хірургічних втручань вже через 1 місяць вдалося досягти зменшення рівня больових відчуттів більш ніж на 50% від очікуваного результату через 1 рік. Даний позитивний ефект свідчить про значну ефективність проведеного лікування та прогресивне зменшення ознак запалення в рані та як наслідок її швидша епітелізація.

При подальшому спостереженні пацієнтів на 3, 6 та 12 місяць відмічалася не значна, проте позитивна динаміка по зниженню рівня больових відчуттів. Даний спад можна пояснити тим, що вже через 1 місяць було досягнуто значного позитивного ефекту від проведеного лікування. Також слід відмітити, що між третім та шостим місцем спостереження був не значний негативний зсув з 4,6 до 4,7 балів проте і на 12 місяць спостереження рівень больових відчуттів був в межах 4,4 бала. Дану результати після 3 місяця спостереження до одного року можна розцінити як досягнення бажаного результату проведеного лікування та вихід пацієнта на певне «плато» із урахуванням важкості його ХВН на старті лікування.

РОЗДІ 4.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ТРАДИЦІЙНОГО ТА ОПТИМІЗОВАНОГО ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

4.1. Порівняння груп дослідження за основними статистичними показниками

Провівши оцінку основних показників якості життя за інтегральними шкалами CIVIQ-20, VCSS та NPRS ми провели також їх порівняння за допомогою багатомірного багатофакторного дисперсійного аналізу MANOVA, що дає можливість одночасно оцінити поведінку декількох результативних ознак (таблиця 4.1).

Ефект	Динаміка оцінки змін шкал якості життя NPRS+GIS+VCSS					
	Df	Pillai Trace	Approx F	numDf	denDf	p
Група	1	0,33289	60,381	3	363	<2,2e-16
Період	4	1,10381	53,119	12	1095	<2e-16
Група*Період	4	0,20971	6,858	12	1095	4,687e-12
Залишки	365					

Таблиця 4.1. Оцінка якості життя пацієнтів двох груп за інтегральними шкалами CIVIQ-20 (GIS), VCSS та NPRS за допомогою багатомірного багатофакторного дисперсійного аналізу MANOVA.

Отримані результати дають можливість візуально, за допомогою побудованого графіку, оцінити динаміку зміни показників якості життя у пацієнтів основної групи та групи порівняння, визначити наявність статистично достовірних різниць отриманих результатів (рисунок 5). За всім шкалами якості життя у пацієнтів основної групи було досягнуто кращих результатів, що відображено у вигляді $p < 2e-16$ в періоді. Таким чином, запропонований спосіб передопераційної підготовки, місцевого лікування та виконання малоінвазивних оперативних втручань на ліквідацію варикозної хвороби має достовірно кращий результат у порівняння із

звичайними заходами місцевого лікування та класичними оперативними втручаннями.

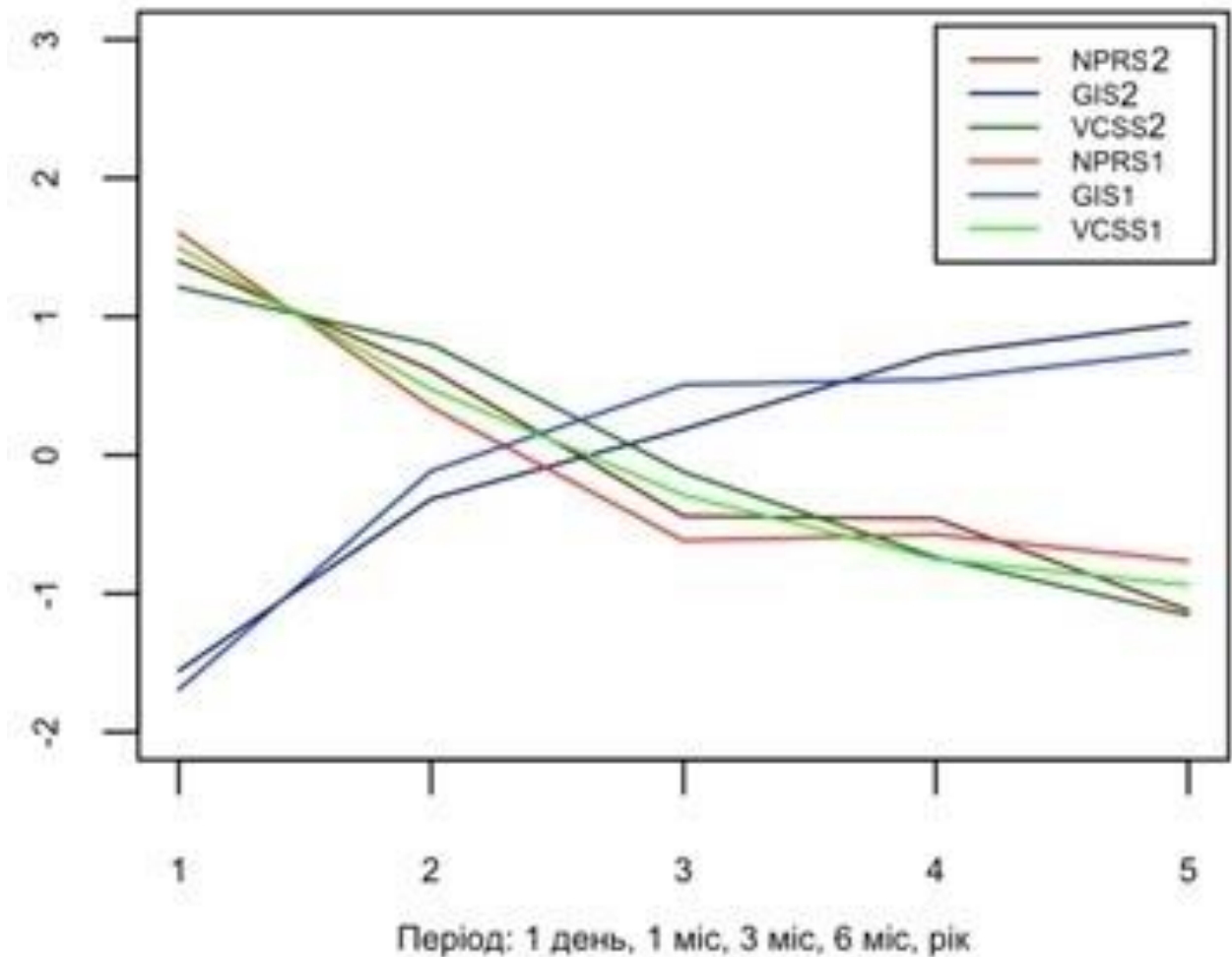


Рисунок 5. Динаміка зміни показників якості життя у пацієнтів основної групи та групи порівняння на основі багатомірного багатофакторного дисперсійного аналізу MANOVA.

На даному графіку на перший погляд відмічаються явища паралелізму, проте це не так і при оцінці таблиці 5.1 видно значну статистичну різницю між двома групами. Показники якості життя за шкалою CIVIQ-20, зокрема комплексна оцінка у вигляді GIS має направлення графіка вгору, адже ми в нашій роботі застосовували його інверсію в процесі підрахунку, та свідчить про покращення якості життя на протязі одного року спостереження із достовірною статистичною різницею в результатах.

4.2. Порівняння динаміки загоєння трофічної виразки

Застосування запропонованого методу передопераційної підготовки та лікування пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічним класом дозволило скоротити термін передопераційної підготовки з 15,39 до 6,03 дня ($t = 11,864$, $df = 64,669$, $p < 2,2e-16$), що є високо достовірною різницею. Даний показник був оцінений шляхом порівняння кумулятивних функцій розподілів періоду передопераційної підготовки в першій та другій групах на основі критерія Колмогорова-Смирнова (D-статистика) (рисунок 6)

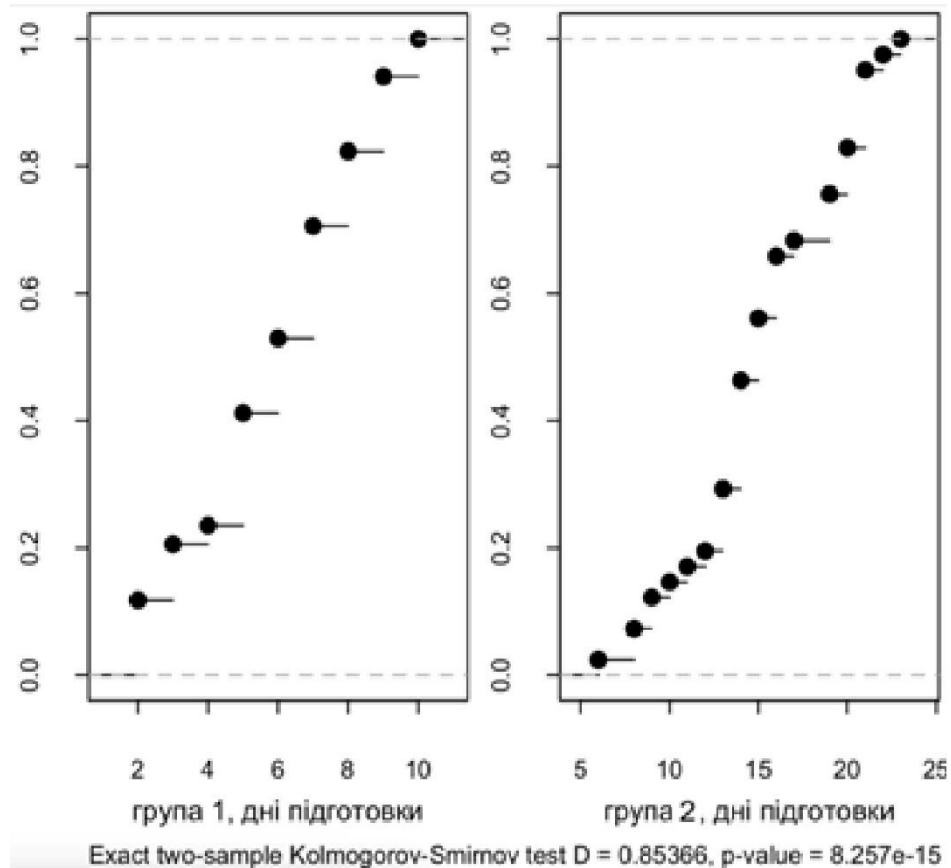


Рисунок 6. Розподіл кумулятивних функцій періоду передопераційної підготовки в першій та другій групах

На даному графіку видно наскільки більш активна динаміка очищення трофічної виразки від некротичних тканин та запального ексудату, що як наслідок дає можливість розвитку грануляційної тканин та епітелізації трофічної виразки. За рахунок дотримання балансу вологи в рані та активації процесів аутолітичного дебридменту рани.

Також вдалося досягти значного зниження терміну перебування на лікарняному ліжку за рахунок особливостей ранових покриттів, що дозволяють проводити перев'язки раз в 2-3 дні та застосування NPWT із використанням портативних апаратів, що створюють негативний тиск та не обмежують пацієнта у фізичній активності. Застосування даного комплексу дає можливість продовжити лікування пацієнтів основної групи в амбулаторному форматі, що також допомагає йому більш швидше соціалізуватися та відчути себе здоровою людиною. В групі порівняння термін перебування на лікарняному ліжку склав 18,05 днів а в основній групі 8,15 ($t = 13,884$, $df = 61,359$, $p < 2,2e-16$). Отримані статистичні дані також були графічно зображені для більшої наочності за допомогою порівняння кумулятивних функцій розподілів періодів передування в стаціонарі (ліжко/день) в першій та другій групах на основі критерія Колмогорова-Смирнова (D-статистика) (рисунок 7).

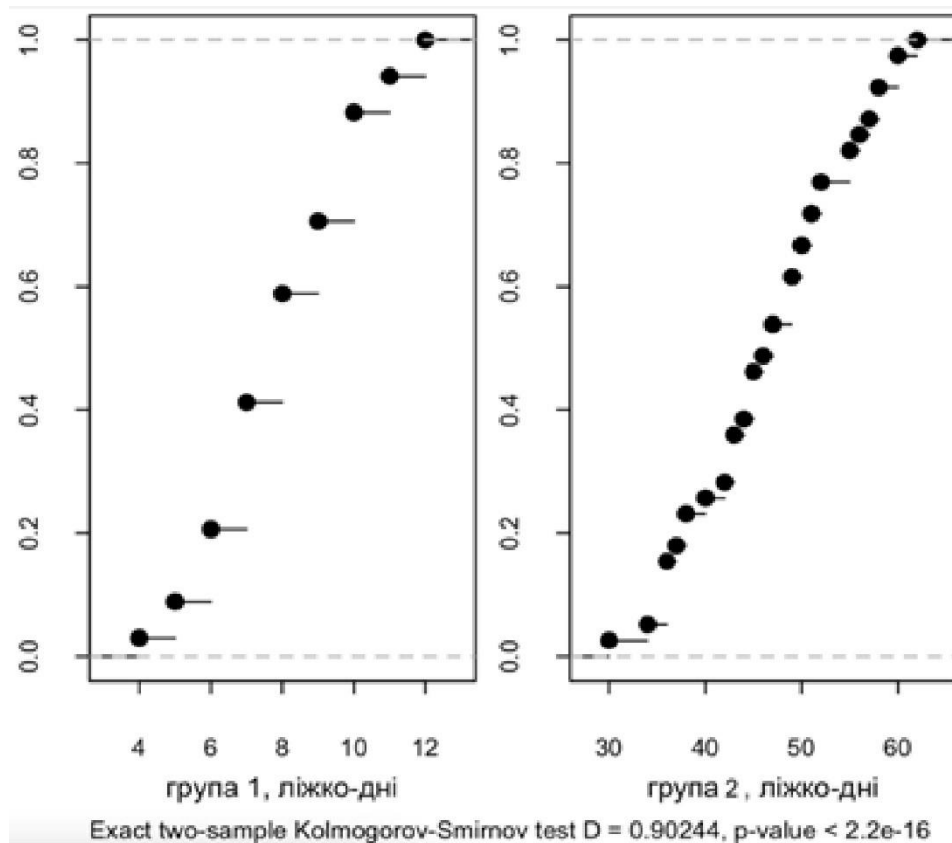


Рисунок 7. Розподіл кумулятивних функцій періодів передування в стаціонарі (ліжко/день) в першій та другій групах

Завдяки застосуванню комплексного підходу лікування на кожному із етапів ранового процесу, виконання етіопатогенетично обґрунтованого малоінвазивного оперативного втручання застосуванню клітинних технологій з метою стимуляції

грануляційної тканини та прискорення епітелізації рани вдалося в 1,6 рази скоротити термін загоєння трофічної виразки. В групі порівняння даний показник становив 48,8 дня а в основній групі 29,9 ($t = 7.5376$, $df = 72.919$, $p\text{-value} = 1.044e-10$). Отримані статистичні дані графічно зображені за допомогою порівняння кумулятивних функцій розподілів періодів загоєння в першій та другій групах на основі критерія Колмогорова-Смирнова (D-статистика) (рисунок 8).

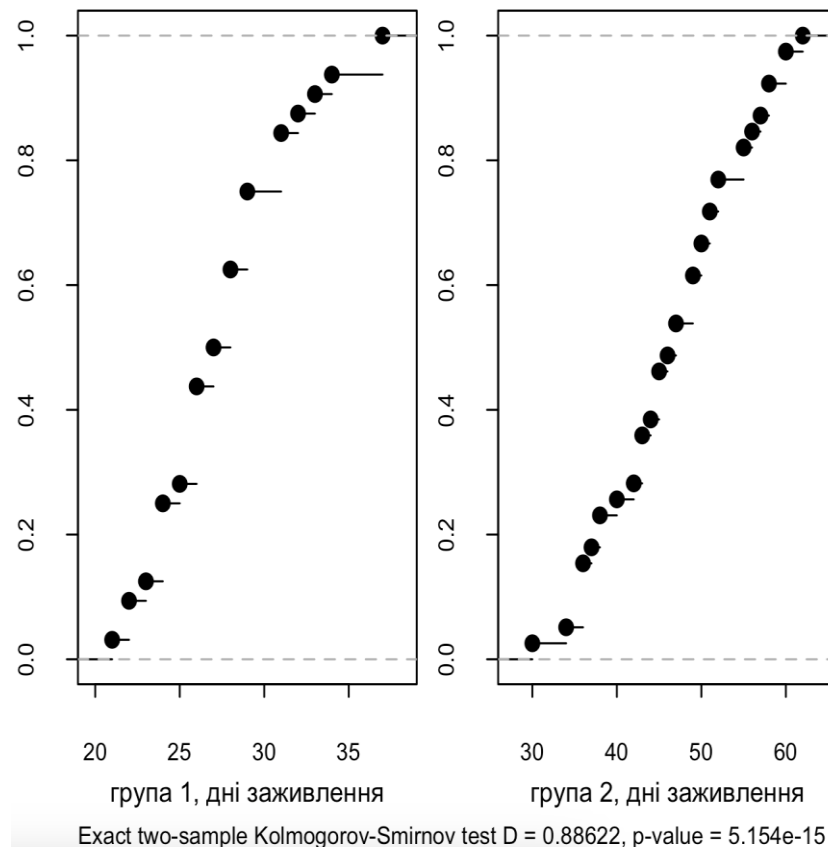


Рисунок 8. Розподіл кумулятивних функцій періодів загоєння в першій та другій групах

Проте не всі ТВ піддавалися загоєнню вторинним натягом в обох групах. У 6 (14,6%) пацієнтів групи порівняння та 4 (11,7%) пацієнтів основної групи для закриття ранового дефекту було виконано аутодермопластику (таблиця 4.2). Загоєння було неможливим або рана «застрявала» на процесі епітелізації за рахунок великого за площею дефекту. При ТВ великих розмірів крайова епітелізація не здатна забезпечити повноцінне загоєння виразкового дефекту, проте в даній ситуації доцільним є застосування аутодермопластики.

Аутодермопластика			
	Не проводилася	Виконувалася	Всього
Група I - Основна група	30	4	34
Група II - Група порівняння	35	6	41
Кількість	65	10	75
$\chi^2 = 0,011557, df = 1, p = 0,9144$ (prop 1 – 0,8461538, prop 2 – 0,8823529)			

Таблиця 4.2. Кількість пацієнтів із виконаною аутодермопластикою у I та II групі

Не зважаючи на успішність проведеного лікування та значно швидше загоєння ТВ у пацієнтів основної групи, кількість пацієнтів із рецидивом трофічної виразки через 1 рік після проведеного лікування була майже однаковою, без статистично достовірної різниці в обох групах (таблиця 4.3). Поява рецидиву трофічної виразки найбільш імовірно пов'язана із недотриманням рекомендацій у пізньому післяопераційному періоді, відмова від носіння компресійного трикотажу при тривалих статичних навантаженнях, пошкодженні ділянки ТВ, що загоїлася через власну необачність. Причому кількість пацієнтів із рецидивом у групі порівняння 14 (34,14%) та основній групі 11 (32,35%). Дана проблема потребує подальшого дослідження, спостереження за пацієнтами із ХЗВНК С6 та розробки заходів стосовно профілактики її появи.

Рецидив трофічної виразки через 1 рік			
	Не було	Рецидив через рік	Всього
Група I - Основна група	23	11	34
Група II - Група порівняння	27	14	41
Кількість	50	25	75
$\chi^2 = 4, 2973e-31, df = 1, p = 1$ (prop 1 – 0,6585366, prop 2 – 0,6764706)			

Таблиця 4.3. Рецидив трофічної виразки через 1 рік

4.3. Порівняння результатів морфологічного дослідження

При проведенні світлової мікроскопії зразків основної групи з застосуванням фарбування мікропрепаратів гематоксиліном та еозином відмічалось формування молодої та зрілої грануляційної тканини. Тканина характеризувалась грубими тяжами сполучної тканини, сформованими пучками судин дрібного калібру, що були оточені клітинами гістіоцитарного ряду (рисунок 9, 10).

