

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
"УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"

На правах рукопису

РОСУЛ Мирослав Васильович

УДК 617.586-002.3/.4-02-06:616.379-008.64]-089-084:612.014.46.

КОМПЛЕКСНЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА  
ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ  
НА СИНДРОМ СТОПИ ДІАБЕТИКА

14.01.03 – хірургія

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
кандидат медичних наук, доцент  
ПАЦКАНЬ БОГДАН МИХАЙЛОВИЧ

Ужгород – 2008

## ЗМІСТ

	стор.
Перелік умовних позначень .....	4
ВСТУП .....	6
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ СИНДРОМУ СТОПИ ДІАБЕТИКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	13
1.1. Основні епідеміологічні аспекти синдрому стопи діабетика.....	13
1.2. Основні етіопатогенетичні аспекти формування синдрому стопи діабетика.....	15
1.3. Обґрунтування доцільності використання озонотерапії в комплексному лікуванні синдрому стопи діабетика.....	33
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	41
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	43
2.2. Характер проведеної терапії.....	
2.3. Методи дослідження хворих.....	
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ СТОПИ ДІАБЕТИКА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ФОРМ ТА ПОШИРЕННЯ ДЕСТРУКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ НА СТОПІ.....	49
3.1. Клінічні варіанти перебігу синдрому стопи діабетика в залежності від патогенетичної форми ураження.....	59
3.2. Особливості клінічної картини синдрому стопи діабетика в залежності від глибини ураження.....	66
3.3. Мікробіологічна характеристика ранових дефектів у хворих на синдром стопи діабетика.....	
3.4. Стан перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, вмісту мікроелементів та ліпідного обміну у хворих на синдром стопи діабетика.....	71
	78

3.5. Стан судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих на синдром стопи діабетика .....	83
<b>РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СИНДРОМ СТОПИ ДІАБЕТИКА.....</b>	<b>84</b>
4.1. Особливості хірургічних втручань та перебігу ранового процесу при комплексному лікуванні хворих на синдром стопи діабетика.....	99
4.2. Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів, системи антиоксидантного захисту та ліпідного обміну під впливом озонотерапії.....	106 112
4.3. Вплив озонотерапії на показники гемостазу у хворих на синдром стопи діабетика.....	132
<b>АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>134</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>135</b>
<b>РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....</b>	<b>166</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	
<b>ДОДАТКИ .....</b>	

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АДФ	аденозиндифосфат
АТФ	аденозинтрифосфат
АОЗ	антиоксидантний захист
АОС	антиоксидантна система
АФК	активні форми кисню
АЧТЧ	активований частковий тромбопластиновий час
ДІ	дикротичний індекс
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗХС	загальний холестерин
ЗФ	змішана форма
ІГФ	ішемічно-гангренозна форма
К	каталаза
КУО	колонієутворюючі одиниці
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
ЛПВЩ	ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ	ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ	ліпопротеїди низької щільності
МДА	малоновий диальдегід
НАДФ	нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
НІФ	нейропатично-інфікована форма
НК	нижні кінцівки
ОК	об'ємний кровоплин
ПОЛ	перекисне окиснення ліпідів
ПК	пульсовий кровоплин
РК	реографічний коефіцієнт
РІ	реографічний індекс
ССД	синдром стопи діабетика
ТГ	тригліцериди

**ХС ЛПДНЩ холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності**

ХС ЛПВЩ

холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПНЩ

холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ЦД

цукровий діабет

ЦНС

центральна нервова система

ЦП

церулоплазмін

Шв. прит.

швидкість притоку

Шв. відток.

швидкість відтоку

## ВСТУП

Проблему цукрового діабету (ЦД) в усіх країнах світу визначають як медико-соціальну з огляду на широке розповсюдження захворювання, значний клінічний поліморфізм та важкість його ускладнень [65, 99, 136]. У структурі летальності ЦД посідає третє місце після злоякісних новоутворів та серцево-судинної патології. Невпинний ріст захворюваності на ЦД набуває масштабів глобальної епідемії неінфекційного характеру і має місце як в економічно розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються [1, 61, 63, 188, 271]. Прогнозують, що до 2010 року кількість хворих на ЦД становитиме 240 млн. осіб [40, 79]. Збільшення кількості хворих на ЦД обумовлює також зростання частоти розвитку його ускладнень. Пізні ускладнення ЦД, до яких поряд з класичними (мікро- і макроангіопатії, нефропатії, ретинопатії, нейропатії) відноситься синдром стопи діабетика, приводять до ранньої інвалідизації, а нерідко і летальності, що зумовлює велику соціальну значущість цього захворювання [66, 200].

**Актуальність теми.** Синдром стопи діабетика (ССД) залишається надзвичайно складною і актуальною проблемою сучасної хірургії, результати лікування якого на сьогодні не можна визнати задовільними. Якісний догляд за хворими на ЦД суттєво зменшує частоту виникнення ураження стопи, проте не дає можливості його уникнути [39, 36, 57, 99]. ССД розвивається у 30-80% таких пацієнтів і у 30-70% випадків ускладнюється гнійно-некротичними ураженнями стопи [42, 51, 99, 162], які є одними із найбільш частотних і найнебезпечніших хірургічних ускладнень ЦД, що зумовлюють високу летальність хворих, ранню втрату працездатності та інвалідизацію, значні економічні витрати на їх лікування і реабілітацію [42, 22, 183, 215, 232, 268]. Світова статистика свідчить, що кожні 5 із 6 випадків ампутацій ніг, які не пов'язані із травмою, виконуються у хворих на ЦД [99], а ризик ампутацій нижніх кінцівок у таких пацієнтів при виникненні ССД у 25 разів вищий, ніж у

загальній популяції. Близько в 30-60% випадках гнійно-некротичні ураження стоп стають причиною високої ампутації кінцівки [38, 40, 144, 231, 241]. Водночас, пацієнти із ССД, які перенесли ампутацію кінцівки, становлять групу ризику як по відношенню до втрати другої (контрлатеральної) кінцівки, так і по відношенню до смертності після ампутації, що вказує на значну медико-соціальну значущість проблеми [3, 73, 185, 246].

ССД є і найбільш вартісним з економічного погляду ускладненням ЦД. Саме на частку пацієнтів із ССД щорічно припадає 30% всіх ліжко-днів, пов'язаних із захворюванням на ЦД, а лікування цієї патології не закінчується після виписування зі стаціонару і продовжується амбулаторно [36, 54, 78, 137, 230]. Такий значний відсоток передусім зумовлений відсутністю системи надання ефективної допомоги хворим на ССД на ранніх етапах розвитку захворювання та проведення початкових оптимальних профілактичних заходів, спрямованих на запобігання розвитку у них гнійно-некротичних уражень. Не до кінця вирішеним залишається також питання лікування цього контингенту хворих, і серед причин цього називають недостатнє знання патогенетичних ланок ССД [32, 35, 56, 58, 96, 219, 263]. Детальне вивчення патогенетичних ланок дасть можливість досконало зрозуміти механізми формування ССД та кваліфіковано проводити адекватну комплексну патогенетичну терапію.

Усе зазначене вище визначає значну актуальність проблеми ССД та обумовлює необхідність подальшого поглибленого вивчення особливостей клінічного перебігу та основних патогенетичних ланок його розвитку у хворих на ЦД, а також пошуку нових напрямів та ефективних методів комплексного лікування і профілактики розвитку гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок на фоні ЦД, локальне зменшення рівня та частоти їх ампутацій.

На сьогодні встановлено високу ефективність застосування медичного озону у лікуванні багатьох захворювань, у тому числі і гнійної інфекції, завдяки його дезінтоксикаційному, антигіпоксичному, антимікробному, імуномодуючому ефектам, активації процесів репарації та синтезу, покращенню мікроциркуляції тощо [113, 118, 124,]. Метод озонотерапії з 2001 р. офіційно зареєстровано в Україні. На сьогодні озонотерапія розглядається як один із перспективних напрямів лікування та профілактики

гнійно-запальних захворювань. Проте у літературі є лише поодинокі повідомлення про використання озону у лікуванні гнійно-некротичних ускладнень, що виникли на фоні ЦД, і вони стосуються переважно місцевого застосування озону. Важливість проблеми та відсутність джерельних даних щодо вивчення ефективності застосування озонотерапії при лікуванні ССД у залежності від глибини деструкційного процесу, особливо при поєднанні різних шляхів введення озону в організм, спонукало до проведення цього дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри госпітальної хірургії медичного факультету Ужгородського національного університету “Стан про- і антиоксидантних систем, вміст селену та нуклеопротейдів у хворих з різними формами клінічного протікання атеросклерозу і методи хірургічної та медикаментозної корекції допечінкової форми портальної гіпертензії (ДППГ) та її ускладнень” (державна реєстрація №0102U005294). Тема дисертації затверджена Проблемною комісією "Хірургія" 22 червня 2006 р. (протокол № 11).

**Мета роботи:** підвищити ефективність лікування хворих на синдром стопи діабетика та покращити профілактику розвитку у них гнійно-некротичних ускладнень шляхом включення озонотерапії у комплекс лікувальних методів.

Для досягнення поставленої мети вирішувались такі **завдання дослідження:**

1. Вивчити клінічні особливості перебігу синдрому стопи діабетика залежно від патогенетичної форми та глибини деструкційних процесів на стопі.
2. Дослідити особливості перебігу ранового процесу у хворих на ССД, особливості змін мікробної екології ран при місцевому лікуванні із застосуванням озонотерапії.
3. Вивчити особливості перекисного окиснення ліпідів й антиоксидантного захисту, вміст мікроелементів та характер змін ліпідного обміну у хворих на ССД залежно від патогенетичної форми та глибини деструкційного процесу й оцінити вплив на показники цих систем комплексного лікування з включенням озонотерапії.
4. З'ясувати особливості порушень гемостазу у хворих на ССД залежно від патогенетичної форми та глибини деструкційного процесу і оцінити вплив на показники цієї системи комплексного лікування з включенням озонотерапії.



5. Дати оцінку клінічної ефективності застосування озонотерапії в комплексному хірургічному лікуванні хворих на ССД залежно від глибини деструкційного процесу.

*Об'єкт дослідження:* хворі на синдром стопи діабетика.

*Предмет дослідження:* особливості клінічного перебігу синдрому стопи діабетика, його гемодинамічні, рентгенологічні, мікробіологічні і цитологічні характеристики, вміст мікроелементів сироватки крові, показники ліпідного обміну, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих на синдром стопи діабетика перед і після комплексного лікування з включенням озонотерапії з урахуванням патогенетичної форми та глибини деструкційного процесу на стопі.

*Методи дослідження:* загальноклінічні; біохімічні (показники вуглеводного та ліпідного обмінів, стану перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи, первинного і вторинного гемостазу, визначення вмісту мікроелементів сироватки крові); реовазографічні; рентгенологічні (рентгенографія стоп, гомілковостопного суглобу та ангиографія судин нижніх кінцівок); мікробіологічні (визначення виду збудника, та вивчення кількості мікроорганізмів у динаміці лікування); цитологічні (мазки-відбитки ранової поверхні); статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше проведено вивчення клінічно-метаболічних показників у хворих на синдром стопи діабетика у залежності від глибини деструкційного процесу на стопі. Виявлено значні порушення ліпідного обміну та активацію перекисного окиснення ліпідів із виснаженням ендогенної системи антиоксидантного захисту у хворих на синдром стопи діабетика та вперше проведено оцінку особливостей змін цих показників залежно від ступеня деструкційного ураження стопи. Вперше у порівняльному аспекті наведено оцінку ступеня порушень судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих на синдром стопи діабетика у залежності від глибини деструкційного процесу на стопі.

Вивчено та патогенетично обґрунтовано застосування озонотерапії у комплексному лікуванні хворих на синдром стопи діабетика. Вперше вивчено ефективність застосування озонотерапії у комплексному хірургічному лікуванні хворих на синдром стопи діабетика залежно від глибини деструкційного процесу на стопі. Вперше вивчено вплив запропонованого методу лікування на динаміку клінічних показників та показників перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, ліпідного обміну, параметрів системи судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих на синдром стопи діабетика із різним ступенем деструкційного процесу на стопі. Вперше доведено високу ефективність поєднаного системного та місцевого застосування озону у комплексній терапії пацієнтів із синдромом стопи діабетика при різних ступенях деструкційних процесів, що підтверджено покращенням клінічно-метаболічних показників, прискоренням перебігу фаз ранового процесу, зниженням як загальної кількості операційних втручань, так і високих ампутацій нижніх кінцівок, зменшенням кількості повторних операційних втручань та середнього терміну стаціонарного лікування хворих на синдром стопи діабетика.

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтовано доцільність застосування методів озонотерапії у комплексному лікуванні хворих на синдром стопи діабетика, що сприяє значному покращенню загально-клінічного стану хворих, а також позитивним зрушенням показників ліпідного обміну, активації системи антиоксидантного захисту та пригніченню надмірної інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів, а також нормалізації показників гемокоагуляції.

Місцеве застосування озонотерапії позитивно впливає на перебіг ранового процесу, що виражається в істотному зниженні густоти колонізації мікроорганізмами рани та зменшенні щільності їх популяцій, скороченням перебігу фази запалення та швидшим переходом ранового процесу в регенераційну фазу.

Впровадження результатів дослідження в практику дасть можливість знизити загальну кількість операційних втручань та високих ампутацій нижніх кінцівок, зменшити необхідність виконання повторних операцій та скоротити терміни стаціонарного лікування хворих. Зазначена терапія особливо показана у пацієнтів із початковими стадіями розвитку синдрому стопи діабетика з метою запобігання наростанню деструкційного процесу на стопі та розвитку гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати науково-дослідницької роботи впроваджено в клінічну практику хірургічного відділення № 2 та терапевтичного відділення Ужгородської міської клінічної лікарні, хірургічного відділення № 2 Мукачівської центральної районної лікарні та Відділкової клінічної лікарні станції Ужгород. Матеріали дисертації використовуються у навчальному процесі кафедри хірургічних дисциплін факультету післядипломної освіти та кафедри факультетської хірургії медичного факультету Ужгородського національного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є науковою працею здобувача. Автор персонально здійснив аналіз наукової літератури з обраної проблеми, виконав патентно-інформаційний пошук. Здобувач особисто обстежував, лікував або брав участь у курації та операційному лікуванні хворих на синдром стопи діабетика. Самостійно проаналізував результати клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, провів статистичний аналіз отриманих результатів дослідження, написав усі розділи дисертації, сформулював висновки та практичні рекомендації, що впливають із результатів дослідження, підготував матеріали до публікації. У працях, опублікованих у співавторстві, автору належать основні ідеї, фактичний матеріал, основні положення та висновки. У тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено дані, одержані автором у процесі виконання дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Апробація дисертації відбулася 26 грудня 2007 р. на спільному засіданні кафедр госпітальної хірургії,

факультетської хірургії, загальної хірургії, кафедри анатомії людини та гістології медичного факультету, кафедри хірургічних дисциплін факультету післядипломної освіти Ужгородського національного університету. Матеріали роботи оприлюднені на: IV міжнародній науково-практичній конференції “Техніко-економічні та екологічні аспекти міжнародного співробітництва науковців карпатського єврорегіону” (Ужгород, 2003); VI Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Озон в биологии и медицине” (Нижний Новгород, 2005); IV Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Современные аспекты применения озона в медицине и экологии” (Євпаторія, 2005); II Всеросійській науковій конференції з міжнародною участю “Микроциркуляция в клинической практике” (Москва, 2006); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Експериментальна та клінічна ендокринологія: фундаментальні та прикладні питання” (П’яті Данилевські читання) (Харків, 2006); науково-практичній конференції “Актуальні проблеми невідкладної хірургії” (Харків, 2006); IV міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених “Молодь та перспективи сучасної медичної науки” (Вінниця, 2007); 76-й міжвузівській науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю “Працюємо, творимо, презентуємо” (Івано-Франківськ, 2007).

**Публікації результатів дослідження.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, у тому числі 6 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 1 – у науковому журналі, 8 – у збірниках і матеріалах конференцій.

# РОЗДІЛ 1

## СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ СИНДРОМУ СТОПИ ДІАБЕТИКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1. Основні епідеміологічні аспекти синдрому стопи діабетика

На сьогодні цукровий діабет (ЦД) залишається однією з найактуальніших проблем клінічної медицини. Відомо, що у структурі ендокринних захворювань ЦД посідає домінуюче положення, а кількість хворих на ЦД у світі перевищує 130 млн. Причому щорічно вона збільшується на 5-7% та кожні 15 років подвоюється [16, 40, 75, 193]. На сьогодні в Україні нараховують близько мільйона хворих на ЦД, переважно 2 типу [172], при цьому офіційно зареєстрована кількість у 2-2,5 рази менша істинної через недостатньо активне їх виявлення [160]. Поява сучасних досить ефективних засобів та методів корекції глікемії і метаболічних зрушень змінила причину летальності при ЦД. Так, якщо на початку минулого століття смертність хворих на ЦД від діабетичної коми зменшилась з 47,4% до 1,2%, то від судинних ускладнень зросла з 21,1% до 77% [62]. Одним із найбільш поширених та небезпечних для життя хірургічним ускладненням ЦД є розвиток гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок (НК), результати лікування яких на сьогодні не можна визнати задовільними [10, 99, 120, 140, 213]. Майже у 25% хворих на ЦД виникають трофічні зміни в області нижніх кінцівок, які потребують медичного втручання [66, 224].

Як самостійне ускладнення ЦД синдром стопи діабетика (ССД) вперше був виділений у доповіді дослідницької групи ВООЗ з цукрового діабету в 1987 р. [54]. ССД є комплексом анатомо-функціональних змін, зумовлених діабетичною нейропатією, мікро- і макроангіопатією, остеоартропатією, які сприяють підвищеній травматизації та інфікуванню м'яких тканин стопи, розвитку гнійно-некротичного процесу і, в кінцевому результаті, призводять до

ампутації кінцівки [54, 57, 99, 108, 119, 228]. Світова статистика свідчить, що 50-70% усіх випадків ампутацій ніг нетравматичного характеру проводиться у хворих на ЦД, а ризик ампутацій нижніх кінцівок у таких хворих при виникненні ССД у 25 разів вищий, ніж у загальній популяції [2, 54, 121, 235], при цьому висока ампутація нижніх кінцівок з приводу гнійно-некротичних уражень показана 45-52% хворим [79]. Тривалі спостереження за хворими, які перенесли ампутацію, показали, що летальність у цій групі хворих у строки до 3 років після ампутації нижньої кінцівки становить 40-57%, до 5 років – від 50 до 70%. У цей же період у 50-60% пацієнтів виконують ампутацію і другої нижньої кінцівки [40]. У 28% пацієнтів після ампутації нижніх кінцівок післяопераційні рани не заживають, що веде за собою повторну ампутацію [66].

В Україні статистичні дані не опубліковані, хоча деякі центри ведуть моніторинг частоти ампутацій нижніх кінцівок. За даними епідеміологічних досліджень, проведених Інститутом ендокринології і обміну речовин імені В.П. Комісаренко АМН України, частота ампутацій нижніх кінцівок у хворих на ЦД склала 8,3%, у тому числі на рівні верхньої третини стегна, а частота трофічних уражень нижніх кінцівок – 18% [66].

ССД являє собою і досить серйозну економічну проблему. Він посідає одне з провідних місць за сумою витрат на ЦД у системі охорони здоров'я у провідних розвинутих країнах світу [33, 55, 66]. Тривалість госпіталізації хворих із гнійно-некротичними ураженнями стопи на фоні ЦД становить у середньому 86-91 день і на 47% перевищує тривалість госпіталізації, пов'язаної з іншими ускладненнями діабету. Вартість лікування не обмежується лише терміном перебування у клініці, а охоплює й амбулаторне лікування [247], середня тривалість якого становить близько 4 місяців, а для 10% пацієнтів – більше року [99]. У доповнення до цих витрат необхідно враховувати також і витрати, пов'язані з втратою працездатності, зниженням якості життя і суспільними втратами, через високу смертність хворих у перші роки після ампутації. Ампутація потребує тривалої госпіталізації і наступної

багатомісяцевої реабілітації, часто позбавляє людину можливості пересуватися самостійно, погіршує загальний стан хворого та якість життя [9, 49, 216].

Усе зазначене вище вказує на значну медико-соціальну значущість проблеми ССД та доцільність подальшого поглибленого вивчення особливостей етіопатогенетичних чинників його розвитку у хворих на ЦД і дає можливість зробити висновок про необхідність розробки та проведення ефективних профілактичних заходів зазначених ускладнень ЦД, а також удосконалення існуючих методів їх лікування.

## **1.2. Основні етіопатогенетичні аспекти формування синдрому стопи діабетика**

Синдром стопи діабетика є специфічним симптомокомплексом, який характеризує ураження стопи як цілісної анатомо-функціональної структури на фоні ЦД [54, 99, 108, 266]. В основі його патогенезу лежать діабетична мікро-, макроангіопатія, периферійна нейропатія, остеоартропатія НК, що виникають паралельно, взаємообтяжуючи одне одного, з приєднанням гнійно-некротичного процесу різного поширення, який характеризується особливим складом мікрофлори і перебігом на фоні метаболічної імуносупресії [40, 198].

Виходячи із переважання нейропатичного або судинного пошкодження, виділяють три основні клінічні форми синдрому стопи діабетика ССД, які були прийняті на I Міжнародному симпозиумі з діабетичної стопи (Нідерланди, 1991) [99]:

1. Нейропатично-інфікована форма – розвивається як наслідок периферійної нейропатії ніг;
2. Ішемічно-гангренозна форма – розвивається на фоні уражень мікро- та макроциркуляторного русла нижніх кінцівок.
3. Змішана форма – розвивається на тлі поєданого ураження – нейропатії та ангіопатії.

На думку багатьох авторів, ангіопатія при ЦД відіграє головну роль у патогенезі формування ССД та розвитку гнійно-некротичних ускладнень. Частота ураження судин при ЦД становить 68-91,3%. Термін “діабетичні

ангіопатії нижніх кінцівок” об’єднує специфічні для ЦД ураження судин: при переважному ураженні дрібних судин розвивається діабетична мікроангіопатія, а при пошкодженні крупних артеріальних судин – діабетична макроангіопатія [99, 177, 208].

На сьогодні існують два погляди на патогенез діабетичної ангіопатії: метаболічні розлади та генетична схильність у результаті спадкових особливостей будови і метаболізму судинної стінки та імунної реактивності [66, 99, 245].

Передусім основна роль у формуванні та прогресуванні ангіопатій належить хронічній гіперглікемії та пов’язаним з нею порушенням [61, 66, 104, 249]. Так, первинні порушення метаболізму вуглеводів можуть викликати проатерогенні зміни обміну ліпідів, виникнення системного запального процесу і в результаті – розвиток атеросклерозу [31, 81]. Дефіцит інсуліну і гіперглікемія посилюють також процеси глікозилювання білків, внаслідок чого виникає пошкодження білкових молекул, які є структурними компонентами клітинних мембран (ферментів, рецепторних білків), а також білків системи циркуляції [61, 253]. Це призводить до порушення їх функції і, як наслідок, є причиною порушень метаболічних, транспортних та інших життєво важливих процесів, сприяє зміні імунних властивостей ендотелію судин [19, 61, 81, 164]. Крім того, надлишковий рівень глюкози на сьогодні розглядають як один із постійних генераторів вільних радикалів, які порушують функцію ендотелію та ведуть до прискореного розвитку ангіопатій [64, 126, 259].

Іншим шляхом реалізації токсичної дії гіперглікемії є активація альдозоредуктази і сорбітолдегідрогенази, які каталізують перетворення вільної глюкози в сорбітол і надалі у фруктозу, внаслідок чого сорбітол та фруктоза у великій кількості накопичуються у тканинах, призводячи до їх пошкоджень [60, 61].

У розвитку ангіопатій значну роль відіграють і порушення ліпідного обміну, які реєструються у 30-40% випадків серед хворих на ЦД, в той час як у загальній популяції – у 5% випадків [11, 99]. Дисліпопротеїнемія бере участь у патогенезі як макро-, так і мікроангіопатій, про що свідчить інтенсифікація



ПОЛ, наявність імунних комплексів та участь ліпопротеїдів в ураженні судинної стінки [82, 99, 166, 204].

Гіпертригліцеридемія трапляється у 20-50% хворих на ЦД [99]. Підвищення рівня тригліцеридів призводить до збільшення кількості ЛПДНЩ та малих ліпопротеїдів, багатих тригліцеридами, що здатні проникати в артеріальну стінку і безпосередньо пошкоджувати ендотелій судин. Крім цього, гіпертригліцеридемія сприяє насиченню тригліцеридами ЛПВЩ, підвищуючи тим самим кліренс та елімінацію антиатерогенних ліпопротеїдів [11, 82], і може здійснювати пошкоджувальну дію на систему гемостазу, пригнічуючи фібриноліз і стимулюючи коагуляцію [172].

Однією з найважливіших особливостей спектра ліпопротеїдів при ЦД є переважання більш дрібних і щільних молекул ЛПНЩ фенотипу В (утворюються з ЛПНЩ у разі їх завантаження тригліцеридами [253]), що поєднується з високим ризиком виникнення судинних ускладнень [82, 170, 199, 236]. Дрібні щільні ЛПНЩ більш схильні, у порівнянні з ліпопротеїдами більшого розміру, до процесу пероксидації і тому спричинюють підвищення активності ПОЛ та формування стану оксидативного стресу [5, 243]. Оксигеновані модифіковані ліпопротеїди, за сучасними уявленнями, відіграють дуже важливу роль у формуванні атеросклеротичної бляшки в судинній стінці [163, 256], а також стимулюють утворення вазоконстрикторних факторів – ендотеліну та простагландину  $F_{2a}$  та пригнічують утворення ендотелієм оксиду азоту (NO), що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції [163, 258].

З іншого боку, ЛПНЩ при цукровому діабеті в умовах хронічної гіперглікемії підлягають процесам глікозилювання. Такі глікозильовані ліпопротеїди ще легше піддаються оксигенуванню та модифікації [4, 170], що значно підсилює їх атерогенний потенціал, вони повільніше виводяться з організму і активніше захоплюються макрофагами та піністими клітинами [5].

Зниження концентрації ЛПВЩ також є одним із характерних порушень ліпідного обміну у хворих на ЦД, що можуть відігравати певну роль у розвитку та прогресуванні у них судинних уражень, оскільки ЛПВЩ беруть участь у зворотному транспортуванні холестерину із тканин [68, 191], гальмують проліферацію гладком'язевих клітин, затримують проникнення ЛПНЩ у внутрішню оболонку артерії; інгібують індуковану ЛПНЩ активацію тромбоцитів [187].

За останні роки здобуто дані, які підтверджують важливу роль процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в етіології та патогенезі пошкодження судинної стінки [24, 88, 115, 233, 251]. ПОЛ – одна із

важливих адаптаційних реакцій, які постійно протікають у клітинних мембранах і сприяють поновленню їх ліпідного складу та підтриманню відповідної активності всіх ліпідзалежних мембрано-пов'язаних ферментів, до яких належать практично всі ферментні системи організму, та підтриманню гомеостазу [11, 12, 87]. Надмірна інтенсифікація процесів ПОЛ із утворенням значної кількості токсичних гідроксильних радикалів та малонового дигідрогену веде до порушення структури біомембран, ліпідного обміну, здійснює токсичну дію на тканини, є причиною посилення лізису, окиснення сульфгідрильних груп білків і призводить у кінцевому підсумку до розвитку структурних змін, які мають місце при ряді захворювань серцево-судинної системи, легень, шлунка, психічних розладах, а також при старінні [12, 30, 264].

При ЦД інсулінорезистентність та гіперглікемія сприяють підвищенню рівня оксидативного стресу при відносному або абсолютному зниженні активності антиоксидантного захисту, що спричинює розвиток ендотеліальної дисфункції. Крім того, ішемія, гіпоксія та псевдогіпоксія тканин, які спостерігаються при ЦД, є додатковими факторами, які спричинюють підвищене утворення реактивних оксидантів у різних органах та тканинах [11]. Надлишкова активація ПОЛ може стати причиною гіперліпідемії, накопичення ЛПНЩ у судинній стінці, збільшення числа пошкоджених клітин інтими судин, інгібування синтезу простагліцину, оксиду азоту в артеріальній стінці і, навпаки, збільшення утворення тромбоксану, ендотеліну, що спричинює вазоконстрикцію, активацію тромбоцитів, розвиток ендотеліальної дисфункції, активацію процесів гемокоагуляції тощо [6, 46, 61].

У нормі ПОЛ протікає на стаціонарному, достатньо низькому рівні завдяки наявності захисної антиоксидантної системи (АОС), яка інгібує ПОЛ [12, 30, 192, 272]. Антиоксиданти – сполуки різної хімічної природи, які виконують функцію як обриву ланцюга реакцій вільно-радикального ПОЛ або безпосереднього руйнування молекул перекису, так і створення за їх участі більш компактною мембранною структурою, яка зменшує доступ кисню до ліпідів [13].

До антиоксидантів має безпосереднє відношення цілий ряд ферментів, що каталізують інактивацію інтермедіатів кисню або руйнування перекисних похідних органічного та неорганічного походження, зокрема каталаза, супероксиддисмутаза та пероксидаза. Каталаза інгібує утворення з перекису водню високореактогенних гідроксильних радикалів та відіграє ключову роль у регуляції ПОЛ на етапі запуску каскаду реакцій [28]. В умовах постійно збільшеної кількості вільних радикалів активність каталази пригнічується [87].

Антиокислювальна активність плазми крові значною мірою пов'язана з білками, основними з яких є церулоплазмін, трансферин, гаптоглобін та альбумін. Церулоплазмін – білок, що здатний зв'язувати мідь, яка у вільному стані є сильним прооксидантом, і цим її нейтралізує, оскільки у зв'язаному

стані мідь не бере участі у вільно-радикальних реакціях. Церулоплазмін переносить мідь із печінки до органів та тканин, де вона функціонує у вигляді цитохром-С-редуктази та супероксиддисмутази. Виражений дефіцит церулоплазміну відображає стан депресії антирадикального потенціалу антиоксидантного захисту [126].

Дефіцит АОС самовідновлюється дуже повільно. В умовах ішемії та реперфузії в результаті значного використання антиоксидантів та зниження активності АОС виникає потреба в підсиленні антиоксидантного захисту.

Як доведено дослідниками, для деяких захворювань, зокрема при атеросклерозі, ЦД тощо, зміни концентрації мікроелементів настільки специфічні, що можуть бути критерієм діагностики активності патологічного процесу. Усе це визначає необхідність всебічного і глибокого вивчення їх обміну в нормі та при патології. Металоферменти у вигляді координаційних сполук (коферментів) містяться у більшості ферментів, зокрема цинк – більше ніж у 100 [77]. Цинк необхідний для розмноження клітин, він бере участь в процесах регенерації тканин, обміні нуклеїнових кислот, необхідний для фізіологічних реакцій, що забезпечують вироблення й виділення енергії з АТФ та інших структур, сприяє утворенню молекул ДНК, а також є вираженим антиоксидантом, пригнічує ПОЛ, потенціює клітинно-обумовлені імунні реакції організму. Цинк також є частиною багатьох ферментів: карбоангідрази, альдолази, карбоксипептидази, ЛДГ тощо, фізіологічна роль яких є надзвичайно багатостороння. Крім того, цинк бере участь у стабілізації ендотеліальних клітин, синтезі простагландину E<sub>2</sub> і простацикліну, експресії ангіотензин-перетворювального фермента, сприяє процесу синтезу колагену 1 типу, є агентом спонтанної агрегації тромбоцитів [15].