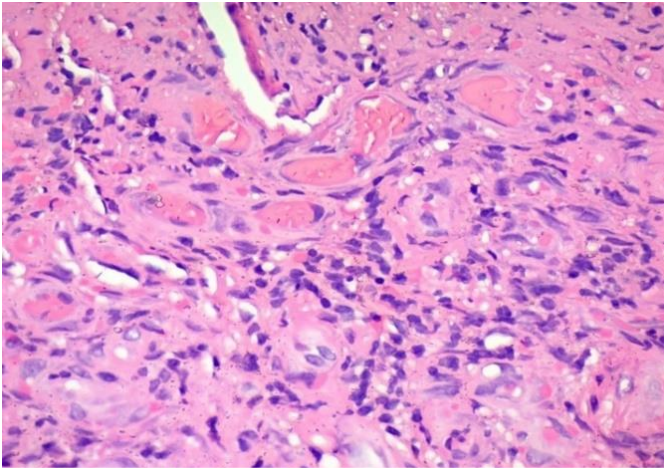


Рисунок 9.
Забарвлення гематоксиліном та еозином, основна група (x20). Повнокровний судинний компонент, що оточений клітинами

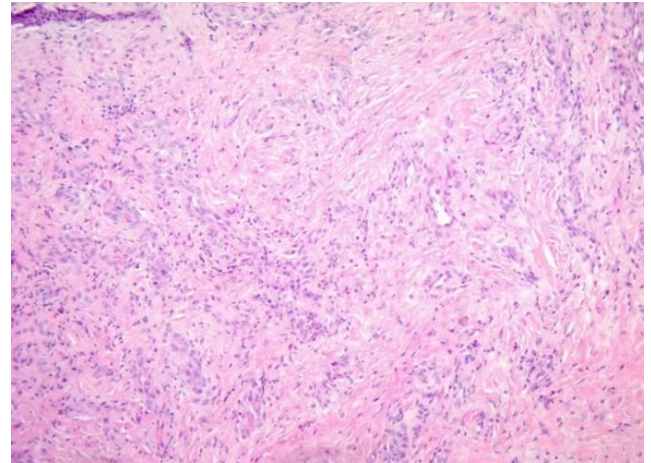


Рисунок 10.
Забарвлення гематоксиліном та еозином, основна група (x10). Формування зрілої грануляційної тканини з дрібним судинним компонентом.

Біоптати з виразкового дефекту мали помірні прояви набряку м'яких тканин, що частково були вкриті нашаруванням фібрину. Ближче до поверхні рани калібр судинного компоненту зменшувався, натомість кількість судин збільшувалась. Краї ранового дефекту оточені помірно-вираженою лімфолейкоцитарною запальною інфільтрацією (рисунок 11).

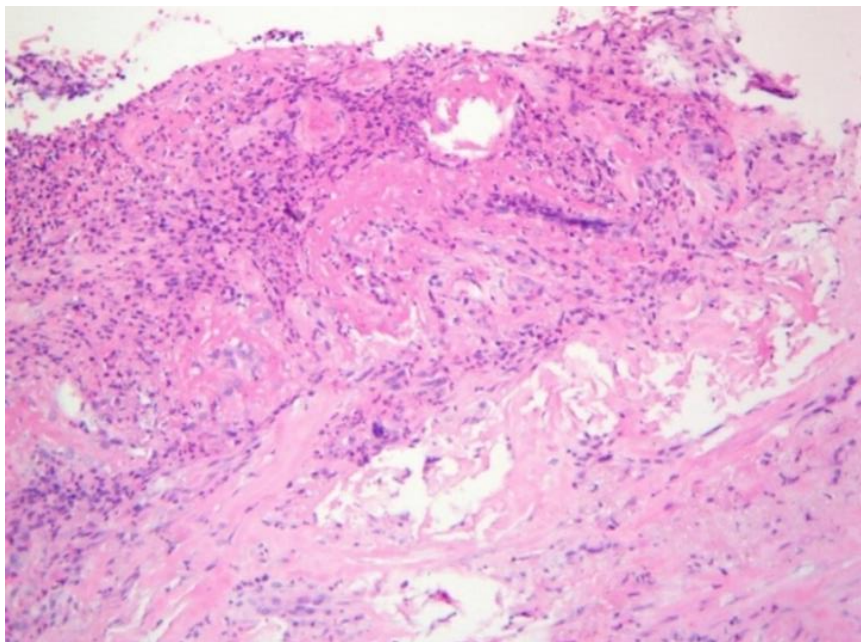


Рисунок 11. Забарвлення гематоксиліном та еозином, основна група (x10). Дно виразкового дефекту з формуванням грануляційної тканини, запальним компонентом та повнокров'ям судин.

Більшість досліджених біоптатів характеризувалися початковими проявами епідермізації, що у свою чергу свідчило про репаративні процеси в епідермісі. Вище описані зміни розцінюються як початкові явища загоєння ранового дефекту, такі ж зміни шкірних покривів розглядаються в роботах інших авторів (рисунок 12, 13)[184].

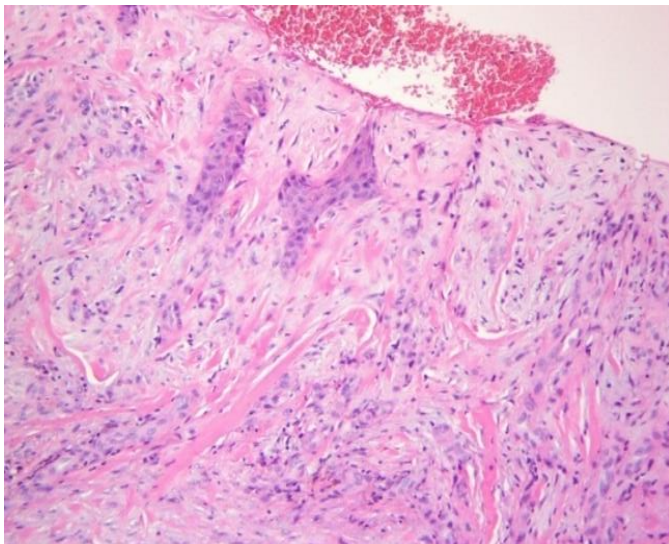


Рисунок 12.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, основна група (x10). Дно виразки з проявами початкової реепітелізації (тяжі епітеліальних клітин в поверхневих шарах дерми).

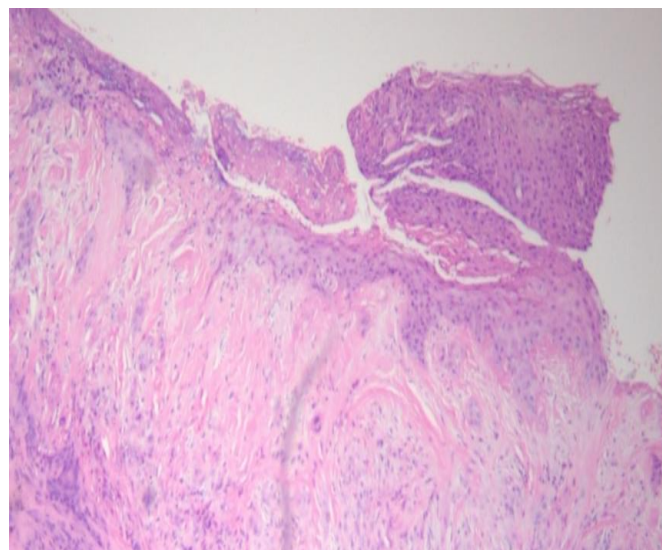


Рисунок 13.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, основна група (x10). Відновлення епідермального шару шкіри в виразковому дефекті.

Морфологічна картина у біоптатах пацієнтів групи порівняння на відміну пацієнтів з основної групи, характеризувалася формуванням більш молоді грануляційної тканини з наявністю тоненьких сполучнотканинних тяжів, судинний компонент був менше виражений та являв собою поодинокі групи дрібних судин (рисунок 14). Частина судин з початковими проявами формування просвіту та відновлення ендотеліального компоненту.

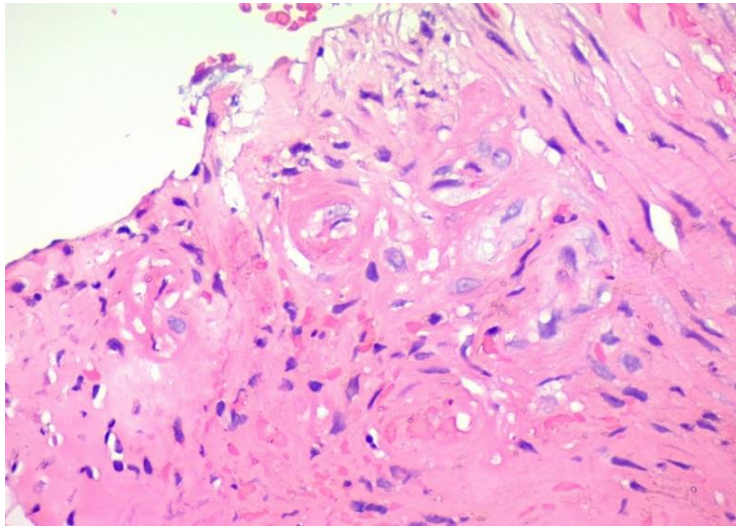


Рисунок 14. Забарвлення гематоксилином та еозином, група порівняння (x10). Початок формування судинного компоненту в грануляційній тканині.

Набряк мав більше виражені прояви та розповсюджувався на глибші зони біоптату (рисунок 15). Запальний компонент мав вигляд поодиноких або незначних груп лімфолейкоцитарних клітин.

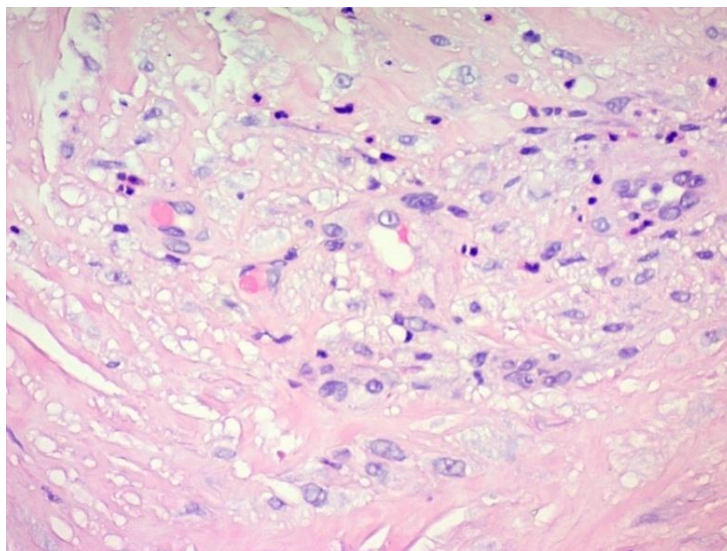


Рисунок 15. Забарвлення гематоксилином та еозином, група порівняння (x10).

Виражені прояви набряку в сполучній тканині з дистрофічно-дегенеративними змінами клітинного компоненту.

Менш інтенсивні прояви набряку та більш сформований судинний компонент в гістологічних зразках основної групи, говорить про сприятливі умови для формування та дозрівання грануляційної тканини в виразкових дефектах[185].

4.4. Порівняння результатів імуногістохімічного дослідження

Імуногістохімічне дослідження з використанням маркера проліферації Ki-67, виявив високий мітотичний індекс в основній групі. Відмічалася позитивна реакція в базальних відділах молодого епідермального покриву (рисунок 16), в ділянках де не сформувався епітеліальний компонент, була виявлена виражена проліферативна активність в дермі, де формувалася грануляційна тканина (рисунок 17).

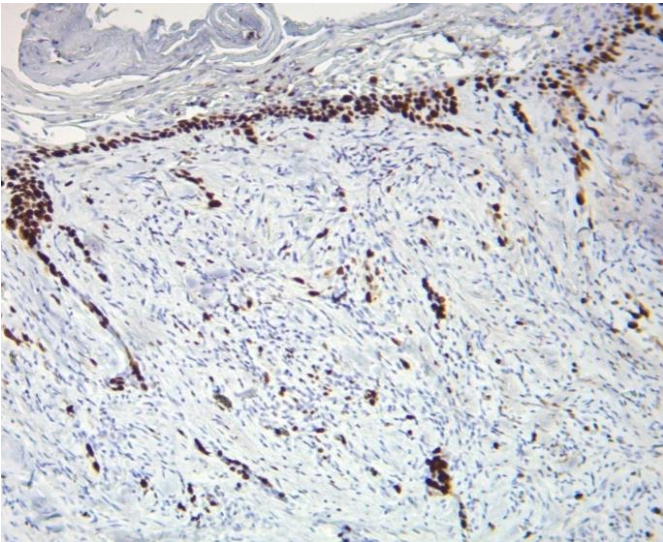


Рисунок 16.
ІГХД з використанням маркера Ki-67, основна група (x10). Виражена проліферативна активність в базальних відділах епідермісу.

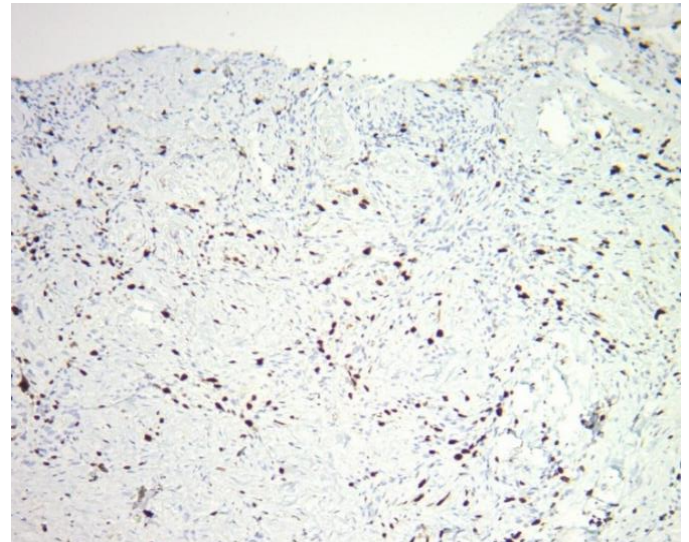


Рисунок 17.
ІГХД з використанням маркера Ki-67, основна група (x10). Підвищена мітотична активність в поверхневих відділах дерми в зоні реепідермізації.

В зразках групи порівняння, порівняно з мітотичною активністю в біоптатах основної групи, відмічалася значне її зниження, що проявлялося поодинокими розсіяними позитивними клітинами в тканині дерми (рисунок 18, 19).

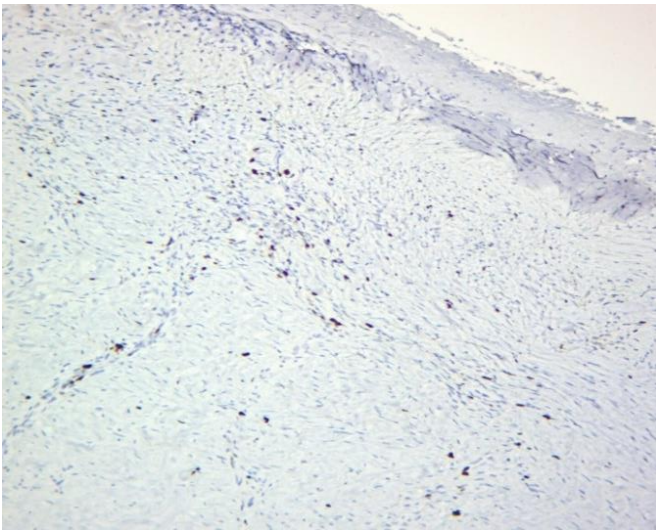


Рисунок 18.

ІГХД з використанням маркера Ki-67, група порівняння (x10). Позитивно забарвлені мітотично активні клітини в дермі під виразковим дефектом.

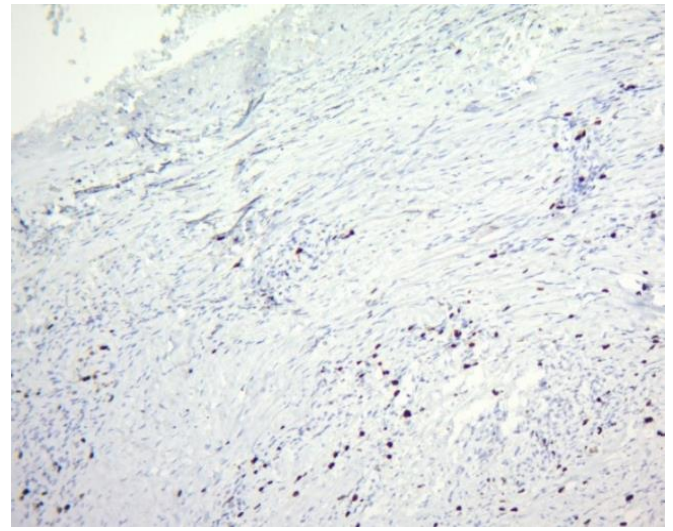


Рисунок 19.

ІГХД з використанням маркера Ki-67, група порівняння (x10). Позитивно забарвлені мітотично активні клітини в дермі під виразковим дефектом.

При проведенні порівняльного аналізу вираженості мітотичної активності клітин у зразках пацієнтів основної групи, яким проводилася терапія з застосуванням збагаченої тромбоцитами плазми крові, сучасних ранових покриттів, NPWT та у біоптатах пацієнтів групи порівняння, яким дані методи не застосовувалися, виявилось, що мітотична активність в основній групі значно перевищувала мітотичну активність в групах без застосування запропонованої тактики лікування. При підрахунку позитивно забарвлених клітин (10 полів зору при збільшені об'єктиву x20) в основній групі, в середньому на одне поле зору припадало від 19 до 24 мітотично активних клітин, в групі порівняння від 8 до 16.

Взаємозв'язок між проліферетивною активністю та регенераторними процесами досліджувалося в багатьох роботах, тож можна стверджувати, що значне підвищення мітотичної активності в основній групі говорить про активніші регенераторні процеси в зоні виразкового дефекту[186].

В біоптатах основної групи експресія α -SMA виявлялася у вигляді груп позитивно забарвлених клітин або рівномірно розподілених клітин в товщі дерми.

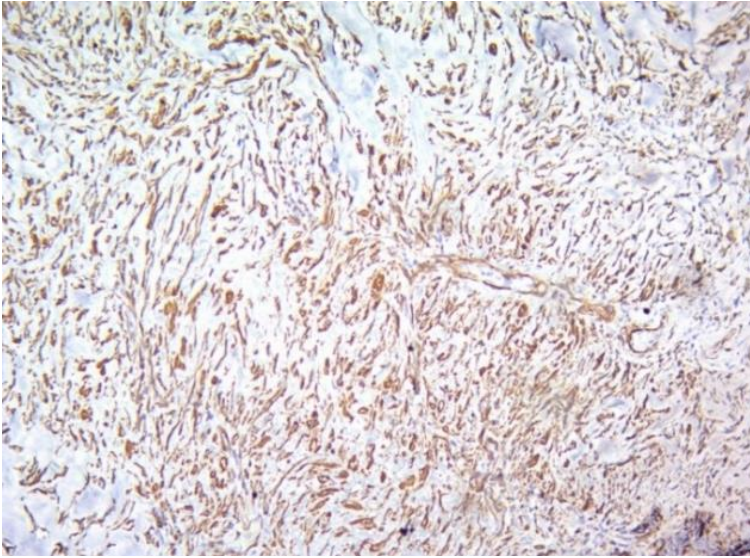


Рисунок 20.

ІГХД з використанням маркеру α -SMA, основна група (x10).

Поширена експресія маркеру α -SMA, з оцінкою в 3 бали.

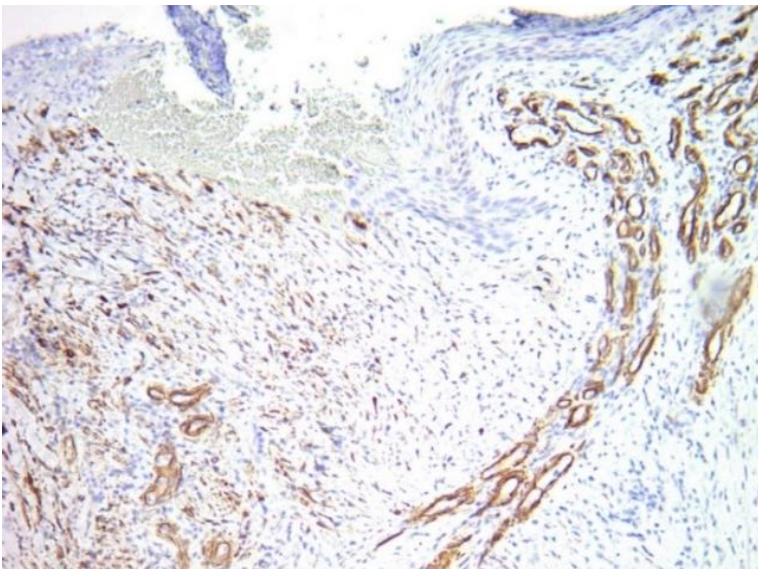


Рисунок 21.

ІГХД з використанням маркеру α -SMA, основна група (x10).

Експресія клітинами маркеру α -SMA, з оцінкою в 2 та 3 бали.

В окремих полях зору позитивно забарвлені клітини формували контури судинного компоненту. В переважній кількості випадків відсоток клітин, що експресують даний маркер сягала 3 балів (рисунок 20). В частині зразків експресія вогнищево відповідала 2 балам, а в окремих ділянках 3 балам (рисунок 21).

У досліджених зразках групи порівняння, щільність позитивно забарвлених клітин порівняно з основною групою була зменшеною, але мала дифузний характер та оцінювалася в 2 бали (рисунок 22), в окремих зразках відсоток позитивних клітин розцінювався в 1 бал або вогнищево в 2 бали (рисунок 23)

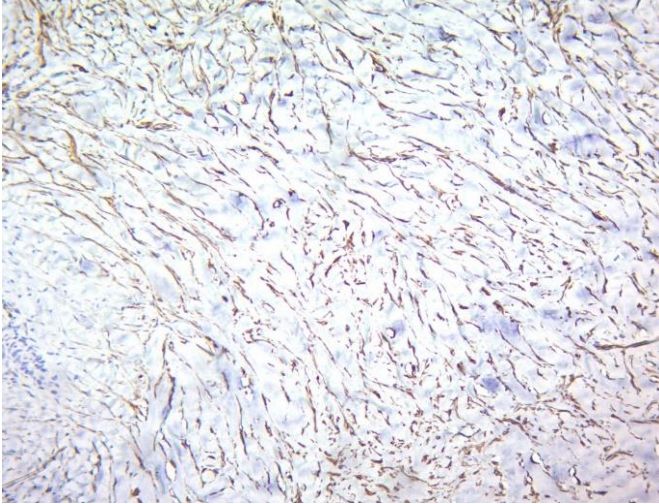


Рисунок 22.
ІГХД з використанням маркеру α -SMA, група порівняння (x10). Рівномірна експресія маркеру α -SMA, з оцінкою в 2 бали (група порівняння)

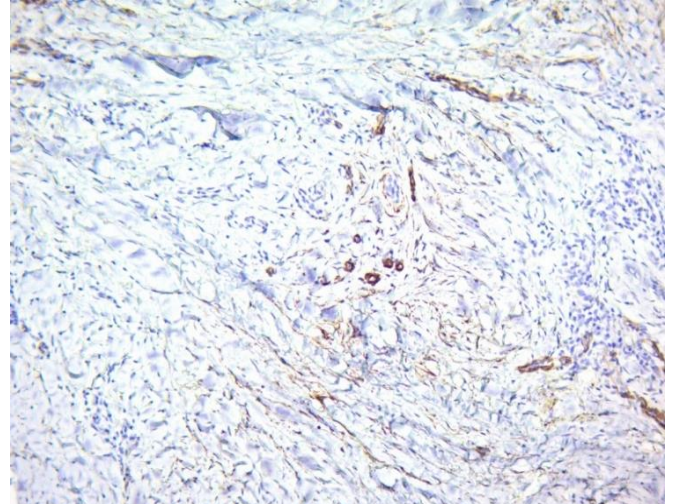


Рисунок 23.
ІГХД з використанням маркеру α -SMA, група порівняння (x10). Експресія маркеру α -SMA, з оцінкою в 1 бал (група порівняння).

Порівнявши дані від групи пацієнтів, що отримували лікування за запропонованою схемою із використанням PRP, сучасних ранових покриттів, NPWT та групи порівняння, яким не застосовувалися дані методики, виявилось, що диференціація міофібробластів із клітин-попередників (фібробластів, фіброцитів, перицитів, ендотеліоцитів, епітеліоцитів) в основній групі була вищою за групу порівняння (таблиця 4.4)[187].

	Основна (n=14)	Порівняння (n=11)	t	p
1 Бал	5%±5.8	30%±13.8	1,667268	0,10902184
2 Бали	35%±12.7	55%±15	1.016	0,32019818
3 Бали	60%±13.1	15%±10.76	2,654705	0,014

Таблиця 4.4. Відсотковий розподіл за балами α -SMA

Експресія клітинами маркеру CD34 в біопсійних зразках основної групи, виявляла групи позитивних клітин, що подекуди формували контури дрібних судин[188]. В деяких полях зору експресія являла собою окремі позитивно забарвлені клітини. В переважній кількості випадків рівень експресії підлягав оцінці в 3 бали (рисунок 24).

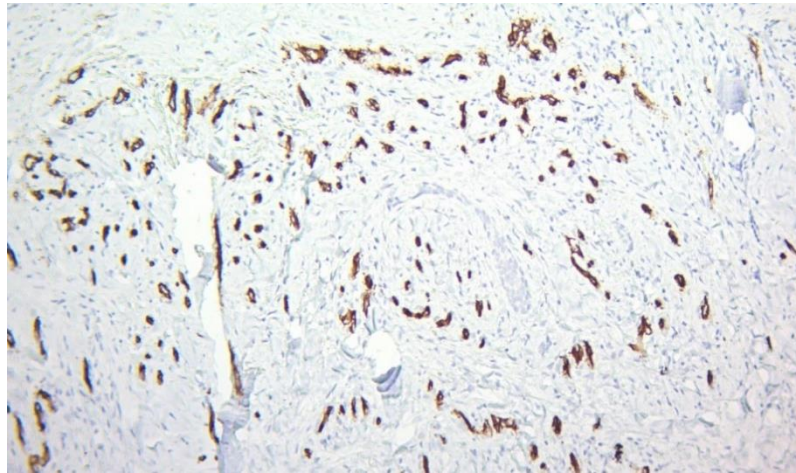


Рисунок 24. ІГХД з використанням маркеру CD34, основна група (x10). Формування судинного малюнку з оцінкою в 3 бали.

В групі порівняння в переважній більшості зразків експресія клітинами сягала значення в 1-2 бали. Щільність позитивних клітин була значно меншою порівняно з основною групою (рисунок 25, 26).

Тож високий рівень експресії маркеру CD34 в основній групі свідчить про активний неоангіогенез (таблиця 4.5)[189].

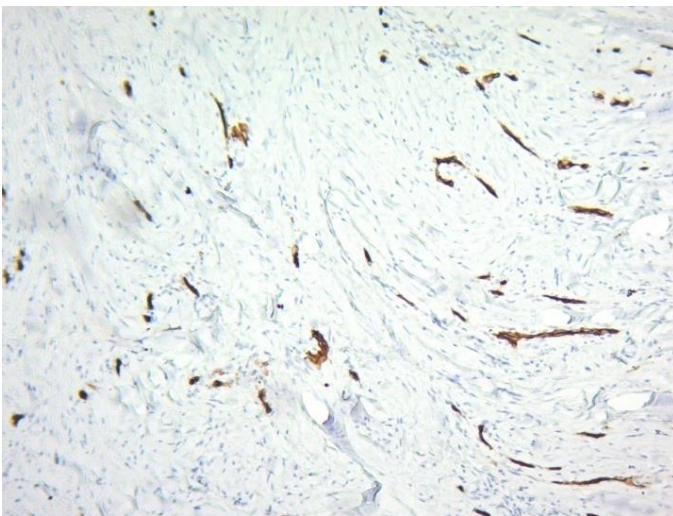


Рисунок 25.
ІГХД з використанням маркеру CD34, група порівняння (x10). Формування судинного малюнку з оцінкою в 2 бали.

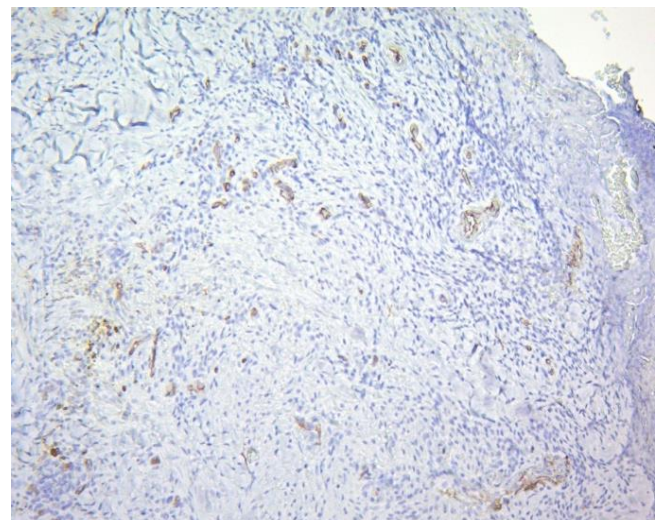


Рисунок 26.
ІГХД з використанням маркеру CD34, група порівняння (x10). Окремі позитивно забарвлені клітини з оцінкою в 1 бал.

	Основна (n=14)	Порівняння (n=11)	t	p
1 Бал	5%± 5.8	25% ±13.1	1.4	0,17516421
2 Бали	15%±9.5	60%±14.8	2.56	0,01754754
3 Бали	80%±10.7	15%±10.8	4.28	0,00027731

Таблиця 4.5. Відсотковий розподіл за балами CD34

При проведенні імунногістохімічного дослідження біоптатів основної групи з використанням маркера CD31, була отримана мембранна реакція у ендотеліальних клітинах, які в зразках основної групи формували вистилку значної кількості судин дрібного та середнього калібру (рисунок 27), у окремих полях зору виявлялися поодинокі клітини з ознаками мембранної експресії даного маркера (рисунок 28).

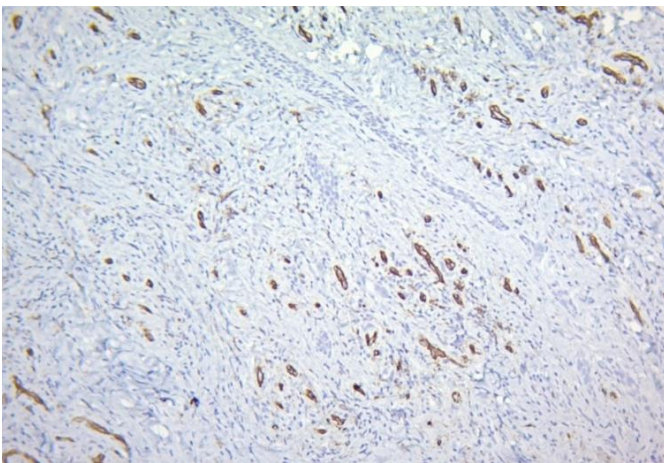


Рисунок 27.

ІГХД з використанням маркера CD31, основна група (x10). Ендотеліальна реакція в судинах дрібного та середнього калібру, що сформовані серед тяжів епідермальних клітин.

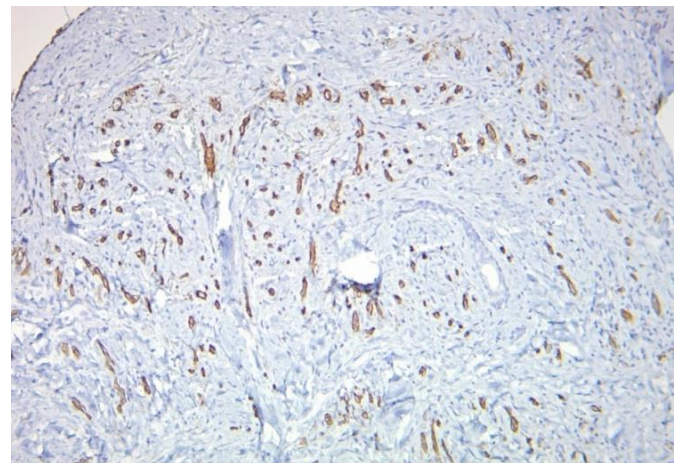


Рисунок 28.

ІГХД з використанням маркера CD31, основна група (x10).

Ендотеліальна реакція в судинах переважно дрібного калібру та окремі позитивні клітини серед фіброзної

У зразках групи порівняння експресія маркера ендотеліальними клітинами візуалізувалася у нечисленних окремих групах дрібних судин, частина з яких мала вигляд клітинних тяжів та окремих позитивно зафарбованих клітин (рисунок 29, 30).

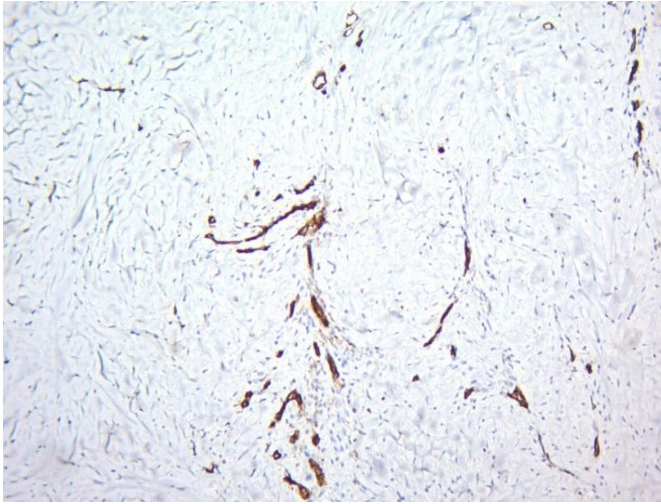


Рисунок 29.

ІГХД з використанням маркера CD31, група порівняння (x10).

Окрема група дрібнокаліберних судин з тяжами ендотеліальних клітин без формування просвіту.

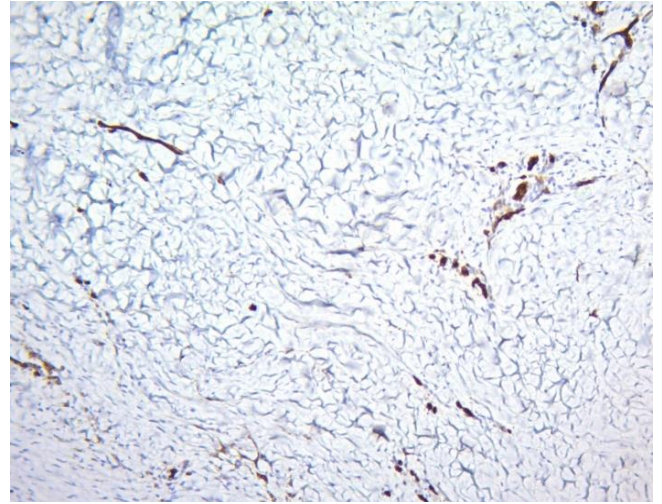


Рисунок 30.

ІГХД з використанням маркера CD31, група порівняння (x10).

Позитивно забарвлені клітини, які розсіпані серед дерми, без формування судинного просвіту.

Проведене порівняння кількості судин, що позитивно відреагували на маркер CD31 в основній групі та групі порівняння представлено в таблиці 4.6.

	Основна (n=14)	Порівняння (n=11)
Кількість судин в полі зору	22-35	12-19

Таблиця 4.6. Середня кількість судин в полі зору позитивних CD31 при збільшені об'єктиву x20

Оцінивши експресію маркеру CD68 виявилось, що в основній групі позитивно забарвлені клітини переважним чином утворювали групи інфільтратів в молодій грануляційній тканині, в більшій мірі навколо осередків неангіогенезу (рисунок 31).

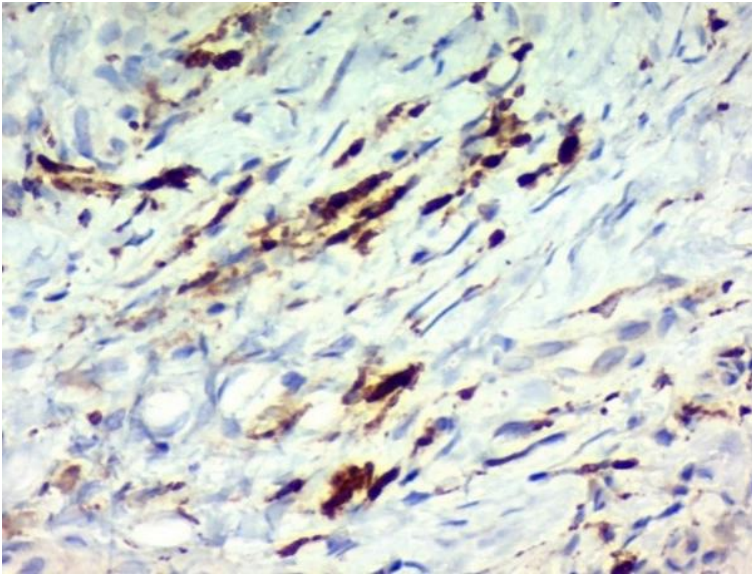


Рисунок 31.

ІГХД з використанням маркеру CD68, основна група (x20).

Периваскулярна вогнищева інфільтрація CD68 позитивними клітинами.

В більш глибоких шарах дерми, інфільтрат набував рівномірного розсіяного характеру (рисунок 32). В переважній кількості зразків рівень експресії сягав 3 балів, в значно меншій кількості випадків експресію можна було оцінити в 2 бали.

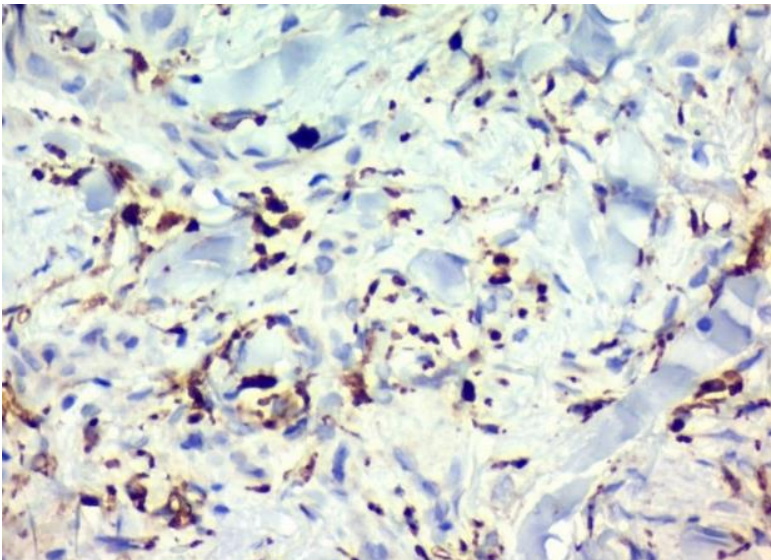


Рисунок 32.

ІГХД з використанням маркеру CD68, основна група (x20). Рівномірна розсіяна інфільтрація CD68

В зразках матеріалів, що були відібрані у пацієнтів, де не використовувалося лікування із застосуванням PRP, сучасних ранових покриттів, NPWT, рівень клітинного інфільтрату був значно нижчим, та розцінювався в 1 – 2 бали в переважній кількості (рисунок 33, 34).

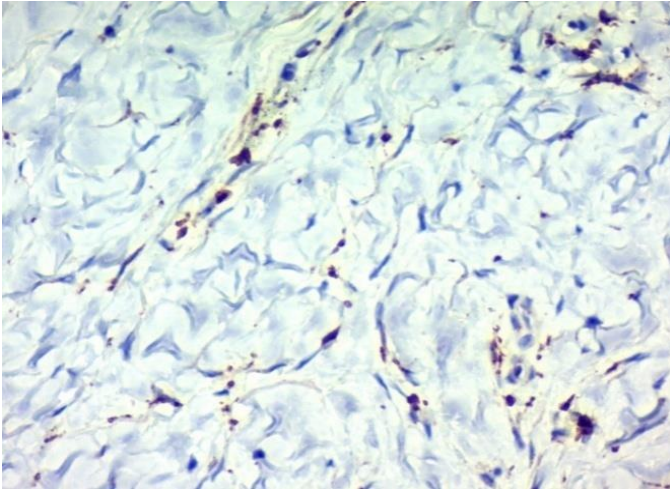


Рисунок 33.

ГХД з використанням маркеру CD68, група порівняння (x10).

Окремі позитивно забарвлені клітини в незначній кількості (2 бали).