Згідно з даними ВООЗ, одним із основних металів які викликають ряд морфологічних змін у різних органах системи кровообігу та ураження ендотелію судин, є свинець [74]. Вміст свинцю (ксенобіотику) у крові обумовлений не тільки надходженням його в організм усіма можливими шляхами, із усіх виробничих і невиробничих джерел, але й залежить від стану

організму індивідуума. Патологічний процес у цих випадках має характер ендартеріїту або артеріосклерозу. Свинець викликає порушення функції клітинних мембран шляхом стимулювання вільно-радикальних реакцій [69]. Здатність свинцю пошкоджувати ендотелій та інші шари судинної стінки, виявляти цитотоксичну дію на еритроцити і тромбоцити лежить в основі механізмів його патогенного впливу на систему гемокоагуляції. У ході проведених досліджень [128] встановлено несприятливий вплив навіть малих доз свинцю на систему згортання крові, яка змінюється в напрямку активізації процесів тромбоутворення в артеріях малого та середнього калібру.

В останні роки особливе значення у патогенезі ангіопатій відводиться функціональному стану ендотелію та авторегуляції судинної стінки в поєднанні з порушенням коагуляційних властивостей крові [162, 218, 222, 252]. Відзначається, що виражені гемореологічні порушення у хворих на ЦД виникають уже на ранніх стадіях ангіопатій і характеризуються підвищенням в'язкості крові, агрегаційної здатності еритроцитів і зниженням фібринолітичної активності плазми [99].

На сьогодні встановлено важливу роль ендотеліальної дисфункції в ініціюванні судинних захворювань, їх прогресуванні і клінічному прояві [242, 226]. Доведено, що ендотелій має виражену антикоагуляційну властивість, підтримує тромборезистентність, контролює проникність судинної стінки. Втрата його регуляторної здатності значною мірою спричиняє розвиток макросудинних та мікросудинних ускладнень ЦД [99, 203, 207, 260]. Спостерігається зміна структури колагену, який стає глікозильованим, підвищення рівня  $\beta$ -тромбоглобуліну, фібриногену, тромбоцитарного фактора, які стимулюють агрегацію тромбоцитів, що, в свою чергу, викликає порушення мікроциркуляції з наступною ішемією тканин [62, 66, 92, 171, 223, 255, 267].

Важливу роль у розвитку судинних порушень у хворих на ЦД відіграють порушення тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу [92]. Тромбоцити, які зазвичай перебувають в неактивному стані, що підтримується простацикліном і оксидом азоту [111, 161], здатні активуватися у відповідь на альтерацію стінки

судин, що полягає в морфологічній перебудові і посиленні функціональної активності та адгезії до пошкодженої судинної стінки, та, агрегуючи один з одним, утворювати тромбоцитарні тромби, які призводять до оклюзії артерій [90, 161].

Підвищення агрегаційно-адгезивних властивостей тромбоцитів при ЦД обумовлене рядом механізмів. Зокрема, при наявності ЦД такі стимулятори агрегації тромбоцитів, як тромбін, адреналін, АДФ, колаген при контакті з тромбоцитами викликають зміни форми клітин, підвищення синтезу простагландинів, ендоперекисів, які разом з тромбоксаном активують тромбоцитарну ліпазу, що вивільняє із фосфоліпідного пулу арахідонову кислоту. Крім цього, під впливом циклооксигенази та інших ферментів із групи простагландин синтетази, фосфоліпаза А перетворюється в проміжні продукти синтезу простагландинів – ендоперекиси. Тромбоцити здатні також до синтезу тромбоксану (TxA<sub>2</sub>), який є вазоконстриктором і агрегуючим агентом (підвищує агрегацію тромбоцитів). Агрегуючі речовини вступають у взаємодію з відповідними рецепторами на мембрані тромбоцитів, викликаючи їх агрегацію [205] і поглиблюючи тим самим ішемію тканин, та є істотною причиною генералізованого ураження судин при ЦД [45, 61, 220, 225,].

Антиподом до тромбоксану є простациклін – вазодилататор і дезагрегант, який зменшує ішемію тканин [92]. При декомпенсації ЦД значно знижується активність та синтез простацикліну і одночасно збільшується продукція тромбоксану.

Таким чином, підвищена агрегаційна здатність тромбоцитів у поєднанні з пошкодженням судинної стінки і пониженою продукцією простацикліну ендотелієм є важливими початковими етапами в розвитку і формуванні тромбозу. При цьому важливими факторами, що ініціюють активацію тромбоцитів, є порушення функції та структури ендотелію [94, 229]. Тромбоцити мають можливість адгезувати до ендотелію у разі його функціональної активації, ураження стінки атеросклеротичним процесом, оголення субендотеліального матриксу, основною частиною якого є колаген [61, 67].

Важливу роль у спричиненні гемореологічних порушень, як уже згадувалось вище, відіграють процеси ПОЛ [61] та порушення ліпідного обміну [254]. Зокрема, агрегація тромбоцитів гальмується при високому рівні ЛПВЩ, але при ЦД рівень ЛПВЩ значно понижений і, імовірно, це може бути фактором, що стимулює агрегаційну здатність тромбоцитів [205]. Порушення тромбоцитарного гемостазу у хворих на ЦД поглиблюють метаболічні зміни в тканинах та можуть бути причиною низької ефективності проведеної терапії.

Слід також нагадати, що, окрім ангіопатії, серед інших основних факторів у патогенезі ССД відіграють роль діабетична полінейропатія НК та остеоартропатія [20, 52, 105, 133, 180, 214, 217, 221]. В основі розвитку дистальних діабетичних нейропатій лежать судинно-обмінні порушення [48, 197, 265]. Метаболічна теорія нині ґрунтується на гіпотезі глюкозотоксичності, а також опосередкованої дії шляхом розвитку порушень ліпідного обміну та змін в обміні водорозчинних вітамінів (особливо групи В) у периферійній нервовій системі. На сьогодні розвиток діабетичних нейропатій, ангіопатій та остеоартропатій розглядають як взаємообумовлені та взаємообтяжуючі процеси. Так, на ранніх етапах розвитку діабетичної мікроангіопатії виникає підвищена проникність у напрямку кров→периферійний нерв, яка, ймовірно, викликає набряк периферійного нерву зі значним підвищенням кількості білка в міжклітинній рідині, який зменшує різницю колоїдно-осмотичного тиску. Це сповільнює обмінні процеси, зменшує надходження в нерв енергетичного та пластичного матеріалу (включаючи кисень, що підсилює гіпоксію) та порушує відтік від нерва токсичних продуктів метаболізму. У подальшому знижується проникність інтраневральних судин в результаті потовщення базальної мембрани і проліферації ендотелію. Розвивається ішемія нервових закінчень з порушенням метаболічних процесів та розвитком нейропатії.

Певну роль у розвитку нейропатії відіграє і діабетична макроангіопатія. Слабкий розвиток колатералей і дистальний характер ураження артерій у поєднанні з ураженням дрібних судин призводять до того, що діабетична

макроангіопатія кінцівок спричиняє більшою мірою негативний вплив на периферійний нерв, ніж облітеруючий атеросклероз у хворих без ЦД [35, 48].

У свою чергу, дистальна нейропатія призводить до порушення периферійного кровообігу у вигляді розкриття артеріовенозних анастомозів з підсиленням перфузії по поверхневих судинах, особливо в шкірі. Зміна нервової регуляції тону артеріальних судин викликає розвиток набряку тканин, зменшення дренажної функції лімфатичної і венозної системи, призводить до поганої перфузії в тканинах нижніх кінцівок з порушенням метаболічних процесів, знижує вазоконстрикторні реакції у відповідь на зміну умов зовнішнього середовища та локальні прояви у відповідь на травму, що погіршує місцеві захисні процеси у м'яких тканинах та їх трофіку [165, 180].

Ураження нервової та судинної системи спричиняють зміни і з боку кісткової системи. Кісткова тканина є надзвичайно живою, мінливою та лабільною. Однак, вона немає такого розвинутого мікроциркуляторного русла, як м'які тканини, а тому гірше адаптована до існування в умовах гіпоксії та анаеробного гліколізу. Це зумовлює більш ранні її зміни при ЦД, які клінічно значно випереджають пошкодження м'яких тканин, патологічний процес "іде від кістки до шкіри" [101, 177]. Частота уражень кісткової тканини при ЦД коливається від 0,7-6,5% [59, 262] до 60-69% [127] і, навіть до 80-93% [244]. Наявність автономної нейропатії спричиняє збільшення кісткового кровотоку з підсиленою резорбцією кісткової тканини та підвищенням рівня кальцію в периферійній крові. Солі кальцію, відкладаючись у стінці артерій, викликають їх кальциноз з порушенням вазоконстрикторних реакцій та зміною трофіки тканин. Це, в свою чергу на фоні діабетичних мікро- та макроангіопатій, ще більше порушує кістковий кровообіг з розвитком ішемії та виникненням ішемічних деструкційних змін кісткової тканини. Підвищення рівня кальцію в крові також порушує передачу в нервових синапсах. Отже, можна відзначити тісний зв'язок між діабетичними ангіопатіями, нейропатіями та остеоартропатіями і їх взаємообтяжуючий вплив.

Підсумовуючи результати здобутих джерельних даних, зауважимо, що подальше детальне вивчення патогенетичних ланок дасть можливість досконало зрозуміти основні механізми формування ССД та кваліфіковано проводити адекватну комплексну терапію із застосуванням етіопатогенетично обґрунтованих лікарських засобів.

### 1.3. Обґрунтування доцільності використання озонотерапії в комплексному лікуванні синдрому стопи діабетика

За даними літературних джерел, ведення хворих на ССД, особливо за наявності гнійно-некротичних ускладнень, є однією із найскладніших, найважливіших та до кінця не вирішених проблем сучасної хірургії [51, 98, 175]. На спільній зустрічі експертів ВООЗ і Міжнародної діабетичної федерації у Saint Vincent (Італія) 10-12 жовтня 1989 р. було прийнято так звану Сент-Вінцентську декларацію щодо лікування та дослідження проблеми діабетичної стопи, де серед інших пріоритетних напрямів було поставлено завдання вдвічі зменшити кількість ампутацій, пов'язаних із гнійно-некротичними процесами на нижніх кінцівках внаслідок ЦД [37, 139, 186].

Відомо, що лікування ССД повинно бути комплексним з обов'язковим врахуванням етіопатогенетичних механізмів, які лежать в основі його розвитку [97, 239], і включати медикаментозний та хірургічний методи [23, 25, 47, 71, 72, 129, 130, 145, 169, 190, 192, 234, 237]. Основним способом лікування гнійно-некротичних ран при ЦД, безумовно, є хірургічний [44, 95, 100, 122, 148, 181, 194], який дозволяє в короткі терміни і з мінімальним травматизмом видалити основну кількість некротичних тканин, розкрити гнійні запливи і створити умови для адекватного дренивання рани [34, 41, 131, 261]. Загал хірургічних методів лікування гнійно-некротичних уражень НК на фоні ЦД надзвичайно широкий: трансплантація кріоконсервованих клітин підшлункової залози, шунтування крові селезінкової вени, органа трансплантація [99,182], спрямовані на лікування та корекцію ЦД загалом, реконструкційні операції при



повній оклюзії судин [146, 147, 175], операції, спрямовані на санацію гнійного вогнища при гнійно-некротичних ураженнях стопи [140].

Через специфіку уражень артерій при ЦД з переважним (80%) ураженням артерій середнього та малого калібру [99, 270], високу вірогідність інфікування протезу та його тромбозу в післяопераційному періоді [147] ставлення ангіохірургів до реконструкційних втручань у цієї категорії хворих залишається стриманим. При розвитку гнійних уражень найширше виконуються сануючі операції, ампутації кінцівок на різних рівнях [99, 140, 184], причому у хворих на ЦД у 20 - 25 разів частіше, ніж у інших хворих.

Основним методом лікування гнійно-некротичного ураження на фоні ССД є первинно-радикальна хірургічна обробка в умовах адекватного знеболення, суворого дотримання правил асептики, антисептики з максимально бережливим ставленням до тканин [38, 39]. Враховуючи наявність анаеробної неклостридіальної флори в рані (в 85%) [99], операційне лікування має супроводжуватись використанням тотальної некректомії, випереджувальних розрізів із висіченням сухожилків, відкритим веденням рани, що дозволяє в кінцевому результаті зменшити кількість ампутацій та летальність. За необхідності ампутацій пальців чи стопи перевага надається метатарзальним способам, що дає можливість сформувати опірну куку [175]. Після операції вирішують метод закриття рани. Найбільш оптимальним методом є аутодермопластика, накладання первинних, первинно-відстрочених чи вторинних швів [99]. Інфекційний фактор є однією з трьох основних патогенетичних умов розвитку гнійно-некротичного процесу на кінцівках у хворих на цукровий діабет. Мікрофлора має полівалентний характер [17] з переважанням аеробів (*Staf. aureus et epidermidis*, *Streptococcus A et B*, *Esherichia coli*, *Pseudomonas aeroginosa*), однак зустрічаються й анаероби, в т.ч. клостридіальна флора [53, 86]. Тому, у подальшому для задовільного перебігу ранового процесу, запобігання феномену “застиглої рани” та профілактики поглиблення деструкційного процесу на стопі необхідно застосовувати комплекс лікувальних заходів як місцевої, так і загальної дії, з метою нормалізації обміну

речовин, нервово-судинної регуляції, покращення стану судинної стінки, реологічних властивостей крові та дренажної функції лімфатичного русла, нормалізації процесів ПОЛ та оптимізації антиоксидантного захисту, купування стану ендогенної інтоксикації, підвищення імунного захисту, усунення патогенної мікрофлори тощо [26, 102, 132, 176].

Нині озонотерапія розглядається як один із найперспективніших напрямів лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань. Застосування медичного озону завдяки наявному його широкому спектру біологічної дії успішно використовується практично в усіх галузях медицини: у невідкладній і гнійній хірургії, загальній та інфекційній терапії, гінекології, урології, дерматології, гепатології, гастроентерології, стоматології, косметології тощо [8, 76, 106, 112, 114, 173, 195, 209].

Озон – газ синюватого кольору з характерним запахом, який за своєю хімічною структурою є триатомною формою кисню ( $O_3$ ). Розчинність озону у воді в п'ятнадцять раз перевищує розчинність кисню і становить 0,394 г/л. Молекула озону нестабільна і мимовільно розпадається відповідно до реакції  $O_3 \rightarrow O_2 + O^*$ . Завдяки високому окислювально-відновлювальному потенціалу і високій швидкості реакцій з органічними молекулами озон характеризується широким спектром біологічних ефектів [21, 106, 107].

Методи лікувальної дії озонотерапії можна розділити на загальні і місцеві. При місцевій озонотерапії використовуються озонокисневі газові суміші, озоновані розчини дистильованої води та фізіологічного розчину, які мають антисептичну дію завдяки присутності озону (антибактеріальну, вірусоцидну, фунгіцидну дію), а також володіють протизапальним і ранозагоювальним ефектами [15, 50, 91, 167, 178, 196, 250]. Так, при проведенні місцевої озонотерапії протягом трьох діб хворим із хірургічною інфекцією спостерігали регрес запалення і значне зниження мікробного обсіменіння рани. При цьому, окрім безпосереднього впливу на збудника, озон підвищує чутливість бактерій до бактерицидної дії комплементу та впливу антибіотиків [7, 238, 269].

В останнє десятиліття на перший план вийшли методи, пов'язані з парентеральним (внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним, внутрішньосуглобовим) і ентеральним введенням терапевтичних доз озону – так зване системне введення. Для системної озонотерапії використовують: велику та малу аутогемотерапію з озоном; переливання озонованої консервованої крові; парентеральні інфузії та внутрішньокісткове введення озонованих фізіологічних розчинів; екстракорпоральну обробку великих об'ємів крові; акупунктурну терапію озонорозчинними сумішами; проточні кишкові інсуфляції озонорозчинними сумішами; інгаляційне застосування озону.

В основному в хірургії застосовуються методи загальної озонотерапії: внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину у кількості 200-400 мл при концентрації 400 – 1600 мкг/л, які поєднують з місцевим застосуванням озону (проточна газация в пластиковому чохлі (4000–6000 мкг/л), промивання порожнин озонованими розчинами через дренажні трубки) [179].

Озон у терапевтичних дозах діє як імуномодельючий, протизапальний, бактерицидний, противірусний, фунгіцидний, цитостатичний, антистресовий й анальгезуючий засіб [18, 70, 107]. При системному використанні озон забезпечує підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів [240], стимуляцію продукування ними біологічно активних речовин (збільшується продукція інтерлейкінів 1 і 2, туморнекротичного фактору (TNF)), підвищення вироблення гама-інтерферону [210, 211]. Це визначає більш ефективну відповідь при бактеріальній і вірусній інфекції [201, 210, 244]. Бактерицидна дія озону зумовлена руйнуванням клітинних мембран мікроорганізмів шляхом озонлізу подвійних зв'язків ліпопротеїнів та озоніндукованою модифікацією внутрішньоклітинного вмісту (окислення цитоплазматичних білків, ферментів, порушення функціонування органел) [257].

Введення озонованих розчинів протягом 3 діб зумовлює покращення показників лейкограми та біохімічних показників, що засвідчує наявний детоксикаційний ефект [93, 110]. Після озонотерапії знижується підвищений вміст імуноглобулінів класу А, М, G, які визначають імуномодулюючі

властивості озону [210]. Відзначено також позитивний вплив озону на показники гемостазу у пацієнтів із ангіопатіями [6].

Під впливом озонотерапії відбувається зменшення утворення простагландинів і корекція тканинної гіпоксії, що пояснює лікувальний вплив цього методу при трофічних виразках кінцівок [112].

При внутрішньовенному використанні озонованого фізіологічного розчину виникає реакція озону з мембранами клітин крові. При цьому озон реагує з подвійними зв'язками ненасичених жирних кислот фосфоліпідів клітинних мембран, що веде до підвищення еластичності мембран, сприяє підвищенню активності мембрано-пов'язаних ферментів. Під впливом цього чинника помічено також активацію дихального ланцюга в мітохондріях, активацію пентозофосфатного шунта і аеробного гліколізу. Це, у свою чергу, веде до зростання активності ферментів дихального ланцюга і окислювального фосфорилування та, в кінцевому результаті, до відновлення адекватного енергоутворення в клітинах [84, 138, 141].

При проведенні озонотерапії відзначено активацію АОС за рахунок, зокрема, підвищення активності таких антиоксидантних ферментів, як супероксиддисмутаза та каталаза, а також зростання вмісту церулоплазміну [202]. Крім того, під впливом озонотерапії підвищується вміст 2,3-ДФГ (дифосфогліцерату) в еритроцитах і полегшується віддача кисню тканинам [85].

Отже, озонотерапія є ефективним методом, який здатний вплинути на різні ланки патогенезу багатьох захворювань, що вказує на значну його актуальність та необхідність проведення подальших досліджень, спрямованих на вивчення ефективності застосування озонотерапії при різних патологіях, у тому числі і в сучасній хірургії. Застосування озону для профілактики і лікування хірургічних хвороб ґрунтується на: бактерицидному і бактеріостатичному ефекті, посиленні процесів мікроциркуляції, очищенні ран і прискоренні процесів епітелізації, посиленні різних ланок імунітету, детоксикації, стимуляції регенераторних процесів, анальгезуючій дії тощо [7, 103, 168]. З огляду на зазначене, є патогенетично обґрунтованим використання

озону при гнійно-некротичних ураженнях нижніх кінцівок на фоні діабетичної мікро- та макроангіопатії, які мають місце у хворих на ЦД.

Можна виділити 4 основні механізми впливу озону на судинну стінку та тканини на фоні судинних ускладнень ЦД: 1) вплив на процеси ПОЛ та АОС; 2) протизапальна дія; 3) гіпокоагуляційний вплив; 4) вплив на транспорт кисню.

Терапія озонкисневою сумішшю з низьким вмістом озону сприяє активізації антиоксидантної системи захисту, знімаючи таким чином токсичність модифікованих оксигенованих ліпопротеїдів і зменшуючи здатність до пошкодження судинної стінки та її проникність, покращує реологічні властивості крові, істотно підвищує ефективність мікроциркуляції, а також покращує постачання тканин киснем [89, 165, 248].

Під впливом озону відбувається зниження агрегаційної здатності тромбоцитів, підвищення фібринолітичної активності і гіпокоагуляції крові, зниження рівня фібриногену [6, 29], а отже, покращення мікроциркуляції.

Відомо, що еритроцити є одним із головних об'єктів взаємодії озону з кров'ю. Озон, взаємодіючи з подвійними зв'язками поліненасичених жирних кислот, перетворює їх з довголанцюжних у коротколанцюжні, в результаті чого мембрана еритроцитів стає більш еластичною. Це забезпечує підвищену рухливість і пластичність еритроцитів і покращує реологічні властивості крові та мікроциркуляцію [6]. Під впливом озону відбувається активація гліколізу, яка веде до підвищення вмісту 2,3-дифосфогліцерату і водневих іонів, у результаті чого послаблюється зв'язок "гемоглобін–еритроцит", а це полегшує вивільнення кисню в довколишні тканини. Озон не тільки покращує доставку кисню при мікро- і макроангіопатіях, але й бере участь у окисно-відновних процесах, що протікають у дихальному ланцюзі мітохондрій, а отже, сприяє кращому використанню артеріального кисню при знятті гіпоксичних станів і відновленні функції клітин [107, 178].

Озон підвищує проникність клітинних мембран для глюкози, що досягається з допомогою пентозофосфатного шунта і аеробного гліколізу, котрі пригнічені при діабеті, і це сприяє зниженню гіперглікемії за рахунок кращого

надходження глюкози в тканини. Обидва ці процеси, у свою чергу, посилюють продукцію глутатіону, що бере участь у синтезі глікогену і жиру із глюкози і в синтезі білків. Відбувається окиснення глюкози до кінцевих продуктів. Внаслідок цього відновлюється основна функція вуглеводів – енергетична. Припиняється енергетичне голодування тканин. Інгібується шлях ендogenous утворення глюкози з глікогену й білка, пригнічується глюконеогенез. Сповільнюється розклад білка і пригнічуються катаболічні процеси.

Окрім цього, під впливом озонотерапії відзначається зниження вмісту в крові загальних ліпідів, в основному за рахунок холестерину [112].

Підсумовуючи викладене, слід зазначити, що зростання захворюваності на ЦД закономірно супроводжується підвищенням частоти діабетичних ускладнень, серед яких особливу роль у хірургічній практиці відіграють гнійно-некротичні ураження нижніх кінцівок. Проведений аналіз наукової літератури свідчить про значну медико-соціальну значущість проблеми розвитку ССД, оскільки, незважаючи на суттєві успіхи, досягнуті у лікуванні та профілактиці гнійно-некротичних уражень стопи у хворих на ЦД, на сьогодні залишаються високими як частота проведення високих ампутацій, так і післяопераційна летальність. Вирішенню цієї актуальної проблеми присвячені численні праці вітчизняних та закордонних авторів, проте в більшості з них аналізуються результати лікування ССД переважно вже на стадіях гангренозних уражень дистальних відділів нижніх кінцівок.

Наведені дані свідчать про необхідність проведення подальших поглиблених досліджень, спрямованих на вивчення патогенетичних механізмів та факторів, які сприяють розвитку та прогресуванню ураження нижніх кінцівок на фоні наявного ЦД. Слід зазначити, що у літературних джерелах мало даних щодо оцінки особливостей клінічного перебігу, змін показників ліпідного обміну, стану ПОЛ та АОЗ, ступеня порушень судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих із наявним ССД.

Невдоволеність результатами лікування ССД свідчить про необхідність розробки та впровадження нових, патогенетично обґрунтованих підходів до

комплексного хірургічного лікування та профілактики розвитку і прогресування ССД. Наведені вище такі патогенетичні механізми дії озонотерапії, як вплив на метаболічний та імунний статус, перекисне окиснення ліпідів і систему антиоксидантного захисту крові, а також реологічні властивості крові та оксигенацію тканин дали можливість зробити припущення про доцільність застосування цього методу у комплексному хірургічному лікуванні і вторинній профілактиці ССД. Усе зазначене вище стало підґрунтям до проведення цього дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Робота ґрунтується на вивченні результатів обстеження та лікування 148 хворих на цукровий діабет (ЦД), ускладнений синдромом стопи діабетика (ССД). Усі хворі знаходилися на лікуванні у хірургічному відділенні № 2 Ужгородської центральної міської клінічної лікарні протягом 2001-2007 років. Серед них чоловіків було 90 (60,8%), жінок – 58 (39,2%). Вік пацієнтів коливався в межах від 40 до 79 років і в середньому становив  $60,20 \pm 0,75$  років. Розподіл обстежених хворих на ССД залежно від віку та статі наведений у таблиці 2.1.

*Таблиця 2.1*

**Розподіл обстежених хворих на ССД в залежності від віку та статі**

Стать	Вік хворих														
	40-49 років			50-59 років			60-69 років			>70 років		Разом			
	Абсол.	к-ть	%	Абсол.	к-ть	%	Абсол.	к-ть	%	Абсол.	к-ть	%	Абсол.	к-ть	%
Чол.	26		17,6	19		12,8	41		27,7	4		2,70	90		60,8
Жін.	3		2,0	18		12,2	12		8,1	25		16,9	58		39,2
Всього	29		19,6	37		25,0	53		35,8	29		19,6	148		100

Як видно з таблиці 2.1, осіб працездатного віку було 66 (44,6%), а переважна кількість хворих – 82 (55,4%) мала понад 60 років.

**Діагноз цукрового діабету встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1999) [142] – при виявленні підвищення вмісту глюкози в капілярній крові натще  $\geq 6,1$  ммоль/л,  $\geq 11,1$  ммоль/л через дві години після навантаження глюкозою і /або 11,1 ммоль/л у разі випадкового визначення впродовж доби, а також на основі даних амбулаторної картки (консультація ендокринолога). Цукровий діабет I типу нами було виявлено у 7 (4,73%) пацієнтів, ЦД II типу – у**



**128 (86,48%) хворих та вперше виявлений ЦД – у 13 осіб (8,78%). Тривалість існування цукрового діабету (на основі даних анамнезу) склала в середньому  $12,22 \pm 0,67$  років.**

Як видно з таблиці 2.2, переважна кількість пацієнтів – 58 (39,19%) страждали на цю недугу від 1 до 10 років. Від 11 до 20 років на ЦД хворіли 32 (21,62%); 45 пацієнтів (30,41%) хворіли на цукровий діабет більше 20 років. У 8,78% випадків ЦД був діагностований вперше. При зборі анамнезу встановлено, що такі суб'єктивні ознаки захворювання, як відчуття спраги, надмірне вживання рідини, поліурія, турбували хворих і раніше, проте ураження стопи стало першою причиною для звернення за медичною допомогою.

### **Таблиця 2.2**

Розподіл хворих на синдром стопи діабетика

#### **за тривалістю захворювання на цукровий діабет**

Тривалість захворювання на ЦД	Абсол. к-ть	%
Вперше виявлений	13	8,78
1-10 років	58	39,19
11-20 років	32	21,62
> 20 років	45	30,41

Для клінічної характеристики хворих застосовано класифікацію ЦД наукової групи ВООЗ по цукровому діабеті(1985). При цьому середній ступінь важкості цукрового діабету спостерігався у 128 (86,49%) хворих. У 20 (13,51%) хворих було діагностовано цукровий діабет важкого ступеня. Таким чином, переважна кількість хворих мали середній ступінь важкості цукрового діабету.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну оцінювався на основі вираження клінічних ознак ЦД, визначення показників глікемії, добової глюкозурії. Із загальної кількості хворих компенсований ЦД спостерігався у 3 хворих (2,03%), субкомпенсований – у 68 пацієнтів (45,94)% і декомпенсований – у 77 хворих (52,03)%.

Переважає кількість хворих (75,7%) мали супутню патологію, зокрема з боку серцево-судинної системи, нирок, печінки, а також ожиріння. При цьому, ті хворі, в яких супутня патологія щодо важкості переважала над клінічними проявами ССД, в дослідження не включались. Слід зазначити, що хворі з оклюзіями магістральних судин нижніх кінцівок (НК) на фоні вираженого облітеруючого атеросклерозу, яким після консультації судинного хірурга необхідно було проводити реконструкційні операції, також в обстеження не включались.

При розподілі хворих за клініко-патогенетичними формами ураження НК користувалися класифікацією ССД, яка була прийнята на I Міжнародному симпозиумі з діабетичної стопи (Нідерланди, 1991) [99]. Згідно з цією класифікацією хворих з нейропатично-інфікованою формою було 44 (29,73%), ішемічно-гангренозною – 36 (24,32%), змішаною – 68 (45,95%) (рис. 2.1).

Ступінь, форму і глибину уражень стопи гнійно-некротичним процесом визначали за класифікацією Meggit-Wagner (1978) [99], яка передбачає шестиступеневу градацію патологічного процесу.

Згідно з цією класифікацією, 0 ступінь становлять хворі підвищеного ризику (стопа без відкритих уражень, але є потенційні порушення біомеханіки або трофіки за рахунок нейропатії чи ангіопатії).

До I ступеня відноситься поверхнева виразка (рана), локалізована тільки у шкірі без клінічних ознак інфікування та ураження глибоколежачих тканин. I А – чиста виразка; I Б – інфікована виразка.

II ступінь – глибока виразка стопи з втягненням у процес підшкірної клітковини, зв'язок та сухожилків, м'язів, без ураження кісток та утворення абсцесів і флегмон. II А – чиста виразка; II Б – інфікована виразка.



Рис. 2.1. Розподіл хворих на ускладнені форми синдрому діабетичної стопи за клініко-патогенетичними формами.

III ступінь – глибоке ураження м'яких тканин із втягненням кісток і розвитком гнійної остеоартропатії або формуванням абсцесу чи флегмони. III А – гострий процес; III Б – хронічна глибока інфекція.

IV ступінь – обмежена гангрена (пальця, п'ятки, частини стопи). IV А – суха гангрена; IV Б – волога гангрена.

V ступінь – поширена гангрена всієї стопи з можливим переходом процесу на гомілку.

0 ступінь ураження був відзначений нами у 36 осіб, I ступінь ураження спостерігався у 36 хворих, II ступінь ураження – 11 осіб. У 10 хворих було відмічено ураження III ступеня, у 51 хворих спостерігалось ураження IV ступеня і в 4 хворих – V ступеня.

**Використання цієї класифікації лежить в основі терапії ССД та дає можливість створити оптимальні лікувальні програми зазначеної патології.**

Враховуючи той факт, що розвиток гнійно-некротичних уражень м'яких тканин на тлі ЦД викликає значні порушення в обмінних процесах, призводячи до декомпенсації основного захворювання та розвитку феномена взаємного обтяження, на нашу думку, було цікавим вивчити характер змін ПОЛ, АОЗ, ліпідного обміну та реологічних показників як основних патогенетичних

механізмів формування ССД залежно від характеру поширеності ураження тканин. Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження усіх пацієнтів на ССД залежно від глибини деструкційного ураження стопи згідно з класифікацією Meggit-Wagner ми поділили на такі три клінічні групи (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл хворих на ЦД за клінічними групами

Клінічна група			Ступінь ураження стопи за класифікацією Meggit-Wagner
№	Абсол. к-ть	%	
I	36	24,32	0
II	47	31,76	1 і 2
III	65	43,92	3, 4 і 5

До I групи віднесли 36 хворих з 0 ступенем ССД; II групу склали 47 хворих з I і II ст. ССД, III групу – 65 пацієнтів з III, IV і V ст. ССД. (рис. 2.2-2.5). Такий розподіл був обумовлений необхідністю створення репрезентативних груп хворих з метою вивчення окремих ланок патогенезу та особливостей перебігу ССД залежно від глибини ураження.

Первинно, внаслідок проблем зі ступнею, за медичною допомогою звернулось 133 (89,9%) хворих, повторно – 15 (10,1%) пацієнтів, які мали в минулому різного роду операційні втручання і госпіталізовані у зв'язку з прогресуванням гнійно-некротичного процесу на стопі через певний час після операції або ж при появі його на іншій стопі.