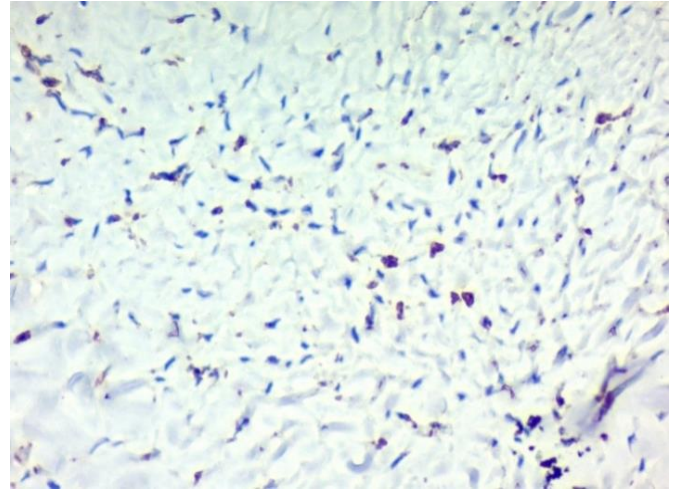


Рисунок 34.

ГХД з використанням маркеру CD68, група порівняння (x10).

Поодинокі позитивно забарвлені клітини (1 бал).

Підвищення місцевого імунітету в основній групі, що підтверджується високою кількістю CD68 позитивних клітин свідчить на користь створення позитивних умов для швидшого загоєння виразкового дефекту та стимуляції процесу неоангіогенезу (таблиця 4.7) [190].

	Основна (n=14)	Порівняння (n=11)	t	p
1 Бал	5%±5.8	50%±15.1	2.78	0,01054186
2 Бали	20%±10.7	40%±14.8	1.1	0,28404984
3 Бали	75%±11.6	10%±9	4.43	0,00019503

Таблиця 4.7: Відсотковий розподіл за балами CD68

Висновки морфологічних досліджень:

1. Морфологічна картина зразків від хворих, що отримували комбіноване лікування з використанням PRP, сучасних ранових покриттів, NPWT, свідчить про явища епідермізації виразкового дефекту, формування грануляційної тканини, порівняно з рештою біоптатів групи порівняння в однакових часових проміжках. Відмічається підвищений рівень експресії CD68 в основній групі, що характерно для

макрофагальної активності та формування гістіоцитарних клітин, як ознака підвищеного місцевого клітинного імунітету.

2. Проліферативний індекс (експресія Ki-67) в основній групі дослідження вищий, порівняно з групою порівняння, свідчить про інтенсивніші регенераторні процеси дерми та епідермісу.

3. Виражена експресія маркеру CD34 (в 2-3 бали) та збільшена щільність судинного компонента, що підтверджена експресією маркеру CD31, вказує на інтенсивний неоангіогенез в пацієнтів основної групи дослідження.

4. На користь регенераторних процесів в усіх досліджених зразках також говорить ідентифікація α -SMA-позитивних клітин, що переважають в основній групі.

4.5. Порівняння результатів лабораторних досліджень.

В основній групі рівень лейкоцитів крові склав $6,517647 \cdot 10^9/\text{л}$ ($t = 0,17354$, $df = 49,315$, $p = 0,8629$) в групі порівняння $6,648780 \cdot 10^9/\text{л}$ ($t = 0,17354$, $df = 49,315$, $p = 0,8629$). Не було виявлено статистично достовірної різниці між даними показниками в обох групах. У пацієнтів відсутні зміни в загальному імунному стані організму, що свідчили б про наявність значного бактеріального компонента та необхідність у проведенні антибіотикотерапії.

Рівень еритроцитів в пацієнтів основної групи становить $4,093529 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ($t = 0,21558$, $df = 67,481$, $p = 0,83$) та групи порівняння $4,136585 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ($t = 0,21558$, $df = 67,481$, $p = 0,83$). Що стосується лабораторних показників гемоглобіну у пацієнтів основної групи становив $127,8235 \text{ г/л}$ ($t = -1,907$, $df = 72,871$, $p = 0,06046$) у групі порівняння $119,122 \text{ г/л}$ ($t = -1,907$, $df = 72,871$, $p = 0,06046$) вони були майже на одному рівні. Достовірної різниці між групами за даними лабораторними показниками не виявлено. Пацієнти були без ознак анемії, або мали анемію легкого ступеня, що не впливала на кінцевий результат лікування.

Рівень тромбоцитів у пацієнтів основної групи $273,0588 \cdot 10^9/\text{л}$ ($t = 0,70582$, $df = 59,752$, $p = 0,483$) у групі порівняння $265 \cdot 10^9/\text{л}$ ($t = 0,70582$, $df = 59,752$, $p = 0,483$). Рівень тромбоцитів є критично важливим показником у нашому дослідженні, адже при тромбоцитопенії приготування PRP не є результативним, адже досягти бажаного рівня тромбоцитів в одиниці плазми важко. Відповідно, що забір крові для

приготування PRP може посилити ознаки тромбоцитопенії та призвести до коагулопатії. Проте у нашому дослідженні пацієнти з тромбоцитопенією участі не приймали.

4.6. Порівняння результатів якості життя пацієнта за опитувальником CIVIQ-20.

Для візуалізації загального вектору зміни якості життя в обох групах було проведено оцінку зведених показників якості життя пацієнтів в основній групі та групі порівняння (таблиця 4.8).

Оцінка зведених даних показників якості життя							
Термін огляду	NPRS	CIVIQ-20 (Pain)	CIVIQ-20 (Physical)	CIVIQ-20 (Social)	CIVIQ-20 (Psychological)	GSI	VCSS
1 день	7.67	14.91	15.52	12.15	34.813	28.20	19.61
1 місяць	6.29	12.13	12.11	9.11	23.52	53.65	15.31
3 місяць	4.91	9.33	10.72	7.81	21.17	63.83	10.15
6 місяць	4.92	9.35	10.6	7.83	16.92	69.27	6.84
12 місяць	4.31	8.053	9.68	7.03	16.79	73.15	4.96

Таблиця 4.8. Оцінка зведених даних показників якості життя NPRS+CIVIQ-20+GSI+VCSS.

Отримані результати були статистично опрацьовані та інтерпретовані у вигляді наглядного графічного зображення (рисунок 35) на якому виділені основні показники якості життя, за виключенням CIVIQ-20 (Psychological) та GIS для більшої наглядності, адже референтні значення даних показників значно виходять за цифрові значення всіх інших оцінених критеріїв. На даній графічній діаграмі можна чітко побачити, що в термінах спостереження 1 день – 1 рік всіх показники знижуються, відповідно відмічається значне покращення якості життя, зменшення больових відчуттів та інших об'єктивних критеріїв в обох групах спостереження.

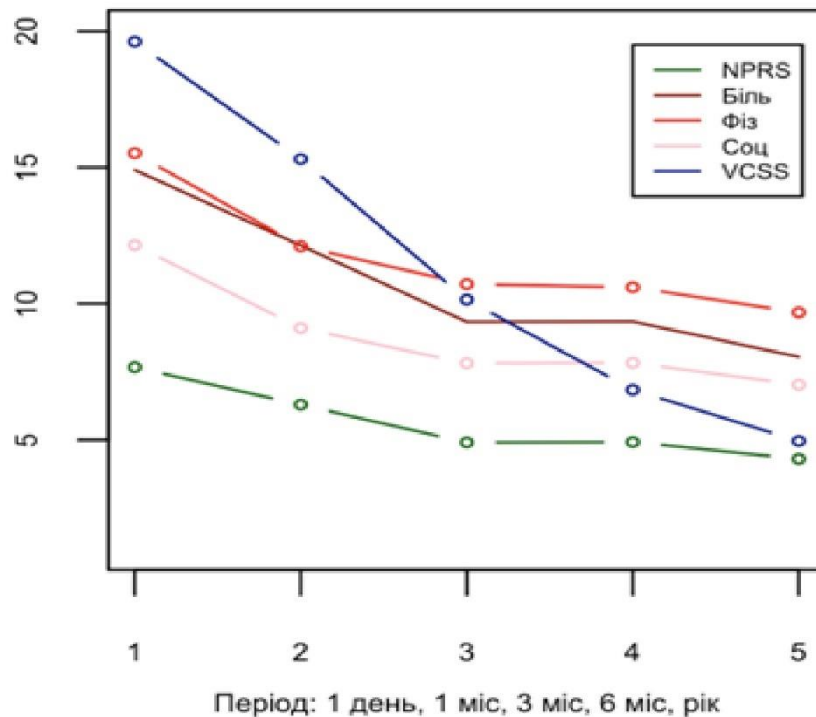


Рисунок 35. Візуальна оцінка зведених даних показників якості життя NPRS+CIVIQ-20+GSI+VCSS

Для більш глибокої та чіткої оцінки якості життя за опитувальником CIVIQ-20 був проведений ряд статистичних аналізів порівняння середніх величин методом ANOVA. Даний метод обробки статистичних даних базується на основі багатфакторного дисперсійного аналізу більше трьох групових середніх значень.

Порівнявши отримані результати больових відчуттів за шкалою CIVIQ-20, шляхом оцінки параметрів методом ANOVA, було виявлено значну статистичну розбіжність між двома групами, що склала $p < 2e-16$ (таблиця 4.9). Це свідчить про значну ефективність запропонованого методу передопераційної підготовки, що дозволила зменшити локальні больові відчуття у рані. Також відмічається зниження больових відчуттів у ранньому післяопераційному періоді, що пов'язано із використанням малоінвазивних методів лікування варикозної хвороби. Рівень больових відчуттів мав значні відмінності до 6-ого місяця спостереження включно, проте через рік болі в ділянці ТВ та пов'язаний із ХЗВНК мали майже однакові значення.

CIVIQ-20 (Pain)					
Ефект	Df	Сума квадратів	Середній квадрат	F – тест	p
Група	1	18	18,3	1,857	0,174
Період	4	2283	570,7	57,75	<2e-16
Група*Період	4	45	11,2	1,135	0,340
Залишки	371	3607	9,9		

Таблиця 4.9. Порівняння середніх значень больових відчуттів за шкалою CIVIQ-20 на основі багатофакторного дисперсійного аналізу ANOVA.

При оцінці фізичного здоров'я за шкалою CIVIQ-20 також було досягнуто значної статистично достовірної різниці $p < 2e-16$ (таблиця 4.10). Фізичний показник по суті дає оцінку автономності пацієнта, адже допомагає оцінити його побутові можливості та здатність себе самостійно обслуговувати. В пацієнтів основної групи даний показник стану здоров'я також був краще, що свідчить про значний позитивний вплив на якість життя запропонованого способу лікування у пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічним класом.

CIVIQ-20 (Physical)					
Ефект	Df	Сума квадратів	Середній квадрат	F – тест	p
Група	1	100	99,8	8,291	0,00422
Період	4	1575	393,9	32,720	<2e-16
Група*Період	4	22	5,5	0,457	0,76701
Залишки	365	4393	12,0		

Таблиця 4.10. Порівняння середніх значень фізичного стану за шкалою CIVIQ-20 на основі багатофакторного дисперсійного аналізу ANOVA.

Провівши оцінку соціального фактора за шкалою CIVIQ-20, що характеризує ступінь соціалізації пацієнта із важкими формами ХЗВНК С6, можливість виконувати фізичні вправи, пересуватися за допомогою суспільного транспорту та відвідувати різні культурні та мистецькі заходи ми також отримали значну статистично достовірну різницю по даному фактору $p < 2e-16$ (таблиця 4.11). Оскільки велика

кількість пацієнтів із ХЗВНК С6, це особи працездатного віку, ефективно використання заходи направлених на їх як найшвидше одужання є надзвичайно важливим. Адже чим довше пацієнт відчуває своє «обмеження» від соціального життя тим більше він витрачає коштів на лікування і звісно не може повернутися до виконання своїх функціональних обов'язків.

CIVIQ-20 (Social)					
Ефект	Df	Сума квадратів	Середній квадрат	F – тест	p
Група	1	12,6	12,64	2,396	0,123
Період	4	1226,9	306,72	58,116	<2e-16
Група*Період	4	25,6	6,40	1,212	0,305
Залишки	365	1926,4	5,28		

Таблиця 4.11. Порівняння середніх значень соціального стану за шкалою CIVIQ-20 на основі багатofакторного дисперсійного аналізу ANOVA.

Невід'ємною ознакою здоров'я є його психологічна складова. Як ми вже побачили із попередніх оцінок даного параметру він відіграє найбільш важливу роль у пацієнтів із ТВ. І поки у пацієнта є активна ТВ, він не може навіть чисто на психологічному рівні відчувати себе здоровим та задоволеним своїм життям, що призводить до різкого зниження ЯЖ. Запропонований спосіб лікування ТВ та застосування малоінвазивних методів ліквідації вертикального рефлюксу статистично достовірно покращують психологічне здоров'я пацієнта за більш короткий відрізок часу $p < 2e-16$ (таблиця 4.12). Найважливішим завданням лікування даної групи пацієнтів є гоєння трофічної виразки, що в свою чергу призводить до різкого покращення психологічного здоров'я пацієнтів.

CIVIQ-20 (Psychological)					
Ефект	Df	Сума квадратів	Середній квадрат	F – тест	p
Група	1	445	445	14,983	0,000129
Період	4	16357	4089	137,829	<2e-16

Група*Період	4	673	168	5,672	0,000194
Залишки	365	10829	30		

Таблиця 4.12. Порівняння середніх значень психологічного стану за шкалою CIVIQ-20 на основі багатofакторного дисперсійного аналізу ANOVA.

Підсумувавши всі вище перераховані фактори оцінки якості життя за шкалою CIVIQ-20 (біль, фізичний, соціальний та психологічний) ми провели оцінку даних показників за допомогою виведення одного зведеного показника у вигляді інвертованого значення GIS (таблиця 4.13), що також має значне статистично достовірну різницю між основною групою та групою порівняння $p < 2e-16$.

GIS					
Ефект	Df	Сума квадратів	Середній квадрат	F – тест	p
Група	1	2498	2498	26,292	4.77e-07
Період	4	97239	24310	255,855	<2e-16
Група*Період	4	1792	448	4,715	0,00101
Залишки	365	34680	95		

Таблиця 4.13. Порівняння середніх значень інтегральної оцінки якості життя – GSI за шкалою CIVIQ-20 на основі багатofакторного дисперсійного аналізу ANOVA.

Отримані результати дають можливість із високою статистичною достовірністю зробити висновок, що запропонований спосіб підготовки ранового ложа, лікування ТВ та малоінвазивні методи лікування є значно ефективнішим у порівнянні із «традиційними» методами лікування даного контингенту пацієнтів.

4.7. Порівняння результатів важкості хронічної венозної недостатності у пацієнтів основної групи та групи порівняння із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок за шкалою VCSS.

Провівши порівняльну оцінку важкості симптомів ХЗВНК у пацієнтів з С6 клінічним класом у основній групі та групі порівняння шляхом обробки статистичних даних за допомогою багатofакторного дисперсійного аналізу ANOVA ми отримали значну статистично достовірну різницю між двома групами $p = < 2e-16$ (таблиця 4.14).

VCSS					
Ефект	Df	Сума квадратів	Середній квадрат	F – тест	p
Група	1	445	445,5	157,4	<2e-16
Період	4	10992	2747,9	970,8	<2e-16
Група*Період	4	209	52,4	18,5	7,38e-14
Залишки	365	1033	2,8		

Таблиця 5.14. Порівняння ступеня важкості ХВН за шкалою VCSS на основі багатofакторного дисперсійного аналізу ANOVA.

Шкала VCSS доповнює класифікацію CEAP та є особливо інформативною у пацієнтів із важкими проявами ХВН такими як C4a,b, C5 та C6. Слід відмітити, що у пацієнтів основної групи була значно виражена позитивна динаміка особливо на протязі перших трьох місяців спостереження. І вже в цей період часу було досягнуто зменшення проявів важкості ХВН більш ніж на 2/3 в той час як таке покращення у пацієнтів групи порівняння відмічалось лише на 6 місяць спостереження (таблиця 4.15).

	Група I	Група II
1 день	19,8	19,4
1 місяць	13,2	17
3 місяць	8,3	11,66
6 місяць	5,3	8,1
12 місяць	4,1	5,6

Таблиця 4.15. Порівняння результати VCSS у пацієнтів основної групи та групи порівняння на 1день, 1, 3, 6 та 12 місяць.

Оцінка стану важкості ХВН є важливим компонентом моніторингу об'єктивного стану пацієнта, що дає можливість провести кількісну оцінку суб'єктивних показників та оцінити якість наданої медичної допомоги. Провівши системну оцінку симптомів важкості ХВН до/підчас/після лікування в обох групах пацієнтів, враховуючи отримані рівні достовірності, можемо зробити висновок, що

запропонована тактика лікування дозволяє значно покращити якість життя та зменшити важкість проявів ХВН в основній групі.

4.8. Порівняння результатів рівня больових відчуттів за шкалою NPRS.

Провівши порівняльну оцінку рівня больових відчуттів у основній групі та групі порівняння видно, що на момент дослідження кількість балів за шкалою NPRS була на одному рівні в межах 7,7 та 7,6 балів (таблиця 4.16). Проте у пацієнтів основної групи відмічається значно виражена позитивна динаміка за перший місяць лікування, що прогресивно покращується до 3 місяця спостереження після чого настає певне плато за даним об'єктивним показником. На відміну від пацієнтів групи порівняння, де значне зниження больових відчуттів розвивається поступово та значно знижується до третього місяця спостереження. За перший місяць лікування, пацієнти групи порівняння, не відмічають значного зниження рівня больових відчуттів.

	Група I	Група II
1 день	7,7	7,6
1 місяць	5,97	6,56
3 місяць	4,6	5,12
6 місяць	4,7	5,1
12 місяць	4,4	4,2

Таблиця 4.16. Порівняння результати рівня больових відчуттів за шкалою NPRS у пацієнтів основної групи та групи порівняння на 1 день, 1, 3, 6 та 12 місяць.

Отримані результати були оцінені за допомогою багатofакторного дисперсійного аналізу ANOVA та встановлено наявність значної статистично достовірної різниці між показниками двох груп $p < 2e-16$ (таблиця 4.17).

NPRS					
Ефект	Df	Сума квадратів	Середній квадрат	F – тест	p
Група	1	4,8	4,82	1,895	0,170
Період	4	552,4	138,11	54,246	$< 2e-16$

Група*Період	4	9,9	2,48	0,974	0,422
Залишки	365	929,3	2,55		

Таблиця 4.17. Порівняння рівня больових відчуттів за шкалою NPRS на основі багатофакторного дисперсійного аналізу ANOVA.

Отже, застосування розробленої тактики лікування та малоінвазивних методів ліквідації вертикального венозного рефлюксу дозволяють ефективно та за короткий період часу зменшити інтенсивність больових відчуттів у пацієнтів та як наслідок пришвидшити їх соціальну адаптацію та покращити якість життя.

РОЗДІЛ 5.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лікування ускладнених форм ХЗВНК у вигляді ТВ є важким завданням для хірурга. Наявність ХЗВНК С6 призводить до значного зниження якості життя пацієнта та навіть інвалідності. Дана проблема існує тисячі років та не втратила своєї актуальності на сьогоднішній день, адже більшість пацієнтів особи працездатного віку. Зона ТВ знаходиться у стані постійного хронічного запалення, значного бактеріального навантаження у якій превалюють дегенеративні та деструктивні процеси.

Хронічна ТВ причиною якої є ХЗВНК зустрічається в 1% населення розвинутих країн[191]. Активна ТВ зустрічається у 3,5% пацієнтів із ХЗВНК[192]. Близько 80% всіх хронічних ТВНК мають венозну етіологію, в основі якої лежить венозна гіпертензія та порушення трофіки шкіри[193]. Не слід забувати про значні економічні втрати пов'язані із лікуванням ТВ та втратою працездатності даних пацієнтів. Лише в Британії, прямі витрати на лікування одного пацієнта із ХЗВНК С6 складають 7706 фунтів стерлінгів та загалом близько 2 мільйонів фунтів стерлінгів на рік, що становить 1,2% річного бюджету[194]. Слід зауважити, що при лікуванні по існуючих протоколах близько 50% виразок загоюються на протязі чотирьох місяців лікування, близько 20% не загоюються через 2 роки догляду за раною та орієнтовно 8% виразок не загоюються через 5 років від моменту появи[195]. Важливим та невирішеним питанням залишається рецидив ТВ частота якого через рік становить 57%[196].

Необхідність у тривалому догляді, часто в умовах стаціонару, систематичних перев'язок, тривалий період загоєння ТВ, значне зниження якості життя та втрата працездатності, відсутність єдиного протоколу лікування пацієнтів із ХВНК С6 спонукало нас до розробки нового, сучасного підходу до лікування даного контингенту пацієнтів. Запропонований нами комплексний підхід до лікування ХЗВНК С6, базується на застосуванні доступних в даний період часу, сучасних консервативних засобів догляду за раною, малоінвазивних методик ліквідації венозного рефлюксу та може бути вдосконалений з плином часу та появою нових ефективних методик.

ХЗВНК є причиною розвитку хронічної виразки нижніх кінцівок в близько 70% випадків, артеріальні виразки на фоні хронічної ішемії, оклюзійно-стенотичних вражень артерій нижніх кінцівок, діабетичні виразки на фоні ангіопатії, полінейропатії, ситемних та інших захворювань становлять 14,5% [197]. Також у 17,6% пацієнтів зустрічаються виразки змішаної етіології [5].

Основним завданням хірурга при лікуванні пацієнтів із ХЗВНК С6 є створити певні умови для того, щоб ТВ пройшла всі етапи загоєння за максимально короткий період часу та закрилася за рахунок крайової епітелізації. Або при значних залишкових дефектах створити умови для проведення аутодермопластики з мінімальними об'ємами пересадки розщепленого лоскута.

Основним завданням на етапі звернення пацієнта за медичною допомогою є перш за все встановлення етіології ТВ, оцінка загального стану пацієнта та наявності супутніх захворювань, виконання УЗ дослідження вен та артерій, оцінка стану ТВ із вибором подальшої тактики лікування.

При лікуванні даної патології, важливим є системний підхід, із корекцією консервативної терапії, флеботонічних препаратів, індивідуальним підбором компресійного трикотажу II класу та місцевого лікування. Також важливим є корекція анемії, гіпопротеїнемії та тромбофілії, якщо такі присутні, корекція способу життя, рухової активності, нормалізація харчування.

На ряду із корекцією венозної гіпертензії важливим є місцевий догляд за зоною ТВ, що ґрунтується на концепції TIME. Ключовими моментами якої є дебридмент, ліквідація колонізації та інфікування ТВ, баланс вологи шляхом застосування сорбуючих та зволожуючих пов'язок із послідуочим закриттям трофічної виразки. Ключовим із вище перерахованого є звісно виконання адекватного дебридменту із мінімальними пошкодженням тканин ТВ та досягненням її чистоти, що призведе до швидкого утворення грануляційної тканини та епітелізації.

Що стосується бактеріального навантаження, то у зоні ТВ воно представлене в основному золотистим стафілококом, стрептококом, синьогнійною паличкою та *Candida albicans* у 15-30% випадків [197].

За сучасними принципами ведення ТВ надзвичайно важливим є вчасна зміна типу ранових покриттів на кожному із етапів загоєння ТВ. По завершенню очищення рани найбільш оптимальним є застосування пов'язок, що створюють вологе середовище та контролюють баланс вологи в рані, тим самим дозволяє зменшити больові відчуття та прискорити процес епітелізації рани і відповідно підвищити якість життя пацієнта.

У схожих дослідженнях інших авторів, що проводили аналіз перебігу загоєння ТВ у пацієнтів із ХЗВНК ми провели порівняльну оцінку по віку, статі, причині венозної гіпертензії, локалізації та площі ХВ, динаміці її загоєння, якості життя. Що стосується структури пацієнтів із ВХ вона мала наступний вигляд: жінки 90%, вік від 50 – 83 років, виразка в басейні ВПВ 36,4%, МПВ – 9,3%, ВПВ та МПВ у 11,2%, термін наявності ТВ від 1 до 10 років, середній термін госпіталізації становив 25 днів [198]. В нашому дослідженні прийняло участь 30 чоловіків та 45 жінок, кількість осіб жіночої статі була в 1,5 рази більша ніж чоловіків, що обумовлено більшою кількістю факторів які сприяють розвитку варикозної хвороби. Середній вік пацієнтів у обох групах склав 63 роки. У 73,3% пацієнтів обох груп бу неспроможний стовбур ВПВ, у 14,7% неспроможний стовбур МПВ втому числі у 12% пацієнтів була поєднана неспроможність ВПВ та МПВ. Середній термін існування виразки на момент госпіталізації в обох групах становив 18,2 місяці. Ліжко день у пацієнтів основної групи склав 8,15 дня ($p < 2.2e-16$) в той час як у пацієнтів групи порівняння 18 днів ($p < 2.2e-16$). У дослідженні проведеному нашими Турецькими колегами, тривалість ХЗВНК становила $8,3 \pm 7,42$ роки [199]. У пацієнтів основної групи тривалість ХЗВНК склала 11,88 років.

При гістологічному дослідженні ділянки ТВ отримані біоптати на клітинному рівні, відрізнялися лише в залежності від тривалості наявності ТВ у пацієнта. У поверхневих шарах біоптату репаративні процеси відсутні, відбувається формування неповноцінної грануляційної тканини з вираженими порушеннями архітекtonіки капілярної мережі, набряком і запальною інфільтрацією, що перешкоджає самостійному загоєнню рани [198]. Наявність гарно васкуляризованої сполучної тканини із великою кількістю судин мікроциркуляторного русла у глибоких шарах

дозволяє підтримати регенеративні процеси у рані в тому числі після проведення аутодермопластики[198]. Ми отримали схожі ознаки регенеративного процесу у пацієнтів основної групи, яким проводилося лікування за розробленою схемою. У більшості пацієнтів на 10 день лікування визначалися значні позитивні зміни у морфологічній картині зразків із краю та дна трофічної виразки, що характеризувалися утворенням значної кількості повнокровних сформованих судин, наявністю тяжів епітелізації, значною експересією маркерів проліферуючих (мітотично активних) клітин, підвищеним рівнем місцевого клітинного імунітету. Таким чином застосування сучасних підходів до лікування ТВ значно пришвидшує її очищення, грануляцію та епітелізацію.

Нами було проведено порівняння швидкості очищення та епітелізації ТА із застосування NPWT у інших роботах. У даному дослідженні NPWT використовували в безперервному режимі 125 мм рт. ст., тривалістю до 72 годин, що забезпечувало очищення рани, збільшення кількості мікрокапілярів та знижувало прояви венозної гіпертензії в місці застосування. Кратність застосування NPWT складала від 3-ох до 4-ох застосувань, що давало змогу досягти поставлених цілей[198]. У нашому дослідженні в більшості випадків було достатньо однократного застосування NPWT на 3 добу після проведення ферментативного дебридменту із стимуляцією процесів аутолізу. Тривалість NPWT становила 3 доби при застосуванні «інтермітуючого» режиму з тиском 125 мм рт. ст. Після чого було проведено зняття системи NPWT та проведення PRP терапії із подальшим виконанням етіопатогенетично обґрунтованого оперативного втручання. При відсутності достатнього ефекту від NPWT проводилася подальша підготовка ранового ложа шляхом використання гідроактивних колоїдних гелей та гідроактивних суперабсорбуючих пов'язок. При відсутності бажаного ефекту від проведеної терапії на 10 день, пацієнтам знову було виконано постановку апарату NPWT із тиском 85 мм рт. ст. в «інтермітуючому режимі». Даний алгоритм дій проводився до досягнення повного очищення рани та появи грануляційної тканини.

Різні клінічні дослідження показали низьку швидкість загоєння ран зі застосуванням стандартного лікуванням ТВНК. Загальне, комплексне лікування

включає клінічним оглядом пацієнта, забезпеченням адекватної оксигенації та перфузії. У роботі групи дослідників із Турції, середня кількість сеансів NPWT становила 17,8 у кожного пацієнта, середній час між замінами пов'язок склав 72,3 години[200]. Середня тривалість перебування у стаціонарі становило 32,3 дня. Ранові поверхні виразки вимірювали перед встановленням апарату для NPWT, середня довжина була 9,2 см і ширина 8,1 см. Середня площа поверхні передопераційної рани становила 68,2 см². Порівняно з початковим рівнем, середні показники зменшення виразок становили 46,4% для перших шести застосувань і 72,8% для наступних. Крім того, всі виразки були колонізовані. Різноманіття бактерій на початковому рівні, включали: *P. Aeruginosa* (MDR) і метицилін-резистентний *S. aureus* (MRSA) були виявлені у трьох і чотири пацієнтів відповідно. Перед NPWT середня доза антибіотикотерапії у даних пацієнтів, становила тричі на день. Кількісні результати культури рани стали негативними, орієнтовно через 12,1 день, після застосування NPWT. Середня тривалість виразок на ногах становила 7,2 місяця. Рецидив трофічної виразок, спостерігався лише в одному випадку двічі, а в іншому три рази. При лікуванні пацієнтів основної групи не використовували системне лікування антибактеріальними препаратами за тих умов, що вся площа ТВ була доступна повноцінній санації та контролю інфекції. При таких умовах вважаємо недоцільним та нераціональним застосування системних антибактеріальних препаратів, даних підхід лише загострює проблему розвитку мультирезистентності до антибіотиків.

Крім того, рани з <30% загоєння, протягом чотирьох тижневого періоду лікування були класифіковані як рани, що важко гояться. Наприкінці шести застосувань, середня площа поверхні рани становила 29,4см². Швидкість зменшення виразок, була найвищою протягом перших двох тижнів застосування NPWT, що може свідчити про зменшення об'єму некротичної тканини та набряку навколишніх тканини. Після четвертого тижня застосування NPWT відбувалось активне утворення грануляцій, ріст нових тканин в рановому ложі, індуковане NPWT, протягом цього періоду. Фаза епітелізації та закриття ранової поверхні, стала найбільш активно помітна на четвертому тижні. NPWT знизил вартість лікування на 28,8% і загальний час перебування у стаціонарі на 39,9%. Після завершення етапу епітелізації рани,

пацієнтам рекомендоване носіння еластичних підтримуючих панчох II-го класу компресії (Mediven 550, Medi Nederland B V, Breda, Нідерланди; або Eurostar, Вародем, Горн, Нідерланди) або III-го класу (Eurostar, Вародем, Горн, Нідерланди), в залежності від причини виразки. Пацієнтів оглядали через 3, 6 та 12 місяців після виписки. У дослідженні Berenguer Pérez поширеність ВХ склала 0,8 – 2,2 пацієнта на 1000 осіб/рік, термін загоєння виразкового дефекту становив $19,0 \pm 12,1$ тиждень [201].

Ми отримали схожі результати, проте термін стаціонарного лікування був коротшим та сягав 8,14 ($p\text{-value} < 2.2e-16$) днів та середній термін загоєння трофічної виразки становив 29,88 ($p\text{-value} = 1.044e-10$), що в 1,6 рази швидше ніж в групі порівняння. У дослідженні Montminy, після проведення ЕВЛА у 82% пацієнтів ТВ загоїлася через 12 місяців спостереження, та у 36% пацієнтів яким із метою ліквідації венозної гіпертензії застосовувався лише компресійний трикотаж [202]. У дослідженні Xiaochun Liu було обстежено 120 пацієнтів із ТВ на фоні ХЗВНК, тривалість загоєння виразки склала $2,3 \pm 2,4$ та $1,7 \pm 1,7$ місяця та термін стаціонарного лікування $7,1 \pm 1,6$ день [203].

У даному дослідженні всім пацієнтам виконувалася аутодермопластика із використанням ксенодермоімплантату, який за добу до накладання перебував у фізіологічному розчині із додаванням вітаміну В₁ та В₆ і 80 мг гентаміцину на 200 мл при температурі 4-8 °С [198]. Лише у 70% пацієнтів відбувалося приживлення ксенодермоімплантату. Перший етап підготовки пацієнта після усунення венозного рефлюксу тривав на протязі 3-4 тижнів та включав перев'язки 2-3 рази на тиждень, поновлення ксенодермотрансплантату за необхідності та компресією кінцівок еластичним бинтом. Після чого пацієнти були повторно госпіталізовані, проведено ультразвукову кавітацію і NPWT, повторна ксенодермотрансплантація з наступною аутодермопластикою після чого дослідники відмічали приживлення більше ніж 80% шкіри у 100% пацієнтів [198]. В нашому дослідженні при відсутності повної епітелізації на тридцятий день лікування при наявності гранулюючого ложа ТВ пацієнтам виконувалася аутодермотрансплантація розщепленим перфорованим лоскутом із подальшим доглядом за раною, перевязками із маззю гліценін +

пропіленгліколь та сітчасті атравматичні ранові покриття. Що дозволяло в короткі терміни закрити рановий дефекти та досягти епітелізації.

Прогресивним та сучасним методом лікування ТВ є застосування PRP, що представляє собою частину аутоплазми пацієнта в якій шляхом етапного центрифугування збільшується кількість тромбоцитів крові в одиниці об'єму. PRP ініціює процес загоєння ТВ за допомогою вивільнення місцевих факторів росту в процесі дегрануляції α -гранул. В α -гранул містить надзвичайно велика кількість секреторних протеїнів, що запускають процеси ділення клітин та переміщення недиференційованих клітин у неоматрикс: PDGF, AA-, AB, BB-ізомери, TGF- β , PF4, IL-1, PDAF, VEGF, EGF, PDEGF, ECGF, IGF, Oc, On, Fg, Vn, Fn, TSP-1[105]. Застосування PRP призводить до пригнічення вивільнення цитокінів та зменшення ознак запалення, стимулює ангиогенез та пришвидшує епітелізацію. Пацієнтам у даному дослідженні виконувався хірургічний дебридмент, обробка ТВ розчинами декасану, хлоргексидину, 3% розином перекису водню, 0,1% розчином перманганату калію, 1% розчином диоксидину. Після чого на рану встановлювали пов'язку із 0,1% розчином йодопірину або мазевими засобами на водорозчинній основі. Також пацієнтам проводили системну антибактеріальну терапію. У 80% пацієнтів площа трофічної виразки була до 26 см². На 20 добу спостереження у пацієнтів із застосуванням PRP площа трофічної виразки зменшилася менше ніж на 1/2 від початкового значення. Площа ТВ в 61,8% пацієнтів основної групи була від 22см²-45см², у 20,6% пацієнтів площа ТВ була від 7см² до 21см². У пацієнтів основної групи на 29,9 (p = 1.044e-10) день спостереження відмічалось повне загоєння виразкового дефекту. Враховуючи отримані результати та беручи до уваги, що в аналогічному дослідженні площа виразкового дефекту на початку дослідження була значно менша та на 20-ий день спостереження виразка зменшилася лише на 1/2 її площі розроблена нами тактика лікування показала значно кращу ефективність. Ключовими моментами у відмінності між даними дослідженнями була відсутність дотримання TIME концепту, балансу вологи в рані, застосування сучасних ранових покриттів, апарату NPWT, що і в кінцевому результаті не дало можливості для швидкого загоєння ТВ.

Важливим елементом комплексного лікування ХЗВНК С6 є використання компресійного трикотажу, що компенсує прояви венозної гіпертензії та покращує локальне кровопостачання. Раніше вважалося, що не варто застосовувати компресійного трикотажу II та тим більше III класу компресії у пацієнтах із КПІ в межах 0,5 – 0,7, оскільки це може призвести до погіршення артеріального кровопостачання[57]. Проте проведені дослідження продемонстрували, що у пацієнтів із змішаною артеріально-венозною виразкою при КПІ >0,5 при тиску на рівні нижньої 1/3 гомілки >60 мм рт. ст. застосування компресійного трикотажу, що створює тиск <40 мм рт. ст. не перешкоджає артеріальній перфузії[204]. Якщо застосовувати лише компресійну терапію як елемент корекції венозної гіпертензії та проводити догляд за ТВ, навіть у пацієнтів із помірною та важкою артеріальною недостатністю, протягом 36 місяців лікування вдається досягти загоєння виразки у 68% та 53% пацієнтів[205]. Тривале носіння компресійного трикотажу, зі тиском від 24 до 40 мм рт. ст., навіть після ліквідації венозного рефлюксу знижує ризик рецидиву ТВ. Зменшення набряку н/к на фоні носіння компресійного трикотажу відбувається за рахунок підвищення місцевого гідростатичного тиску в наслідок чого венозний тиск у поверхневих венах знижується, зменшується вихід рідини та макромолекул у міжклітинне русло та покращується перфузія кисню на фоні активізації кровотоку. Згідно проведених досліджень, для ліквідації набряку н/к та запобігання рецидиву ТВ на фоні ХВН, тиск що створює компресійний трикотаж має становити що найменше 18-24 мм рт. ст.[206]. Всі пацієнти основної групи в обов'язковому порядку застосовували компресійний трикотаж II класу компресії перед оперативним втручанням та протягом, що найменше один місяць, після оперативного втручання. Термін використання компресійного трикотажу був індивідуальним та залежав від важкості венозного рефлюксу на момент початку лікування та суб'єктивних відчуттів пацієнта.

Застосування ЕВЛА чи РЧА дає можливість успішно ліквідувати патологічний венозний рефлюкс у більш ніж 90% пацієнтів із досягненням стійкого результату у 86% пацієнтів протягом чотирьох років[207, 208]. За період спостереження у пацієнтів основної групи в 100% випадків після ЕВЛА т ЕВЕЗ було досягнуто стійкої

облітерації цільового сегменту стовбура підшкірних вен, без ознак рецидиву та реканалізації.

Наявність ТВ венозної етіології, значно знижу якість життя та значною мірою впливає на їхній психологічний та емоційний стан, наявність больового синдрому та безпосередньо виразки значно обтяжує дану проблему. Оцінка важкості прояві ХВН за допомогою шкали VCSS допомагає достатньо об'єктивно оцінити стан пацієнта та визначити рівень її прояву в числовому форматі. Так при ліквідації вертикального рефлюксу можна досягти значного покращення стану пацієнта, що відображається меншою кількістю набраних балів за шкалою VCSS [209]. Дослідження, що було проведено ESCHAR, продемонструвало, що при виконанні хірургічного втручання з ліквідацією рефлюксу по стовбуру неспроможної підшкірної вени та застосування компресійного трикотажу в післяопераційному періоді в порівнянні лише із використанням компресійного трикотажу дозволило зменшити на 25% частоту рецидиву трофічної виразки на протязі 4-ох років[210].

При проведенні оцінки важкості ХВН на шкалою VCSS групою дослідників з Північної Індії, на момент госпіталізації даний показник склав $19,66 \pm 3,23$ та через шість місяців сягав $5,5 \pm 2,82$ [211]. Пацієнтам проводилася ЕВЛА, склерооблітерація та послідуєча компресійна терапія. Слід зазначити, що діаметр трофічних виразок мав значно менші розміри <2 см у 38%, $2-4$ см у 52% та >4 см у 10% пролікованих пацієнтів. На момент початку лікування у пацієнтів основної групи VCSS складав $19,8$ та 6 місяць спостереження $5,3$ та на 12 місяць $4,1$. Отримані результати дають можливість зробити висновок про значну ефективність використання активної тактики місцевого лікування ТВ. У дослідженні Xiaochun Liu та колег, VCSS на момент початку дослідження у основній групі склав $12,6 \pm 3,3$, через 1 місяць $9,8 \pm 3,6$, 6 місяців $2,6 \pm 1,9$ та на 12 місяць $2,1 \pm 1,7$ [203]. Нам не вдалося досягти такого низького рівня показника VCSS, що свідчить про значне зниження симптомів ХВН, дані відмінності можна пояснити меншими початковими розмірами виразкового дефекту та терміном існування ХЗВНК і ТВ.

Для об'єктивізації суб'єктивних скарг пацієнта та оцінки якості життя, ми застосовували опитувальник CIVIQ-20. У дослідженні Peter проводилася оцінка

якості життя пацієнтів за шкалою CIVIQ-20 на 1 день, 6 та 12 місяць, було отримано наступні результати GSI на момент поступлення становив $48,5 \pm 17,6$, через місяць лікування $32,6 \pm 13,7$, через 6 місяців $32,8 \pm 14,3$ [212]. Беручи до уваги, що ми проводили оцінку з інвертованим показником GSI та отримали наступні показники в період перший день, місяць та шість місяців спостереження 28,2, 53,65 та 69,23 відповідно суттєвої різниці між даними показниками не відмічається.

ВИСНОВКИ

1. Причиною незадовільних результатів лікування пацієнтів із ХЗВНК С6 є не систематичний підхід до лікування пацієнта та не ефективна оцінка стану трофічної виразки. Застосування ранових пов'язок, що не сприяють ефективному очищенню трофічної виразки від некротичних тканин та не підтримують баланс вологи в рані.

2. Розроблений ефективний алгоритм дій, лікування пацієнтів із ХЗВНК С6, що значно ефективніше допомагає очистити трофічну виразку, стимулювати ранню появу грануляційної тканини та в послідуючому її епітелізації. Раннє застосування малоінвазивних хірургічних втручань по ліквідації стовбурового рефлюксу дозволяє ліквідувати венозну гіпертензію, без обмеження функції н/к у ранньому післяопераційному періоді, підвищити якість життя та знизити рівень післяопераційних ускладнень.