Тільки 75,0% хворих зуміли пояснити ймовірну причину розвитку деструкційного процесу на стопі (рис 2.6.). Аналіз безпосередніх причин розвитку некротично-запального ураження стопи свідчить про недостатню інформованість хворих на ЦД щодо можливості його розвитку та незнання ними методів і правил догляду за стопами, що спонукає до навчання хворих



Рис 2.2. I клінічна група (0 ст. за Meggit-Wagner)



Рис 2.3. II клінічна група (нейропатична виразка медіальної поверхні I пальця стопи, II ст. за Meggit-Wagner)



Рис 2.4. III клінічна група (гангрена V пальця, флегмона стопи, IV ст. за Meggit-Wagner)



Рис 2.5. III клінічна група (гангрена I пальця, з поширенням гнійно-некротичного процесу на передню поверхню гомілки, IV ст. за Meggit-Wagner)

самоконтролю, забезпечення постійного метаболічного контролю, виявлення та усунення факторів ризику з метою раннього виявлення гнійно-некротичних ускладнень, їх профілактику та лікування.

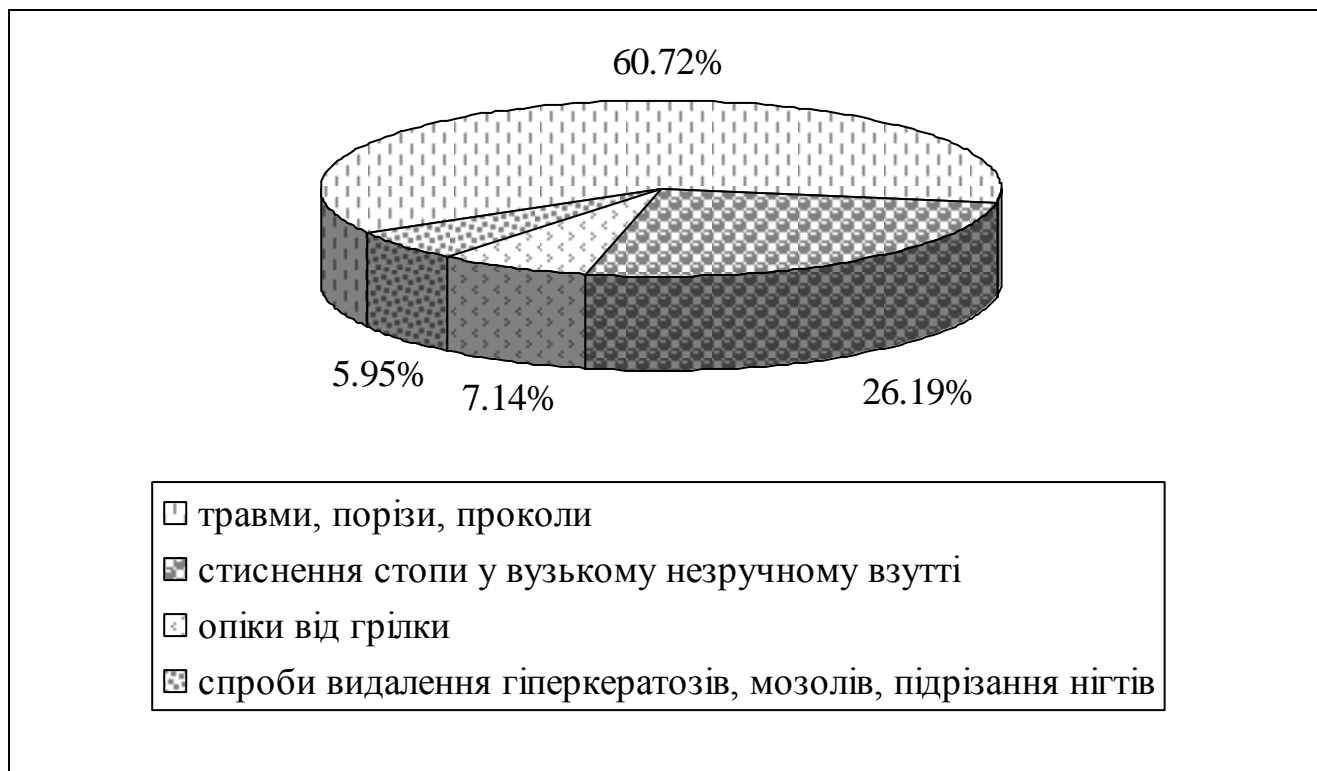


Рис. 2.6. Безпосередні причини розвитку гнійно-некротичних уражень стопи у хворих на ЦД

Рентгенографія стопи, що виконувалася всім хворим, дала можливість виявити ураження кісток від явищ остеопорозу – у 93,24% хворих до деструкційних змін суглобових поверхонь – у 73,65% та кісток – у 29,05% (рис. 2.7-2.9). Водночас, репаративні процеси кістково-суглобового апарату стопи діагностовано у 42,57% хворих. В обстежених нами хворих рентгенографія стоп дала можливість виявити також симптоми склерозу Монкеберга, що проявляється у вигляді лінійної тіні стінки артерій (69,59% хворих), симптомом кільця (37,16% пацієнтів) та кальцинозом стінки артерій (5,41%).

В якості контрольної групи обстежено також 22 практично здорових осіб, у яких було відсутнє спадкове обтяження щодо ЦД. Середній вік осіб цієї групи склав  $58,55 \pm 2,11$  років ( $p > 0,05$  у порівнянні з хворими на ССД).



Рис. 2.7. Рентгенівський знімок стопи (характерні ознаки: симптом кільця та лінійної тіні стінки a.plantaris profundus, остеопороз та часткові деструкції суглобових поверхонь)



Рис. 2.8. Тотальна деструкція I плеснової кістки



Рис. 2.9. Гнійна діабетична остеоартропатія (тотальна деструкція метатарзальних кісток з патологічним переломом на рівні метатарзального з'єднання)

## 2.2. Характер проведеної терапії

Лікування хворих проводили комплексно із застосуванням за показаннями консервативних та операційних методів. З метою вивчення та оцінки клінічної ефективності застосування у комплексному лікуванні озону хворі виділених нами груп були також розподілені на дві клінічні підгрупи (основна підгрупа А і підгрупа зіставлення Б), репрезентативні за статтю, віком, тривалістю захворювання ЦД, ступенем його компенсації, формою ССД, ступенем гнійно-некротичного ураження стоп і характером супутньої патології.

До підгрупи Б увійшли 73 пацієнти, щодо яких запроваджувався загальноприйнятій комплекс лікування (загальноприйнята терапія), що включав корекцію гіперглікемії, периферійні спазмолітики (папаверин, платифілін), антикоагулянти та антиагрегантну терапію (еноксіпарин, аспірин, плавікс), інфузію препаратів реологічної дії (реополіглюкін, пентоксифілін), вітамінотерапію (вітаміни групи В, нікотинова кислота та її препарати), ліпоєву кислоту. За необхідності хворі отримували антибактерійну терапію з урахуванням чутливості до неї збудника (переважно комбінації протимікробних засобів). Крім цього, до хворих II групи застосовували також місцеве лікування: некретомії та щоденні перев'язки з антисептиками, а хворим III групи виконувались некретомії, ампутація пальців, трансметатарзальна резекція, хірургічна обробка флегмон стопи, ампутація гомілки, ампутація стегна. Усім хворим проводили корекцію глікемії за допомогою дробної схеми інсулінотерапії.

До підгрупи А увійшло 75 хворих на ССД, які поряд із наведеною вище традиційною терапією отримували курс системної та регіонарної озонотерапії [123] протягом 12-14 днів по одному сеансу на добу. Довенно вводили 200 мл озонованого фізіологічного розчину, озонованого при концентрації озону в озонкисневій суміші 1000 - 1300 мкг/л з використанням апарата для озонотерапії "Озон УМ-80" (рис. 2.10-2.12). Для регіонарної озонотерапії методом аплікації на ранову поверхню використовували озон,





Рис. 2.10. Апарат озонотерапії універсальний медичний „Озон УМ-80”



Рис. 2.11. Свідоцтво про державну реєстрацію апарату озонотерапії універсального медичного „ Озон УМ-80”



Рис. 2.12. Газація озонотерапевтичною сумішшю в герметичних озоностійких чохлах

розчинений в 0,9% розчині NaCl концентрацією 4000 мкг/л, та аерацію ураженої кінцівки озонкисневою газовою сумішшю в спеціальному пластиковому ізоляторі (концентрація озону 4000 мкг/л) [179]. Аналіз основних клінічних показників проводився при госпіталізації хворих та в кінці проведеного курсу лікування.

На момент надходження хворих до стаціонару в залежності від виду та поширеності патологічного процесу вирішувалось питання необхідності виконання хірургічних втручань. Термін та вид операції вирішували індивідуально, враховуючи поширення деструкційного процесу, оскільки воно є визначальним у виборі обсягу і характеру операційного втручання. При виконанні операцій враховувалось, що вони повинні бути спрямовані на ліквідацію та запобігання розповсюдженню гнійно-некротичного ураження і водночас максимально зберегти опірну функцію стопи.

### 2.3. Методи дослідження хворих

Усім хворим на ССД, окрім загально-клінічного обстеження (скарги хворого, анамнез захворювання, анамнез життя, вивчення даних об'єктивного статусу, фізикальне та інструментальне дослідження), також проводили комплексне лабораторне дослідження, що передбачало загально-клінічний аналіз крові та сечі, визначення рівня глюкози в капілярній крові, показників ліпідного обміну, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи, судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу, а також бактеріологічні та цитологічні методи дослідження.

2.3.1. Рентгенографію стопи та гомілковостопного суглоба виконували із застосуванням апарата РУМ 20 м. Параметри під час дослідження стопи в прямій та бічній проекціях: напруга на трубці 44 кВ, сила струму 60 мА, експозиція 0,16-0,2 с; гомілковостопного суглобу в прямій та бічній проекції: напруга на трубці 48 кВ, сила струму 60 мА, експозиція 0,25 с.

2.3.2 Оцінку показників периферійної гемодинаміки проводили шляхом реєстрації реограм багатоканальним реографом 4-РГ-1, РГ4-01 [135]. За показаннями хворим виконувалась ангіографія судин нижніх кінцівок (з цією метою використовувався ангіограф “Philips Integris C2000”).

2.3.3. Визначення збудника та цитологічне дослідження проводили відповідно до Наказу МОЗ СРСР та МОЗ УРСР, № 535 від 22 квітня 1985 року “Про уніфікацію мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження, які застосовуються в клініко – діагностичних лабораторіях лікувально-профілактичних закладів”. Бактеріологічний контроль перебігу ранового процесу здійснювали шляхом визначення виду збудника, а також проводили вивчення у динаміці кількості мікроорганізмів із розрахунку на 1 г ранового вмісту [116].

Цитологічне дослідження ексудату ран проводили методом мазків-відбитків за оригінальною методикою М.П. Покровської та М.С. Макарова [134].

2.3.4. Дослідження вуглеводного обміну. Визначення вмісту глюкози в капілярній крові проводили уніфікованим глюкозооксидантним методом.

2.3.5 Дослідження ліпідного обміну. Для оцінки стану ліпідного обміну визначали вміст загального холестерину (ЗХС, ммоль/л), тригліцеридів (ТГ, ммоль/л), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ, ммоль/л), холестерину ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності (ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, ммоль/л) в сироватці крові хворих. Кров для визначення вмісту ліпідів брали у хворих із ліктьової вени вранці натщесерце, після 12-14-годинного голодування, до прийому лікарських препаратів.

Рівень загального холестерину визначали хімічним методом за реакцією Лібермана-Бурхарда, із застосуванням реактиву Ілька. Принцип методу полягає в тому, що холестерин, який наявний у сироватці крові, та його ефіри дають кольорове забарвлення при обробці сумішшю оцтового ангідриду, сірчаної та оцтової кислот (реактив Ілька), концентрація забарвленого кінцевого продукту вимірюється спектрофотометрично. До 0,2 мл сироватки додавали 2,1 мл реактиву Ілька, який складається із суміші оцтового ангідриду, сірчаної та оцтової кислот, поєднаних у пропорції 1:5:1 відповідно. Після інкубації в термостаті протягом 20 хвилин при температурі 37<sup>0</sup> С вимірювали екстинцію (Е) при довжині хвилі спектрофотометра 590-690 нм (червоний світлофільтр) і

при товщині кювети 0,5 см. Концентрацію ЗХС розраховували далі за формулою [43] :

$$\text{ЗХС} = E_{\text{визн}}/E_{\text{ст}} \times 5,2 \text{ ммоль/л,}$$

де  $E_{\text{визн}}$  – екстинція сироватки крові хворого;

$E_{\text{ст}}$  – екстинція стандартного розчину холестерину;

5,2 ммоль/л – концентрація стандартного розчину холестерину.

Рівень тригліцеридів визначали ферментативним методом із використанням набору “La Chema” (Чехія). Відповідно до принципу методу тригліцериди обмилюються розчином їдкого калію з утворенням гліцерину, при окисленні якого утворюється формальдегід. У ході подальшого визначення реактив, який містить ацетилацетон, взаємодіє з формальдегідом з утворенням забарвленого продукту, оптичну щільність якого визначають фотометрично при довжині хвилі 410 нм та товщині кювети 1 см за оптичною щільністю проби та еталону. Вміст ТГ в ммоль/л розраховують за формулою:

$$\text{ТГ} = A/B \times 3,39,$$

де  $A$  – оптична щільність проби,

$B$  – оптична щільність еталону,

3,39 – коефіцієнт еталонного розчину, який містить триолеїн.

Визначення вмісту ХЛПВЩ проводили за допомогою комбінованих діагностичних наборів фірми “Human” (Германія). Принцип методу полягає в осадженні ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності при додаванні фосфорвольфрамової кислоти та хлориду магнію з наступним визначенням холестерину в надосадовій рідині, що містить ліпопротеїди високої щільності.

Рівень ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ вираховували за формулою W.Friedwald та співавторів [227], згідно з якою концентрація ХС ЛПНЩ, виражена в ммоль/л, дорівнює:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2),$$

де  $\text{ТГ}/2,2$  – рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності.

2.3.6. Дослідження інтенсивності перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту. Стан перекисного окиснення ліпідів оцінювали за рівнем вторинних продуктів ПОЛ – малонового диальдегіду (МДА), який визначали за зміною інтенсивності забарвлення з тіобарбітуровою кислотою на спектрофотометрі. Принцип методу дослідження вмісту МДА в сироватці крові полягає в тому, що при

високій температурі у кислому середовищі він реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК) і утворює забарвлений триметильовий комплекс [14].

Тест із тіобарбітуровою кислотою проводили за такою схемою: до 0,2 мл сироватки крові (у контролі 0,2 мл  $H_2O$ ) додають 2 мл 1%  $H_3PO_4$  та 0,6 мл 1% ТБК і витримують упродовж 45 хв на водяній бані при  $100^0$  С, охолоджують. Оптичну щільність забарвленого розчину визначали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 532 нм та 580 нм порівняно з контрольною пробою. Показники МДА визначали в нмоль/мл. Рівень МДА у практично здорових людей при цьому становив  $3,25 \pm 0,19$  нмоль/мл сироватки.

Для оцінки стану антиоксидантного захисту ми визначали активність каталази (К) та вміст церулоплазміну (ЦП) в сироватці крові.

**Активність каталази сироватки крові досліджували за методом**

**М.А. Королюк та співавторів [109]. Принцип методу ґрунтується на здатності перекису водню утворювати із солями молібдену стійкий зафарбований комплекс. Інтенсивність зафарбовування визначали на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм. Активність каталази у здорових людей становила  $22,90 \pm 0,76$  мкат/л.**

Для дослідження активності ЦП у сироватці крові ми використали метод С.В. Бестужева, В.Г.Колба в модифікації Ревіна [83]. Принцип методу ґрунтується на окисленні р-фенілендіаміну за участю церулоплазміну. За оптичною щільністю утворених продуктів визначають концентрацію церулоплазміну. Вміст церулоплазміну у здорових людей становив  $1,963 \pm 0,09$  ммоль/л.

2.3.7. Для визначення вмісту мікроелементів у крові хворих на ССД проводився пробовідбір венозної крові ( $5-10$  см<sup>3</sup>) безпосередньо в клінічних умовах. Кров мінералізували сумішшю нітратної і сульфатної кислот (х.ч.), мінералізуват розчиняли в невеликій кількості нітратної кислоти і доводили об'єм розчину до  $25$  см<sup>3</sup> бідистильованою водою.

Визначення вмісту металів у розчині мінералізату проводили методом електротермічної атомно-абсорбційної спектрометрії. Вимірювання аналітичного сигналу проводили на атомно-абсорбційному комплексі КАС-120.1 з комп'ютерною реєстрацією та корекцією фону на основі ефекту

Зеєманівського розщеплення. У якості джерела світла використовували лампи порожнистого катоду, в якості захисного газу - аргон з вмістом кисню менше  $7 \times 10^{-4}\%$ . Вимірювання проводили з використанням графітових кювет в присутності модифікатора матриці на основі натрієвої солі бензоїлгідрозону піровиноградної кислоти, яка показала свою ефективність [27].

Визначення Цинку проводили за таких умов: довжина хвилі 213,9 нм; ширина щілини 0,7 нм; об'єм аналізованої проби 10 мкл. Атомізацію проводили при температурі 2400° С в режимі "газ-стоп". Визначення Плюмбуму проводили за таких умов: довжина хвилі 283,3 нм; ширина щілини 0,4 нм; об'єм аналізованої проби 10 мкл. Атомізацію проводили при температурі 2400° С у режимі "газ-стоп". Перед стадією атомізації включали стадію піролізу при 500° С для усунення матричних перешкод.

Стандартні робочі розчини Цинку та Плюмбуму концентрацією 0,001-0,100 мг/дм<sup>3</sup> готували відповідним розведенням вихідних (1,0-2,0 мг/дм<sup>3</sup>) безпосередньо перед дослідженням. Стандартні розчини використовували для калібрування приладу.

Вихідні стандартні розчини металів готували з державних стандартних зразків за методикою [80].

2.3.8. Дослідження стану коагуляційного і тромбоцитарно-судинного гемостазу. Для визначення стану коагуляційного і тромбоцитарно-судинного гемостазу кров забирали з вен ліктьового згину силіконовим шприцем, стабілізували цитратом натрію (9:1). Для отримання безтромбоцитарної плазми кров центрифугували при 2000 об/хв протягом 15 хвилин і відокремлювали плазму від формених елементів. Для отримання плазми, багатой на тромбоцити, кров центрифугували при 1000 об/хв протягом 15 хвилин. Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за ступенем спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів з використанням фотометричного методу за G.V.Vorn [212] Використовувався аналізатор агрегації тромбоцитів AP 2110 "Солар" (Білорусь). Загальний коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий

індекс, активований частковий тромбопластиновий час), рівень фібриногену в плазмі крові, визначали за загальноприйнятими методиками згідно з наказом МОЗ України від 15.11.02 № 417 "Про затвердження методик виконання вимірювань медико-біологічних показників".

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою прикладних статистичних програм Statistica for Windows v. 5.0 з обрахунком таких показників: середньої арифметичної величини –  $M$ ; стандартного відхилення від середньої арифметичної величини –  $m$ ; критерію Ст'юдента для залежних і незалежних варіант –  $t$ ; коефіцієнта достовірності –  $p$ . Статистично достовірною вважалася відмінність при  $p < 0,05$ ; тенденцію до зміни показників визначали при  $0,05 < p < 0,1$ .

РОЗДІЛ 3  
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ СТОПИ ДІАБЕТИКА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД  
ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ФОРМ  
ТА ПОШИРЕННЯ ДЕСТРУКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ НА СТОПІ

3.1. Клінічні варіанти перебігу синдрому стопи діабетика в залежності від патогенетичної форми ураження

Аналіз клінічної картини ССД дозволив відзначити деякі особливості його перебігу та виділити провідні клінічні симптоми захворювання в залежності від патогенетичної форми ураження та глибини патологічного процесу.

Для нейропатично-інфікованої форми (НІФ) характерна симптоматика дистальної соматичної полінейропатії, яка найбільш часто вражає сенсорні або рухові нервові стовбури нижніх кінцівок та розвиток автономної (вегетативної) нейропатії. Як видно з табл. 3.1, характерними клінічними ознаками периферійної нейропатії були: болі в стопах та пекучий біль підшов (79,55% та 63,64% відповідно), парестезії у стопах і гомілкях (63,64%), відчуття мерзлякуватості (31,82%) та затерпання стоп (47,70%).

Наведені симптоми становлять іритативно-больовий синдром, який з різним ступенем вираженості спостерігався у 86,36% хворих з нейропатично-інфікованою формою ССД. Розвиток та прогресування периферійної нейропатії супроводжувався зниженням поверхневої та глибокої чутливості, зокрема зниження больової чутливості відмічено нами у 56,82%, тактильної у 40,91%, температурної у 43,18% пацієнтів. Особливу увагу слід приділяти температурній та больовій чутливості, порушення яких веде до підвищеної ймовірності безболісних термічних та механічних травм з утворенням вхідних воріт для інфекції (у 38,64% хворих). Однією з особливостей клінічного перебігу НІФ була поява характерних болів у м'язах та кістково-суглобових структурах НК, які виникали при розвитку декомпенсації ЦД з високим рівнем



глікемії. Цей симптом був відзначений у 16 хворих і затрудняв діагностику ступеня розповсюдженості патологічного процесу, симулюючи поширення гнійно-запального процесу з стопи на гомілку, що може призвести до хибної хірургічної тактики та вибору неадекватного обсягу хірургічного втручання. Диференціювати ці зміни дозволяє зникнення описаного вище больового синдрому після проведення адекватної інсулінотерапії та нормалізації рівня глікемії.

Таблиця 3.1

**Найхарактерніші клінічні показники у обстежених хворих залежно від патогенетичної форми ССД**

<i>Клінічний показник</i>	<i>Групи хворих на ССД</i>					
	НІФ (n= 44)		ІГФ (n= 36)		ЗФ (n= 68)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Біль у стопі	35	79,55	27	75,0	47	69,12
Пекучий біль у ділянці підошви	28	63,64	11	30,56	8	11,76
Постійна мерзлякуватість стоп	14	31,82	19	52,78	15	22,06
Парестезії	28	63,64	11	30,56	13	19,12
Затерпання стоп	21	47,70	11	30,56	8	11,76
Зниження чутливості стоп	34	77,27	9	25,0	13	19,12
Переміжна кульгавість	----	----	8	22,22	13	19,12
Нічні судоми в литкових м'язах	12	27,27	6	16,67	8	11,76
Загальна слабкість	34	77,27	31	86,11	66	97,06

Одним із ускладнень діабетичної периферійної полінейропатії, яке значно впливає на перебіг гнійно-некротичних процесів на НК, є розвиток нейропатичного набряку, що констатувався у 26 хворих. Його патогенез до кінця не вивчений, однак його можна пов'язати з дисфункцією вегетативної іннервації судинного русла. Підвищення гідростатичного тиску в капілярах та

підсилення фільтрації білкових фракцій крові в міжклітинний простір у таких випадках ускладнює трофічні зміни в м'яких тканинах, створюючи умови для розвитку та пролонгації гнійно-запальних уражень.

Для ішемічно-гангренозної форми (ІГФ) ураження характерною є хронічна ішемія тканин нижніх кінцівок, обумовлена розвитком макро- та мікроангіопатії, оскільки для цукрового діабету притаманні характерні метаболічні порушення, які призводять до ураження артеріального русла НК. Діабетична макроангіопатія є моделлю розвитку облітеруючого атеросклерозу зі своїми характерними для даної когорти хворих особливостями. До них належать переважно “дистальний тип” ураження, “поздовжня” облітерація магістральних судин, мультисегментарний характер оклюзії, відсутність розвитку колатералей як наслідок мікроангіопатії, що призводить до деструкційних змін у м'яких тканинах уже на ранніх стадіях процесу у вигляді трофічних виразок чи локальних некротичних ран.

У клінічному перебігу діабетичних ангіопатій слід розділяти переважання макро- чи мікроангіопатії, оскільки від цього значною мірою залежить характер порушень периферійної гемодинаміки та характер гнійно-некротичних уражень. У вирішенні хірургічної тактики у хворих з ІГФ ССД передусім слід оцінити характер ураження судинного русла та ступінь порушення периферійної гемодинаміки з метою вирішення питання реконструкційних операційних втручань на судинному руслі.

Патогенетичне ствердження ураження судинного русла у хворих з ІГФ ураження отримано і при виконанні селективних ангіографій судин НК. Цей метод застосовувався з метою визначення рівня оклюзій артеріального русла і вирішення можливості проведення реконструкційних операційних втручань. За показаннями виконано 96 ангіографій, з яких лише у 13 хворих діагностовано сегментарну оклюзію стегнової артерії, що давало можливість провести пізніше реконструкційну судинну операцію, і тому такі хворі були переведені у відділення судинної хірургії і до групи обстежених не включалися. У більшості пацієнтів діагностовано поширений периферійний мультисегментарний тип

ураження артеріального русла з втягненням у процес артерій середнього та малого калібру, що унеможливило проведення реконструкційного операційного втручання. У ході аналізу ангіографічного дослідження було виявлено ураження підколінної артерії (стеноз, оклюзія) з відсутністю контрастування дистального судинного русла (рис.3.1, 3.2) або збереження прохідності підколінної артерії з оклюзією артерій гомілки в нижній третині (рис. 3.3-3.5) у 67,27% хворих.

З переважанням розвитку макроангіопатії клінічна картина складалася із симптомів артеріальної недостатності нижніх кінцівок. Найбільш часто це були: біль у стопі та гомілці (75,0%), переміжна кульгавість (22,22%), нічні судоми в литкових м'язах (16,67%).

Як правило, ураження магістральних артеріальних судин викликало розвиток критичної ішемії НК, що в результаті призводило до розвитку поширених гангренозних уражень дистального відділу стопи. При цьому, із гангреною пальців ми спостерігали 18 хворих (27,7% випадків): гангрена одного пальця відмічалась у 11 хворих, двох та більше пальців – у 8 хворих. З гангренозно-некротичними ураженнями власне стопи було 7 пацієнтів (10,8%). Поширене гангренозне ураження стопи з переходом на гомілку спостерігалось у 3 хворих (4,6%). При цьому, домінували гангренозні ураження стопи за вологим типом. Мікроангіопатія переважно викликає розвиток “синдрому синього пальця” або ішемічні трофічні виразки.

Клінічна картина змішаної форми (ЗФ) ураження залежала від превалювання ознак згаданих вище патогенетичних механізмів (див. табл. 3.1).

Безперечним є той факт, що результати лікування гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок у хворих на ССД значною мірою залежать від кровопостачання та оксигенації їхніх м'яких тканин. Це обумовлює необхідність вивчення характеру змін означених показників, оскільки вони дозволяють прогнозувати характер перебігу патологічного процесу та хірургічного лікування.



а)



б)

**Рис 3.1. Артеріограма хворого К.**

а) оклюзія підколінної артерії;  
 б) оклюзія тібіоперонеального стовбура та ПВГА в нижній третині;  
 в) задовільна колатеральна сітка на стопі.

**Рис 3.2. Артеріограма хворої Н.**

а) оклюзія підколінної артерії та її трифуркації;  
 б) розвинений колатеральний кровоплин в верхній третині та різко збіднений в нижній третині.

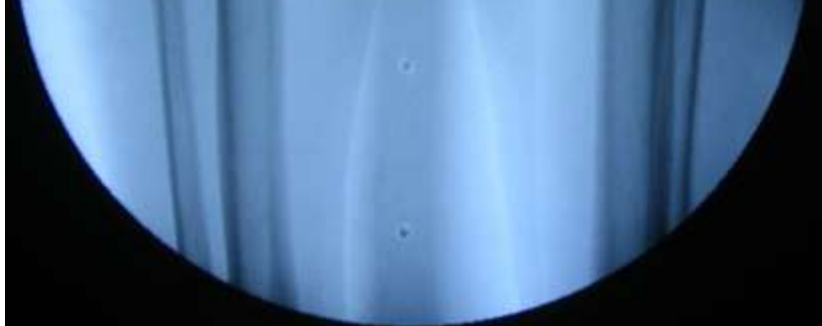
a)



a)



б)



в)



б)

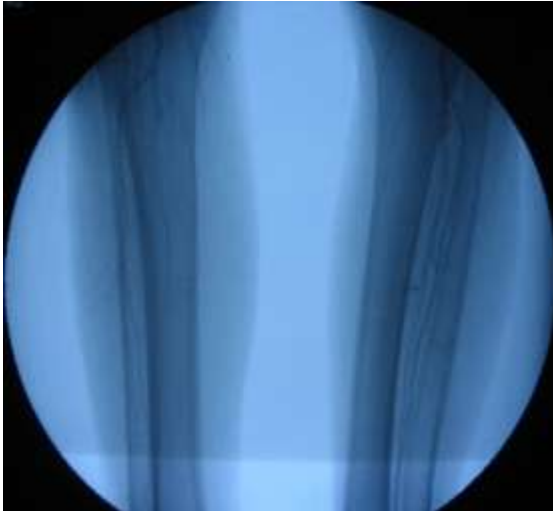
***Рис 3.3. Артеріограма хворого М.***

- а) збережена прохідність підколінної артерії та її трифуркації;
- б) оклюзія артерій гомілки в нижній третині.

а)



б)



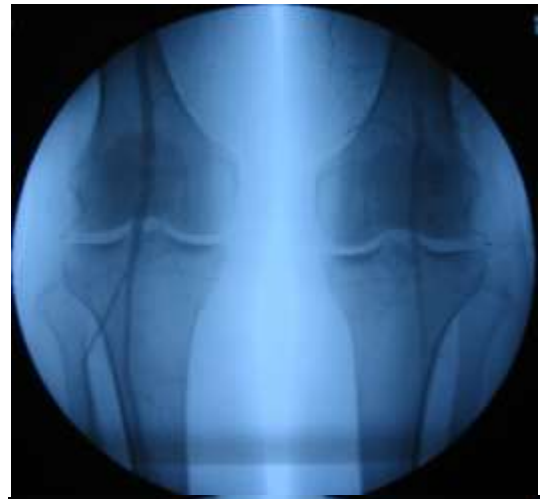
в)



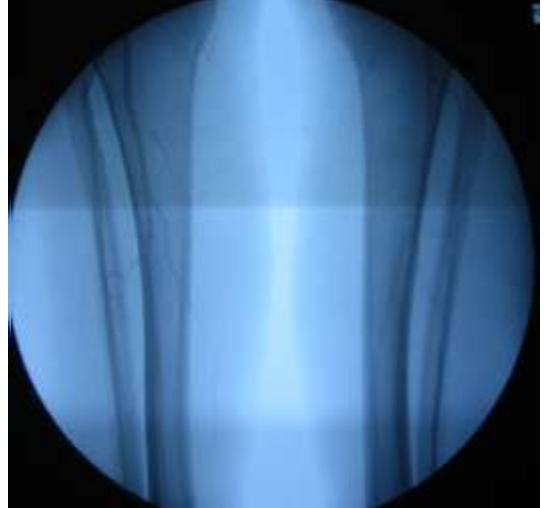
**Рис 3.4. Артеріограма хворого Д.**

а) прохідні підколінні артерії, оклюзія ЗВГА;  
б) оклюзія лівої ПВГА в нижній третині;  
в) збережена прохідність  
малогомілкових артерій та правої ПВА.

а)



б)



в)  
а) \



**Рис 3.5. Артеріограма хворої Г.**

а) прохідні підколінні артерії;  
б) оклюзія артерій гомілки в  
нижній третині;

**в) відсутність контрастування  
артерій стоп.**

Проведено вивчення характеру змін периферійної гемодинаміки у 39 хворих на ССД. Серед обстежених пацієнтів хворих на ІГФ ССД було 15, НІФ - 12 і ЗФ – 12. Контрольну групу становили 14 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю.

З метою аналізу характеристик величини магістрального та регіонарного кровообігу було вивчено найбільш інформативні показники реовазограм, до яких відносяться: реографічний коефіцієнт (РК), реографічний індекс (РІ), дикротичний індекс (ДІ), об'ємний кровоплин (ОК), пульсовий кровоплин (ПК), швидкість притоку (Шв. прит.) та швидкість відтоку (Шв. відток.).

Аналіз показників реовазограми дав можливість встановити зміни периферичної гемодинаміки нижніх кінцівок у хворих на ССД, які залежали від патогенетичної форми ураження. Як видно з табл. 3.2, найбільш суттєві порушення периферичного кровообігу спостерігаються у хворих з ІГФ, що патогенетично зумовлено ураженням як макро-, так і мікроциркуляторного русла нижніх кінцівок. Окрім того, ці зміни периферичної гемодинаміки корелювали зі ступенем розвитку діабетичних ангіопатій.

Так, реографічний коефіцієнт (РК), який характеризує тонус артеріальних судин, достовірно підвищувався як на стопі, так і на гомілці і зростав пропорційно прогресуванню ангіопатій. Аналіз здобутих даних показав, що на стопі при 1-й (доклінічній) стадії ангіопатії реографічний коефіцієнт склав  $14,86 \pm 0,19\%$ , при 2-й (функціональній) –  $15,54 \pm 0,43\%$ , при 3-й (органічній) –  $16,30 \pm 0,44\%$ . Аналогічне зростання РК відмічається і на гомілці  $13,23 \pm 0,45\%$ ,  $13,85 \pm 0,24\%$  і  $14,60 \pm 0,42\%$  відповідно.

У цієї групи хворих реографічний індекс (РІ), який відображає інтенсивність кровоплину в досліджуваній ділянці, був достовірно знижений в усіх хворих та корелював з клінічною стадією ангіопатії. На стопі РІ становив  $0,87 \pm 0,05$  ум.од.,  $0,74 \pm 0,06$  ум.од. та  $0,61 \pm 0,03$  ум. од. ( $p < 0,001$ ) відповідно для 1-ї, 2-ї та 3-ї стадії ангіопатій. Аналогічні зміни РІ виявлено і на гомілках.





Відзначено достовірне збільшення дикротичного індексу (ДІ) в кореляції з важкістю ангіопатії. На стопі ДІ був значно підвищений порівняно з нормою при всіх стадіях ангіопатії і становив: для 1-ї стадії  $0,53 \pm 0,05$  ум.од. ( $p < 0,001$ ), для 2-ї стадії –  $0,66 \pm 0,09$  ум.од. ( $p < 0,001$ ) і для 3-ї стадії –  $0,81 \pm 0,10$  ум.од. ( $p < 0,001$ ). Аналогічне зростання ДІ відзначалося і для гомілки ( $p < 0,001$ ).

Характерним для ІГФ ураження було і зниження показників об'ємного кровоплину (ОК) на  $100 \text{ см}^3$  тканини. Так, на доклінічній стадії ангіопатії ОК на стопі знижувався на 21,5%, на функціональній – на 32,4%, на органічній – на 39,6% ( $p < 0,001$ ). На гомілці ці показники становили відповідно 16,3%, 22,7% та 28,6% ( $p < 0,001$ ).

При аналізі показників пульсового кровоплину, який характеризує інтенсивність кровопостачання досліджуваної ділянки, було встановлено його зниження вже на перших стадіях розвитку ангіопатії. Так, пульсовий кровоплин на стопі становив  $0,82 \pm 0,11\%$  ( $p > 0,05$ ), на гомілці –  $0,78 \pm 0,08\%$  ( $p < 0,05$ ) для доклінічної стадії,  $0,74 \pm 0,11\%$  ( $p < 0,05$ ) і  $0,64 \pm 0,13\%$  ( $p < 0,05$ ) для функціональної стадії та  $0,66 \pm 0,05\%$  ( $p < 0,05$ ) і  $0,62 \pm 0,08\%$  ( $p < 0,001$ ) для органічної відповідно. Причому зниження пульсового кровоплину було більш виражене в дистальних відділах кінцівок.

Аналіз реовазограм дав підстави також констатувати, що швидкість притоку та відтоку крові, які характеризують тонус та еластичність судинної стінки, при прогресуванні судинної патології знижуються і також корелюють зі стадією розвитку ангіопатії. Відзначено, що швидкість притоку та швидкість відтоку достовірно відрізняються від нормальних показників як на стопах, так і на гомілках ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, здобуті результати дають підстави для висновку, що у хворих з ІГФ ураження спостерігаються значні порушення периферичного кровопостачання нижніх кінцівок, що впливає на результати хірургічного лікування означених пацієнтів.

У хворих з НІФ ССД (див. табл. 3.2) показники реограми практично не відрізнялися від таких у контрольній групі. Однак дослідження дало можливість встановити зниження швидкості притоку та відтоку крові стоп ( $7,03 \pm 0,52$  ум.од/сек та  $1,42 \pm 0,35$  ум.од/сек відповідно,  $p > 0,05$ ), що є показником зростання периферичного опору судинного русла за рахунок зниження тонуусу та еластичності судинної стінки. Підвищення гідростатичного тиску в судинному руслі призводило до розвитку набряку м'яких тканин, що створювало передумови для пролонгації гнійно-запальних процесів у даній групі пацієнтів.

У хворих із ЗФ ССД вираженість змін показників реовазограми залежала від характеру переважання ураження судинної чи нервової системи. Однак у цих пацієнтів усі досліджувані показники достовірно відрізнялися від показників контрольної групи (див. табл. 3.2).

У подальшому при аналізі результатів хірургічного лікування та показників реовазограми нами було розроблено гранично допустимі величини, які дають можливість прогнозувати вибір обсягу операційного втручання та перебіг ранового процесу. Для реовазограм вони становлять: РК не більше  $16,32 \pm 0,38\%$ , РІ не менше  $0,46 \pm 0,22$  ум.од., ДІ не більше  $0,77 \pm 0,02$  ум.од., ОК не менше  $3,48 \pm 0,14$  мл/хв./100 см<sup>3</sup>, ПК не нижче  $0,60 \pm 0,06\%$ , Шв.притоку не менше  $3,10 \pm 0,18$ , та Шв.відтоку не менше  $0,62 \pm 0,10$  ум.од.

### 3.2. Особливості клінічної картини синдрому стопи діабетика в залежності від глибини ураження

Відомо, що ССД маніфестує прогресуючими трофічними розладами м'яких тканин у поєднанні з гнійно-некротичними процесами, що розвиваються на тлі ангіо-, нейро- та остеоартропатій. Одним із ранніх проявів формування ССД є 0 ст. ураження, при якому відсутні деструкційні процеси на стопі за наявності шкірних змін, своєчасне та раннє трактування яких може слугувати першими симптомами його стадій. При огляді на перший план виступають

дистрофічні зміни: деформація та атрофія стопи, деформація пальців (у 52,78% випадків). У хворих з явищами ангіопатії відзначено сухість і шелушіння шкірних покривів стоп (у 47,22%), зниження тургору шкіри (у 30,56%). У випадку домінуючого ураження нервової системи шкіра була набрякла та гіперемована, відзначалася різка деформація, потовщення та крихкість нігтевих пластинок. Характерними було утворення змозоліlostей та гіперкератозів (у 25,0%). Таким чином, у хворих з 0 ст. патологічного процесу (I група) при огляді нижніх кінцівок виявлялася об'єктивна симптоматика формування ССД, нерідко з типовою локалізацією трофічних змін. Ці зміни, проте, є нерізко вираженими і часто випадають із поля уваги дільничного терапевта та ендокринолога, що, в свою чергу, призводить до подальшого прогресування патологічного процесу та формування гнійно-некротичних ускладнень. Усе це вказує на необхідність проведення більш ретельного збору скарг та об'єктивного обстеження хворих на ЦД з метою активного виявлення пацієнтів на ранніх етапах формування ССД та проведення своєчасної медикаментозної корекції, спрямованої на припинення прогресування патологічного процесу на стопі.

Для хворих з I та II ступенем ураження (II група) характерними були:

- 1) трофічні виразки (у 41 хворого, або 87,23%). Зокрема, трофічні виразки у 23 пацієнтів зі збереженою пульсацією на стопах виникали внаслідок прогресування деструкційного процесу на ділянці гіперкератозу шкіри. Діаметр виразок коливався від 0,8 до 2 см. Місцем їх типової локалізації у хворих із нейропатією були ділянки стопи з найбільшим статичним тиском (підшовні поверхні I і II пальців стоп, ділянка проекції головок I-III плеснових кісток, п'ятка, "старі" післяопераційні рубці підшовної поверхні стопи). Характерною для трофічних виразок була наявність некротичних тканин на дні виразок або по периферії, в'ялих грануляцій із незначним перифокальним запаленням з гіперкератозними, оmozолілими краями виразок. Вони були поверхневими, з нерізко вираженим больовим синдромом.

Трофічні виразки у 18 хворих з оклюзійним ураженням, на відміну від пацієнтів зі збереженою пульсацією на стопах, характеризувалися більшою глибиною ураження і більш вираженим больовим синдромом. Дном їх були сухожилля (у 2 хворих), фасція (у 3 пацієнтів), капсула суглоба (у 1 особи), тобто вони були пенетруючими і погано піддавалися лікуванню.

2) обмежені некрози шкіри стоп і гомілок спостерігалися у 6 хворих (12,77%) і були представлені двома типами змін:

- чітко обмежене “сухе” вогнище чорного кольору від 1-2 мм до 1-1,5 см в діаметрі, без перифокального запалення (2 спостереження);

- вологий некроз брудно-сірого кольору (іноді за типом поверхневої гнійно-некротичної виразки) – 4 спостереження. Найчастіша локалізація – пальці стопи і міжпальцеві проміжки.

Вогнищеві некрози при збереженій пульсації на артеріях стоп (2 хворих) розвивалися спонтанно, іноді з підсиленням болю. Спершу відзначалася зміна кольору ділянки шкіри, вона набувала багрово-синюшного відтінку з розвитком добре вираженої демаркаційної лінії. В одному випадку вогнищевий некроз починався з появи серозно-геморагічного міхура, після розкриття якого підлежачі ділянки шкіри виявлялися чорного кольору. Діаметр вогнищ становив від 3-4 мм до 2-3 см. По периметру вогнищевого некрозу відзначалися явища ретикулярного лімфангіту.

Вогнищеві некрози у 4 хворих з оклюзійним ураженням розвинулися на фоні гіперкератозу (в 1 випадку) і тріщин шкіри (у 1 пацієнта), після травми шкіри (у 2 хворих), у вигляді поодиноких або множинних вогнищ, були розміщені асиметрично, частіше на акральних ділянках стопи.

Приєднання інфекційного процесу на тлі ранових дефектів свідчить про перехід процесу у III ступінь ураження. Розвиток гнійно-некротичного процесу значно погіршує перебіг цукрового діабету, наслідком якого є розвиток синдрому “взаємного обтяження”. При цьому у 6,15% хворих на момент госпіталізації першопланово виступала клініка декомпенсації ЦД при слабо виражених клінічних ознаках ступеня гнійно-некротичного ураження, для якого

у хворих з нейропатично-інфікованою формою ураження характерним є швидке прогресування та генералізація без тенденції до обмеження, поширення по сухожилкових піхвах, міжфасціальних проміжках, по ходу судинно-нервових пучків, діагностування асоціації аеробних та анаеробних неклостридіальних мікроорганізмів у рановому вмісті. Для пацієнтів з ішемічно-гангренозною формою ураження характерним є деструкційний процес у вигляді сухої та вологої гангрені. Анаеробна неклостридіальна флегмона має характерну клінічну картину з розвитком гіперемії, щільного набряку шкіри без чітких меж, підшкірна основа має брудно-сіре забарвлення, просякнута у вигляді губки серозно-гнійним ексудатом з неприємним гнилісним запахом, вигляд м'язів за типом "вареного м'яса". Правильна оцінка характеру ураження за участі анаеробної неклостридіальної інфекції дає можливість виробити тактику як консервативного, так і операційного методів лікування.

Розвиток та прогресування гнійно-некротичного ураження свідчить про перехід процесу у IV або V ступінь.

Об'єктивна діагностика гнійно-некротичних уражень стопи у хворих III групи (III, IV, V ст. за Meggit-Wagner) не викликала затруднень. Характер та частота виявлення некротично-запальних уражень стопи у хворих III групи наведено в табл. 3.3.

*Таблиця 3.3*

**Характер та частота виявлення  
некротично-запальних ускладнень стопи у хворих III групи**

Характер некротично-запальних ускладнень стопи	Частота виявлення некротично-запальних ускладнень у хворих III групи (n=65)	
	Абс.	%
Флегмона стопи	29	34,53
Обмежена гангрена ділянок стопи	51	60,71
Поширена гангрена стопи	4	4,76
Всього	84	100

Гостре гнійне запалення клітковинних просторів стопи за типом флегмон стопи спостерігалось у 29 (34,53%) хворих. Частіше флегмона стопи поєднувалася із гангrenoю пальців стопи – у 11 хворих та гангrenoю дистального відділу стопи – у 8 хворих. У 10 пацієнтів на момент госпіталізації діагностовано флегмону стопи, причиною якої у 3 хворих стали остеомієліти фаланг, а у 7 хворих флегмона стопи виникла на фоні трофічних виразок, які локалізувалися в проекції деструкції плеснових кісток чи повної деструкції суглобових поверхонь плеснових кісток. Провідними об'єктивними симптомами остеомієліту фаланг у таких хворих були нориці від 1 до 3-4 мм у діаметрі, а також потовщення ураженого пальця та його патологічна рухомість.

Нерідко відсутність або згладженість місцевих запальних симптомів затрудняє ранню діагностику гострого гнійного запалення стопи на фоні ЦД. Одним із його перших ознак може бути зменшення або повна відсутність поздовжнього згину стопи, розвитку тильного та підшовного набряку стопи, що спостерігалось нами у 24 із 29 хворих, або 82,76% випадків. Слід відзначити, що як серед флегмон, які перебігали на фоні високого оклюзійного ураження, так і на фоні збереженого кровотоку, у поєднанні з неклостридіальною інфекцією навіть поверхневі процеси мали прогресуючий характер перебігу, супроводжувалися розвитком вторинних некрозів, широким розповсюдженням процесу вглиб тканин, що необхідно враховувати при проведенні комплексного хірургічного лікування.

Як видно з табл. 3.3, гангренозна форма деструкційного ураження стопи спостерігалася найбільш часто – частота її виявлення серед інших форм гнійно-некротичного ураження стопи у хворих III групи становила 65,47%. При цьому із гангrenoю пальців ми спостерігали 29 хворих (34,52% випадків): гангрена одного пальця відзначалась у 19 хворих, двох та більше пальців – у 10 хворих. З гангренозно-некротичними ураженнями власне стопи було 22 пацієнти (26,19%). Поширене гангренозне ураження стопи з переходом на гомілку спостерігалось у 4 хворих (4,76%). При цьому, домінували гангренозні ураження стопи за вологим типом. Гангренозний процес не мав тенденції до

відмежовування, і на стопі завжди відзначалися явища “розплавлення” м’язів, при розкритті флегмон відзначалося “відчуття провалювання” скальпеля.

У 5 хворих гангрена була першою клінічною ознакою ЦД. При детальному зборі анамнезу встановлено, що такі суб’єктивні ознаки захворювання, як відчуття спраги, надмірне вживання рідини, поліурія турбували хворих і раніше, проте деструкційне ураження стопи стало першою причиною для звернення за медичною допомогою.

Всім хворим виконували рентгенографію стопи. З огляду на тривалий перебіг ЦД у більшості хворих на ССД було виявлено поєднання декількох рентгенологічних ознак анатомічних змін стопи, які наведено у табл. 3.4.

**Таблиця 3.4**

**Частота рентгенологічних ознак остеоартропатії та кальцинозу стінок артерій стопи у хворих на ССД**

Рентгенологічні ознаки	Частота спостережень в групах						Разом (n=148)	
	І група (n=36)		ІІ група (n=47)		ІІІ група (n=65)			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Остеопороз	35	97,22	45	95,74	58	89,23	138	93,24
Деструкція кістки	-	-	16	34,04	27	41,54	43	29,05
Деструкція суглобових поверхонь								
	• тотальна	2	5,56	4	8,51	36	55,38	42
• часткова	13	36,11	27	57,45	27	41,54	67	45,27
Остеосклероз	27	75,0	18	38,31	18	27,69	63	42,57
Лінійна тінь стінки артерії	18	50,0	36	76,6	49	75,38	103	69,59
Симптом кільця	4	11,11	18	38,3	23	35,38	55	37,16
Кальциноз стінки артерії	-	-	4	8,51	4	6,15	8	5,41

У хворих І групи рентгенологічні ознаки більшою мірою характеризуються остеопорозом кісток стопи (у 97,22% випадків); екзостозами,



особливо в місцях найбільшого тиску, артрозними змінами суглобових поверхонь (у 75,0%); розширенням суглобових щілин, зникненням замикаючих пластинок переважно плюснефалангових суглобів, невеликими дефектами в кістках (у 41,67%). Знання та правильна оцінка цих рентгенологічних симптомів у хворих з 0 стадією формування ССД дають можливість розпочати раннє лікування і тим самим запобігти їх прогресуванню та розвитку важких ускладнень.

У хворих II групи більшою мірою розвивається остеопороз (у 95,74% випадків) та часткова деструкція суглобових поверхонь (у 57,45%), а також остеоліз (у 34,04%), ранньою ознакою якого є розрив кіркового шару кістки, кістоподібна перебудова, підвивихи кісток. Поряд з проявами деструкції кістково-суглобового апарату стопи відзначаються і репаративні процеси з розвитком вторинного деформуючого остеоартрозу (у 38,31%) як наслідок тривалого формування деструкції на стопі та відсутність лікувальних корегуючих засобів протягом тривалого часу.

У хворих III групи поряд із ознаками остеопорозу (у 89,23% випадків) більшою мірою відзначається повна деструкція суглобових поверхонь (у 55,38%), деструкційні остеолітичні ураження (у 41,54%), які проявляються у вигляді зникнення ділянки кістки („симптом талого цукру”), ураженням м'яких тканин, що проявляється кальцинозом стінки артерій, набряком, потовщенням м'яких тканин. Остеолізу найчастіше піддаються нігтьові фаланги.

Таким чином, у хворих на ССД усіх груп спостерігається висока частота остеопорозу (див. табл. 3.4). В міру поглиблення гнійно-деструкційного процесу на стопі зростає частка хворих, рентгенологічними симптомами яких є остеоліз та деструкція суглобових поверхонь. Так, деструкції кісток стопи у хворих I групи не спостерігалось, а у пацієнтів II та III груп її було виявлено у 34,04 % та 41,54 % випадків відповідно.

Деструкція суглобових поверхонь з переважанням часткової була присутня у 41,76% хворих I групи, що є свідченням початкових проявів діабетичної остеоартропатії та підтверджує необхідність обов'язкового

рентгенографічного обстеження стоп цього контингенту хворих. З наростанням патологічного процесу на стопі зростала частка хворих з деструкцією суглобового апарату стопи: у 65,96% пацієнтів II групи та 96,92% хворих III групи, при цьому переважали хворі з повною деструкцією. Водночас, частота репаративних процесів у міру поглиблення гнійно-деструкційного процесу на стопі зменшувалась від 75% пацієнтів в I групі до 27,69% у III групі, що є свідченням виснаженості пластичних резервів хворих на ЦД із важкими ускладненнями на стопі.

В обстежених нами хворих рентгенографія стоп дає можливість виявити також симптоми склерозу Монкеберга, які для I групи хворих характеризуються помірною інтенсивністю кальцинозу артерій стоп, що проявляється в вигляді лінійної тіні стінки артерій у 50% пацієнтів та симптомом кільця у 11,11% осіб. При цьому, ознаки вираженого медіакальцинозу у цієї групи хворих відсутні. Для пацієнтів II та III групи характерним є збільшення частки хворих з помірним ступенем кальцинозу артерій та поява осіб з вираженим кальцинозом стінки артерій. Причому, частота зазначених вище симптомів є приблизно однаковою в обох цих групах (див. табл. 3.4). Здобуті результати свідчать про необхідність всебічного обстеження хворих як на стадіях виражених гнійно-некротичних ускладнень на стопі (II та III група обстежених пацієнтів), так і на ранніх стадіях ССД (I група обстежених хворих), що дасть можливість вчасно діагностувати патологічний осередок та адекватно запобігти можливим гнійно-некротичним ускладненням шляхом патогенетичного лікування ще при 0 ступені ССД.

### 3.3. Мікробіологічна характеристика ранових дефектів у хворих на синдром стопи діабетика

Одним із вирішальних факторів перебігу гнійно-запальних процесів м'яких тканин є характер мікрофлори та її асоціації у вогнищі ураження. Саме цей факт визначає в багатьох випадках характер та обсяг операційного

втручання і тактику антибактеріальної терапії. Проведені дослідження показали, що рановий дефект та вогнища гнійно-некротичних уражень колонізує велика група різноманітних мікроорганізмів. У ході мікробіологічного дослідження було виділено 1140 штамів, які було віднесено до 6 родин, 10 родів та 37 видів.

У процесі дослідження встановлено, що рановий дефект у хворих на ССД характеризується високим ступенем колонізації бактеріями, який корелює з глибиною та поширеністю патологічного процесу. Так, у II групі обстежених хворих колонізація бактеріями ранових дефектів на момент поступлення становила 3,27-4,20 lg КУО/г, а у хворих III групи – 3,86-5,68 lg КУО/г. Домінуючими мікроорганізмами в рановому вмісті були: стафілококи (5,46-4,82 lg КУО/г), стрептококи (5,32-4,76 lg КУО/г), мікрококи (4,82-4,12 lg КУО/г) та коринебактерії (4,22-4,17 lg КУО/г).

Окрім того, в рановому вмісті визначались аеробні бацили, ентеробактерії і псевдомонади, які не мали домінуючого характеру у обстежених пацієнтів (табл.3.5)

*Таблиця 3.5*

**Щільність бактерійних угруповань ранових дефектів у хворих на ССД**

Мікроорганізми	Рана (lg КУО/г)	
	II група, n=16	III група, n=23
Стафілококи	5,46	4,82
Стрептококи	5,32	4,76
Мікрококи	4,82	4,12
Коринебактерії	4,22	4,17
Аеробні бацили	3,36	3,42
Ентеробактерії і псевдомонади	4,15	3,95

Таким чином, встановлено, що хворі на ССД характеризуються значною густиною колонізації ранових дефектів різними мікроорганізмами. Однак, цей показник не може дати повної характеристики мікрофлори гнійної рани, оскільки вплив мікроорганізмів на перебіг ранового процесу залежить і від їх видової приналежності. Нами була здійснена і таксономічна характеристика мікробіоценозів ранових дефектів у хворих на ССД. Оскільки у вогнищі гнійно-запальних уражень переважала кокова флора, тому аналіз почнемо з неї. Частка стафілококів з-поміж усіх бактерій була найбільшою і становила для II групи 36,24-42,12% та для III групи 31,78 – 39,26%.

Мікробіологічне дослідження ранового вмісту дало можливість встановити наявність у хворих II групи стафілококів 9 видів, тоді як у хворих III групи – 10 видів. За більшою частотою виявлення домінуюче положення займали *S.aureus* (44,45-38,92%), *S.epidermidis* (11,45-14,75%), *S.haemolyticus* (10,71-9,24%).(див. табл. 3.6) Звертає на себе увагу те, що понад половини стафілококового угруповання в рані належить до коагулазопозитивних стафілококів, що є причиною розвитку та поширення гнійно-некротичних уражень м'яких тканин.

Таблиця 3.6

**Популяційний склад та щільність стафілококових угруповань в рані у хворих на ССД**

Види мікроорганізмів	Частка виду в угрупованні, %		Щільність стафілококових популяцій, Ig КУО/г	
	II група, n=16	III група, n=23	II група, n=16	III група, n=23
<i>S.aureus</i>	44,45	38,92	5,96	4,62
<i>S.epidermidis</i>	11,45	14,75	5,34	4,21
<i>S.haemolyticus</i>	10,71	9,24	4,18	3,72
<i>S.intermedius</i>	6,86	14,98	5,86	4,62
<i>S.simulans</i>	7,18	2,78	5,69	4,04
<i>S.xylosum</i>	6,92	5,76	4,18	3,68

Мікрококи склали наступну групу мікроорганізмів, які найчастіше зустрічалися в ранових дефектах у хворих на ССД. В рановому вмісті у хворих II групи домінували *M. varians* (30,92%), а у хворих III групи – *M. varians* (39,86%), *M. luteus* (21,40%), *M. lylae* (19,64%). Звертає на себе увагу той факт, що зі збільшенням важкості гнійно-некротичного ураження м'яких тканин зростає загальна частка мікрококових угруповань ранового вмісту (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Популяційний склад та щільність мікрококових популяцій в рані  
у хворих на ССД**

Види мікроорганізмів	Частка виду в угрупованні, %		Щільність мікрококових популяцій, lg КУО/г	
	II група, n=16	III група, n=23	II група, n=16	III група, n=23
<i>M. kristinae</i>	24,78	---	5,28	---
<i>M. varians</i>	30,92	39,86	4,36	4,45
<i>M. luteus</i>	14,96	21,40	4,12	3,92
<i>M. lylae</i>	16,24	19,64	4,42	4,18
<i>M. sedentarius</i>	12,24	18,60	5,28	4,05

Коринебактерії склали третю групу мікроорганізмів за частотою виділення з рани, з-поміж яких найчастіше диференціювалися *C.ulcerans*, *C.afermentas*, *C.bovis* (табл. 3.8). При цьому *C.bovis* у пацієнтів II групи не виділено в жодному випадку, водночас, як у пацієнтів III групи вони займали субдомінуюче положення.

Таблиця 3.8

**Популяційний склад та щільність коринебактерійних угруповань в рані  
у хворих на ССД**

Види мікроорганізмів	Частка виду в угрупованні, %		Щільність коринебактерійних популяцій, lg КУО/г	
	II група, n=16	III група, n=23	II група, n=16	III група, n=23
<i>C.bovis</i>	---	13,68	---	6,12
<i>C.afermentas</i>	47,86	14,16	4,34	5,96

<i>C. ulcerans</i>	8,15	29,30	5,82	4,78
--------------------	------	-------	------	------

Окрім того, в рановому вмісті виділялися аеробні бацили, серед яких домінуюче положення займали *B.cereus* (32,0-58,11%), *B.licheniformis* (14,28-25,28%), ентеробактерії та псевдомонади з переважанням *E.coli* (26,67-62,34%), *Ps.aureginosa* (28,33-34,25%), *Pr.mirabilis* (14,25-18,68%) та *Pr. Vulgaris* (12,86-15,93%).

Серед стрептококових угруповань з ранового вмісту найчастіше виділялися *S.mitis* (12,36-15,25%), *S.equines* (8,64-10,02%), *S faecalis* (10,52-14,86%), хоча в загальному мікробному угрупованні ран вони становили лише 1,56% загальної популяції мікроорганізмів.

Не можна обійти увагою і наявність в вогнищі ураження анаеробної неклостридіальної інфекції, яка досить часто обтяжує перебіг гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок у хворих на ССД, що обумовлено зниженням імунологічної реактивності та порушенням обмінних процесів на тлі цукрового діабету. Саме наявність анаеробних неклостридіальних мікроорганізмів у вогнищі ураження визначає характерну клінічну картину, специфіку перебігу та відповідну тактику як консервативного, так і хірургічного лікування. Але виділення та ідентифікація цих мікроорганізмів потребує використання спеціальних, високовартісних методик, що значно обмежує можливість їх клінічного застосування. Однак, згідно з літературними даними, на основі характерної специфічної клінічної картини та мікроскопії нативного матеріалу з ран забарвленого за Грамом можна з високим ступенем ймовірності (до 90%) діагностувати наявність цих збудників у вогнищі ураження. [106]. Враховуючи означені вище критерії, асоціація анаеробних неклостридіальних та аеробних мікроорганізмів у вогнищі ураження була діагностована нами у 68,3% випадків. Порівняльна характеристика мікрофлори ранових дефектів відносно патогенетичної форми ураження показала, що стосовно аеробної Г+ та Г- флори істотної різниці в мікробних асоціаціях немає. Однак звертає на себе увагу той факт, що у хворих з нейропатично-

інфікованою формою ураження частіше в рановому дефекті відзначалося поєднання аеробної та анаеробної мікрофлори (78,5%). Очевидно, цей факт можна пояснити глибокими метаболічними змінами в тканинах стопи з переважанням процесів анаеробного гліколізу, що створюють сприятливі умови для розвитку анаеробної мікрофлори у цих пацієнтів. У хворих з ІГФ таке поєднання зафіксовано у 32,4% та у пацієнтів з ЗФ – у 38,6% випадків.

Таким чином, специфічна клінічна картина та мікробіологічне дослідження ранового вмісту у хворих на ССД дало можливість встановити значне розмаїття мікроорганізмів в асоціаціях, що обумовлює необхідність пошуку нових методів антибактеріальної терапії та місцевого впливу на мікрофлору рани.

#### 3.4. Стан перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, вмісту мікроелементів та ліпідного обміну у хворих на синдром стопи діабетика

Нині у медичній літературі активно обговорюється питання про роль вільно-радикального окиснення як одного із ключових факторів у виникненні та прогресуванні патологічних процесів, що призводять до розвитку гнійно-запальних ускладнень у хворих на ЦД. Відомо, що при розбалансуванні функціонування систем продукування та детоксикації продуктів вільно-радикального окиснення відбувається надмірна активація процесів ПОЛ, яка призводить до порушення структури мембран, ліпідного обміну, здійснює токсичний вплив на тканини, спричиняє пошкоджувальну дію на ендотелій судин, є причиною тромбоутворення та гіперкоагуляції тощо. Можливо, саме порушення взаємодії систем ПОЛ та АОЗ внаслідок або генетично зумовленої неповноцінності антиоксидантного складу, або виснаження його компонентів чи ланок, призводить до розвитку ускладнень ЦД, зокрема ССД.

Враховуючи зазначене, ми вважали за доцільне виявити особливості стану ПОЛ та системи антиоксидантного захисту у хворих на ССД. В якості

показників, які відображають стан ПОЛ та антиоксидантної системи, вивчали вміст у сироватці крові малонового діальдегіду, церулоплазміну, а також каталази.

Як показав аналіз здобутих результатів дослідження (табл. 3.9), під час первинного обстеження в усіх виділених нами групах хворих на ССД було відзначено істотну інтенсифікацію процесів вільно-радикального окислення, про що свідчить достовірне зростання в сироватці крові вмісту кінцевого метаболіту – малонового діальдегіду порівняно з аналогічним показником контрольної групи ( $3,25 \pm 0,19$  нмоль/мл).

Таблиця 3.9

**Показники перекисного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту у групах хворих на ССД та в осіб контрольної групи ( $M \pm m$ )**

Показники	Групи обстежених			
	I група n=36	II група n=47	III група n=41	Контрольна група, n=22
МДА, нмоль/мл	$4,33 \pm 0,33$ $p < 0,02$	$4,72 \pm 0,28$ $p < 0,01$	$5,41 \pm 0,30$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,02$	$3,25 \pm 0,19$
ЦП, ммоль/л	$1,649 \pm 0,08$ $p < 0,02$	$1,587 \pm 0,06$ $p < 0,01$	$1,526 \pm 0,05$ $p < 0,001$	$1,963 \pm 0,09$
Каталаза, мкат/л	$20,04 \pm 0,68$ $p < 0,01$	$18,56 \pm 0,57$ $p < 0,001$	$17,17 \pm 0,52$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	$22,90 \pm 0,76$

Примітка: p – ступінь достовірності різниць показників у порівнянні з контролем;  
p<sub>1</sub> – ступінь достовірності різниць у порівнянні з I групою хворих.