3. Провівши гістологічні та імуногістохімічні дослідження було встановлено ефективність застосування розробленої тактики лікування із застосуванням PRP та NPWT у пацієнтів із ХЗВНК С6. У пацієнтів основної групи були явища епідермізації виразкового дефекту, формування грануляційної тканини в однакових часових проміжках були значно краще виражені. У пацієнтів основної групи рівень експресії CD68 був значно вищий, що свідчить про підвищений місцевий клітинний імунітет. Проліферативний індекс Ki-67 свідчить про інтенсивніші регенераторні процеси дерми та епідермісу. Також в основній групі відмічається більша щільність судинного компоненту та інтенсивний неоангіогенез, що підтверджує значна експресія маркеру CD34 та CD31 відповідно. Також, на користь більш виражених регенераторних процесів у основній групі свідчить більш значне накопичення α -SMA позитивних клітин у зразках біопсійного матеріалу.

4. Провівши оцінку якості життя пацієнтів двох груп за інтегральними шкалами CIVIQ-20 (GIS), VCSS та NPRS за допомогою багатомірного багатofакторного дисперсійного аналізу MANOVA було отримано значну статистичну достовірність $p < 2e-16$ у періоді. Отже, запропонований спосіб передопераційної підготовки, місцевого лікування та виконання малоінвазивних

оперативних втручань по ліквідації вертикального рефлюксу має достовірно кращий результат у порівняння із звичайними заходами місцевого лікування та класичними оперативними втручаннями.

5. Розроблений комплекс передопераційної підготовки, лікування ТВ та застосування малоінвазивних хірургічних операцій у пацієнтів із ХЗВНК С6 дозволив скоротити термін передопераційної підготовки з 15,39 до 6,03 дня ($t = 11,864$, $df = 64,669$, $p < 2,2e-16$), перебування на лікарняному ліжку з 18,05 днів до 8,15 ($t = 13,884$, $df = 61,359$, $p < 2,2e-16$). Також, вдалося в 1,6 рази скоротити термін загоєння трофічної виразки з 48,8 дня до 29,9 ($t = 7.5376$, $df = 72.919$, $p\text{-value} = 1.044e-10$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Лікування ТВ венозної етіології потребує системного та комплексного підходу. Для складання подальшого плану лікування пацієнтів із ХЗВНК С6 необхідно спершу провести УЗД вен та артерій нижніх кінцівок з метою визначення типу та розповсюдження венозного рефлюксу, виключення аретріальної патології. Комплексне лікування передбачає запровадження комплексу заходів по забезпеченню оксигенації та відновлення нормальної перфузії тканин в зоні ТВ, системне лікування, дебридмент ТВ, ліквідацію патологічного венозного рефлюксу.

Ефективне лікування ТВ венозної етіології має бути етапним та системним із поєднанням консервативного, хірургічного лікування та компресійної терапії. Першочерговим завданням є очищення ранового ложа перехід до фази грануляції, що дасть можливість провести етіопатогенетичне малоінвазивне хірургічне втручання.

Застосування малоінвазивних методів обробки неспроможного стовбуру підшкірних вен, таких як ЕВЛА чи ЕВЕЗ дозволяють досягти бажаних результатів лікування в короткі терміни без негативного впливу на якість життя. Виконання склерооблітерації для ліквідації рефлюксу по неспроможних перфорантних венах у зоні ТВ покращує прогнозований результат лікування.

Завданням місцевого лікування ТВ є створення відповідних умов для очищення та загоєння ранового дефекту. Дотримання положень концепту TIME, дозволяє ефективно провести дані заходи. В рамках даного концепту нами було розроблено тактику лікування ТВ із застосуванням сучасних ранових покриттів, NPWT, клітинних технологій. Важливим моментом є раціональне та своєчасне застосування різних типів ранових покриттів в залежності від стадії ранового процесу, розмірів та глибини дефекту.

Найважливішим у місцевому лікуванні ТВ є ефективне проходження гнійно-некротичної фази, що забезпечується ефективним підбором місцевих засобів лікування, які стимулюють лізису некротичних тканин, очищення рани та позитивні зміни на рівні мікроциркуляторного русла. В залежності від стану ТВ та зміни фаз ранового процесу в ній необхідна правильна оцінка підбору необхідного типу ранового покриття в залежності від характеру та кількості ексудату в рані, наявності

некротичних тканин, стану краю рани та її здатності до епітелізації. Вчасна зміни типу ранових покриттів та раціональне застосування NPWT дасть можливість в найкоротші терміни перейти до фази грануляції та епітелізації.

Слід також селективно підходити до застосування системної терапії із використанням флеботонічних препаратів, пентоксифіліну, простагландину E₁, антибактеріальних препаратів та протигрибкових засобів – по показах, антиоксидантів, нестероїдних протизапальних засобів, H₁-гістамінових блокаторів. Застосування антибактеріальних препаратів проводити лише за відсутності повного контролю над рановим процесом при розповсюдженні інфекції на глибокі шари та ознаках запального інфільтрату.

Місцеве лікування ТВ слід починати із застосування аплікації сорбентів, протеолітичних ферментів, ранових покриттів (альгірати, гідроактивні суперабсорбуючі пов'язки, атравматичні сітчасті пов'язки). Використання гідроактивних суперабсорбуючих пов'язок забезпечує безперервне зволоження та очищення рани на протязі 24-72 годин. Гідроактивні ранові покриття прискорюють регідратацію та відторгнення некротичних тканин, стимулюють очищення рани та абсорбують на собі запальний ексудат, продукти некрозу рани. Фіксація гідроактивних пов'язок проводиться оклюзуючим гідрофобним покриттям на основі поліуретану із виходом за межі враження від 3 до 5 см. Також на цій фазі ефективним є застосування мазей на основі лактопероксидази та глюкозооксидази, що застосовуються шляхом аплікації на поверхню рани та її країв у достатній кількості та послідовним накриванням рани вторинним високо сорбційними рановим покриттям. Проте якщо рана суха чи продукує мало ексудату, доцільним є оклюзуюче закриття даної рани плівкою на основі поліуретану. Перед застосуванням даного типу ранових покриттів та мазей, рану потрібно попередньо активно санувати розчинами повідон-йод 7,5%+етанол+гліцерин+лауреат 9+очищена вода та повторюваними аплікаціями розчину полігексанід 0,1%+бетаїн 0,1%, що забезпечує активне механічне очищення, зволоження та деконтамінацію рани, видалення біологічної плівки, яка утворюється в наслідок життєдіяльності бактерій.

Під-час другої фази ранового процесу системна терапія залишається незмінна, змінюються типи ранових покриттів та характер мазей. На даній фазі ранового процесу ключовим є стимуляцію та підтримання розвитку грануляційної тканини, неонгіогенезу та зменшення ознак запалення. В даній фазі ми рекомендуємо активне застосуємо мазей на основі гліцеріна, пропіленгліколя та меду або колагенази, кlostридіопептидази А та інших пептидаз. Дані мазі сприяють очищенню та грануляції ран, прискорюють регенерацію, мають помірно виражений гіперосмотичний ефект зберігаючи рану у вологому середовищі, що сприяє міграції епітеліальних клітин та стимулює процес загоєння рани. Важливим є підтримка вологого середовища у рані на цій фазі загоєння, та з метою її зволоження під-час перев'язки рекомендовано застосовувати виключно фізіологічний розчин. Застосування перекису водню призводить до травматизації неушкоджених клітин та руйнуванню грануляційної тканини. Для збереження грануляційної тканини необхідно застосовувати первинні сітчасті ранові покриття та вторинні ранові покриття, що будуть забезпечувати активне поглинання надмірного ексудату із рани. Саме на даному етапі є найбільш доцільним застосування PRP, що значно прискорює всі вище перераховані процеси за рахунок великої кількості факторів росту, цитокінів, медіаторів запалення, стовбурових клітин та інших білків, що в ній містяться. При правильному веденні пацієнта на даному етапі достатньо швидко вдається досягти появи крайової епітелізації виразки та прогресивного зменшення її площі.

На третій фазі ранового процесу консервативна терапія незмінна, важливим є виключення можливих травмувань та пресорного впливу на зону ТВ, місцевого застосування мазей на основі гліцеріна, пропіленгліколя та меду, гіалуронової кислоти, губчастих, гідроколоїдних чи сітчастих ранових покриттів.

На кожній із даних фаз ранового процесу обов'язковою умовою є застосування компресійного трикотажу II класу компресії, що нівелює прояви венозної гіпертензії.

Покроковий алгоритм даного методу лікування пацієнтів із ХЗВНК С6 клінічним класом, візуалізовано на рисунку 2.

Склеротерапія має більші переваги, ніж мініфлебектомія, у ранньому післяопераційному періоді та часто є безальтернативною методикою. Даний метод передбачає введення у варикозно змінену вену розчину, який призводить до спазму судини та виключає її із кровообігу. Обов'язковим елементом склерооблітерації є послідує застосуванням компресійної терапії з використанням еластичних бинтів або компресійного трикотажу.

Склеротерапія проводиться в місцях рефлюксу та у варикозно розширених венах від більшого, до меншого діаметру. При підготовці до введення склерозуючого агенту, необхідно зібрати дані анамнезу, вивчити клінічні прояви, лабораторно та інструментально обстежити пацієнта. Основним методом обстеження являється ультразвукова доплерографія.

Склеротерапія виконується, під контролем дуплексного ультразвукового дослідження. При склерозуванні підшкірних вен, стовбурових вен поруч із підшкірними венами та перфорантними венами, на даний момент, виконують склеротерапію, під контролем УЗД, що є основним методом об'єктивного контролю якості проведення маніпуляції. При дуплексному УЗД, в положенні ортостазу, перед пункцією, необхідно візуалізувати всі структури та провести їх картографію.

На ультразвуковому зображенні видно голку а внутрішньосудинне введення можна контролювати на екрані УЗ апарату у вигляді гіперехогенної піни, що іде чітко в межах судини. Рекомендовано використовувати періодичне стиснення ультразвуковим датчиком, місця ендовенозного введення склерозуючого агента, після ін'єкції. Це дозволяє оцінити скорочення введеного венозного сегмента і довжини склерозованої ділянки вен. Метою цього методу є досягнення повного контролю, щоб уникнути можливих ускладнень. Найпоширенішим, дозволеним склерозантом являється етоксисклерол з діючою речовиною – laurimasrogol (polidocanol), у концентраціях 0,5, 1 та 3%; максимальна добова доза полідоканолу 2 мг/кг маси тіла. Необхідно також обрати одноразовий шприц з канюлею малого діаметру. Ватні тампони або подушечки та паперові пластирі використовуються для локальної компресії, відразу після введення склерозуючого агенту.

Пункція вен, що підлягають склерозуванню проводить в положенні лежачи. Після пункції вени, перевіряється внутрішньосудинне положення голки у венозній структурі. Склерозант вводиться внутрішньосудинно повільно, з постійним контролем внутрішньосудинного положення. Відразу після введення склерозанту і видалення канюлі, необхідно виконати локальну компресію вздовж склерозованої вени. Після склеротерапії обов'язково на оброблену кінцівку необхідно одягнути компресійний трикотаж II класу. Локальну компресію можна зняти ввечері або наступного дня. Тривалість носіння компресійного трикотажу, залежить від діаметра і розташування склерозованої варикозно розширеної вени та в більшості випадків становить від 14 до 30 днів.

Після сеансу склеротерапії з використанням традиційної техніки, пацієнт повинен деякий час ходити, щоб покращити розходження склерозанту по венозним структурам. Слід уникати інтенсивних тренувань, прийом гарячої ванни, сауни, солярію, в перші дні після склеротерапії.

У випадках неправильного використання склерозанту та порушення техніки його застосування значно зростає ризик розвитку можливих ускладнень. Пацієнт повинен бути проінформований про особливості пінної склеротерапії та техніку її застосування, рівень ефективності і побічні ефекти.

У разі великого варикозного розширення вен і рецидивуючих варикозно розширених вен, результат отриманий за допомогою пінної склеротерапії краща, ніж використання склерозанту у вигляді рідини. Якщо використовується піна, слід використовувати лише рідку піну. У разі великого варикозного розширення вен ногу під час лікування рекомендується підняти, «легша» піна рухається «вгору»; підйом кінцівки перешкоджає швидкому проникненню в глибоку венозну систему. Пінна склеротерапія вимагає меншої кількості ін'єкційних проколів та дає змогу проводити сеанси із більшими інтервалами. Проколи завжди слід робити в найбезпечнішому місці, яке автоматично є найбільш доступним місцем. Місце проколу повинно бути, на відстані, не менше 10 см від клапанної недостатності підшкірних вен.

При склерозуванні великих вен, незалежно від концентрації, загальна кількість піни становить 6-8 мл/сеанс (система з подвійним шприцем і методом Тесарі) або 4

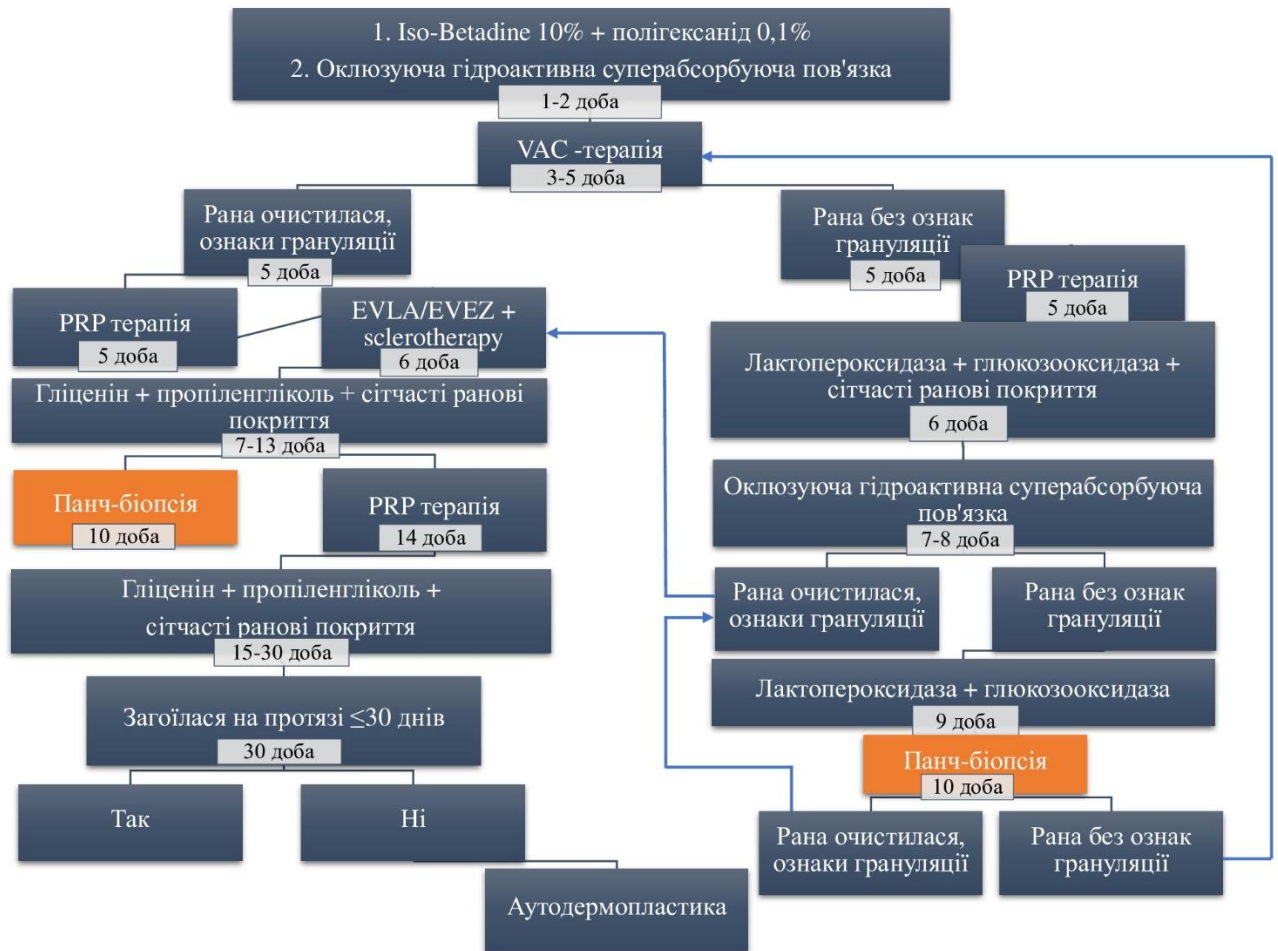


Рисунок 2 Схема комплексного лікування пацієнтів із ХЗВНК С6

мл/сеанс (метод Монфре). Оскільки піна має сильнішу склерозуючу дію, ціль лікування досягається, за допомогою склерозанта нижчої концентрації, ніж у випадку склеротерапії рідким склерозантом.

Принцип розвитку варикозної хвороби полягає у порушенні гемодинаміки венозного відтоку у поверхневій венозній системі із розвитком ретроградного кровотоку у ній, який проявляється у вигляді рефлюксу, критично важливого у місцях сполучень між глибокою венозною системою та поверхневою, особливо в області впадіння ВПВ у СФС та ПВ у СПС. Поява рефлюксу в області термінального клапана є ключовим моментом, після чого він поступово поширюється ретроградним способом руйнуючи клапанний апарат вени, зрештою досягаючи надфасціальної колатералі вен. Поява ендовенозних методів абляції таких як РЧА або ЕВЛА не змінили низхідну фізіопатологічну концепцію, оскільки ці методи застосовують той самий терапевтичний принцип, що й традиційна хірургія, з тією лише різницею, що

полягає у відсутності високої перев'язки в місці впадання ВПВ чи МПВ у глибокі вени.

Мініфлебектомія проводиться для виключання з кровотоку вен із рефлюксом діаметром більше 4,5 мм. Через прокол шкіри в 2 мм гачок для мініфлебектомії проводиться вздовж варикозно розширених вен, навколо яких попередньо вводиться тумесцентний розчин під тиском з метою гідродисекції (містить 1000 мл 0,9% фізіологічного розчину з 1 мл адреналіну 1:1000). Після цього першого етапу, через окремі розрізи, до фрагменту варикозно розширеної вени, перев'язують та видаляють скупчення варикозних вен. Проводиться туге притиснення асептичним марлевым покриттям та одягається компресійний трикотаж II класу компресії.

Ми рекомендуємо селективно підходити до вибору методу та об'єму оперативного вурчання. При наявності значної кількості варикозно змінених притоків на гомілці та стегні більш доцільно виконати ізольовану абляцію неспроможного стовбура підшкірних вен із застосуванням компресійного трикотажу на термін до 6 місяців. Після чого провести другий етап оперативного втручання із виключенням з кровообігу неспроможних притоків та перфорантних вен.