При цьому, якщо у пацієнтів I групи нами було виявлено підвищення вмісту в сироватці крові МДА, який є найбільш об'єктивним критерієм інтенсивності ПОЛ, до  $4,33 \pm 0,33$  нмоль/мл, що в середньому перевищувало



аналогічний показник контрольної групи у 1,3 раза ( $p < 0,02$ ), то зростання величини цього показника у хворих II групи було більш значимим і становило  $4,72 \pm 0,28$  нмоль/мл, ( $p < 0,01$  у порівнянні з контролем). Водночас найбільш виражене підвищення інтенсивності перекисних процесів нами було відзначено у хворих III групи, рівень МДА яких становив у середньому  $5,41 \pm 0,30$  нмоль/мл і достовірно перевищував значення цього показника як контрольної групи (в 1,7 раза,  $p < 0,001$ ), так і значення показника I групи (в 1,2 раза,  $p < 0,02$ ).

Отже, за нашими даними, поглиблення деструкційного процесу на стопі у хворих на ЦД супроводжувалося значним зростанням активності вільно-радикальних процесів. При цьому найбільш виражене підвищення активності перекисного окислення ліпідів відзначено у хворих III групи, тобто у пацієнтів із глибокими гнійно-деструкційними процесами на стопі.

Відомо, що руйнівній дії продуктів ПОЛ на мембрани та інші структурні елементи клітин запобігає антиоксидантна система. Саме від її функціональної активності великою мірою залежить і рівень інтенсивності перебігу вільно-радикальних процесів, оскільки антиоксиданти є основними факторами, які безпосередньо регулюють процеси перекисного окислення ліпідів.

При вивченні стану системи АОЗ було встановлено, що в усіх хворих на ССД було відзначено достовірне зниження рівня найсильнішого сироваткового антиоксиданту – церулоплазміну у порівнянні з аналогічним показником контрольної групи (див. табл. 3.9). Проте, якщо рівень церулоплазміну в сироватці крові хворих I групи на 16,01% був нижчим від аналогічного показника контрольної групи ( $p < 0,02$ ), то з наростанням патологічного процесу на стопі активність сироваткового церулоплазміну зазнавала ще більш виражених змін. Зокрема, у пацієнтів II групи вміст церулоплазміну на 19,15% був нижчим від нормативного значення практично здорових осіб ( $p < 0,01$ ), у той час як у хворих III групи, які мали гангрену та флегмону стопи, ступінь зниження цього показника АОС був ще більш вираженим і становив 22,26% ( $p < 0,001$ ).

Паралельно зі зниженням рівня церулоплазміну у хворих на ССД нами було виявлено зниження активності сироваткової каталази. Так, у хворих I групи було виявлено зниження цього показника на 12,49% ( $p < 0,01$ ), у хворих II групи вміст каталази був на 18,95% нижчим порівняно з аналогічним показником практично здорових осіб ( $p < 0,001$ ). Водночас, найбільш виражені зміни цього показника було відзначено у хворих III групи: вміст сироваткової каталази був достовірно нижчим за значення цього показника як контрольної групи (на 25,02%,  $p < 0,001$ ), так і I групи хворих (на 14,32%,  $p < 0,01$ ). Більш помітне пригнічення активності каталази і церулоплазміну на фоні значної активації процесів ПОЛ у хворих III групи, на нашу думку, свідчить про декомпенсацію антиоксидантних ємностей крові, що спричиняє швидкий розвиток гнійно-деструкційних процесів.

Виходячи з отриманих результатів, можна припустити, що синдром ліпідної гіпероксидації у поєднанні з низьким резервом можливостей антиоксидантного захисту є одним із тих факторів, які визначають швидкий розвиток та наростання деструкційних змін на стопі у хворого на ЦД. Виявлений характер змін стану ПОЛ та системи АОЗ визначає доцільність призначення цим хворим препаратів, що володіють антиоксидантними властивостями.

На сьогодні численними дослідженнями доведено важливу роль порушень ліпідного обміну у формуванні ангіопатій [59, 85, 204], а отже, у патогенезі розвитку та наростання деструкційного процесу на стопі у хворих на ЦД. З огляду на це ми вважаємо що, важливо вивчити особливості порушень ліпідного обміну та їх можливий вплив на перебіг ССД у залежності від глибини деструкційного процесу на стопі.

Аналіз результатів показав, що в усіх виділених нами клінічних групах хворих на ССД мали місце суттєві зміни показників ліпідного обміну у порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи (табл. 3.10).

Так, як видно з табл. 3.10, рівень загального холестерину у хворих усіх виділених нами груп достовірно перевищував значення аналогічного показника

контрольної групи ( $4,97 \pm 0,15$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ). При цьому підвищений вміст загального холестерину істотно не відрізнявся у хворих на ССД у залежності від глибини деструкційного процесу на стопі ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.10

**Показники ліпідного обміну у групах хворих на ССД  
та в осіб контрольної групи ( $M \pm m$ )**

Показники	Групи обстежених			
	I група n=36	II група n=43	III група n=41	Контрольна група, n=20
ЗХС, ммоль/л	$6,06 \pm 0,20$ $p < 0,001$	$6,22 \pm 0,18$ $p < 0,001$	$6,49 \pm 0,16$ $p < 0,001$	$4,97 \pm 0,15$
ТГ, ммоль/л	$1,98 \pm 0,13$ $p < 0,01$	$2,22 \pm 0,13$ $p < 0,001$	$2,44 \pm 0,10$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	$1,39 \pm 0,11$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,90 \pm 0,06$ $p < 0,01$	$1,01 \pm 0,06$ $p < 0,001$	$1,11 \pm 0,05$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	$0,63 \pm 0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$4,10 \pm 0,21$ $p < 0,001$	$4,24 \pm 0,17$ $p < 0,001$	$4,43 \pm 0,18$ $p < 0,001$	$3,03 \pm 0,13$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,06 \pm 0,04$ $p < 0,01$	$0,96 \pm 0,03$ $p < 0,001$	$0,91 \pm 0,03$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	$1,27 \pm 0,07$

Примітка:  $p$  – ступінь достовірності різниць показників у порівнянні з контролем;  
 $p_1$  – ступінь достовірності різниць у порівнянні з I групою хворих.

Паралельно зі зростанням рівня ЗХС нами було виявлено значне підвищення вмісту тригліцеридів у сироватці крові хворих на ССД в усіх виділених групах. Проте вираженість цих змін була різною в залежності від глибини деструкційного процесу на стопі (див. табл. 3.10). Так, якщо у хворих I групи було виявлено збільшення рівня тригліцеридів до  $1,98 \pm 0,13$  ммоль/л, що відповідало достовірності  $p < 0,01$ , то у хворих II групи було відзначено більше зростання вмісту тригліцеридів до  $2,22 \pm 0,13$  ммоль/л, що відповідало

достовірності  $p < 0,001$ . Водночас, у пацієнтів III групи рівень тригліцеридів становив  $2,44 \pm 0,10$  ммоль/л, що достовірно перевищувало значення аналогічного показника як контрольної групи ( $p < 0,001$ ), так і I групи хворих ( $p < 0,01$ ). Таким чином, виявлене нами підвищення вмісту тригліцеридів у сироватці крові хворих на ССД було достовірно більш вираженим у пацієнтів із глибокими гнійно-деструкційними процесами на стопі (III група).

Аналіз кількісного складу ліпопротеїдних фракцій сироватки крові показав, що у хворих на ССД мало місце достовірне зростання вмісту ХС ЛПДНЩ у порівнянні із значенням аналогічного показника контрольної групи, що також залежало від глибини деструкційного процесу на стопі (див. табл. 3.10). При цьому у хворих III групи спостерігалось найбільш виражене підвищення вмісту ХС ЛПДНЩ, рівень якого достовірно перевищував, такий як у практично здорових осіб контрольної групи ( $0,63 \pm 0,05$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), так і значення цього показника у хворих I групи ( $0,90 \pm 0,06$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ).

Водночас, рівень ХС ЛПНЩ у хворих на ССД суттєво не залежав від глибини деструкційного процесу на стопі ( $p > 0,05$ ), достовірно перевищуючи при цьому значення аналогічного показника контрольної групи.

Одночасно з підвищенням рівня ЗХС, його атерогенних фракцій та вмісту тригліцеридів у сироватці крові хворих на ССД, нами було відзначено достовірне зниження рівня ХС ЛПВЩ, що було найбільш значимим у хворих з глибокими гнійно-деструкційними процесами на стопі (див. табл. 3.10).

Отже, для хворих на ССД характерні такі виражені порушення ліпідного обміну: зростання рівня ЗХС, холестерину ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності, підвищення вмісту тригліцеридів, а також достовірне зниження рівня ХС ЛПВЩ у порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи практично здорових осіб. Ці атерогенні зміни показників ліпідного обміну мають деякі особливості залежно від глибини поширення деструкційних процесів на стопі та характеризуються більш вираженими змінами вмісту тригліцеридів, ХС ЛПДНЩ, а також ХС ЛПВЩ за умови наявності глибоких гнійно-некротичних уражень.

З метою вивчення особливостей змін вмісту мікроелементів цинку (Zn) та свинцю (Pb) нами проведено визначення цих біохімічних показників у крові на момент госпіталізації (табл.3.11). Як показали результати дослідження, вміст Zn достовірно зменшується в міру прогресування деструкції на стопі, що може бути тим фактором, який негативно впливає на процеси репарації, сповільнюючи фазність ранового процесу, швидкість появи грануляцій та епітелізації.

Таблиця 3.11

### Вміст металів в сироватці хворих на ССД

Групи обстежених	Вміст Zn, мг/дм <sup>3</sup>	p	Вміст Pb, мг/дм <sup>3</sup>	p
Контрольна група (n=7)	6,073±1,71		0,157±0,021	
I група (n=7)	2,130±0,44	<0,001	0,520±0,05	<0,001
II група (n=8)	1,187±0,19	<0,001	0,648±0,54	<0,05
III група (n=8)	0,553±0,16	<0,001	1,548±0,51	<0,001

Примітка: p – достовірність різниць в порівнянні з контрольною групою.

Вміст Pb достовірно підвищується у хворих усіх груп, що є наслідком його біокумуляції в організмі хворих на ЦД, та знаходиться в зворотньому зв'язку із вмістом цинку і вступає в конкурентне витіснення цього біометалу, провокуючи блокування ряду ферментів і, як наслідок - порушення обміну речовин. Крім цього, негативно впливає на ендотеліальну вистилку, призводить до прогресування ангіопатії і тромбозоутворення та в кінцевому результаті сповільнює фази ранового процесу та скорочує терміни загоєння рани. Збільшення вмісту свинцю в міру поширеності патологічного процесу на стопі з максимальним значенням у хворих III групи разом із виявленими нами метаболічними змінами (посилення процесів пероксидації, зростання атерогенності плазми крові), низьким вмістом цинку свідчить про зрив компенсаторно-адаптаційних реакцій у хворих з гнійно-некротичними ураженнями на фоні ЦД.

### 3.5. Стан судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих на синдром стопи діабетика

Патогенез судинних ускладнень при цукровому діабеті є досить складним. З-поміж факторів, які спричинюють їх розвиток, виділяють діабетичну ангіопатію, переважно мікроангіопатію нижніх кінцівок. Патогенез мікроангіопатії остаточно не з'ясовано, проте у багатьох дослідженнях доведено провідну роль у її патогенезі порушень гемостазу [74, 114, 142].

Виходячи зі сказаного вище, нами було проведено вивчення стану коагуляційної системи крові у хворих на ССД та зроблено аналіз виявлених змін у залежності від глибини деструкційного процесу на стопі. Результати досліджень коагуляційного (вторинного) гемостазу системи крові наведено в табл. 3.12.

Таблиця 3.12

#### Показники вторинного гемостазу у групах хворих на ССД та в осіб контрольної групи ( $M \pm m$ )

Показники вторинного гемостазу	I група (n=36)	II група (n=43)	III група (n=41)	Контрольна група (n=20)
Активованій частковий тромбопластиновий час, сек	35,25±0,37 p<0,05	33,42±0,64 p<0,01	29,78±0,71 p<0,001	37,50±1,22
Протромбіновий індекс, %	96,94±1,83	98,67±1,84	99,17±1,80	94,90±2,34
Час рекальцифікації, сек	106,39±2,18	104,44±1,17	105,44±1,70	101,55±2,41

Кількість фібриногену, г/л	4,40±0,22 p<0,02	5,39±0,23 p<0,001	6,21±0,50 p<0,001	3,65±0,14
----------------------------	---------------------	----------------------	----------------------	-----------

Примітка: p – ступінь достовірності різниць показників у порівнянні з контролем.

У ході проведеного дослідження виявлено прискорення тромбіногенезу за внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу, що підтверджувалося змінами активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), середня величина якого в усіх виділених групах хворих була достовірно меншою за значення аналогічного показника практично здорових осіб (37,50±1,22 сек). Так, середнє значення показника АЧТЧ у I групі становило 35,25±0,37 сек. (p<0,05 у порівнянні з контролем), а в II групі становило 33,42±0,64 сек. (p<0,01). У III групі значення показника АЧТЧ було найнижчим і становило у середньому 29,78±0,71 сек., що було достовірно меншим за значення відповідного показника як контрольної групи, так і I та II груп (p<0,001). Виявлені зміни свідчать про найбільш виражений ризик тромботичних ускладнень у хворих III групи.

Водночас, на момент госпіталізації протромбіновий індекс в усіх клінічних групах коливався в межах норми і становив 96,94±1,83% у I групі, 98,67±1,84% у II групі та 99,17±1,80% у III групі (p>0,05 у порівнянні з контролем). Коливання в межах норми відзначено і для часу рекальцифікації (див. табл. 3.12).

На відміну від попередніх показників, кількість фібриногену була підвищеною в усіх виділених нами групах, проте вираженість змін цього показника була різною залежно від глибини деструкційного процесу на стопі. Зокрема, середній рівень фібриногену перевищував нормативні показники контролю у I групі на 20,55% і становив 4,40±0,22 г/л (p<0,02), в II групі – на 47,67% (5,39±0,23 г/л, p<0,001), а в III групі він зростав на 70,14% по відношенню до нормативних показників практично здорових осіб (6,21±0,50 г/л проти 3,65±0,14 г/л у контролі, p<0,001).

Таким чином, отримані нами результати свідчать про наявність у хворих на ССД активації тромбіногенезу за внутрішнім механізмом утворення протромбіназного комплексу, що супроводжується прискоренням фібриногенезу. Виявлені у пацієнтів на ССД патологічні зміни гемостазу свідчать про підвищення у них коагуляційної активності крові та є найбільш вираженими у хворих III групи.

Нами проводилось також дослідження агрегації тромбоцитів у хворих на ССД. Відомо, що стан судинно-тромбоцитарного гемостазу при загрозі тромботичних станів характеризується розвитком гіперадгезивної гіперагрегаційної тромбоцитопатії, за якої підвищується чутливість тромбоцитів до використаних індукторів агрегації, зокрема АДФ, та залежить від їх концентрації. Відповідно, підвищення чутливості тромбоцитів до низьких концентрацій АДФ супроводжується підвищенням ступеня та прискоренням агрегації тромбоцитів [95].

Здобуті нами результати дослідження агрегації тромбоцитів у хворих на ССД свідчать про значне її підвищення в порівнянні з нормативними показниками практично здорових осіб. Проте вираженість цих змін була різною в залежності від глибини деструкційного процесу на стопі (табл. 3.13).

*Таблиця 3.13*

### **Стан агрегації тромбоцитів у хворих на ССД**

Групи	Ступінь спонтанної агрегації, %	Ступінь індукованої агрегації, %
I група (n=36)	41,49±1,24 p<0,001	82,52±1,42 p<0,01
II група (n=43)	50,29±1,61 p<0,001	84,71±1,14 p<0,001
III група (n=41)	54,97±1,03 p<0,001	90,73±0,99 p<0,001
Контрольна група (n=20)	18,86±0,99	75,90±2,02

Примітка: p – ступінь достовірності різниць показників у порівнянні з контролем.

Так, у хворих I групи ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів перевищував контрольний рівень практично здорових осіб у 2,2 раза



( $41,49 \pm 1,24\%$  у хворих на ССД та  $18,86 \pm 0,99\%$  в контролі,  $p < 0,001$ ). Відповідно відзначалися зміни ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів в бік його підвищення на  $8,72\%$  ( $82,52 \pm 1,42\%$  проти  $75,90 \pm 2,02\%$  в контролі;  $p < 0,01$ ).

Аналогічні зміни було відзначено нами і у хворих II групи, однак вони були більш виразними, ніж у I групі. Так, нами було відзначено зростання ступеня спонтанної агрегації у 2,7 раза в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи ( $p < 0,001$ ). Відповідно зростав ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів до  $84,71 \pm 1,14\%$ , тобто на  $11,61\%$  ( $p < 0,001$ ).

Проте найбільш значущі зміни даних показників мали місце у хворих III групи. Так, на момент первинного обстеження у пацієнтів цієї групи було відзначено зростання ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів до  $54,97 \pm 1,03\%$ , що у 2,9 разів перевищувало нормативні показники ( $p < 0,001$ ) та у 1,3 рази було вищим за значення аналогічного показника I групи ( $p < 0,001$ ), а також було відзначено зростання ступеня індукованої агрегації тромбоцитів до  $90,73 \pm 0,99\%$ , тобто на  $19,54\%$  ( $p < 0,001$ ).

Отже, на момент первинного огляду в усіх хворих на ССД було виявлено значні зрушення показників агрегатограми (зростав ступінь як спонтанної, так і АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів), що свідчило про підвищення функціональної активності тромбоцитів. При цьому, зміни показників первинного гемостазу у хворих III групи були більш виразними, тобто, для більшого ступеня деструкційного процесу на стопі є характерним стан підвищеної тромбогенної небезпеки.

Отже, у хворих на ССД зміни регуляції агрегатного стану крові характеризуються значним збільшенням її прокоагуляційних властивостей внаслідок активації як первинного, так і вторинного гемостазу, а також наявності гіперфібриногенемії. Виявлена нами залежність між ступенем глибини гнійно-некротичного процесу на стопі та регуляцією агрегатного стану крові з тенденцією до підвищеного тромбоутворення, на нашу думку, є одним із важливих патогенетичних механізмів розвитку і швидкого прогресування мікроангіопатії та, відповідно, ішемії тканин у хворих на ССД.

Таким чином, аналіз результатів проведених досліджень дає підстави для висновку, що в основі патогенетичних механізмів розвитку ССД лежать складні взаємопов'язані механізми порушення гомеостазу, які призводять до розвитку різноспрямованих уражень НК, що мають характерну клінічну картину і в значній кількості випадків обтяжуються розвитком гнійно-некротичних процесів. Причому клінічний перебіг основного захворювання обтяжений розвитком деструкційних уражень м'яких тканин протікає за типом “хибного кола”, що значно впливає на результати комплексного хірургічного лікування і потребує розробки нових методів терапії.

Матеріали цього розділу роботи викладено у таких наукових працях: [156, 157, 158, 159, 174, 189].

## РОЗДІЛ 4

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СИНДРОМ СТОПИ ДІАБЕТИКА

На даний час результати лікування гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок у хворих на ЦД не можна вважати задовільними, оскільки у цього контингенту хворих залишається на достатньо високому рівні кількість високих ампутацій НК зі значною післяопераційною летальністю та ймовірністю розвитку незадовільних віддалених результатів [117]. Це зумовлює необхідність подальшого вивчення проблеми, розробки та впровадження нових методів лікування, здатних суттєво покращити наближені та віддалені результати лікування у хворих на ССД, зменшити тривалість їх перебування в стаціонарі, що має як економічне, так і соціальне значення.

Беручи до уваги той факт, що ускладнені форми ССД у хворих на ЦД викликані обмінно-судинною патологією зі складним нейроендокринним патогенезом, особливо актуальними є розробка та активне впровадження сучасних медичних технологій лікування хворих на ССД, що реалізують комплексну дію шляхом різних патогенетичних ланцюгів одночасно.

У зв'язку з цим на сьогодні особливий інтерес викликає метод застосування медичного озону у лікуванні та профілактиці розвитку гнійно-запальних захворювань, завдяки наявному широкому спектру біологічної дії, зокрема його антигіпоксичному, антимікробному, імуномодулюючому, дезінтоксикаційному ефекту, активації процесів репарації та синтезу, покращенню мікроциркуляції тощо. З метою вивчення ефективності озонотерапії в комплексному лікуванні хворих на ССД ми вивчали особливості динаміки клінічного перебігу, характер змін периферійного кровотоку нижніх кінцівок, динаміку перебігу ранового процесу а також зміни показників ліпідного обміну, гемостазу, ПОЛ та антиоксидантного захисту організму.

Озонотерапію проводили згідно з методичними рекомендаціями Харківського інституту озонотерапії та медобладнання [179]. Ця методика

передбачає інфузію озонованого розчину по 200 мл, що проводилася щодня протягом 14 днів по одному сеансу на добу при концентрації озону в озонорисневі суміші 1000-1300 мкг/л. При наявності гнійно-некротичних уражень НК проводили також регіонарну озонотерапію методом аплікації на ранову поверхню озонорисневої суміші та аерацію ураженої кінцівки озонорисневою газовою сумішшю в спеціальному пластиковому ізоляторі (концентрація озону 4000 мкг/л).

Усього під нашим спостереженням знаходились 148 хворих на ЦД, ускладнений ССД, які у залежності від глибини поширеності патологічного процесу на стопі були розподілені на три клінічні групи, охарактеризовані вище. З метою вивчення та оцінки клінічної ефективності застосування у комплексному лікуванні озону хворі виділені нами груп були також поділені на дві клінічні підгрупи – основна підгрупа А (75 хворих) – із застосуванням озонотерапії, та підгрупа Б (73 пацієнти), в яких озонотерапія в комплексному лікуванні не використовувалась (підгрупа зіставлення). Виділені підгрупи були репрезентативні за статтю, віком, тривалістю та ступенем компенсації цукрового діабету, формою ССД, ступенем гнійно-некротичного ураження стоп і характером супутньої патології.

#### 4.1. Особливості хірургічних втручань та перебігу ранового процесу при комплексному лікуванні хворих на синдром стопи діабетика

Особливості патогенетичного формування гнійно-некротичних уражень НК у хворих на цукровий діабет обумовлюють необхідність диференційованого підходу до вибору виду та обсягу операційних втручань у вищезначених хворих. Хірургічне лікування повинно мати первинно-радикальний характер та бути спрямованим на збереження опірної функції НК, що значною мірою залежить від адекватної консервативної терапії.

На момент госпіталізації у 65 хворих залежно від виду та поширеності патологічного процесу вирішувалось питання необхідності виконання хірургічних втручань за означеними вище критеріями.

**Показаннями до здійснення “малих” ампутацій у поєднанні з комплексною терапією були: наявність ознак демаркації при збереженні магістрального кровоплину, відсутність вираженого набряку кінцівки і задовільна перфузія тканин. Тим хворим, які були госпіталізовані в стаціонар із поширеним гнійно-некротичним процесом на стопі без переходу на гомілку, виконувалась “радикальна первинна хірургічна обробка”, яка переважно полягала в широкому розкритті деструкційного вогнища, а за наявності деструкції кістки проводили первинну резекцію на**

рівні стопи. За відсутності позитивної динаміки в подальшому до них застосовували повторне хірургічне втручання, в тому числі за необхідності і високу ампутацію на рівні гомілки чи стегна. У тих випадках, коли хворого доставляли у стаціонар у стадії декомпенсації ЦД або в разі вираженої поліорганної дисфункції з гнійно-некротичним процесом на стопі з переходом на гомілку, протягом 6-12 годин виконували ампутацію нижньої кінцівки на рівні стегна за життєвими показами.

Необхідно звернути особливу увагу на хірургічне лікування гнійно-некротичних уражень НК, які викликані анаеробною неклостридіальною інфекцією. За наявності клінічної картини цього виду інфекції необхідно проводити широкі розтини м'яких тканин на всьому протязі вогнища ураження. Цим створюються оптимальні умови для адекватної ревізії та оцінки поширення патологічного процесу з наступною максимально можливою радикальною хірургічною обробкою. Аналіз клінічних випадків переконує, що недостатньо радикальна обробка спричинює пролонгацію процесу, що пізніше може призвести до високої ампутації кінцівки. Недопустимим у лікуванні анаеробної неклостридіальної інфекції є накладання швів на рану навіть з проведенням промивного дренивання, оскільки це створює анаеробні умови в рані та спричинює поширення ураження м'яких тканин. Обов'язковою умовою радикальності хірургічного втручання є висічення згиначів та розгиначів пальців, оскільки вони є основним шляхом поширення інфекції.

Характеристику проведених первинних операційних втручань у хворих III групи наведено у табл. 4.1.

*Таблиця 4.1*

**Характеристика первинних операційних втручань у хворих на ускладнені форми синдрому стопи діабетика**

Назва операції	Підгрупа III А	Підгрупа III Б
----------------	----------------	----------------

	n	%	n	%
Хірургічна обробка флегмон стопи	5	14,71	5	16,13
Ампутація пальців стопи	15	44,12	14	45,16
Трансметатарзальна резекція стопи	12	35,29	10	32,26
Ампутація НК на рівні стегна	2	5,88	2	6,45
Всього	34	100	31	100

Як засвідчили отримані результати комплексного хірургічного лікування, в подальшому ліквідувати гнійно-некротичний процес та досягти повного загоєння післяопераційних ран або чіткої тенденції до їх загоєння після первинного втручання на стопі вдалося у 79,41% випадків у підгрупі хворих, яким додатково застосовувалась озонотерапія, та у 64,52% випадків у підгрупі хворих, щодо яких проводилось загальноприйняте лікування. Відповідно, у 35,48% хворих у підгрупі зіставлення та тільки у 20,59% пацієнтів в основній підгрупі пролонгація гнійно-некротичного процесу вимагала проведення повторних операційних втручань. Таким чином, застосування озонотерапії сприяє гальмуванню гнійно-некротичного процесу у хворих на ССД та зменшенню частки хворих (у 1,7 раза), які потребують виконання повторних хірургічних втручань.

**Слід також відзначити, що у підгрупі хворих, які отримували традиційне лікування, в 3 випадках ми були змушені вдаватися до третього і в одному випадку до четвертого операційного втручання (табл. 4.2). Водночас, пролонгації гнійно-некротичного процесу після проведеного повторного хірургічного втручання в основній підгрупі не спостерігалось взагалі, тому жодний із хворих, які знаходилися на озонотерапії, не потребував виконання більше 2 операційних втручань.**

*Таблиця 4.2*

Характеристика кількості операційних втручань на одного хворого

з наявними ускладненими формами синдрому стопи діабетика

Підгрупа	Кількість хворих		Кількість операційних втручань на 1 хворого
	Абс.	%	
Традиційне лікування (n = 31)	20	64,52	1
	7	22,58	2
	3	9,68	3
	1	3,23	4
Традиційне лікування + озонотерапія (n = 34)	27	79,41	1
	7	20,59	2

Аналіз характеру виконаних повторних операційних втручань (табл. 4.3) показав, що у зв'язку з прогресуванням гнійно-некротичного процесу частота виконання повторних високих ампутацій нижніх кінцівок (на рівні стегна та гомілки) при застосуванні озонотерапії була у 5,5 раза меншою у порівнянні з такими в підгрупі хворих, що знаходились на традиційній терапії, та зростала можливість обмежитись резекцією на рівні стопи та розкриттям флегмон стопи. Так, співвідношення органозберезувальних операцій до високих ампутацій у підгрупі хворих, що знаходились на озонотерапії, склало 6:1, а в підгрупі хворих, що отримували традиційну терапію, – 2:1.

**Таблиця 4.3**

Характеристика повторних операційних втручань у хворих із наявними ускладненими формами синдрому стопи діабетика

Назва операції	Підгрупа III А		Підгрупа III Б	
	n=34	100%	n=31	100%
Хірургічна обробка флегмон стопи	1	2,94	5	16,13
Трансметатарзальна резекція	5	14,71	6	19,35
Ампутація нижньої кінцівки на рівні стегна та гомілки	1	2,94	5	16,13

Всього	7	20,59	16	51,61
--------	---	-------	----	-------

Підсумовуючи наведені вище результати дослідження, слід відзначити, що під впливом проведеної озонотерапії змінився як кількісний, так і якісний характер операційних втручань (табл. 4.4). Так, у цілому стихання гнійного і запального процесу без необхідності проведення ампутацій зі збереженням опірної функції кінцівки було у 1,5 раза вищим в III А підгрупі (у 14,71% хворих при застосуванні озонотерапії проти 9,68% пацієнтів при традиційному лікуванні).

Таблиця 4.4

#### Узагальнені результати лікування хворих залежно від проведеної терапії

Групи хворих	Результати лікування					
	Без ампутацій (повне загоєння рани)		Економна ампутація стопи, пальців стопи (повне загоєння рани)		Висока ампутація (повне загоєння рани)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
III А підгрупа (традиційне лікування + озонотерапія), (n=34)	5	14,71	26	76,47	3	8,82
III Б підгрупа (традиційне лікування), (n=31)	3	9,68	21	67,74	7	22,58

Оцінка здобутих результатів лікування в основній підгрупі та підгрупі зіставлення також показала, що у хворих, які знаходилися на традиційній терапії, в цілому виконання високих ампутацій (первинних та повторних) мало місце у 22,58% випадків (див. табл. 4.4). У той же час у хворих III А підгрупи (озонотерапія) необхідність у таких інвалідизуючих втручаннях виникала тільки у 8,82% випадків. Отже, додаткове застосування озонотерапії дало можливість знизити кількість високих ампутацій на 14% (у 2,6 раза). На жаль, існує група пацієнтів, у яких при госпіталізації відзначено V ступінь ураження (4 хворих III групи), як правило, з ішемічно-гангренозною формою ураження (3



пацієнта). Вони надходили в стаціонар у стані вираженої декомпенсації цукрового діабету, з явищами вираженої інтоксикації, що обумовило виконання їм первинної високої ампутації за життєвими показами. Від загальної кількості високих ампутацій (первинних та повторних) це склало 40,0%. На нашу думку, такий високий відсоток первинних високих ампутацій пояснюється недостатньою організацією догоспітального етапу виявлення та лікування хворих на ССД. Кількість високих ампутацій після неефективного попереднього консервативного та операційних лікувань в умовах стаціонару в цілому у III групі (65 хворих) склала 9,23% (6 пацієнтів): в основній підгрупі – 1 хворий (1,54%) та у підгрупі зіставлення – 5 пацієнтів (7,69%).

Застосування озону в перед- та післяопераційному періоді дало можливість збільшити кількість малих ампутацій на стопі, які забезпечують збереженість опірної функції НК та, відповідно, кращу якість життя хворого. Так, виходячи з наведених вище результатів операційного лікування, в цілому зберегти опорну функцію ураженої кінцівки в основній підгрупі (на фоні озонотерапії) вдалося у 91,18% хворих після локальних операцій проти 77,42% оперованих у підгрупі зіставлення.

Після операційних втручань померло 4 хворих, що склало загальну післяопераційну летальність 2,7%: після високих ампутацій померло 3 хворих (1 хворий III А підгрупи та 2 пацієнти III Б підгрупи), після економних операційних втручань – 1 пацієнт (III Б підгрупа). При цьому летальність у групі хворих, які перенесли високу ампутацію кінцівки (10 осіб), в цілому становила 33,33%. Безпосередніми причинами смерті були: гостра серцево-судинна недостатність – у 2 хворих, тромбоемболія легеневої артерії – у 1 пацієнта та поліорганна недостатність внаслідок ендотоксикозу – у 1 хворого. Середній вік пацієнтів, які померли, становив  $67,50 \pm 1,19$  років. Слід зазначити, що тут переважали хворі похилого віку з поширеними гнійно-некротичними ураженнями кінцівки.

Таким чином, застосування методів системної та місцевої озонотерапії в комплексному хірургічному лікуванні хворих на ССД забезпечує як зниження

загальної кількості операційних втручань, так і зміну характеру операцій. При цьому простежується виражена динаміка, яка засвідчувала зменшення числа “високих” ампутацій і зростання числа “малих” ампутацій, спрямованих на збереження опірної функції кінцівки. Це переконливо доводить доцільність включення озонотерапії до комплексного хірургічного лікування гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок у хворих на ЦД.

Хірургічне лікування було доповнене включенням у комплексну терапію методів системної та місцевої озонотерапії.

Після проведення курсу лікування протягом 14 днів в усіх хворих на ССД було відзначено позитивний клінічний ефект, який супроводжувався покращенням динаміки перебігу захворювання та загального самопочуття пацієнтів (табл. 4.5). Це проявлялося у зникненні скарг на спрагу та поліурію після проведеного курсу лікування.

Однак, на фоні озонотерапії динаміка клінічної симптоматики мала більш виразний характер, що свідчить про потенціювання загальноприйнятих патогенетично-спрямованих схем лікування хворих на ССД. У ході дослідження не було зареєстровано погіршення стану пацієнтів, побічних ефектів і ускладнень.

Таблиця 4.5

**Динаміка клінічних показників у процесі лікування хворих І групи**

Скарги	І А підгрупа (n = 18)			І Б підгрупа (n = 18)		
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
	%			%		
Пекучий біль у ділянці підошви	61,11	27,78	< 0,05	66,67	33,33	< 0,05
Нічні судоми в литкових м'язах	27,78	5,56	< 0,05	27,78	16,67	> 0,05

Постійна мерзля-куватість стоп	55,56	22,22	< 0,05	61,11	44,44	> 0,05
Парестезії	61,11	16,67	< 0,05	66,67	27,78	< 0,05
Загальна слабкість	83,33	33,33	< 0,05	72,22	38,89	< 0,05

Застосування озонотерапії дозволяє досягнути більш вираженого клінічного ефекту також у хворих II групи (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Динаміка клінічних показників у процесі лікування хворих II групи**

Скарги	II А підгрупа (n = 23)			II Б підгрупа (n = 24)		
	до лікування	після лікування	р	до лікування	після лікування	р
	%			%		
Пекучий біль у ділянці підшви	52,17	26,0 9	< 0,05	50,00	37,50	< 0,05
Постійна мерзля-куватість стоп	30,43	8,70	<0,05	33,33	12,50	<0,05
Парестезії	52,17	26,0 8	<0,05	45,83	37,50	>0,05
Зниження чутливості стоп	82,61	47,8 3	<0,05	70,83	58,33	>0,05
Загальна слабкість	91,30	47,8 3	<0,05	87,50	62,50	<0,05

Погіршення стану пацієнтів, побічних ефектів і ускладнень при проведенні озонотерапії у цієї групи хворих нами не було відзначено.

Дослідження показників периферійної гемодинаміки НК на тлі парентерального застосування озонотерапії дало можливість встановити клінічний ефект щодо досліджених показників, що проявлявся у зменшенні дикротичного індексу та підвищенні реографічного індексу, однак ці зміни не були достовірними.

Враховуючи характер та поширеність патологічного процесу у хворих II групи, хірургічне лікування було проведено у незначній кількості пацієнтів (11

осіб) і носило форму некректомій. Тому це дало можливість об'єктивізувати вплив озонотерапії на характер перебігу ранового процесу.

Мікробіологічне дослідження ранового вмісту дало змогу вивчити характер зміни мікрофлори під впливом як системного, так і місцевого застосування озонотерапії. Аналіз результатів проведених досліджень дав підстави для висновку, що найбільш оптимальна антибактеріальна дія місцевого застосування озонованих розчинів проявляється при концентрації озону 4000 мкг/л, яку ми і використовували в місцевому лікуванні ранових дефектів. Як видно з табл. 4.7, антибактеріальний ефект місцевого застосування озону проявлявся достовірним зниженням щільності бактеріальних угруповань уже на 3-5 добу з досягненням максимального ефекту в кінці курсу лікування.

Таблиця 4.7

**Щільність бактерійних угруповань ранових дефектів у хворих на ССД І-ІІ ступеня до і після застосування озонотерапії (n = 16).**

Мікроорганізми	Рана (lg КУО/г)		
	До лікування	3-5-та доба	12-14-та доба
Стафілококи	5,46	4,33	2,12*
Стрептококи	5,32	4,65	1,82*
Мікрококи	4,82	2,93	1,96*
Коринебактерії	4,22	3,53	---
Аеробні бацили	3,36	2,74	---
Ентеробактерії і псевдомонади	4,15	3,52	---

Примітка: \* -  $p < 0,05$ .

У кінці проведеного лікування із застосуванням озонотерапії такі популяції мікроорганізмів, як аеробні бацили, ентеробактерії та псевдомонади не висівалися.

Тенденція до зменшення кількості мікроорганізмів у рані спостерігалася і щодо популяційного складу досліджених мікроорганізмів (табл.4.8).

**Популяційний склад та щільність стафілококових угруповань в рані  
у хворих на ССД I-II ступеня до та після лікування озоном**

Види мікроорганізмів	Частка виду в угрупованні, %		
	До лікування	3-5-та доба	12-14-та доба
S.aureus	49,45	35,25	9,07*
S.epidermidis	14,88	9,02	8,23*
S.haemolyticus	11,71	8,49	8,92*
S.intermedius	9,86	5,44	---
S.simulans	7,18	5,69	---
S.xyloso	6,92	5,49	---

Примітка: \* -  $p < 0,05$ .

Аналогічна динаміка зменшення популяційного складу мікрофлори в рані у хворих на ССД спостерігалася і відносно основних домінуючих видів мікроорганізмів (табл. 4.9).

При аналізі цитологічної картини мазків-відбитків з рани на момент госпіталізації було встановлено, що вони характеризувалися дегенераційним типом клітинної реакції. Відзначено превалювання дегенераційних нейтрофілів (84,0%) паличкоядерних і сегментоядерних форм (13,0%) на фоні масового некрозу клітин ( $82,7 \pm 3,4\%$ ), що супроводжувався цитолізмом ( $32,4 \pm 6,3\%$ ), зморщенням та розпадом ( $46,7 \pm 4,3\%$ ). Відзначено різке зниження процесу фагоцитозу, макрофаги вміщували всього лише від 10 до 15 бактерій. Фагоцитоз мав незавершений характер.

**Популяційний склад та щільність мікрококів та коринебактерій в рані у  
хворих на ССД I-II ступеня під впливом озонотерапії**

Види мікроорганізмів	Частка виду в угрупованні, %		
	До лікування	3-5-та доба	12-14-та доба

M. kristinae	24,78	15,02	---
M. varians	31,78	18,74	3,48
M. luteus	14,96	9,07	---
M. lylae	16,24	9,84	---
M. sedentarius	12,24	7,42	---
C. xerosis	7,98	6,05	---
C.afermentas	47,86	15,62	---
C. ulcerans	8,15	3,12	---

На 3-5-ту добу місцевого застосування озонотерапії у вигляді аплікацій на рану цитограми, отримані методом мазків-відбитків, характеризувались регенераційним типом клітинної реакції. Загальне число нейтрофілів зменшилося з превалюванням регенераційних (76,0%) форм над дегенераційними (3,0%), число нейтрофілів з нормальною структурою ядра збільшилося до 79,4 - 83,7%. Помітно зріс процентний вміст макрофагів; серед моноцитів найбільше було клітин великих і середніх розмірів. Слід відзначити активацію озоном процесів регенерації ран, про що свідчило збільшення полібластів і молодих сполучнотканинних клітин (профібробластів, фібробластів). На фоні стихання запалення помітно зменшувалася міграція нейтрофілів із кровоносних судин (до 15 в полі зору), а у третини пацієнтів у цей момент міграція нейтрофілів із кров'яного русла становила 5-8 нейтрофілів у полі зору. Мікроорганізми виявлялися в невеликій кількості в стані активного фагоцитозу.

Таким чином, аналіз динаміки цитологічної картини ранового дефекту у хворих на ССД довів вплив регіонарної озонотерапії на перебіг ранового процесу, що проявлявся зміною дегенераційних процесів на регенераційні.

Як видно з рис. 4.1, 4.2, 4.3, комплексне лікування в поєднанні з озонотерапією сприяло покращенню перебігу ранового процесу, що проявляється швидшою появою грануляцій, крайової епітелізації та

скороченням термінів стаціонарного лікування хворих на ССД II-A підгрупи в порівнянні з пацієнтами, які не отримували озонотерапію.

Таким чином, місцеве застосування озонотерапії виявляє позитивну дію на перебіг ранового процесу, що проявляється у суттєвому зниженні густоти колонізації мікроорганізмами рани та зменшенні щільності їх популяцій. Це дозволяє рекомендувати місцеву озонотерапію в комплексному лікуванні ССД.

Оскільки патогенетична дія системної озонотерапії реалізується за рахунок виділення атомарного кисню, патогенетично можна припустити, що озонотерапія відіграє позитивну роль за наявності у вогнищі ураження анаеробної неклостридіальної інфекції, оскільки вона не може розвиватися в нормально окисгенованих тканинах та за умови контакту з атомарним киснем. Це також стверджується позитивною клінічною динамікою та дає підстави припустити, що озонотерапія є достатньо ефективною в лікуванні означеної вище інфекції. Однак це питання потребує подальшого, більш поглибленого вивчення.

Враховуючи, що одним з недоліків місцевого застосування озону є короткий період напіврозпаду, який становить у середньому 40 хв, це обмежує тривалість його дії та обумовлює збільшення частоти перев'язок хворих, що створює певні незручності. Тому нами з метою потенціювання місцевої озонотерапії було застосовано метод лікування в озоностійкому ізоляторі. Цей метод передбачає використання аерації ураженої кінцівки озонорисневою газовою сумішшю в спеціальному герметичному пластиковому ізоляторі з підтриманням сталої концентрації озону в озонорисневій суміші (4000 мкг/л). Термін перебування залежить від характеру та поширеності

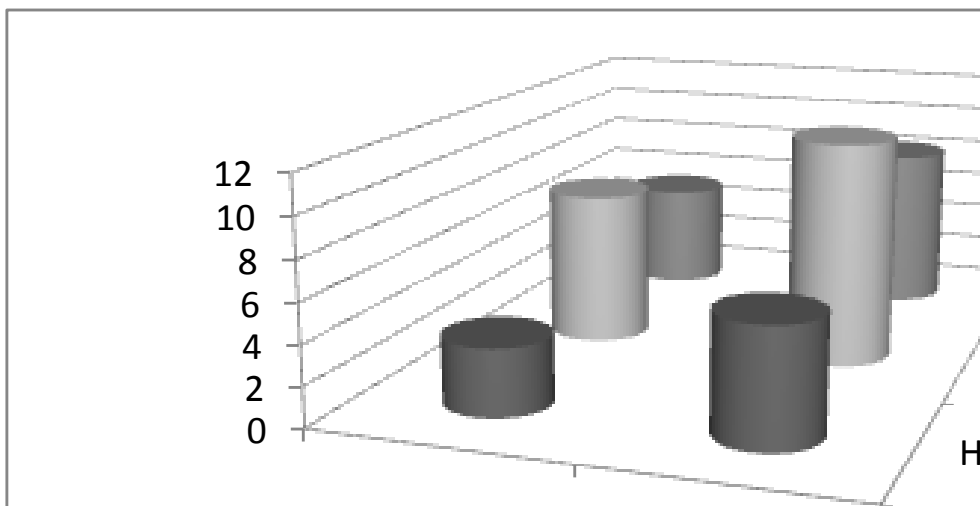


Рисунок 4.1. Динаміка появи грануляцій в рані при застосуванні озонотерапії

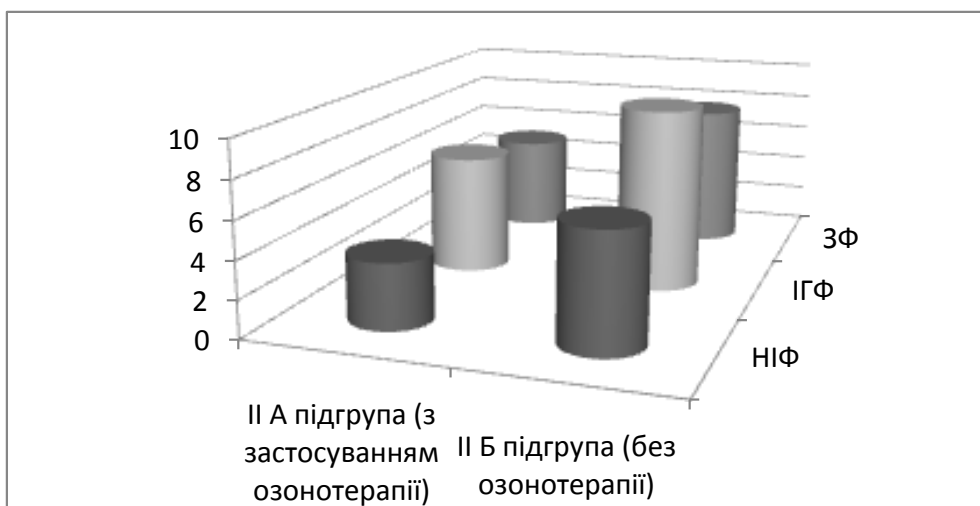


Рисунок 4.2. Динаміка крайової епітелізації при застосуванні озонотерапії

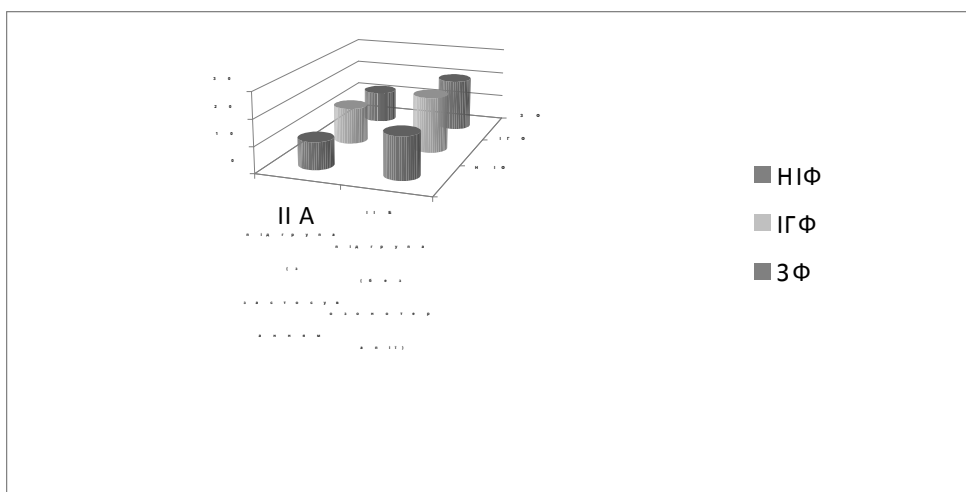


Рисунок 4.3. Строки середнього ліжкодня на фоні проведеного лікування



патологічного процесу і становить від 40 хв до 1,5 год. Враховуючи високу розчинність озону в рідині, на рану накладалася пов'язка, змочена фізіологічним розчином. Як правило, лікування в ізоляторі потребували хворі III групи, що обумовлювалося характером та поширеністю патологічного процесу. Хірургічне втручання своїм радикалізмом значно зменшує у хворих III групи щільність мікробних угруповань та видовий спектр мікроорганізмів у рані, що створює умови для купірування патологічного процесу. В таких випадках місцеве застосування озонотерапії створює можливість ефективно загальмувати розвиток залишкової мікрофлори в рані та запобігти її вторинному інфікуванню. Це в свою чергу значно скоротило перебіг фази запалення, прискорило розвиток регенерації та уможливило вирішення питання про закриття ранового дефекту, що значно скорочує середній термін перебування пацієнта на ліжку (рис. 4.4, 4.5, 4.6).

Варіанти закриття ранових дефектів у хворих III групи із застосуванням озонотерапії наведені в табл. 4.10.

*Таблиця 4.10*

#### **Варіанти закриття ранових дефектів у хворих III групи**

Назва операції	Підгрупа III А		Підгрупа III Б	
	n=34	100%	n=31	100%
Первинні шви	12	35,3	9	29,03
Первинно-відстрочені шви	13	38,24	8	25,81
Вільна аутодермопластика	8	23,53	11	35,48

Використання в комплексному хірургічному лікуванні озонотерапії дало можливість спланувати закриття ранового дефекту шляхом накладання первинних ( у 35,3% в III-А підгрупі проти 29,03% в порівнянні з когортою хворих без озонотерапії) та первинно-відстрочених швів (у 38,24% проти 25,81%) відповідно.

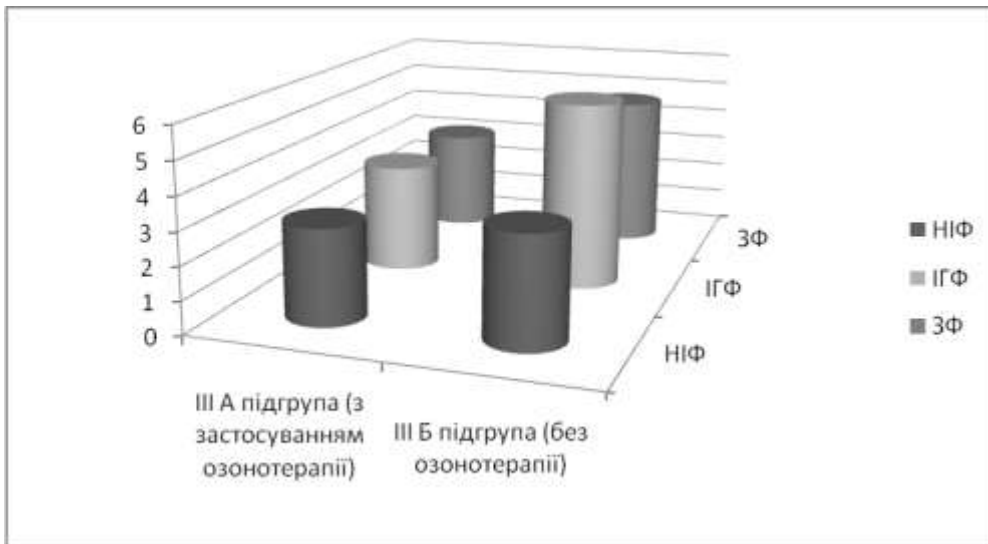


Рис. 4.4. Динаміка появи грануляцій в рані при застосуванні озонотерапії

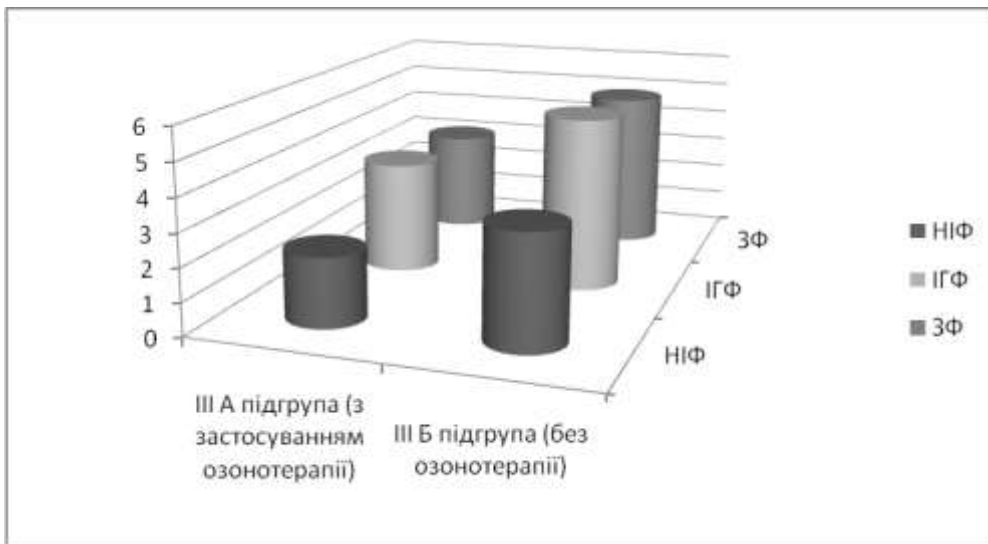


Рис. 4.5. Динаміка крайової епітелізації при застосуванні озонотерапії

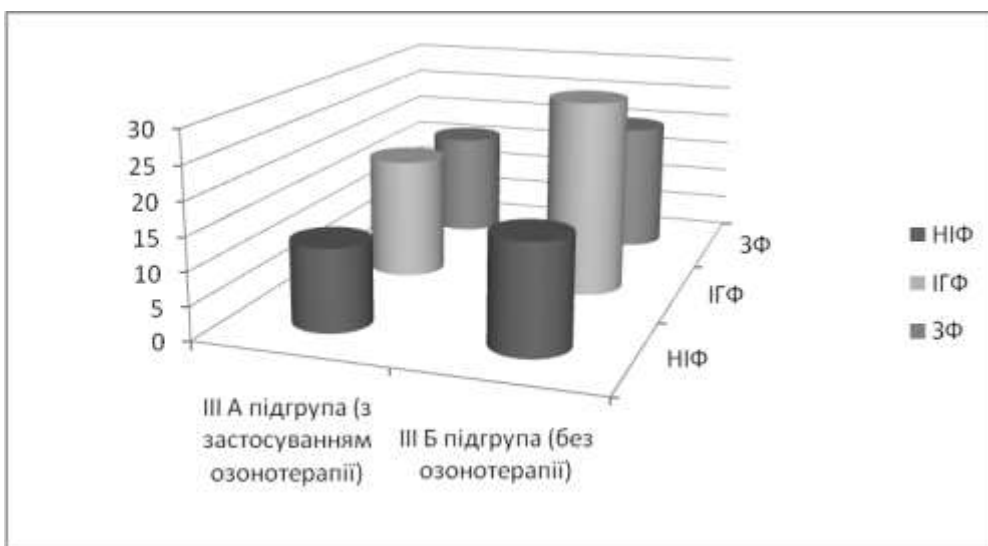


Рис. 4.6. Строки середнього ліжкодня на фоні проведеного лікування

Після проведення курсу лікування в усіх хворих III групи також відзначалася позитивна динаміка клінічних проявів як основного захворювання (ЦД), так і його ускладнення (ССД) у вигляді покращення загального самопочуття, зменшення скарг на спрагу, сухість у роті та поліурію з більшою виразністю ефекту серед хворих, які отримували курс парентеральної озонотерапії (табл. 4.11). Погіршення стану пацієнтів, побічних ефектів і ускладнень при проведенні озонотерапії нами не спостерігалось.

Таблиця 4.11

**Динаміка клінічних показників у процесі лікування хворих III групи**

Скарги	III А підгрупа (n=34)			III Б підгрупа (n=31)		
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
	%			%		
Біль у стопі	70,59	35,29	< 0,05	67,74	45,16	< 0,05
Загальна слабкість	100,0	67,65	<0,05	100,0	74,19	<0,05
Спрага	94,12	8,82	<0,05	90,32	12,91	<0,05
Поліурія	61,76	8,82	<0,05	70,97	16,13	<0,05

Таким чином, використання озону в комплексній терапії у хворих на ССД має більш виражений клінічний ефект у порівнянні із застосуванням традиційного лікування. Цей метод добре переноситься хворими, в ході дослідження не було зареєстровано проявів побічної дії і алергічних реакцій.

4.2. Динаміка показників перекисного окиснення ліпідів, системи антиоксидантного захисту та ліпідного обміну під впливом озонотерапії

Як показали результати нашого дослідження, наведені в попередньому розділі, у хворих на ССД має місце значна інтенсифікація процесів ПОЛ на фоні вираженого зниження активності системи АОЗ, які лежать в основі патогенетичного розвитку діабетичних ангіопатій. Невідповідність між процесами пероксидації та антиоксидантної системи призводить до

дезорганізації складної структурно-функціональної системи мембран клітин і поглиблює патологічні процеси в тканинах стопи. Це визначає доцільність застосування у таких пацієнтів засобів, які здатні регулювати процеси перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в організмі.

З огляду на зазначене, нам вбачалось за доцільне провести оцінку впливу озонотерапії на динаміку показників крові, які відображають стан оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на ССД.

Згідно з отриманими даними (табл. 4.12), при застосуванні традиційного лікування у хворих на ССД не відбулось яких-небудь суттєвих змін показника, що характеризує стан ПОЛ ( $p > 0,05$ ). Водночас, на фоні озонотерапії нами було відзначено позитивні зрушення вмісту МДА, що свідчило про зниження активності перебігу процесів ПОЛ у хворих із наявним ССД. Так, рівень високотоксичного МДА в сироватці крові хворих I A підгрупи знизився на 19,45% ( $p < 0,02$ ). При цьому відбулась нормалізація рівня сироваткового МДА ( $p > 0,05$  у порівнянні з аналогічним показником контролю  $-3,25 \pm 0,19$  нмоль/мл).

У хворих II A та III A підгруп також мало місце достовірне зниження рівня МДА на 15,22% ( $p < 0,02$ ) та 13,47% ( $p < 0,05$ ) відповідно, однак повної нормалізації цього показника не відбулось ( $p > 0,05$  у порівнянні з контролем).

Аналіз динаміки показників АОЗ у хворих на ССД під впливом традиційної терапії не виявив істотних змін як активності сироваткової каталази, так і рівня церулоплазміну в сироватці крові,  $p > 0,05$  (див. табл. 4.12).

Водночас, виявлений нами при застосуванні комплексного лікування із включенням озонотерапії інгібуючий вплив на стан процесів ліпопероксидації у хворих на ССД супроводжувався також позитивною динамікою активності компонентів системи АОЗ крові. Як видно з табл. 4.12, у хворих I A підгрупи відбулась нормалізація активності сироваткової каталази, рівень якої зріс на 20,34% ( $p < 0,001$ ), а також церулоплазміну, вміст якого зріс на 19,34% ( $p < 0,02$ ).

У хворих II A підгрупи під впливом озонотерапії спостерігалось достовірне підвищення активності каталази на 17,44% ( $p < 0,001$ ), а також вмісту церулоплазміну на 15,65% ( $p < 0,05$ ). Проте, на відміну від результатів, отриманих у I A підгрупі, повної нормалізації цих показників системи АОЗ не відбулося ( $p < 0,05$  у порівнянні з контролем) У той же час у хворих III A підгрупи в процесі проведеного лікування достовірно збільшилась тільки активність каталази – на 14,52% ( $p < 0,01$ ), а рівень церулоплазміну мав чітку тенденцію до зростання на 8,91% ( $p < 0,1$ ). При цьому нормалізації зазначених показників АОЗ у хворих цієї підгрупи не відбулося.

Таким чином, застосування озону в комплексній терапії хворих на ССД

I A підгрупи приводить до нормалізації вмісту МДА, активності каталази та вмісту церулоплазміну, а отже, озонотерапія відновлює динамічну рівновагу між ПОЛ і системою АОЗ у хворих на початкових стадіях формування ССД. У хворих II A підгрупи під впливом озонотерапії також мають місце достовірні позитивні зміни цих показників, спрямованих на нормалізацію їх рівня, проте вони не досягають нормативних значень контрольної групи. У той же час у хворих III A підгрупи відзначаються менш виражені, ніж у хворих I A та II A підгруп, достовірні зміни рівня МДА і зростання активності каталази, а також простежується чітка позитивна тенденція до нормалізації вмісту церулоплазміну в сироватці крові.

З урахуванням нормалізуючого впливу озону на показники ПОЛ і системи АОЗ у хворих на початкових стадіях розвитку ССД, озонотерапію можна рекомендувати як один із методів ранньої профілактики розвитку судинних ускладнень і глибоких деструкційних уражень стопи на фоні ЦД.

Аналіз впливу проведеної терапії на стан ліпідного обміну (табл. 4.13) показав, що при застосуванні традиційного лікування у хворих на ССД не відбулось яких-небудь істотних змін ЗХС ( $p > 0,05$ ). Водночас, при застосуванні озонотерапії у хворих I A підгрупи відбулось достовірне зниження рівня ЗХС на 9,03% ( $p < 0,05$ ), а у хворих II A підгрупи на 6,94% ( $p < 0,05$ ).

Водночас, у хворих з III A підгрупи вміст ЗХС сироватки крові мав чітку тенденцію до зниження на 4,33%, не досягаючи статистичної достовірності ( $p < 0,1$ ).

Під впливом проведеного лікування з включенням озонотерапії відбулися достовірні позитивні зміни вмісту тригліцеридів у сироватці крові,

які були відзначені нами в усіх виділених підгрупах (див. табл. 4.13). Однак слід зазначити, що якісно односпрямована позитивна тенденція цих змін була кількісно нерівнозначною у хворих із різним ступенем розповсюдження патологічного процесу на стопі. Так, у хворих I A підгрупи при застосуванні озонотерапії рівень тригліцеридів вірогідно знизився на 16,50% ( $p < 0,02$ ), а у хворих II A підгрупи – на 14,34% ( $p < 0,02$ ). Найменші зрушення було відзначено в рівнях цього показника у хворих III A підгрупи. Проте і в цьому випадку відбулося його достовірне зниження на 11,84% ( $p < 0,05$ ).

У той же час, при застосуванні традиційної терапії нами не було відзначено яких-небудь суттєвих змін вмісту тригліцеридів сироватки крові у хворих із наявним ССД (див. табл. 4.13).

Лікування із включенням озонотерапії також більш істотно у порівнянні із традиційним лікуванням вплинуло і на динаміку рівнів холестерину ліпопротеїдів дуже низької та низької щільності, а також ХС ЛПВЩ (див. табл. 4.13). При цьому виявлені нами позитивні зміни залежали від ступеня важкості деструкційного процесу на стопі. Так, у I A підгрупі вміст ХС ЛПДНЩ під впливом проведеної терапії знизився на 16,48% ( $p < 0,02$ ), а вміст ХС ЛПНЩ – на 13,56% ( $p < 0,05$ ), у той час як рівень холестерину в складі антиатерогенної фракції ліпопротеїдів високої щільності зріс на 14,15% ( $p < 0,02$ ). У хворих II A підгрупи рівень ХС ЛПДНЩ вірогідно зменшився на 13,86% ( $p < 0,02$ ), вміст ХС ЛПНЩ – на 9,18% ( $p < 0,05$ ), а рівень ХС ЛПВЩ після проведеного лікування зріс на 12,90 % ( $p < 0,02$ ). Таким чином, як показали отримані результати, застосування озонотерапії у хворих II A підгрупи хоч і викликало достовірні зміни цих показників ліпідного профілю сироватки крові, проте вони були менш вираженими, ніж у хворих IA підгрупи.

Під впливом озонотерапії у хворих III A підгрупи вміст ХС ЛПДНЩ достовірно знизився на 11,71% ( $p < 0,05$ ), а рівень ХС ЛПНЩ не зазнавав достовірних змін, проте мав чітку тенденцію до зниження на 5,39% ( $p < 0,1$ ). Вміст ХС ЛПВЩ достовірно зростав на 8,89% ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що достовірне підвищення рівня ХС ЛПВЩ мало місце в усіх виділених групах хворих на фоні проведеного лікування із застосуванням озонотерапії, що свідчить про антиатерогенну активність озону.

Отже, застосування озонотерапії мало більш виражений позитивний вплив на ліпідний обмін у хворих на ССД у порівнянні з використанням тільки традиційного лікування. При цьому вираженість цих позитивних змін залежала

від поширеності некротичних змін стопи. Так, при застосуванні озонотерапії найбільш виражені позитивні результати корекції порушень ліпідного спектру з достовірним зниженням рівня загального холестерину, його атерогенних фракцій та тригліцеридів, а також підвищенням рівня ХС ЛПВЩ отримано у хворих I A підгрупи (0 ст. за Meggit-Wagner). Найменш виражені позитивні зрушення показників ліпідного профілю було отримано у хворих III A підгрупи (III, IV ст. за Meggit-Wagner).

Таким чином, порівняння показників ліпідного обміну при традиційному лікуванні і в комплексі з озоном дає можливість об'єктивно оцінити як вплив озону на рівень ліпідів у сироватці крові, так і ефективність проведеного лікування, оскільки нормалізація показників ліпідного обміну є прогностично сприятливим фактором. Володіючи багатфакторною дією, озон, напевно, здійснює як прямий гіполіпідемічний ефект, так і опосередкований, за рахунок нормалізації перебігу перекисних процесів та стану антиоксидантної системи. Із показників ліпідного обміну найбільшою мірою озон сприяв зниженню рівня тригліцеридів та підвищенню рівня ХС ЛПВЩ, що мало місце в усіх трьох підгрупах хворих.