Принцип вибору термального методу закриття неспроможного стовбура підшкірної вени проводимо в залежності від діаметра неспроможного стовбура. При діаметрі враженого стовбура більше 17 мм, перевага надається ЕВЕЗ, так як даний метод дає можливість надійно облітерувати неспроможні судини великих діаметрів, за рахунок більшого діаметру робочої частини та принципу роботи електрозварювального апарату. Також даний метод знижує ризики пошкоджень паравазальних структур, особливо актуальним є застосування ЕВЕЗ при необхідності закриття сегменту стовбура і в н/3 гомілки також.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Seliverstov EI, Avak'yants IP, Nikishkov AS, Zolotukhin IA (2016) Epidemiology of Chronic Venous Disease. *Flebologiya* 10:35
2. Beaglehole R, Prior IAM, Salmond CE, Davidson F (1975) Varicose Veins in the South Pacific. *Int J Epidemiol* 4:295–299
3. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volonté M, Schaefer E, Petrini O (2005) Demographic factors and their relationship with the presence of CVI signs in Italy: The 24-cities cohort study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 30:674–680
4. Savolyuk SI, Dembitsky AR (2021) COMPREHENSIVE PREOPERATIVE APPROACH AND ENDOVENOUS ELECTRIC WELDING IN THE TREATMENT OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY C6 CLINICAL CLASS. *Art of Medicine* 4:76–81
5. Kosynskyi O V., Maryichenko SO, Buzmakov DL, Iorzh T V. (2019) Living activities limitation of population of Ukraine due to chronic venous diseases of lower limbs. *UMJ Heart & Vessels* 0:63–66
6. Suzdalenko O V., Voloshyn OM (2019) EVLT and Foam-form Sclerotherapy as a C6 Stage Varicose Treatment. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 58:e478–e479
7. Mansilha A (2020) Early Stages of Chronic Venous Disease: Medical Treatment Alone or in Addition to Endovenous Treatments. *Adv Ther* 37:13–18
8. Nicolaidis A, Kakkos (co-Chairman) S, Baekgaard N, Comerota A, De Maeseneer M, Eklof B, Myers KA, Nelzén O, Partsch H, Perrin M (2018) Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence PART I 37:181–254
9. Brand F, Dannenberg A, Abbott R, Kannel W (1988) The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med* 4:96–101
10. Pannier F, Rabe E (2012) The relevance of the natural history of varicose veins and refunded care. *Phlebology* 27:23–26

11. Pitsch F (2012) VEIN CONSULT Program: interim results from the first 70 000 screened patients in 13 countries. *Phlebology* 19:132–137
12. Lupaltsov VI, Kitchenko SS (2017) Modern types of treatment of patients with chronic venous insufficiency complicated by trophic ulcers (literature review). *UKRAINIAN JOURNAL OF SURGERY* 2:61–66
13. Hedayati N, Carson JG, Chi YW, Link D (2015) Management of mixed arterial venous lower extremity ulceration: A review. *Vasc Med* 20:479–486
14. Косульников СО, Бєсєдін ОМ, Кисілевський ДО, Соколов ОВ, Тарнапольський СО, Кравченко КВ (2022) Досвід лікування хронічних виразок гомілки різного генезу. *Шпитальна хірургія Журнал імені Л Я Ковальчука* 46–53
15. Perrin M, Guex J, Ruckley C, dePalma R, Royle J, Eklof B, Nicolini P, Jantet G (2000) Recurrent varices after surgery (REVAS), a consensus document. REVAS group. *Cardiovasc Surg* 8:233–245
16. Michel R, Perrin M, Labropoulos N, Leon LRJ (2005) Presentation of the patient with recurrent varices after surgery (REVAS). *J Vasc Surg* 43:327–334
17. Neglén P, Berry MA, Raju S (2000) Endovascular surgery in the treatment of chronic primary and post-thrombotic iliac vein obstruction. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 20:560–571
18. Lurie F, Passman M, Meisner M, et al (2020) The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 8:342–352
19. Saggini R, Bellomo RG, Iodice P, Lessiani G (2009) Venous insufficiency and foot dysmorphism: effectiveness of visco-elastic rehabilitation systems on veno-muscle system of the foot and of the calf. *Int J Immunopathol Pharmacol* 22:1–8
20. Kestler B (2021) Chronic Venous Insufficiency. *Physician Assist Clin* 6:319–330

21. Quarto G, Amato B, Giani U, Benassai. G., Gallinoro E, Apperti M, Furino. E. (2016) Comparison of traditional surgery and laser treatment of incontinent great saphenous vein. Results of a meta-Analysis. *Ann Ital Chir* 87:7–61
22. Rice JB, Desai U, Cummings AKG, Birnbaum HG, Skornicki M, Parsons N (2014) Burden of venous leg ulcers in the United States. *J Med Econ* 17:347–356
23. Ma H, O'Donnell TF, Rosen NA, Iafrati MD (2014) The real cost of treating venous ulcers in a contemporary vascular practice. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2:355–361
24. Kelechi TJ, Brunette G, Bonham PA, Crestodina L, Droste LR, Ratliff CR, Varnado MF (2020) 2019 Guideline for Management of Wounds in Patients With Lower-Extremity Venous Disease (LEVD): An Executive Summary. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 47:97–110
25. Kokhan RS, Goshchynsky VB, Pyatnychka JZ (2017) Implication of modern technologies in the treatment of patients with decompensated varicose vein of lower extremity. *UKRAINIAN JOURNAL OF SURGERY* 1:46–50
26. Abbade LP, Lastória S (2005) Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *Int J Dermatol* 44:449–456
27. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Coleridge Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B (2006) Chronic Venous Disease From the Departments of Surgery (. *The New England Journal of Medicine* 355:488–496
28. Mosti G (2013) Wound care in venous ulcers. *Phlebology* 28:79–85
29. Nelzén O, Fransson I (2013) Varicose vein recurrence and patient satisfaction 10-14 years following combined superficial and perforator vein surgery: A prospective case study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 46:372–377
30. Tatsioni A, Balk E, O'Donnell T, Lau J (2007) Usual Care in the Management of Chronic Wounds: A Review of the Recent Literature. *J Am Coll Surg*. <https://doi.org/10.1016/J.JAMCOLLSURG.2007.05.032>

31. Malte S, Jeanne J, Johansen D, Rustemeyer T, Elsner P, Maibach HI (2020) *Kanerva's Occupational Dermatology Third Edition*.
32. Cheshire N, Elias SM, Keagy B, Kolvenbach R, Leahy AL, Marston W, Pannier-Fischer F, Rabe E, Spitz GA (2002) Powered phlebectomy (TriVex™) in treatment of varicose veins. *Ann Vasc Surg* 16:488–494
33. KRAUSE GL (2019) Varicose veins. I. Diagnosis and treatment. *Am J Nurs* 53:70–71
34. Goldman MP, Mauricio M, Rao J (2004) Intravascular 1320-nm laser closure of the great saphenous vein: A 6- to 12-month follow-up study. *Dermatologic Surgery* 30:1380–1385
35. Gohel MS, Davies AH (2009) Radiofrequency ablation for uncomplicated varicose veins. *Phlebology* 24:42–49
36. Саволюк СІ, Горбовець ВС, Гвоздяк ММ, Кункін ДД, Крестянов МЮ, Геращенко РА (2017) ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ. 97:49–65
37. Almeida JJ, Javier JJ, Mackay E, Bautista C, Proebstle TM (2013) First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 1:174–180
38. Morrison N, Gibson K, McEnroe S, Goldman M, King T, Weiss R, Cher D, Jones A (2015) Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). *J Vasc Surg* 61:985–994
39. Belramman A, Bootun R, Tang TY, Lane TRA, Davies AH (2018) Mechanochemical ablation versus cyanoacrylate adhesive for the treatment of varicose veins: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 19:1–8
40. Rabe E, Pannier-Fischer F, Gerlach H, Breu FX, Guggenbichler S, Zabel M, Goldman M, Duffy D (2004) Guidelines for sclerotherapy of varicose veins (ICD 10: 183.0, 183.1, 183.2, and 183.9). *Dermatologic Surgery* 30:687–693
41. Rigby KA, Palfreyman SJ, Beverley C, Michaels JA (2004) Surgery versus sclerotherapy for the treatment of varicose veins. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004980>

42. Coleridge Smith P (2009) Sclerotherapy and foam sclerotherapy for varicose veins. *Phlebology* 24:260–269
43. Ereren E, Oktar S, Oktar L, Halit V (2009) Perforan venöz yetmezlikte miniflebektomi ile ligasyon. *17:101–105*
44. Scavée V, Theys S, Schoevaerdt JC (2003) Surgery of varicose veins with transilluminated powered mini-phlebectomy: Clinical experience. *Phlebology* 18:97–99
45. Pittaluga P, Chastanet S, Rea B, Barbe R (2009) Midterm results of the surgical treatment of varices by phlebectomy with conservation of a refluxing saphenous vein. *J Vasc Surg* 50:107–118
46. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al (2004) Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg* 40:1248–1252
47. Rathbun SW, Kirkpatrick AC (2007) Treatment of chronic venous insufficiency. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 9:115–126
48. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA (2005) Venous Leg Ulcer: A Meta-analysis of Adjunctive Therapy with Micronized Purified Flavonoid Fraction. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 30:198–208
49. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al (2011) The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 53:2S-48S
50. Nicolaidis A, Kakkos S, Eklof B, Perrin M, Nelzen O, Neglen P (2014) Management of chronic venous disorders of the lower limbs - guidelines according to scientific evidence. *International Angiology* 33:87–208
51. Scallon C, Bell-Syer SEM, Aziz Z (2013) Flavonoids for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD006477.PUB2/MEDIA/CDSR/CD006477/IMAGE_N/NCD006477-CMP-002-01.PNG

52. Nikulnikov P, Vlaikov H, Huch A (2008) Likuvannia khronichnoi venoznoi nedostatnosti nyzhnikh kintsivok. Novi alternatyvy [Elektronnyi resurs] Krovoobih ta hemostaz 1:76–78
53. Robson M, Cooper D, Aslam R, et al (2006) Guidelines for the treatment of venous ulcers. *Wound Repair and Regeneration* 14:649–662
54. Coleridge S (2001) Update on chronic-venous-insufficiency-induced inflammatory processes. *Angiology* 52:35–42
55. Fernandes JL, de Oliveira RTD, Mamoni RL, Coelho OR, Nicolau JC, Blotta MHS, Serrano CV (2008) Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease—A randomized placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 196:434–442
56. Mihenko VO, Babinets LS, Mihenko LM, Riabokon SS (2016) ТРОФІЧНІ ВИРАЗКИ ПРИ ПІСЛЯТРОМБОФЛЕБІТИЧНОМУ СИНДРОМІ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ. Здобутки клінічної і експериментальної медицини 2:99–100
57. O’meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC (2012) Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3–190
58. Ghauri ASK, Nyamekye I, Grabs AJ, Farndon JR, Poskitt KR (1998) The diagnosis and management of mixed arterial/venous leg ulcers in community-based clinics. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 16:350–355
59. Seidman C, Raffetto JD, Marien B, Kroon C, Seah CC, Menzoian JO (2003) bFGF-Induced Alterations in Cellular Markers of Senescence in Growth-rescued Fibroblasts from Chronic Venous Ulcer and Venous Reflux Patients. *Ann Vasc Surg* 17:239–244
60. Hjerpe A, Hjerpe M (2004) Treatment of Chronic Leg Ulcers with a Human Fibroblast-Derived Dermal Substitute: A Case Series of 144 Patients. *Wounds* 16:97–104
61. Griffin XL, Smith CM, Costa ML (2009) The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: A systematic review. *Injury* 40:158–162

62. Лазаренко В, Андрюхина Е (2005) Клеточная трансплантация в терапии венозных трофических язв. Материалы X международного хирургического конгресса — Ростов н/Д 298
63. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF (2007) Impaired wound healing. *Clin Dermatol* 25:19–25
64. Yang M, Li Q, Sheng L, Li H, Weng R, Zan T (2011) Bone marrow-derived mesenchymal stem cells transplantation accelerates tissue expansion by promoting skin regeneration during expansion. *Ann Surg* 253:202–209
65. Werner S, Krieg T, Smola H (2007) Keratinocyte–fibroblast interactions in wound healing. *Journal of investigative dermatology* 127:998–1008
66. Vemuri MC, Chase LG, Rao MS (2011) Mesenchymal Stem Cell Assays and Applications. *Methods in Molecular Biology* 698:3–8
67. Malgieri A, Kantzari E, Patrizi MP, Gambardella S (2010) Bone marrow and umbilical cord blood human mesenchymal stem cells: state of the art. *Int J Clin Exp Med* 3:248–269
68. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al (2002) Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: A pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 360:427–435
69. Powell RJ, Comerota AJ, Berceci SA, et al (2011) Interim analysis results from the RESTORE-CLI, a randomized, double-blind multicenter phase II trial comparing expanded autologous bone marrow-derived tissue repair cells and placebo in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 54:1032–1041
70. Andia I, Abate M (2013) Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regenerative Med* 8:645–658
71. Alves R, Grimalt R (2018) A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord* 4:18–24
72. Conde Montero E, Fernández Santos ME, Suárez Fernández R (2015) Platelet-Rich Plasma: Applications in Dermatology. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 106:104–111

73. Wu PIK, Diaz R, Borg-Stein J (2016) Platelet-Rich Plasma. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics* 27:825–853
74. Hessler MJ, Shyam N (2019) Platelet-rich plasma and its utility in medical dermatology: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 81:834–846
75. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, Stojanovic P (2016) Platelet Rich Plasma: A short overview of certain bioactive components. *Open Medicine (Poland)* 11:242–247
76. Salazar-Álvarez AE, Riera-Del-Moral LF, García-Arranz M, Álvarez-García J, Concepción-Rodríguez NA, Riera-De-Cubas L (2014) Use of Platelet-Rich Plasma in the Healing of Chronic Ulcers of the Lower Extremity. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 105:597–604
77. Cobos R, Aizpuru F, Parraza N, Anitua E, Orive G (2015) Effectiveness and Efficiency of Platelet Rich Plasma in the Treatment of Diabetic Ulcers. *Curr Pharm Biotechnol* 16:630–634
78. Sclafani AP, Azzi J (2015) Platelet Preparations for Use in Facial Rejuvenation and Wound Healing: A Critical Review of Current Literature. *Aesthetic Plast Surg* 39:495–505
79. Rodrigues BL, Montalvão SAL, Cancela RBB, Silva FAR, Urban A, Huber SC, Júnior JLRC, Lana JFSD, Annichinno-Bizzacchi JM (2019) Treatment of male pattern alopecia with platelet-rich plasma: A double-blind controlled study with analysis of platelet number and growth factor levels. *J Am Acad Dermatol* 80:694–700
80. Adelaide Asnaghi M, Candiani G, Farè S, Fiore GB, Petrini P, Raimondi MT, Soncini M, Mantero S (2011) Trends in Biomedical Engineering: Focus on Regenerative Medicine. *J Appl Biomater Funct Mater* 9:73–86
81. Phillips TJ, Manzoor J, Rojas A, Isaacs C, Carson P, Sabolinski M, Young J, Falanga V (2002) The Longevity of a Bilayered Skin Substitute After Application to Venous Ulcers. *Arch Dermatol* 138:1079–1081

82. Лапин А, Скрябин О, Рубцов М (2014) Лечение трофических язв венозного генеза с применением возможностей клеточной терапии. Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия, 1:5–11
83. Bey E, Prat M, Duhamel P, et al (2010) Emerging therapy for improving wound repair of severe radiation burns using local bone marrow-derived stem cell administrations. *Wound Repair and Regeneration* 18:50–58
84. Vojtaššák J, Danišovič L, Kubeš M, Bakoš D (2006) Autologous biograft and mesenchymal stem cells in treatment of the diabetic foot. *Neuroendocrinology Letters* 27:134–137
85. Dash NR, Dash SN, Routray P, Mohapatra S, Mohapatra PC (2009) Targeting Nonhealing Ulcers of Lower Extremity in Human Through Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Rejuvenation Res* 12:359–366
86. Marx R (2004) Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 62:489–496
87. Parrish W, Roides B (2017) Platelet rich plasma in osteoarthritis: more than a growth factor therapy. *Musculoskelet Regeneration* 3:1–9
88. Lana JFSD, Purita J, Paulus C, et al (2017) Contributions for classification of platelet rich plasma - Proposal of a new classification: MARSPILL. *Regenerative Med* 12:565–574
89. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA (2009) Platelet-rich plasma: From basic science to clinical applications. *American Journal of Sports Medicine* 37:2259–2272
90. Middleton KK, Barro V, Muller B, Terada S, Fu FH (2012) Evaluation of the Effects of Platelet-Rich Plasma (PRP) Therapy Involved in the Healing of Sports-Related Soft Tissue Injuries. *Iowa Orthop J* 32:150
91. Bergmeier W, Hynes RO (2012) Extracellular Matrix Proteins in Hemostasis and Thrombosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*
<https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A005132>

92. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR (1998) Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *The American Journal of Surgery* 176:26S-38S
93. Dos Santos RG, Santos GS, Alkass N, Chiesa TL, Azzini GO, da Fonseca LF, dos Santos AF, Rodrigues BL, Mosaner T, Lana JF (2021) The regenerative mechanisms of platelet-rich plasma: A review. *Cytokine* 144:1–8
94. Li J, Chen J, Kirsner R (2007) Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 25:9–18
95. Martin P (1997) Wound Healing--Aiming for Perfect Skin Regeneration. *Science* (1979) 276:75–81
96. Broughton G, Janis JE, Attinger CE (2006) Wound healing: An overview. *Plast Reconstr Surg.*
<https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000222562.60260.F9>
97. Saad Setta H, Elshahat A, Elsherbiny K, Massoud K, Safe I (2011) Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study. *Int Wound J* 8:307–312
98. Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M (2011) Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: Evidence to support its use. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 19:516–527
99. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B (2010) Injection of Platelet-Rich Plasma in Patients with Primary and Secondary Knee Osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 89:961–969
100. Bendinelli P, Matteucci E, Dogliotti G, Corsi MM, Banfi G, Maroni P, Desiderio MA (2010) Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF. *J Cell Physiol* 225:757–766
101. Van Buul GM, Koevoet WLM, Kops N, Bos PK, Verhaar JAN, Weinans H, Bernsen MR, Van Osch GJVM (2011) Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med* 39:2362–2370

102. Xie X, Wang Y, Zhao C, Guo S, Liu S, Jia W, Tuan RS, Zhang C (2012) Comparative evaluation of MSCs from bone marrow and adipose tissue seeded in PRP-derived scaffold for cartilage regeneration. *Biomaterials* 33:7008–7018
103. Kennedy MI, Whitney K, Evans T, LaPrade RF (2018) Platelet-Rich Plasma and Cartilage Repair. *Curr Rev Musculoskelet Med* 11:573–582
104. Giannopoulou M, Dai C, Tan X, Wen X, Michalopoulos GK, Liu Y (2008) Hepatocyte Growth Factor Exerts Its Anti-Inflammatory Action by Disrupting Nuclear Factor- κ B Signaling. *Am J Pathol* 173:30–41
105. Malyk S V., Rybalka Ya V., Bezruchko M V., Osipov OS (2018) Dynamics of regenerative processes in patients with chronic wounds while application of a prp-therapy. *Klin Khir* 85:36–39
106. Savoliuk S, Dembitskyi A (2023) Experience in the use of endovenous methods and cell technologies in the treatment of trophic defects in patients with chronic venous insufficiency C6. *Polish Journal of Surgery* 95:1–5
107. Gupta S, Paliczak A, Delgado D (2021) Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Rev Hematol* 14:97–108
108. Ai G, Shao X, Meng M, Song L, Qiu J, Wu Y, Zhou J, Cheng J, Tong X (2017) Epidermal growth factor promotes proliferation and maintains multipotency of continuous cultured adipose stem cells via activating STAT signal pathway in vitro. *Medicine (United States)* 96:E7607
109. Shibuya M (2011) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer* 2:1097–1105
110. Brudno Y, Ennett-Shepard AB, Chen RR, Aizenberg M, Mooney DJ (2013) Enhancing microvascular formation and vessel maturation through temporal control over multiple pro-angiogenic and pro-maturation factors. *Biomaterials* 34:9201–9209
111. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C (2008) Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev* 22:1276–1312

112. Jain NK, Gulati M (2016) Platelet-rich plasma: A healing virtuoso. *Blood Res* 51:3–5
113. Yun YR, Won JE, Jeon E, Lee S, Kang W, Jo H, Jang JH, Shin US, Kim HW (2010) Fibroblast growth factors: Biology, function, and application for tissue regeneration. *J Tissue Eng* 1:218142
114. Chakkalakal J V., Jones KM, Basson MA, Brack AS (2012) The aged niche disrupts muscle stem cell quiescence. *Nature* 2012 490:7420 490:355–360
115. García-Prat L, Martínez-Vicente M, Perdiguero E, et al (2016) Autophagy maintains stemness by preventing senescence. *Nature* 2016 529:7584 529:37–42
116. Moussa M, Lajeunesse D, Hilal G, El Atat O, Haykal G, Serhal R, Chalhoub A, Khalil C, Alaaeddine N (2017) Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection via increasing autophagy, anti-inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage. *Exp Cell Res* 352:146–156
117. Saxena A, Khosraviani S, Noel S, Mohan D, Donner T, Hamad ARA (2015) Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine* 74:27–34
118. Zhang JM, An J (2007) Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anesthesiol Clin* 45:27
119. Kendall RT, Feghali-Bostwick CA (2014) Fibroblasts in fibrosis: Novel roles and mediators. *Front Pharmacol* 5:1–13
120. Eming SA, Wynn TA, Martin P (2017) Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration. *Science* (1979) 356:1026–1030
121. Karin M, Clevers H (2016) Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration. *Nature* 2016 529:7586 529:307–315
122. Cooke JP (2019) Inflammation and Its Role in Regeneration and Repair. *Circ Res* 124:1166–1168
123. Wu CC, Chen WH, Zao B, Lai PL, Lin TC, Lo HY, Shieh YH, Wu CH, Deng WP (2011) Regenerative potentials of platelet-rich plasma enhanced by

collagen in retrieving pro-inflammatory cytokine-inhibited chondrogenesis.