#### 4.3. Вплив озонотерапії на показники гемостазу у хворих на синдром стопи діабетика

**У ході дослідження доцільно було вивчити ефективність застосування озонотерапії у корекції гемокоагуляції у хворих на ССД, яка відповідним чином може бути віддзеркалена у перебігу ранового процесу.**

Згідно з отриманими даними, зменшення інтенсивності тромбіногенезу за внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу на фоні проведеної традиційної терапії підтверджувалося достовірними змінами активованого часткового тромбoplastинового часу тільки у хворих I B підгрупи (табл. 4.14), рівень АЧТЧ яких зростав на 5,36% ( $p < 0,05$ ). У хворих II B та III B



підгруп під впливом традиційного лікування суттєвих змін величини АЧТЧ не відбулося ( $p > 0,05$ ). Таким чином, наприкінці традиційної консервативної терапії у хворих II Б та III Б обстежених підгруп зберігається високий потенціал гемокоагуляції.

Водночас, під впливом проведеного лікування з включенням озонотерапії відбулося достовірне підвищення показника I фази плазмового гемостазу – активованого часткового тромбoplastинового часу, що було відзначено нами в усіх виділених підгрупах. Однак якісно односпрямована позитивна тенденція цих змін була кількісно нерівнозначною у хворих з різним ступенем поширення патологічного процесу на стопі (див. табл. 4.14). Так, у процесі проведеної озонотерапії рівень АЧТЧ вірогідно зростав у хворих I А підгрупи на 9,26% ( $p < 0,01$ ), у хворих II А підгрупи - на 8,27% ( $p < 0,02$ ). При цьому відбулася нормалізація цього показника. Найменші зрушення у рівнях показника АЧТЧ було відзначено у хворих III А підгрупи, величина якого зросла на 5,61% ( $p < 0,05$ ), проте залишалася достовірно нижчою за нормативні величини контролю.

Як видно з табл. 4.14, нами не було відзначено суттєвих змін часу рекальцифікації та значення протромбінового індексу щодо вихідних даних в усіх виділених підгрупах хворих ( $p > 0,05$ ).

Вміст фібриногену в сироватці крові під впливом традиційної терапії достовірно зменшувався щодо вихідних даних у I Б та II Б підгрупах (на 11,21% та 10,42% відповідно,  $p < 0,05$ ). Водночас, як видно з табл. 4.14, у хворих III Б підгрупи в процесі проведеного традиційного лікування вміст фібриногену сироватки крові не зазнавав суттєвих змін ( $p > 0,05$ ).

Водночас, застосування озонотерапії супроводжувалось більш значущими змінами цього показника у хворих на ССД порівняно з традиційним лікуванням. Зокрема, у хворих I А підгрупи відзначено достовірне зниження рівня фібриногену на 17,87% ( $p < 0,02$ ) та його нормалізація ( $p > 0,05$  у порівнянні з контролем), а у хворих II А підгрупи - на 12,34% ( $p < 0,02$ ). Однак вміст

фібриногену у хворих II A підгрупи не досягав нормативних величин практично здорових осіб ( $4,83 \pm 0,19$  г/л проти  $3,65 \pm 0,14$  г/л у контролі,  $p < 0,01$ ).

У хворих III A підгрупи під впливом комплексного лікування з включенням озонотерапії також відбулися достовірні зміни рівня фібриногену (на 10,29%,  $p < 0,05$ ), проте вони були менш виражені, ніж у I A та II A підгрупах.

Таким чином, включення озонотерапії до комплексного лікування хворих на ССД сприяє суттєвому зниженню інтенсивності тромбіногенезу за внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу, що супроводжується сповільненням фібриногенезу. Виявлені зміни гемостазу свідчать про зменшення коагуляційної активності крові у пацієнтів із ССД та є найбільш вираженими у хворих із наявними початковими проявами ССД.

Нами проводилось також вивчення впливу запропонованих методів лікування на функціональну активність тромбоцитів. Аналіз результатів проведеної терапії показав, що як традиційне лікування, так і комплексне лікування з включенням озонотерапії у хворих на ССД сприяло покращенню агрегаційних властивостей тромбоцитів, що проявлялося у зниженні ступеня спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (табл. 4.15). Проте на фоні проведеної озонотерапії отримані результати були більш виразними.

Таблиця 4.15

**Динаміка змін ступеня агрегації тромбоцитів у хворих на ССД після проведеного лікування**

Групи хворих	Показники					
	Ступінь спонтанної агрегації, %			Ступінь індукованої агрегації, %		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
<b>I група</b>						
Традиційна терапія (I Б підгрупа), n=18	$41,12 \pm 1,95$	$25,77 \pm 1,79$	$<0,01$	$82,42 \pm 1,44$	$78,10 \pm 1,31$	$<0,05$

Традиційна терапія +озонотерапія (I A підгрупа), n=18	41,87± 1,60	18,34± 1,03	<0,01	82,62± 2,50	73,14± 1,99	<0,02
II група						
Традиційна терапія (II Б підгрупа), n=22	50,41± 2,39	35,39± 2,21	<0,01	84,67± 1,60	82,55± 1,24	>0,05
Традиційна терапія +озонотерапія (II А підгрупа), n=21	50,17± 2,20	24,90± 2,20	<0,01	84,75± 1,66	80,49± 1,10*	<0,05
III група						
Традиційна терапія (III Б підгрупа), n=20	56,19± 1,34	47,50± 1,60	<0,01	90,58± 1,39	89,15± 1,17	>0,05
Традиційна терапія +озонотерапія (III А підгрупа), n=21	53,81± 1,54	33,20± 2,32	<0,01	90,87± 1,45	87,62± 1,31	>0,05

Примітка: р – ступінь достовірності різниць показників до та після лікування.

Проте виявлена нами якісно односпрямована позитивна тенденція цих змін була кількісно нерівнозначною у хворих і залежала від глибини поширення патологічного процесу на стопі. Так (див. табл. 4.15), у хворих із початковими проявами ССД (I A підгрупа) під впливом озонотерапії було відзначено найбільш виразну позитивну динаміку ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів (зниження у 2,3 раза порівняно з вихідними величинами), при цьому відмічалася нормалізація цього показника ( $p > 0,05$  у порівнянні з контролем). У хворих II A підгрупи також спостерігалось достовірне зниження ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів (у 2 рази в порівнянні з вихідними величинами), проте отримані результати не досягли нормативних величин контрольної групи. Однак, найменш виражені позитивні зміни цього показника спостерігались у пацієнтів III A підгрупи – зниження у 1,6 раза в порівнянні з вихідними величинами.

Показовим був також вплив комплексного лікування із включенням озонотерапії і на динаміку показника ступеня індукованої агрегації тромбоцитів. Так, якщо на фоні традиційного лікування достовірні зміни цього показника мали місце тільки у хворих із початковими проявами ССД ( $p < 0,05$ ),

то при включенні до комплексного лікування озонотерапії відзначалися більш виражені позитивні зміни ступеня індукованої агрегації тромбоцитів, що також залежали від розповсюдженості патологічного процесу на стопі.

Зокрема, у хворих із початковими проявами ССД (I A підгрупа) на фоні проведеної озонотерапії було відзначено зниження рівня цього показника на 11,47%, що відповідало достовірності  $p < 0,02$ . При цьому отримані значення ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів не виходили за межі нормативних величин практично здорових осіб ( $73,14 \pm 1,99\%$  проти  $75,90 \pm 2,02\%$  в контролі,  $p > 0,05$ ). У хворих II A підгрупи на фоні проведеної озонотерапії також було отримано достовірні зміни цього показника, але вони були менш виражені, ніж у I A підгрупі. Так, величина ступеня індукованої агрегації тромбоцитів у хворих цієї підгрупи знизилась на 5,03% ( $p < 0,05$ ), не досягаючи, проте, нормативних значень практично здорових осіб ( $p < 0,05$  в порівнянні з контролем). У пацієнтів III A підгрупи при застосуванні озонотерапії хоч і не відбулися достовірні зміни цього показника, проте було відзначено чітку тенденцію до зниження його рівня з  $90,87 \pm 1,45\%$  на початку терапії до  $87,62 \pm 1,31\%$  наприкінці лікування,  $p < 0,1$ .

Таким чином, застосування у комплексному лікуванні озонотерапії здійснює сприятливий вплив на стан системи вторинного та первинного гемостазу, показники якого змінюються у напрямку гіпокоагуляції, виявляючи при цьому перевагу перед застосуванням тільки традиційного лікування.

Резюмуючи матеріали, викладені в розділі, можна зробити висновок, що застосування озонотерапії в комплексному лікуванні ССД є досить ефективним та патогенетично обґрунтованим. Позитивний ефект системного та місцевого застосування озону полягає в покращенні загально-клінічного стану обстежених хворих, більш виразних позитивних зрушеннях показників ліпідного обміну, первинного та вторинного гемостазу. Включення до комплексного хірургічного лікування озонотерапії сприяло як зниженню загальної кількості операційних втручань, так і зміні характеру операцій зі зростанням числа “малих” ампутацій, спрямованих на збереження опірної

функції кінцівки, зменшення післяопераційної летальності та необхідності виконання повторних операційних втручань, скорочення тривалості стаціонарного лікування хворих на ускладнені форми синдрому стопи діабетика. Місцеве застосування озонотерапії виявляє позитивну дію на перебіг ранового процесу, що проявляється у суттєвому зниженні густоти колонізації мікроорганізмами рани та зменшенні щільності їх популяцій, скороченні перебігу фази запалення та швидшому переході ранового процесу в регенераторну фазу.

З огляду на позитивний вплив озонотерапії на основні патогенетичні ланки формування ССД, її можна рекомендувати як один із методів ранньої профілактики розвитку судинних ускладнень і глибоких деструкційних уражень стопи на фоні наявного цукрового діабету.

Матеріали цього розділу роботи викладені у таких наукових працях:  
[125, 143, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155]

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Синдром стопи діабетика (ССД) залишається надзвичайно складною і актуальною проблемою сучасної хірургії, результати лікування якого не можна визнати задовільними. Якісний догляд за хворими на ЦД суттєво зменшує частоту виникнення ураження стопи, проте не дає можливість його уникнути. ССД розвивається у 30-80% таких пацієнтів і у 30-70% випадків ускладнюється гнійно-некротичними ураженнями стопи [39, 42, 51, 99, 162], що зумовлює високу летальність хворих, ранню втрату працездатності та інвалідизацію, значні економічні витрати на їх лікування і реабілітацію [22, 42, 183, 215, 232, 268]. Кожні 5 із 6 випадків ампутацій ніг, які не пов'язані із травмою, проводяться у хворих на ЦД [99]. Водночас, такі хворі становлять групу ризику як щодо втрати другої (контрлатеральної) кінцівки, так і щодо смертності після ампутації, що вказує на значну медико-соціальну значущість проблеми [3, 73, 185, 246].

ССД є і найбільш вартісним, з економічного погляду, ускладненням ЦД. Саме на частку хворих на ССД щорічно припадає 30% всіх ліжко-днів, пов'язаних із захворюваннями на ЦД, а лікування цієї патології не закінчується після виписування із стаціонару і продовжується амбулаторно [36, 54, 78, 137]. Такий значний відсоток передусім зумовлений відсутністю системи надання ефективної допомоги хворим на ССД на ранніх етапах розвитку захворювання та проведення початкових оптимальних профілактичних заходів, спрямованих на запобігання розвитку у них гнійно-некротичних уражень. Не до кінця вирішеним залишається також питання лікування цього контингенту хворих, і серед причин цього називають недостатнє знання патогенетичних ланок ССД. Детальне вивчення патогенетичних ланок дасть можливість досконало зрозуміти механізми формування ССД та кваліфіковано проводити адекватну комплексну патогенетичну терапію.

Усе зазначене вище визначає актуальність проблеми ССД та обумовлює необхідність подальшого поглибленого вивчення особливостей клінічного перебігу та основних патогенетичних ланок його розвитку у хворих на ЦД, а також пошуку нових напрямів та ефективних методів комплексного лікування і профілактики розвитку гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок на фоні ЦД, локального зменшення рівня та частоти їх ампутацій.

На сьогодні озонотерапія розглядається як один із перспективних напрямів лікування і профілактики гнійно-запальних захворювань, що обумовлено широким спектром біологічної дії озону, зокрема його антигіпоксичним, імуномодуючим, дезінтоксикаційним, антимікробним ефектом тощо [113, 118, 124,]. Нині є лише поодинокі повідомлення про використання озону в лікуванні гнійно-некротичних ускладнень на фоні ЦД, і вони стосуються переважно місцевого застосування озону. Важливість проблеми та відсутність джерельних даних щодо вивчення ефективності застосування озонотерапії при лікуванні ССД у залежності від глибини деструкційного процесу, особливо при поєднанні різних шляхів введення озону в організм, спонукали до проведення цього дослідження.

Метою нашого дослідження було: підвищити ефективність лікування хворих на синдром стопи діабетика та покращити профілактику розвитку у них гнійно-некротичних ускладнень шляхом включення озонотерапії у комплекс лікувальних методів.

Для досягнення поставленої мети вирішувались такі завдання дослідження:

6. Вивчити клінічні особливості перебігу синдрому стопи діабетика залежно від патогенетичної форми та глибини деструкційних процесів на стопі.

7. Дослідити особливості перебігу ранового процесу у хворих на ССД, особливості змін мікробної екології ран при місцевому лікуванні із застосуванням озонотерапії.

8. Вивчити особливості перекисного окиснення ліпідів й антиоксидантного захисту, вміст мікроелементів та характер змін ліпідного



обміну у хворих на ССД залежно від патогенетичної форми та глибини деструкційного процесу й оцінити вплив на показники цих систем комплексного лікування з включенням озонотерапії.

9. З'ясувати особливості порушень гемостазу у хворих на ССД залежно від патогенетичної форми та глибини деструкційного процесу і оцінити вплив на показники цієї системи комплексного лікування з включенням озонотерапії.

10. Дати оцінку клінічної ефективності застосування озонотерапії в комплексному хірургічному лікуванні хворих на ССД залежно від глибини деструкційного процесу.

Для виконання поставлених завдань проводилось комплексне обстеження та лікування 148 хворих на ССД (чоловіків було 90 (60,8%), жінок – 58 (39,2%), середній вік становив  $60,20 \pm 0,75$  років). Усі хворі знаходилися на лікуванні у хірургічному відділенні № 2 Ужгородської міської центральної клінічної лікарні. Контрольну групу склали 22 практично здорові особи відповідного віку.

Діагноз ЦД встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1999). Цукровий діабет I типу діагностовано у 7 (4,73%) пацієнтів, II типу – у 128 (86,48%) хворих та вперше виявлений ЦД – у 13 осіб (8,78%).

При розподілі хворих за клініко-патогенетичними формами ураження нижніх кінцівок користувалися класифікацією ССД, яка була прийнята на I міжнародному симпозіумі з діабетичної стопи (Нідерланди, 1991). Згідно з даною класифікацією хворих з нейропатично-інфікованою формою було 44 (29,73%), ішемічно-гангренозною – 36 (24,32%), змішаною – 68 (45,95%).

Ступінь, форму і глибину уражень стопи гнійно-некротичним процесом визначали за класифікацією Meggit-Wagner (1978). відповідно до поставленої мети та завдань дослідження, всі хворі на ССД були розподілені нами у залежності від глибини деструкційного ураження на стопі (згідно з класифікацією Meggit-Wagner) на три клінічні групи. До I групи увійшли 36 хворих з 0 ступенем ССД; II групу склали 47 хворих з I (36 пацієнтів) і II (11 хворих) ст. ССД, III групу – 65 пацієнтів з III (10 хворих), IV (41 пацієнт) і V (4 особи) ст. ССД. Такий розподіл був обумовлений необхідністю створення

репрезентаційних груп хворих з метою вивчення окремих ланок патогенезу та особливостей перебігу ССД залежно від глибини ураження.

Щодо всіх хворих на ССД проведено загально-клінічне обстеження, комплексне лабораторне дослідження, що охоплювало загально-клінічний аналіз крові та сечі, визначення рівня глюкози в капілярній крові, показників ліпідного обміну, ПОЛ та АОЗ, судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу, а також бактеріологічні та цитологічні методи дослідження.

Рентгенографію стопи та гомілковостопного суглобу виконували в прямій та бічній проекціях з використанням апарата РУМ 20м. Оцінку показників периферійної гемодинаміки проводили шляхом реєстрації реограм багатоканальним реографом РПГ-1-0. За показами хворим виконувалась ангиографія судин НК за допомогою ангиографа “Philips Integris C2000”). Стан ліпідного обміну аналізували за вмістом у сироватці крові ЗХС, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, ХС ЛПВЩ. Рівень процесів ПОЛ оцінювали за вмістом малонового диальдегіду (МДА) у сироватці крові (Овсянікова Л.М., 1999); стан системи антиоксидантного захисту – за вмістом церулоплазміну (Колб В.Г, 1982) у сироватці крові та активністю сироваткової каталази (Королюк М.А., 1988). Визначення вмісту металів проводили методом електротермічної атомно-абсорбційної спектроскопії [27]. Визначали загальний коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий індекс, активований парціальний тромбoplastиновий час, рівень фібриногену), а також оцінювали стан тромбоцитарно-судинного гемостазу за ступенем спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів з використанням фотометричного методу за G.V.Vorn [212]. Бактеріологічне дослідження проводили відповідно до наказу МОЗ СРСР та МОЗ УРСР від 22 квітня 1985 року № 535 “Про уніфікацію мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження, які застосовуються в клініко-діагностичних лабораторіях лікувально-профілактичних закладів ” Цитологічне дослідження ексудату ран проводили методом мазків-відбитків за оригінальною методикою М.П. Покровської та М.С. Макарова.

Аналіз клінічної картини ССД дав підстави відзначити деякі особливості його перебігу та виділити провідні клінічні симптоми захворювання залежно від патогенетичної форми ураження та глибини патологічного процесу.

Для нейропатично-інфікованої форми (НІФ) характерними клінічними ознаками були: болі в стопах та пекучий біль підшов (79,55% та 63,64% відповідно), парестезії у стопах і гомілках (63,64%), відчуття мерзлякуватості (31,82%) та затерпання стоп (47,70%). Наведені симптоми становлять іритативно-больовий синдром, який супроводжувався зниженням больової чутливості у 56,82% пацієнтів, тактильної - у 40,91%, температурної - у 43,18%, що підвищувало ймовірність безболісних термічних та механічних травм з утворенням входних воріт для інфекції (у 38,64% хворих).

Для ішемічно-гангренозної форми (ІГФ) ураження характерною є хронічна ішемія тканин нижніх кінцівок, клінічна картина якої складалася із симптомів артеріальної недостатності нижніх кінцівок. До них найчастіше відносились: біль у стопі та гомілці (75,0%), переміжна кульгавість (22,22%), нічні судоми в литкових м'язах (16,67%).

Клінічна картина змішаної форми (ЗФ) ураження залежала від превалювання ознак наведених патогенетичних механізмів.

Вивчення характеру змін кровопостачання НК у хворих на ССД дало можливість прогнозувати характер перебігу патологічного процесу та хірургічного лікування. При аналізі ангиографічного дослідження було виявлено ураження підколінної артерії (стеноз, оклюзія) з відсутністю контрастування дистального судинного русла або збереження прохідності підколінної артерії з оклюзією артерій гомілки в нижній третині у 67,27% хворих, що унеможливило проведення реконструкційного операційного втручання.

Аналіз показників реовазограми дав можливість встановити зміни периферійної гемодинаміки НК у хворих на ССД, які залежали від патогенетичної форми ураження. При цьому найбільш суттєві порушення периферійного кровообігу спостерігаються у хворих з ІГФ, що патогенетично

обумовлено ураженням як макро- так і мікроциркуляторного руслу нижніх кінцівок та корелювало зі ступенем розвитку діабетичних ангіопатій.

Так, РК достовірно підвищувався як на стопі, так і на гомілці і зростав пропорційно прогресуванню ангіопатії: при 1-й (доклінічній) стадії ангіопатії він склав  $14,86 \pm 0,19\%$ , при 2-й (функціональній) –  $15,54 \pm 0,43\%$ , при 3-й (органічній) –  $16,30 \pm 0,44\%$ . Аналогічне зростання РК відзначається і на гомілці:  $13,23 \pm 0,45\%$ ,  $13,85 \pm 0,24\%$  і  $14,60 \pm 0,42\%$  відповідно.

У цієї групи хворих РІ був достовірно знижений в усіх хворих та корелював з клінічною стадією ангіопатії. РІ становив  $0,87 \pm 0,05$  ум.од.,  $0,74 \pm 0,06$  ум.од. та  $0,61 \pm 0,03$  ум. од. ( $p < 0,001$ ) відповідно для 1-ї, 2-ї та 3-ї стадії ангіопатій. Аналогічні зміни РІ виявлено і на гомілках.

Відзначено достовірне збільшення дикротичного індекса (ДІ) в кореляції з важкістю ангіопатії. На стопі ДІ був значно підвищений у порівнянні з нормою при всіх стадіях ангіопатії і склав для 1-ї стадії  $0,53 \pm 0,05$  ум.од. ( $p < 0,001$ ), для 2-ї стадії –  $0,66 \pm 0,09$  ум.од. ( $p < 0,001$ ) і для 3-ї стадії –  $0,81 \pm 0,10$  ум.од. ( $p < 0,001$ ). Аналогічне зростання ДІ відзначалося і на гомілці ( $p < 0,001$ ).

Характерним для ІГФ ураження було і зниження показників об'ємного кровоплину (ОК) на  $100 \text{ см}^3$  тканини. Так, на доклінічній стадії ангіопатії ОК на стопі знижувався на  $21,5\%$ , на функціональній – на  $32,4\%$ , на органічній – на  $39,6\%$  ( $p < 0,001$ ). На гомілці ці показники становили відповідно  $16,3\%$ ,  $22,7\%$  та  $28,6\%$  ( $p < 0,001$ ).

При аналізі показників пульсового кровоплину було встановлено його зниження вже на перших стадіях розвитку ангіопатії. Так, пульсовий кровоплин на стопі становив  $0,82 \pm 0,11\%$  ( $p > 0,05$ ), на гомілці –  $0,78 \pm 0,08\%$  ( $p < 0,05$ ) для доклінічної стадії,  $0,74 \pm 0,11\%$  ( $p < 0,05$ ) і  $0,64 \pm 0,13\%$  ( $p < 0,05$ ) для функціональної стадії та  $0,66 \pm 0,05\%$  ( $p < 0,05$ ) і  $0,62 \pm 0,08\%$  ( $p < 0,001$ ) для органічної відповідно.

Аналіз реовазограм дав підстави також констатувати, що швидкості притоку та відтоку крові, які характеризують тонус та еластичність судинної стінки при прогресуванні судинної патології, знижуються і також корелюють зі

стадією розвитку ангіопатії та достовірно відрізняються від нормальних показників як на стопах, так і на гомілкях ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, отримані результати дають можливість зробити висновок, що у хворих з ІГФ ураження спостерігаються значні порушення периферійного кровопостачання нижніх кінцівок, що впливає на результати хірургічного лікування означених пацієнтів.

У хворих з НІФ ССД показники реограми практично не відрізнялися від таких у контрольній групі. Однак дослідження дозволило встановити зниження швидкості притоку та відтоку крові стоп ( $7,03 \pm 0,52$  ум.од./сек та  $1,42 \pm 0,35$  ум.од./сек відповідно,  $p > 0,05$ ), що вказує на зростання периферійного опору судинного русла за рахунок зниження тонуусу та еластичності судинної стінки. Підвищення гідростатичного тиску в судинному руслі призводило до розвитку набряку м'яких тканин, що створювало передумови для пролонгації гнійно-запальних процесів у цієї групи пацієнтів.

У хворих із ЗФ ССД вираженість змін показників реовазограми залежала від характеру переважання ураження судинної чи нервової системи. Однак у цих пацієнтів усі досліджувані показники достовірно відрізнялися від показників контрольної групи.

У подальшому при аналізі результатів хірургічного лікування та показників реовазограми нами було розроблено гранично-допустимі величини, які дозволяють прогнозувати вибір обсягу операційного втручання та перебіг ранового процесу. Для реовазограм вони становили: РК не більше  $16,32 \pm 0,38\%$ , РІ не менше  $0,46 \pm 0,22$  ум.од., ДІ не більше  $0,77 \pm 0,02$  ум.од., ОК не менше  $3,48 \pm 0,14$  мл/хв/100 см<sup>3</sup>, ПК не нижче  $0,60 \pm 0,06\%$ , Шв. притоку не менше  $3,10 \pm 0,18$ , та Шв. відтоку не менше  $0,62 \pm 0,10$  ум.од.

Відомо, що ССД маніфестує прогресуючими трофічними розладами м'яких тканин з приєднанням гнійно-некротичних процесів, що розвиваються на тлі ангіо-, нейро- та остеоартропатій. Одним із ранніх проявів формування ССД є 0 ст. ураження, при якому виявлялася об'єктивна симптоматика формування ССД, нерідко з типовою локалізацією трофічних змін. Ці зміни,

проте, не є різко вираженими і часто випадають із поля уваги дільничного терапевта та ендокринолога, що, в свою чергу, є причиною подальшого прогресування патологічного процесу та формування гнійно-некротичних ускладнень. Усе це вказує на необхідність проведення більш ретельного збору скарг та об'єктивного обстеження хворих на ЦД з метою активного виявлення пацієнтів на ранніх етапах формування ССД та проведення своєчасної медикаментозної корекції, спрямованої на призупинення розвитку патологічного процесу на стопі.

Для хворих з I та II ступенем ураження (II група) характерними були трофічні виразки у 87,23% та обмежені некрози шкіри стоп і гомілок у 12,77% пацієнтів. Трофічні виразки у 23 пацієнтів зі збереженою пульсацією на стопах виникали внаслідок наростання деструкційного процесу на ділянці гіперкератозу шкіри стопи з найбільшим статичним тиском. Трофічні виразки у 18 хворих з оклюзійним ураженням характеризувалися більшою глибиною ураження і більш вираженим больовим синдромом.

Приєднання інфекційного процесу на тлі ранових дефектів свідчить про перехід процесу у III ступінь ураження. Розвиток гнійно-некротичного процесу значно погіршує перебіг цукрового діабету, наслідком якого є розвиток синдрому "взаємного обтяження". При цьому у 6,15% хворих на момент госпіталізації першопланово виступала клініка декомпенсації ЦД при слабо виражених клінічних ознаках ступеня гнійно-некротичного ураження. Для нього у хворих з нейропатично-інфікованою формою ураження характерними є швидке прогресування та генералізація без тенденції до обмеження, поширення по сухожилкових піхвах, міжфасціальних проміжках, по ходу судинно-нервових пучків, діагностування асоціації аеробних та анаеробних неклостридіальних мікроорганізмів у рановому вмісті. Для пацієнтів з ішемічно-гангренозною формою ураження характерним є деструкційний процес у вигляді сухої та вологої гангренени.

При об'єктивній діагностиці гнійно-некротичних уражень стопи у хворих III групи найбільш часто (у 65,47% випадків) спостерігалася гангрена на

рівні стопи, переважно за вологим типом, рідше відзначалася флегмона стопи (у 34,52%). Слід зазначити, що у разі приєднання анаеробної неклостридіальної інфекції навіть поверхневі процеси мали прогресуючий характер перебігу, супроводжувалися розвитком вторинних некрозів, широким розповсюдженням процесу вглиб тканин, що необхідно враховувати при проведенні комплексного хірургічного лікування.

Проведена рентгенографія стоп виявила, що у більшості хворих на ССД мало місце поєднання декількох рентгенологічних ознак анатомічних змін стопи з високою частотою виявлення остеопорозу. При цьому деструкція кістки у I групі нами не спостерігалась, а у II та III групах була виявлена у 34,04% та 41,54% випадках відповідно. Деструкція суглобових поверхонь з переважанням часткової була присутня у 41,76% хворих I групи, що є свідченням початкових проявів діабетичної остеоартропатії, а також у 65,96% пацієнтів II групи та 96,92% хворих III групи. Рентгенографія стоп дає можливість виявити також симптоми склерозу Монкеберга, які для I групи характеризувалися помірною інтенсивністю кальцинозу артерій стоп та відсутністю ознак вираженого медіакальцинозу. У II та III групах збільшувалася частка хворих з помірним ступенем кальцинозу артерій та відзначалася поява осіб з вираженим кальцинозом стінки артерій.

У процесі бактеріологічного дослідження встановлено, що рановий дефект у хворих на ССД характеризується високим ступенем колонізації бактеріями, який корелює з глибиною та поширеністю патологічного процесу. Так, у II групі обстежених хворих колонізація бактеріями ранових дефектів на момент госпіталізації становила 3,27-4,20 lg КУО/г, а у хворих III групи – 3,86-5,68 lg КУО/г. Домінуючими мікроорганізмами в рановому вмісті були: стафілококи (5,46-4,82 lg КУО/г), стрептококи (5,32-4,76 lg КУО/г), мікрококи (4,82-4,12 lg КУО/г) та коринебактерії (4,22-4,17 lg КУО/г). Висівались також аеробні бацили, ентеробактерії і псевдомонади, які не носили домінуючого характеру у обстежених пацієнтів.

Частка стафілококів з-поміж усіх бактерій була найбільшою і становила для II групи 36,24-42,12% та для III групи 31,78 – 39,26% з домінуванням *S.aureus* (44,45-38,92%), *S.epidermidis* (11,45-14,75%), *S.haemolyticus* (10,71-9,24%). Звертає на себе увагу, що понад половину стафілококового угруповання в рані належить до коагулазопозитивних стафілококів, що є частковою причиною розвитку та поширення гнійно-некротичних уражень м'яких тканин.

Мікрококи становлять наступну групу мікроорганізмів, які найбільш часто виявляли в рановому вмісті із значним домінуванням у хворих II групи *M. varians* (30,92%), а у хворих III групи - *M. varians* (39,86%), *M. luteus* (21,40%), *M. lylae* (19,64%). Зі збільшенням важкості гнійно-некротичного ураження м'яких тканин збільшувалась загальна частка мікрококових угруповань ранового вмісту.

Коринебактерії склали третю групу мікроорганізмів за частотою виділення з рани, серед яких найбільш часто диференціювалися *C.ulcerans*, *C.afermentas*, *C.bovis*. При цьому *C.bovis* у пацієнтів II групи не виділено в жодному випадку, в той час як у пацієнтів III групи вони займали субдомінуюче положення.

Окрім того, в рановому вмісті виділялися аеробні бацили, серед яких домінуючими були *B.cereus* (32,0-58,11%), *B.licheniformis* (14,28-25,28%), ентеробактерії та псевдомонади з переважанням *E.coli* (26,67-62,34%), *Ps.aureginosa* (28,33-34,25%), *Pr.mirabilis* (14,25-18,68%) та *Pr. Vulgaris* (12,86-15,93%).

Серед стрептококових угруповань з ранового вмісту найчастіше виділялися *S.mitis* (12,36-15,25%), *S.equines* (8,64-10,02%), *S faecalis* (10,52-14,86%) хоча в загальному мікробному угрупованні ран вони становили лише 1,56% загальної популяції мікроорганізмів.

Таким чином, специфічна клінічна картина та мікробіологічне дослідження ранового вмісту у хворих на ССД дало можливість встановити значне розмаїття мікроорганізмів в асоціаціях, що обумовлює необхідність



пошуку нових методів антибактеріальної терапії та місцевого впливу на мікрофлору рани.

У хворих на ЦД рано чи пізно формується ідентичний спектр тканинних, органних і, передусім, судинних порушень, які в сукупності призводять до розвитку його ускладнень, що визначає необхідність вивчення стану ліпідного обміну, системи ПОЛ та АОЗ, судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу, порушення яких сприяє розвитку і прогресуванню гнійно-запальних ускладнень у хворих на ЦД.