Biomaterials 32:5847–5854

124. Werner S, Grose R (2003) Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 83:835–870

125. Cavallo C, Filardo G, Mariani E, Kon E, Marcacci M, Pereira Ruiz MT, Facchini A, Grigolo B (2014) Comparison of platelet-rich plasma formulations for cartilage healing: An in vitro study. *Journal of Bone and Joint Surgery* 96:423–429

126. Schnabel L V., Mohammed HO, Miller BJ, McDermott WG, Jacobson MS, Santangelo KS, Fortier LA (2007) Platelet rich plasma (PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis tendons. *Journal of Orthopaedic Research* 25:230–240

127. Chen WH, Lo WC, Hsu WC, Wei HJ, Liu HY, Lee CH, Tina Chen SY, Shieh YH, Williams DF, Deng WP (2014) Synergistic anabolic actions of hyaluronic acid and platelet-rich plasma on cartilage regeneration in osteoarthritis therapy. *Biomaterials* 35:9599–9607

128. Chen WH, Lo WC, Lee JJ, Su CH, Lin CT, Liu HY, Lin TW, Lin WC, Huang TY, Deng WP (2006) Tissue-engineered intervertebral disc and chondrogenesis using human nucleus pulposus regulated through TGF- β 1 in platelet-rich plasma. *J Cell Physiol* 209:744–754

129. Gonchar I V., Lipunov AR, Afanasov IM, Larina V, Faller AP, Kibardin A V. (2018) Platelet rich plasma and growth factors cocktails for diabetic foot ulcers treatment: State of art developments and future prospects. *Diabetes Metab Syndr* 12:189–194

130. Opneja A, Kapoor S, Stavrou EX (2019) Contribution of platelets, the coagulation and fibrinolytic systems to cutaneous wound healing. *Thromb Res* 179:56–63

131. Sinclair And RD, Ryan TJ (1994) Proteolytic enzymes in wound healing: the role of enzymatic debridement. *Australas J Dermatol* 35:35–41

132. Heissig B, Dhahri D, Eiamboonsert S, Salama Y, Shimazu H, Munakata S, Hattori K (2015) Role of mesenchymal stem cell-derived fibrinolytic factor in tissue regeneration and cancer progression. *Cell Mol Life Sci* 72:4759–4770
133. Rømer J, Bugge TH, Pyke C, Lund LR, Flick MJ, Degen JL, Danø K (1996) Impaired wound healing in mice with a disrupted plasminogen gene. *Nat Med* 2:287–291
134. Copland IB, Lord-Dufour S, Cuerquis J, Coutu DL, Annabi B, Wang E, Galipeau J (2009) Improved autograft survival of mesenchymal stromal cells by plasminogen activator inhibitor 1 inhibition. *Stem Cells* 27:467–477
135. Lin MT, Kuo IH, Chang CC, Chu CY, Chen HY, Lin BR, Sureshbabu M, Shih HJ, Kuo ML (2008) Involvement of Hypoxia-inducing Factor-1 α -dependent Plasminogen Activator Inhibitor-1 Up-regulation in Cyr61/CCN1-induced Gastric Cancer Cell Invasion. *J Biol Chem* 283:15807
136. Tamama K, Kawasaki H, Kerpedjieva SS, Guan J, Ganju RK, Sen CK (2011) Differential roles of hypoxia inducible factor subunits in multipotential stromal cells under hypoxic condition. *J Cell Biochem* 112:804–817
137. Neuss S, Becher E, Wöltje M, Tietze L, Jahnen-Dechent W (2004) Functional expression of HGF and HGF receptor/c-met in adult human mesenchymal stem cells suggests a role in cell mobilization, tissue repair, and wound healing. *Stem Cells* 22:405–414
138. Lane SW, Williams DA, Watt FM (2014) Modulating the stem cell niche for tissue regeneration. *Nat Biotechnol* 32:795–803
139. Zhong J, Yang HC, Kon V, Fogo AB, Lawrence DA, Ma J (2014) Vitronectin-binding PAI-1 protects against the development of cardiac fibrosis through interaction with fibroblasts. *Lab Invest* 94:633
140. Eming SA, Krieg T, Davidson JM (2007) Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol* 127:514–525
141. Scheuerer B, Ernst M, Dürrbaum-Landmann I, Fleischer J, Grage-Griebenow E, Brandt E, Flad HD, Petersen F (2000) The CXC-chemokine platelet

factor 4 promotes monocyte survival and induces monocyte differentiation into macrophages. *Blood* 95:1158–1166

142. Xia CQ, Kao KJ (2003) Effect of CXC chemokine platelet factor 4 on differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Int Immunol* 15:1007–1015

143. Von Hundelshausen P, Koenen RR, Sack M, Mause SF, Adriaens W, Proudfoot AEI, Hackeng TM, Weber C (2005) Heterophilic interactions of platelet factor 4 and RANTES promote monocyte arrest on endothelium. *Blood* 105:924–930

144. Lana JF, Huber SC, Purita J, Tambeli CH, Santos GS, Paulus C, Annichino-Bizzacchi JM (2019) Leukocyte-rich PRP versus leukocyte-poor PRP - The role of monocyte/macrophage function in the healing cascade. *J Clin Orthop Trauma* 10:7–12

145. Das A, Sinha M, Datta S, Abas M, Chaffee S, Sen CK, Roy S (2015) Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration. *Am J Pathol* 185:2596–2606

146. Gratchev A, Kzhyshkowska J, Köthe K, Muller-Molinet I, Kannookadan S, Utikal J, Goerdts S (2006) M ϕ 1 and M ϕ 2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. *Immunobiology* 211:473–486

147. Lana JF, Macedo A, Ingrao ILG, Huber SC, Santos GS, Santana MHA (2019) Leukocyte-rich PRP for knee osteoarthritis: Current concepts. *J Clin Orthop Trauma* 10:179–182

148. Meszaros AJ, Reichner JS, Albina JE (2000) Macrophage-induced neutrophil apoptosis. *J Immunol* 165:435–441

149. Opneja A, Kapoor S, Stavrou EX (2019) Contribution of platelets, the coagulation and fibrinolytic systems to cutaneous wound healing. *Thromb Res* 179:56–63

150. Woulfe DS, Lillendahl JK, August S, Rauova L, Kowalska MA, Åbrink M, Pejler G, White JG, Schick BP (2008) Serglycin proteoglycan deletion

induces defects in platelet aggregation and thrombus formation in mice. *Blood* 111:3458–3467

151. Korpetinou A, Skandalis SS, Labropoulou VT, Smirlaki G, Noulas A, Karamanos NK, Theocharis AD (2013) Serglycin: At the Crossroad of Inflammation and Malignancy. *Front Oncol*. <https://doi.org/10.3389/FONC.2013.00327>

152. Kolset SO, Prydz K, Pejler G (2004) Intracellular proteoglycans. *Biochem J* 379:217–227

153. Peus D, Heit JA, Pittelkow MR (1997) Activated protein C resistance caused by factor V gene mutation: Common coagulation defect in chronic venous leg ulcers? *J Am Acad Dermatol* 36:616–620

154. Weller C, Weller C, Team V (2019) Interactive dressings and their role in moist wound management, Second Edi. *Advanced Textiles for Wound Care*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-102192-7.00004-7>

155. Engelberg WL, Dörler M, Stücker M, Reich-Schupke S (2018) Impact of Gram-negative bacteria on the treatment of venous leg ulcers. *Int Wound J* 15:958–965

156. Jones JE, Nelson EA, Al-Hity A (2013) Skin grafting for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001737.pub4>

157. Mostow EN, Haraway GD, Dalsing M, Hodde JP, King D (2005) Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: A randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 41:837–843

158. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W (2003) Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound repair and regeneration* 11 Suppl 1:1–28

159. Falanga V (2000) Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000 Sep-Oct;8(5):347-52
8:347–352

160. Ennis W, Meneses P (2000) Wound healing at the local level: the stunned wound. *Ostomy Wound Manage* 46:49–50
161. Dowsett C, Ayello E (2004) TIME principles of chronic wound bed preparation and treatment. *British journal of nursing* 13:16–23
162. Sibbald RG, Orsted H, Schultz GS, Coutts P, Keast D (2003) Preparing the wound bed 2003: focus on infection and inflammation. *Ostomy Wound Manage* 49:24–51
163. Romanelli M, Magliaro A, Mastronicola D, Siani S (2003) Systemic antimicrobial therapies for pressure ulcers. *Ostomy Wound Manage* 49:25–29
164. Lansdown AB (2002) Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism of action. *J Wound Care* 11:125–130
165. Vande Berg JS, Robson MC (2003) Arresting cell cycles and the effect on wound healing. *Surg Clin North Am* 83:509–520
166. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, Baumgarten M (2002) Venous leg ulcer: Incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 46:381–386
167. Gupta S (2012) Optimal use of negative pressure wound therapy for skin grafts. *Int Wound J* 9:40–47
168. Xie X, Unit A, Mcgregor M, Unit A, Dendukuri N, Unit A, Centre H (2010) clincl eff of NWP. 490–495
169. Yao M, Fabbi M, Hayashi H, Park N, Attala K, Gu G, French MA, Driver VR (2014) A retrospective cohort study evaluating efficacy in high-risk patients with chronic lower extremity ulcers treated with negative pressure wound therapy. *Int Wound J* 11:483–488
170. Hanasono MM, Skoracki RJ (2007) Securing skin grafts to microvascular free flaps using the vacuum-assisted closure (VAC) device. *Ann Plast Surg* 58:573–576
171. Jones JE, Nelson EA, Al-Hity A (2013) Skin grafting for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001737.pub4>

172. Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA (2012) Platelet-Rich Plasma: A Milieu of Bioactive Factors. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 28:429–439
173. Marx R (2001) Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 10:225–228
174. Argenta LC, Morykwas MJ (1997) Vacuum-assisted closure: A new method for wound control and treatment: Clinical experience. *Ann Plast Surg* 38:563–577
175. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, et al (2004) Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): Randomised controlled trial. *Lancet* 363:1854–1859
176. Short B, Claxton M, Armstrong DaG (2002) How To Use Vac Therapy on Chronic Wounds.Pdf. 12–15
177. Dua RS, Gui GPH, Isacke CM (2005) Endothelial adhesion molecules in breast cancer invasion into the vascular and lymphatic systems. *Eur J Surg Oncol* 31:824–832
178. Cao G, O'Brien CD, Zhou Z, Sanders SM, Greenbaum JN, Makrigiannakis A, Delisser HM (2002) Involvement of human PECAM-1 in angiogenesis and in vitro endothelial cell migration. *Am J Physiol Cell Physiol*. <https://doi.org/10.1152/AJPCELL.00524.2001>
179. Fan CM (2005) Venous pathophysiology. *Semin Intervent Radiol* 22:157–161
180. Poredoš P (2002) Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 32:274–277
181. Cabrera J, Redondo P, Becerra A, Garrido C, Cabrera J, García-Olmedo MA, Sierra A, Lloret P, Martínez-González MA (2004) Ultrasound-guided injection of polidocanol microfoam in the management of venous leg ulcers. *Arch Dermatol* 140:667–673

182. Poredos P, Spirkoska A, Rucigaj T, Fareed J, Jezovnik MK (2015) Do Blood Constituents in Varicose Veins Differ From the Systemic Blood Constituents? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 50:250–256
183. Bai H, Storch JB, Gokani V, Kibrik P, Chen J, Ting W (2023) Identifying venous clinical severity score thresholds for Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology classifications of venous edema and higher. *Vascular*.
https://doi.org/10.1177/17085381231193510/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_17085381231193510-FIG1.JPEG
184. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, Patel SB, Khalid L, Isseroff RR, Tomic-Canic M (2014) Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 3:445
185. Alhajj M, Bansal P, Goyal A (2020) Physiology, Granulation Tissue. *StatPearls*
186. Jonat W, Arnold N (2011) Is the Ki-67 labelling index ready for clinical use? *Ann Oncol* 22:500–502
187. Werner S, Krieg T, Smola H (2007) Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol* 127:998–1008
188. Takakura N, Watanabe T, Suenobu S, Yamada Y, Noda T, Ito Y, Satake M, Suda T (2000) A role for hematopoietic stem cells in promoting angiogenesis. *Cell* 102:199–209
189. Marisavljevic D, Kraguljac-Kurtovic N (2010) Biological implications of circulating CD34(+) cells in myelodysplastic syndromes. *Journal of BUON* 15:753–757
190. Moore K, Ruge F, Harding KG (1997) T lymphocytes and the lack of activated macrophages in wound margin biopsies from chronic leg ulcers. *Br J Dermatol* 137:188–194
191. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, Baumgarten M (2002) Venous leg ulcer: Incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 46:381–386
192. Homs-Romero E, Romero-Collado A, Verdú J, Blanch J, Rascón-Hernán C, Martí-Lluch R (2021) Validity of Chronic Venous Disease Diagnoses and

Epidemiology Using Validated Electronic Health Records From Primary Care: A Real-World Data Analysis. *J Nurs Scholarsh* 53:296–305

193. Mekkes JR, Loots MAM, Van Der Wal AC, Bos JD (2003) Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *Br J Dermatol* 148:388–401

194. Phillips CJ, Humphreys I, Thayer D, Elmessary M, Collins H, Roberts C, Naik G, Harding K (2020) Cost of managing patients with venous leg ulcers. *Int Wound J* 17:1074–1082

195. Nicolaidis AN (2000) Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement (France, March 5-9, 1997). *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.20.E126>

196. Erickson CA, Lanza DJ, Karp DL, Edwards JW, Seabrook GR, Cambria RA, Freischlag JA, Towne JB (1995) Healing of venous ulcers in an ambulatory care program: the roles of chronic venous insufficiency and patient compliance. *J Vasc Surg* 22:629–636

197. Alavi A, Sibbald RG, Phillips TJ, Miller OF, Margolis DJ, Marston W, Woo K, Romanelli M, Kirsner RS (2016) What's new: Management of venous leg ulcers: Treating venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 74:643–664

198. Косульников СО, Бєсєдін ОМ, Кисілевський ДО, Соколов ОВ, Тарнапольський СО, Кравченко КВ (2022) Досвід лікування хронічних виразок гомілки різного генезу. *Шпитальна хірургія Журнал імені Л Я Ковальчука* 2:46–53

199. I Y, Karakelle S G, Aydın G T, R M, T O, IU A (2021) The relationship between clinical severity and outcome measures in patients with chronic venous insufficiency with or without leg ulcer. *J Tissue Viability* 30:310–316

200. Tekin EE, Yeşiltaş MA, Uysal A, Haberal I (2022) The effectiveness of vacuum-assisted closure therapy in patients with infected venous leg ulcers. *Cardiovasc J Afr* 33:44–50

201. Berenguer Pérez M, López-Casanova P, Sarabia Lavín R, González de la Torre H, Verdú-Soriano J (2019) Epidemiology of venous leg ulcers in primary

health care: Incidence and prevalence in a health centre-A time series study (2010-2014). *Int Wound J* 16:256–265

202. Montminy ML, Jayaraj A, Raju S (2018) A systematic review of the efficacy and limitations of venous intervention in stasis ulceration. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 6:376-398.e1

203. Liu X, Zheng G, Ye B, Chen W, Xie H, Zhang T, Lin J, Yin K (2020) A retrospective cohort study comparing two treatments for active venous leg ulcers. *Medicine*. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019317>

204. Mosti G, Iabichella ML, Partsch H (2012) Compression therapy in mixed ulcers increases venous output and arterial perfusion. *J Vasc Surg* 55:122–128

205. Humphreys ML, Stewart AHR, Gohel MS, Taylor M, Whyman MR, Poskitt KR (2007) Management of mixed arterial and venous leg ulcers. *Br J Surg* 94:1104–1107

206. Grey JE, Enoch S, Harding KG (2006) Venous and arterial leg ulcers. *BMJ* 332:347–350

207. Puggioni A, Kalra M, Carmo M, Mozes G, Gloviczki P (2005) Endovenous laser therapy and radiofrequency ablation of the great saphenous vein: analysis of early efficacy and complications. *J Vasc Surg* 42:488–493

208. Merchant RF, Pichot O, Myers KA (2005) Four-year follow-up on endovascular radiofrequency obliteration of great saphenous reflux. *Dermatol Surg* 31:129–134

209. Proebstle TM, Alm J, Gckertiz O, Wenzel C, Noppeney T, Lebard C, Pichot O, Sessa C, Creton D (2011) Three-year European follow-up of endovenous radiofrequency-powered segmental thermal ablation of the great saphenous vein with or without treatment of calf varicosities. *J Vasc Surg* 54:146–52

210. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, Chant T, Foy C, Earnshaw JJ, Heather BP, Mitchell DC, Whyman MR, Poskitt KR (2007) Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ* 335:83–87

211. Uttaray S, Vaddavalli VV, Savlania A, Behera A, Kaman L, Gorski U (2023) Effect of Endovenous Laser Ablation Along With Compression Therapy on Chronic Venous Ulcer Healing. *Cureus* 15:1–8

212. Pappas PJ, Lakhanpal S, Nguyen KQ, Fernandez E, Sufian S (2021) Extended Center for Vein Restoration study assessing comparative outcomes for the treatment of chronic venous insufficiency in Medicare- and non–Medicare-eligible patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 9:1426-1436.e2

ДОДАТКИ

Протокол дослідження

I. Анамнестичні данні:

1. ПІБ:

2. Вік:

3. Стать:

4. Особливості праці:

- **Стояча** - **Сидяча** - **Важка фізична праця**

5. Сімейний анамнез:

- **Мати** - **Батько**

6. Пускові фактори розвитку ХВН:

- Не виявлений

- Травма нижніх кінцівок та тривала іммобілізація

- Катетеризація/ін'єкції у стегнову вену

- Пологи/аборти/прийом естрогенів

- Варикотромбофлебіт

- Інтенсивне фізичне навантаження

- Операція

- Інші фактори

7. Загальна тривалість захворювання:

- Хронічна венозна недостатність

8. Тривалість наявності виразки:

- місяців

9. Вперше відкрилася: **ТАК** **НІ**

- Кількість рецидивів появи виразки:

- К-сть спонтанних загоєнь виразок:

10. Оперативні втручання на венах у минулому:

ТАК **НІ**

12. Супутні захворювання
- Тромбофілічний стан
 - Супутня ортопедична патологія ураженої нижньої кінцівки
 - Патологія хребта
 - Периферична нейропатія
 - Пневмофіброз після ТЕЛА
 - COVID-19
 - Захворювання печінки (гепатит)
 - Цукровий діабет
 - Індекс маси тіла -
 - Ожиріння I ст (30-35)
 - Ожиріння II ст. (35-40)
 - Ожиріння III ст. (>40)
 - Надморбідне ожиріння (>50)
 - Захворювання дихальної системи
 - Ішемічна хвороба серця
 - Гіпертонічна хвороба
 - Патологія щитоподібної залози
 - Патологія ЦНС
 - Патологія сечостатевої системи
13. Аутодермопластика: **ТАК** **НІ**
14. Рецидив через 1 рік: **ТАК** **НІ**
15. Тривалість підготовки до операції (днів):
16. Ліжко-день:

II. Оцінка стану за допомогою рейтингових шкал:

1. NPRS (Numerical Pain Rating Scale) – цифрова рейтингова шкала болю (додаток 1)
2. CIVIQ версія-2.0 (ChronIc Venous Insuficiency quality of life Questionnaire 2.0) – опитувальник для визначення якості життя пацієнтів із хронічною венозною недостатністю (додаток 2)

IV. Ультразвукове дуплексне сканування вен нижніх кінцівок із визначенням лінійної швидкості кровотоку для визначення тривалості рефлюксу та діаметру неспроможного стовбура та перфорантних вен (додаток 3)

Яка кінцівка вражена			Діаметр неспроможного стовбура МПВ (мм)			Діаметр неспроможних перфорантних вен (мм)		Діаметр неспроможного стовбура ВПВ (мм)		
Ліва	Права	Обидві	≤5 мм	5,1- 7,9 мм	≥8 мм	3-5	≥6	<10	10- 19,9	≥20

V. Лабораторні методи (загальний аналіз крові, біохімія крові, коагулограма)

День дослідження	Загальний аналіз крові			
	Лейкоцити	Еритроцити	Гемоглобін	Тромбоцити
1				