Нами було виявлено значні зрушення процесів ліпопероксидації в усіх групах хворих на ССД, про що свідчить достовірне підвищення рівня МДА, який є найбільш об'єктивним критерієм інтенсивності ПОЛ. За нашими даними, наростання деструкційного процесу на стопі супроводжувалося значним зростанням активності вільно-радикальних процесів з найбільшою вираженістю у пацієнтів із глибокими гнійно-деструкційними процесами на стопі (ІІІ група), рівень МДА яких в 1,7 раза перевищував значення цього показника контрольної групи ( $p < 0,001$ ) та в 1,2 раза значення показника І групи ( $p < 0,02$ ).

Поряд із підвищенням активності ПОЛ, було відзначено зниження антиоксидантного потенціалу, що характеризувалось достовірним зменшенням рівня церулоплазміну та активності сироваткової каталази. Так, рівень церулоплазміну сироватки крові у хворих І групи був нижчим від аналогічного показника контрольної групи на 16,01% ( $p < 0,02$ ), у пацієнтів ІІ групи - на 19,15% ( $p < 0,01$ ), у той час як у хворих ІІІ групи ступінь зниження цього показника АОЗ був ще більш вираженим і становив 22,26% ( $p < 0,001$ ).

Аналогічні зміни були відзначені з боку активності сироваткової каталази (зниження на 12,49%, на 18,95%, на 25,02% відповідно). Значна активація процесів ПОЛ та пригнічення активності каталази і церулоплазміну у хворих ІІІ групи, на нашу думку, свідчить про декомпенсацію антиоксидантних емкостей крові на фоні хронічного “оксидативного стресу”, що спричинює швидке прогресування гнійно-деструкційних процесів та обумовлює

доцільність призначення цим хворим препаратів, які володіють антиоксидантними властивостями.

Аналіз ліпідного спектру сироватки крові хворих на ССД виявив характерні виражені порушення ліпідного обміну, які мають деякі особливості залежно від глибини поширення деструкційних процесів на стопі та характеризуються більш вираженими зрушеннями вмісту ТГ, ХС ЛПДНЩ, а також ХС ЛПВЩ за наявності глибоких гнійно-некротичних уражень (III група). Відзначено збільшення вмісту свинцю з максимальним значенням у хворих III групи, що поряд із низьким вмістом цинку, посиленням процесів пероксидації, зростанням атерогенності плазми крові свідчить про зрив компенсаторно-адаптаційних реакцій у хворих з гнійно-некротичними ураженнями на фоні ЦД.

Нами вивчався також стан коагуляційної системи крові у хворих на ССД. Було виявлено прискорення тромбіногенезу за внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу, що підтверджувалося достовірним зниженням АЧТЧ, в усіх групах хворих. При цьому значення АЧТЧ у III групі було достовірно меншим від значення цього показника як контролю, так і I та II груп. Підвищений вміст фібриногену було виявлено в усіх групах. Так, середній рівень фібриногену перевищував нормативні показники контролю в I групі на 20,55% ( $p < 0,02$ ), в II групі – на 47,67% ( $p < 0,001$ ), а в III групі він зростав на 70,14% ( $p < 0,001$ ). Таким чином, виявлені нами патологічні зміни гемостазу свідчать про підвищення коагуляційної активності крові у пацієнтів із ССД та є найбільш вираженими у хворих III групи.

В усіх хворих на ССД було виявлено значні зрушення показників агрегатограми (зростав ступінь як спонтанної, так і АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів). При цьому зміни цих показників у хворих III групи були більш виразнішими. Так, ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів у цій групі у 2,9 раза перевищував нормативні показники ( $p < 0,001$ ) та у 1,3 раза значення цього показника I групи ( $p < 0,001$ ). Відповідно зростав і ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів - на 8,72% ( $p < 0,01$ ) у I групі, на 11,61% ( $p < 0,001$ ) у II

групі та на 19,54% ( $p < 0,001$ ) у III групі, тобто для більшого ступеня деструкційного процесу на стопі характерним є стан підвищеної тромбогенної небезпеки. Виявлена нами залежність між ступенем глибини гнійно-некротичного процесу на стопі та регуляцією агрегатного стану крові з тенденцією до підвищеного тромбоутворення, на нашу думку, є одним із істотних патогенетичних механізмів розвитку і швидкого прогресування мікроангіопатії та, відповідно, ішемії тканин у хворих на ССД.

Для оцінки ефективності застосування у комплексному лікуванні ССД озонотерапії хворі виділених нами груп були поділені на дві клінічні підгрупи – основна підгрупа (підгрупа А (75 хворих) – із додатковим включенням озонотерапії) та підгрупа зіставлення (підгрупа Б (73 хворих) – із застосуванням традиційних методів лікування, загальноприйнятих при ССД). Виділені підгрупи були репрезентативні за статтю, віком, тривалістю та ступенем компенсації ЦД, формою ССД, ступенем гнійно-некротичного ураження стоп і характером супутньої патології.

Інфузія озонованого розчину по 200 мл проводилася щодня протягом 14 діб по одному сеансу на добу при концентрації озону в озонокисневій суміші 1000-1300 мкг/л. Регіонарну озонотерапію виконували методом аплікації на ранову поверхню озонокисневої суміші та аерації ураженої кінцівки озонокисневою газовою сумішшю в спеціальному пластиковому ізоляторі (концентрація озону 4000 мкг/л).

Ефективність проведеного лікування оцінювали за особливостями динаміки клінічної картини, перебігу ранового процесу, а також характером змін показників ліпідного обміну, гемостазу, ПОЛ та антиоксидантного захисту організму.

Після проведення курсу лікування протягом 14 днів в усіх хворих на ССД був відзначено позитивний клінічний ефект, який супроводжувався покращенням динаміки перебігу захворювання та загального самопочуття пацієнтів. Однак на фоні озонотерапії динаміка клінічної симптоматики носила

більш виразний характер, що свідчить про потенціювання загальноприйнятих патогенетично-спрямованих схем лікування хворих на ССД.

Оскільки у хворих на ССД має місце значна інтенсифікація процесів ПОЛ на фоні вираженого зниження активності системи АОЗ, нам вбачалось за доцільне провести оцінку впливу озонотерапії на динаміку цих показників у залежності від глибини деструкційного процесу на стопі.

Аналіз отриманих результатів не виявив суттєвої динаміки показників системи ПОЛ та АОЗ у хворих, які знаходилися тільки на базовій терапії ( $p > 0,05$ ). Водночас, застосування озонотерапії в комплексній терапії хворих I A підгрупи сприяло зниженню вмісту МДА (на 19,45%,  $p < 0,02$ ), а також підвищенню активності каталази (на 20,34%,  $p < 0,001$ ) і вмісту ЦП (на 19,34%,  $p < 0,02$ ) та нормалізації даних показників ( $p > 0,05$  у порівнянні контролем). У хворих II A підгрупи під впливом озонотерапії також мали місце достовірні позитивні зміни цих показників (зниження рівня МДА на 15,22% ( $p < 0,02$ ), зростання активності каталази на 17,44% ( $p < 0,001$ ) та церулоплазміну на 15,65% ( $p < 0,05$ )), проте вони не досягли нормативних значень контрольної групи. При цьому у хворих III A підгрупи відзначалися менш виражені, ніж у хворих I A та II A підгруп, достовірні зміни рівня МДА (на 13,47%,  $p < 0,05$ ) і зростання активності каталази (на 14,52%,  $p < 0,01$ ), а рівень церулоплазміну мав чітку тенденцію до зростання на 8,91% ( $p < 0,1$ ).

Відомо, що своєчасна корекція порушень ліпідного обміну дає змогу запобігти й уповільнити прогресування ускладнень ЦД, у тому числі й розвиток ускладнених форм ССД. Аналіз стану ліпідного обміну не виявив суттєвої динаміки показників у хворих на ССД при застосуванні традиційного лікування ( $p > 0,05$ ). У той же час, застосування озонотерапії супроводжувалось позитивними змінами цих показників. Так, у хворих I A підгрупи відзначено зниження рівня ЗХС на 9,03% ( $p < 0,05$ ), II A підгрупи – на 6,94% ( $p < 0,05$ ). Разом із цим, у хворих з вираженими гнійно-некротичними процесами на стопі (III A підгрупа) вміст ЗХС мав тільки чітку тенденцію до зниження на 4,33% ( $p < 0,1$ ).

Аналогічно під впливом озонотерапії рівень ТГ у хворих I А підгрупи істотно знизився на 16,5% ( $p < 0,02$ ), а II А підгрупи – на 14,34% ( $p < 0,02$ ). Найменше зниження рівня цього показника було відзначено у хворих III А підгрупи – на 11,84% ( $p < 0,05$ ).

Застосування озонотерапії також більш істотно порівняно з традиційним лікуванням вплинуло і на динаміку рівнів холестерину ліпопротеїдів дуже низької та низької щільності, а також ХС ЛПВЩ. Так, у I А та II А підгрупах вміст ХС ЛПДНЩ знизився відповідно на 16,48% та 13,86% ( $p < 0,02$ ), а вміст ХС ЛПНЩ – на 13,56% та 9,18% ( $p < 0,05$ ), водночас рівень ХС ЛПВЩ зріс на 14,15% та 12,90% ( $p < 0,02$ ) відповідно. Під впливом озонотерапії у хворих III А підгрупи вміст ХС ЛПДНЩ достовірно знизився 11,71%, а рівень ХС ЛПВЩ зростав на 8,89% ( $p < 0,05$ ). Вміст ХС ЛПНЩ, хоч і не зазнавав достовірних змін, проте мав чітку тенденцію до зниження на 5,39% ( $p < 0,1$ ).

Слід зазначити, що із показників ліпідного обміну найбільшою мірою озон сприяє зниженню рівня тригліцеридів та підвищенню рівня ХС ЛПВЩ, що мало місце в усіх трьох підгрупах хворих та свідчило про антиатерогенну активність озону.

Аналіз показників гемостазу показав, що на фоні традиційного лікування достовірні зміни АЧТЧ мали місце тільки у хворих I Б підгрупи (його рівень зростав на 5,36%,  $p < 0,05$ ), а зниження рівня фібриногену спостерігалось у хворих I та II підгруп (на 11,21% та 10,42% відповідно,  $p < 0,05$ ), проте повної нормалізації цих показників не було відзначено.

Водночас, під впливом проведеного лікування із застосуванням озонотерапії достовірне підвищення АЧТЧ та зниження вмісту фібриногену було відзначено нами в усіх виділених підгрупах. Однак якісно односпрямована позитивна тенденція цих змін була кількісно нерівнозначною у хворих із різним ступенем поширення патологічного процесу на стопі. Так, рівень АЧТЧ вірогідно зростав у хворих I А підгрупи на 9,26% ( $p < 0,01$ ), у хворих II А підгрупи – на 8,27% ( $p < 0,02$ ) з нормалізацією цього показника. Найменших зрушень у рівнях показника АЧТЧ було відзначено в хворих III А підгрупи,

величина якого зросла на 5,61% ( $p < 0,05$ ), проте залишалася достовірно нижчою за нормативні величини контролю.

Застосування озонотерапії сприяло достовірному зменшенню рівня фібриногену в сироватці крові хворих I A підгрупи на 17,87% ( $p < 0,02$ ), а хворих II A підгрупи – на 12,34% ( $p < 0,02$ ). Однак, якщо при застосуванні озонотерапії у хворих із початковими проявами ССД відбувалась нормалізація цього показника, то вміст фібриногену у хворих II A підгрупи не досягав нормативних величин практично здорових осіб. Водночас, найменш виражені зміни рівня фібриногену (зниження на 10,29%) мали місце у хворих III A підгрупи, проте вони також досягали статистичної достовірності ( $p < 0,05$ ).

Аналіз результатів проведеної терапії показав покращення агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на ССД в процесі лікування, що проявлялося в зниженні ступеня спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Проте на фоні проведеної озонотерапії отримані результати були більш виразними і залежали від глибини поширення патологічного процесу на стопі. Так, у хворих із початковими проявами ССД (I A підгрупа) відзначалося достовірне зниження ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів у 2,3 раза та його нормалізація. У хворих II A підгрупи також спостерігалось достовірне зниження ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів, проте отримані результати не досягли нормативних величин контролю. Найменш виражені позитивні зміни цього показника спостерігались у пацієнтів III A підгрупи – зниження у 1,6 раза порівняно з вихідними величинами.

Показовим був також вплив комплексного лікування із залученням озонотерапії і на динаміку ступеня індукованої агрегації тромбоцитів. Так, якщо на фоні традиційного лікування достовірні зміни цього показника мали місце тільки у хворих із початковими проявами ССД (зменшення на 5,24%;  $p < 0,05$ ), то при залученні до комплексного лікування озонотерапії відзначалися більш виражені його позитивні зміни, що також залежали від поширеності патологічного процесу на стопі. Зокрема, на фоні озонотерапії у I A підгрупі було відзначено зниження рівня цього показника на 11,47% ( $p < 0,02$ ) та його

нормалізація. У II A підгрупі величина ступеня індукованої агрегації тромбоцитів достовірно знизилась на 5,03% ( $p < 0,05$ ), не досягаючи, проте, нормативних значень контролю. У III A підгрупі при застосуванні озонотерапії, хоч і не відбулося достовірних змін цього показника, проте відмічалася чітка тенденція до зниження його рівня на 3,57%,  $p < 0,1$ .

Отже, застосування у комплексному лікуванні озонотерапії робить сприятливий вплив на стан системи вторинного та первинного гемостазу, показники якого змінюються у напрямі гіпокоагуляції, виявляючи при цьому перевагу перед застосуванням тільки традиційного лікування. Виявлені зміни гемостазу свідчать про зменшення коагуляційної активності крові та є найбільш вираженими у хворих із наявними початковими проявами ССД.

Враховуючи характер та поширеність патологічного процесу у хворих II групи, хірургічне лікування було проведено у незначній кількості пацієнтів (11 осіб) і носило вигляд некретомій. Тому це дозволило об'єктивізувати вплив озонотерапії на характер перебігу ранового процесу.

Мікробіологічне дослідження ранового вмісту дало можливість вивчити характер зміни мікрофлори під впливом як системного, так і місцевого застосування озонотерапії. Аналіз результатів проведених досліджень дав підстави для висновку, що найбільш виражена антибактеріальна дія місцевого застосування озонованих розчинів проявляється у концентрації озону 4000 мкг/л, яку ми і використовували в місцевому лікуванні ранових дефектів. Антибактеріальний ефект місцевого застосування озону проявлявся достовірним зниженням щільності бактеріальних угруповань протягом курсу лікування: стафілококів у 2,6 рази, стрептококів у 2,9 та мікрококів у 2,5 рази.

У кінці проведеного лікування із застосуванням озонотерапії такі популяції мікроорганізмів, як аеробні бацили, ентеробактерії та псевдомонади не висівалися.

Тенденція до зменшення кількості мікроорганізмів у рані спостерігалася і щодо популяційного складу досліджених мікроорганізмів: на 10-12 добу дослідження в рановому вмісті залишались 9,07% *S.aureus*, 8,23% *S.epidermidis* та 8,92% *S.haemolyticus*, 3,48% *M. Varians*; коринебактерії не висівались.

Таким чином, місцеве застосування озонотерапії виявляє позитивну дію на перебіг ранового процесу, що проявляється у суттєвому зниженні густоти колонізації мікроорганізмами рани та зменшенні щільності їх популяцій. Це дає підстави рекомендувати місцеву озонотерапію в комплексному лікуванні ССД.

Враховуючи, що одним із недоліків місцевого застосування озону є короткий період напіврозпаду, який становить у середньому 40 хв, це обмежує тривалість його дії та обумовлює збільшення частоти перев'язок хворих, що створює певні незручності. Тому нами з метою потенціювання місцевої озонотерапії було застосовано метод лікування в озоностійкому ізоляторі. Цей метод передбачає використання аерації ураженої кінцівки озонорозчинною газовою сумішшю в спеціальному герметичному пластиковому ізоляторі з підтриманням сталої концентрації озону в озонорозчинній суміші (4000 мкг/л). Термін перебування залежав від характеру та поширеності патологічного процесу і становив від 40 хв до 1,5 год. Враховуючи високу розчинність озону в рідині, на рану накладалася пов'язка, змочена фізіологічним розчином. Як правило, лікування в ізоляторі потребували хворі III групи, що обумовлювалося характером та поширеністю патологічного процесу.

Окрім того, динаміку ранового процесу оцінювали за характером цитологічної картини мазків-відбитків, часу появи грануляцій, краєвої епітелізації, загоєння ран. Аналіз динаміки цитологічної картини ранового дефекту у хворих на ССД довів вплив регіонарної озонотерапії на перебіг ранового процесу, що проявлявся зміною дегенераційних процесів регенераційними, підвищенням фагоцитарної активності лейкоцитів.

Комплексне лікування у поєднанні з озонотерапією сприяло покращенню перебігу ранового процесу, що проявляється швидшою появою грануляцій, крайової епітелізації та скороченням термінів стаціонарного лікування хворих на ССД порівняно з пацієнтами, які не отримували озонотерапію, на 6,32 доби.

На момент надходження хворих до стаціонару залежно від виду та поширеності патологічного процесу вирішувалось питання необхідності хірургічного втручання. Термін та вид операції вирішували індивідуально



враховуючи поширення деструкційного процесу, оскільки воно є визначальним у виборі обсягу і характеру операційного втручання. При виконанні операцій враховувалось, що вони мають бути спрямовані на ліквідацію та запобігання розповсюдженню гнійно-некротичного ураження і водночас максимально зберігати опірну функцію стопи.

Слід зазначити, що за характером проведених первинних операційних втручань виділені нами підгрупи хворих на ССД III групи були репрезентативними. Так, у 34 оперованих хворих III А та у 31 оперованого хворого групи зіставлення були виконані: ампутація пальців – у 44,12% та 45,16% випадків, трансметатарзальна резекція – у 35,29% та 32,26% осіб; розкриття флегмон стопи – у 14,71% та 16,13% випадків відповідно. Виконання невідкладної високої ампутації нижньої кінцівки за життєвими показаннями потребували 5,88% та 6,45% хворих відповідно.

У подальшому ліквідувати гнійно-некротичний процес та досягти повного загоєння післяопераційних ран або чіткої тенденції до їх загоєння після первинного операційного втручання на стопі вдалося у 79,41% випадків при застосуванні озонотерапії та у 64,52 % випадків на фоні традиційного лікування. Таким чином, можна стверджувати, що застосування в післяопераційному періоді озонотерапії сприяє гальмуванню розвитку гнійно-некротичного процесу у хворих на ССД та зменшенню частки осіб (у 1,7 раза), які потребують виконання повторних хірургічних втручань.

**Слід також відзначити, що у підгрупі хворих, які отримували традиційне лікування, в 3 випадках ми були змушені вдаватися до третього і в 1 випадку до четвертого операційного втручання. Водночас, у підгрупі хворих, які в комплексному лікуванні отримували озонотерапію, жоден із хворих не потребував виконання більше 2 операційних втручань.**

**Аналіз характеру виконаних повторних операційних втручань показав, що частота повторних високих ампутацій нижніх кінцівок (на рівні стегна та гомілки) у підгрупі хворих, які отримували озонотерапію,**

**була у 5,5 раза меншою, ніж у підгрупі хворих, які знаходились на традиційній терапії.**

Підсумовуючи наведені вище результати дослідження слід відзначити, що під впливом проведеної озонотерапії змінився як кількісний, так і якісний характер операційних втручань. Так, стихання гнійного і запального процесу без необхідності проведення ампутацій зі збереженням опірної функції кінцівки було у 1,5 раза вищим в III А підгрупі. Водночас, додаткове застосування озонотерапії дало можливість знизити кількість високих ампутацій у 2,6 раза. Так, виконання високих ампутацій (первинних та вторинних) мало місце у 22,58% випадків у підгрупі хворих, що знаходилися на традиційній терапії, та тільки у 8,82% випадків у III А підгрупі.

Застосування озону в перед- та післяопераційному періоді дозволило збільшити кількість малих ампутацій на стопі, які забезпечували збереженість опірної функції нижньої кінцівки та, відповідно, кращу якість життя хворого. Так, в цілому зберегти опорну функцію ураженої кінцівки після локальних операцій в основній підгрупі вдалося у 91,18% хворих проти 77,42% оперованих у групі зіставлення (традиційне лікування).

Таким чином, застосування методів системної та місцевої озонотерапії в комплексному хірургічному лікуванні хворих на ЦД, ускладнений гнійно-некротичними ураженнями нижніх кінцівок, веде як до зниження загальної кількості операційних втручань, так і до зміни характеру операцій. При цьому простежується виражена динаміка, спрямована на зменшення числа “високих” ампутацій і зростання числа “малих” ампутацій, спрямованих на збереження опірної функції кінцівки.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання щодо патогенетичного обґрунтування покращення лікування хворих на синдром стопи діабетика при застосуванні у комплексному хірургічному лікуванні системної та місцевої озонотерапії.

1. В основі патогенетичних механізмів розвитку синдрому стопи діабетика лежать складні взаємопов'язані механізми порушення гомеостазу, що призводять до розвитку різноспрямованих уражень нижніх кінцівок, які мають характерну клінічну картину й у значній кількості хворих обтяжуються розвитком гнійно-некротичних процесів, що перебігають за типом “хибного кола”.

2. Хворим на синдром стопи діабетика властиві виражена активація перекисного окиснення ліпідів та пригнічення активності системи антиоксидантного захисту, які є найбільше виражені у пацієнтів із глибокими гнійно-деструкційними процесами в ділянці стопи, свідченням чого є зростання у них рівня малонового діальдегіду в 1,7 рази, зниження вмісту церулоплазміну на 22,26 % та каталази – на 25,02 %.

3. Атерогенні зміни показників ліпідного обміну у хворих на синдром стопи діабетика, залежно від глибини поширення деструктивних процесів у ділянці стопи, характеризуються значимими змінами вмісту тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (зростання в 1,8 рази), а також холестерину ліпопротеїдів високої щільності (зниження в 1,4 рази) за наявності глибоких гнійно-некротичних уражень.

4. Агрегатний стан крові у хворих на синдром стопи діабетика, характеризується значним збільшенням прокоагуляційних властивостей внаслідок активації як первинного (зростання ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів до  $54,97 \pm 1,03\%$ , що у 2,9 рази перевищує нормативні показники, а також зростання ступеня індукованої агрегації тромбоцитів до  $90,73 \pm 0,99\%$ ), так і вторинного гемостазу (значення активованого часткового

тромбопластинового часу було найнижчим у хворих з вираженим деструкційним процесом на стопі і становило у середньому  $29,78 \pm 0,71$  сек), а також наявністю гіперфібриногенемії, які наростають при розвитку деструкційного процесу на стопі та є ознакою підвищеної тромбогенної небезпеки.

5. Місцеве застосування озону в концентрації 4000 мкг/л здійснює виражену антимікробну дію, що виявляється значним зниженням щільності та популяційного складу стафілококів у 2,6 раза, стрептококів у 2,9 та мікрококів у 2,5 раза, повністю знищує окремі штами зазначених мікроорганізмів, значно зменшуючи число мікроорганізмів, здатних виділяти ендо- та екзотоксини, та сприяє зміні дегенераційних процесів регенераційними з підвищенням фагоцитарної активності лейкоцитів.

6. Застосування системної озонотерапії у комплексному лікуванні хворих на синдром стопи діабетика сприяє суттєвому покращенню загально-клінічного стану хворих, виразним позитивним зрушенням показників ліпідного обміну (зменшення рівня загального холестерину на 9,03%, тригліцеридів на 16,5%, холестерину ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності та зростання рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності на 14,15%), первинного та вторинного гемостазу (зростання рівня активованого часткового тромбопластинового часу на 9,26%, зменшення рівня фібриногену на 17,87%), викликає пригнічення інтенсивності перекисного окиснення ліпідів (зниження рівня малонового діальдегіду на 19,45%), а також підвищення активності антиоксидантної системи (зростання вмісту церулоплазміну на 19,34% і каталази на 20,34%).

7. Застосування озонотерапії у комплексному хірургічному лікуванні синдрому стопи діабетика при гнійно-некротичних ураженнях стопи сприяє суттєвому прискоренню фаз перебігу ранового процесу, зниженню загальної кількості операційних втручань та необхідності виконання повторних операцій, зменшенню кількості високих ампутацій у 2,6 раза, скороченню тривалості стаціонарного лікування хворих на 6,32 доби.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Враховуючи різноспрямований вплив озонотерапії на патогенетичні механізми розвитку синдрому стопи діабетика і властивості озону покращувати ліпідний спектр сироватки крові, нормалізувати співвідношення перекисного окиснення ліпідів та активності системи антиоксидантного захисту, сприятливий вплив на стан системи вторинного та первинного гемостазу, показники якого змінюються у напрямку гіпокоагуляції, системна та регіонарна озонотерапія може бути рекомендована як один із альтернативних профілактичних та лікувальних методів, що дозволяє сповільнити прогресування дегенераційних змін тканин стопи.

2. З метою корекції порушень перекисного окиснення ліпідів та активності системи антиоксидантного захисту, а також системи вторинного та первинного гемостазу слід застосовувати курс системної озонотерапії шляхом інфузії озонованого фізіологічного розчину по 200 мл щодня протягом 14 діб по одному сеансу на добу при концентрації озону в озонкисневій суміші 1000-1300 мкг/л. Вказана схема може бути рекомендована до застосування в профілактичному лікуванні диспансерних груп хворих на синдром стопи діабетика.

3. Місцеве використання озонотерапії в лікуванні ранових дефектів у хворих на синдром стопи діабетика слід проводити шляхом аплікації на ранову поверхню озонокисневої суміші (концентрація розчиненого в 0,9% розчині NaCl озону 4000 мкг/л), з можливим потенціюванням дії аерацією ураженої кінцівки озонокисневою газовою сумішшю в спеціальному пластиковому ізоляторі (концентрація озону 4000 мкг/л).

1. Абаев Ю. К. Заживление ран при сахарном диабете / Ю. К. Абаев // Вестник хирургии. — 2005. — № 4. — С. 109—111.
2. Абышев Н. С. Ближайшие результаты больших ампутаций у больных с окклюзивными заболеваниями артерий нижних конечностей / Н. С. Абышев, Э. Д. Закирджаяев // Хирургия. — 2005. — № 11. — С. 15—19.
3. Авдеева Т. В. Анализ результатов хирургического лечения диабетической стопы / Т. В. Авдеева, И. М. Варшавский, Н. Я. Шабанов // Проблемы эндокринологии. — 1999. — Т. 45, № 6. — С. 13—16.
4. Актуальные аспекты патогенеза атеросклероза: холестерин, триглицериды, модифицированные липопротеины / В. В. Братусь, М. И. Лутай, Т. В. Талаева [и др.] // Український кардіологічний журнал. — 2000. — № 4. — С. 5—13.
5. Амосова Е. Н. Актуальные вопросы лечения ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом / Е. Н. Амосова // Український медичний часопис. — V/VI 2001. — № 3 (23). — С. 12—18.
6. Анализ липидного спектра плазмы и основных параметров клеточных мембран эритроцитов у больных с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца / И. В. Медведева, Е. Ф. Дороднева, Т. А. Пугачева [и др.] // Клиническая медицина. — 2002. — № 5. — С. 27—30.
7. Антибактериальное и иммунокоригирующее действие озонотерапии при перитоните / И. Т. Васильев, И. Н. Марков, Р. Б. Мумладзе [и др.] // Вестник хирургии академии им. И. И. Грекова. — 1995. — № 3. — С. 56—60.
8. Атясов Н. И. Озонотерапия в комплексном лечении больных с диабетическими ангиопатиями нижних конечностей / Н. И. Атясов, И. Б. Таратынов, Е. Б. Рыгин [и др.] // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: III Всероссийская науч.-практ. конф., 16-18 сент. 1998 г. : тезисы докл.. — Н. Новгород, 1998. — С. 93.
9. Баккер К. Год диабетической стопы / К. Баккер, Ф. Райли // Діабетик. — 2005. — № 3. — С. 18—23.

10. Балаболкин М. И. Диабетология / М. И. Балаболкин. — М. : Медицина, 2000. — 672 с.
11. Балаболкин М. И. Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. И. Креминская // Кардиология. — 2000. — № 10. — С. 74—87.
12. Балаболкин М. И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета (лекция) / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова // Проблемы эндокринологии. — 2000. — № 6. — С. 29—34.
13. Беленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв // Ліки України. — 2002. — № 1—2. — С. 12—14.
14. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС : методичні рекомендації / [Л. М. Овсянікова, С. М. Альокіна, О. В. Дробінська та ін.]. — Київ : Друкарня агенства “Чорнобильінтерніформ”, 1999. — 18 с.
15. Богуславская О. А. Антиоксидантные ферменты и природные антиоксиданты при введении в организм меди и цинка / О. А. Богуславская, Н. Н. Глущенко, Ю. И. Федоров // Свободные радикалы и биостабилизаторы : 1 болгарско-советский симпозиум: тезисы докл. — София, 1987. — С. 28.
16. Боднар П. Н. Актуальні питання діагностики та лікування цукрового діабету / П. Н. Боднар, Г. П. Михальчишин // Мистецтво лікування. — 2003. — № 1. — С. 51—55.
17. Бойко В. В. Вибір способу антибактеріальної терапії при гнійно-некротичних ускладненнях діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок / В. В. Бойко, В. К. Логачов, І. В. Гусак // Шпитальна хірургія. — 2001. — № 3. — С. 95—97.
18. Бойко В. В. Особенности применения озонотерапии у больных с хирургическим сепсисом / В. В. Бойко, Ю. И. Козин // Клінічна хірургія. — 2003. — № 4—5. — С. 9.
19. Братусь В. В. Диабет и атеросклероз. 1. Роль инсулина и инсулинорезистентности в ускоренном развитии атеросклероза при сахарном диабете / В. В. Братусь, Т. В. Талаева // Український кардіологічний журнал. — 2001. — № 1. — С. 82—88.

20. Брискин Б. С. Роль препарата мидокалм в комплексном лечении больных синдромом „диабетическая стопа”, нейропатическая форма поражения / Б. С. Брискин, Т. И. Сакунова, Я. И. Якобишвили // Хірургія. — 2000. — № 5. — С. 34—37.

21. Быков А. Т. Влияние озонотерапии на биохимические показатели крови у больных с атеросклеротическим поражением артерий / А. Т. Быков, Е. И. Сычёва // Місцеве і парентеральне використання озонотерапії в медицині: Перша міжнародна наук.-практ. конф., 21-22 травня 2001 р. : зб. наук. робіт. — Х., 2001. — С. 48—51.

22. Василюк М. Д. Сепсис при гнійних процесах та синдромі діабетичної стопи / М. Д. Василюк, С. М. Василюк // Шпитальна хірургія. — 2005. — № 4. — С. 53—54.

23. Василюк С. М. Алгоритми хірургічного лікування синдрому діабетичної стопи у гнійно-некротичній стадії / С. М. Василюк // Клінічна хірургія. — 2003. — № 11. — С. 41—42.

24. Василюк С. М. Гепатопротекторна терапія в комплексному лікуванні синдрому діабетичної стопи / С. М. Василюк // Клінічна хірургія. — 2005. — № 4—5. — С. 46—47.

25. Василюк С. М. Класифікація та хірургічне лікування синдрому діабетичної стопи / С. М. Василюк // Шпитальна хірургія. — 2006. — № 1. — С. 32—35.

26. Верхулецький І. Є. Синдром стопи діабетика (комплексний підхід до лікування) / І. Є. Верхулецький, А. Ф. Медведенко, О. Л. Вороний // Шпитальна хірургія. — 2001. — № 3. — С. 139—140.

27. Визначення купруму в розсолах методом електротермічної атомно-абсорбційної спектрометрії / Сухарев С. М., Сухарева О. Ю., Чундак С. Ю., [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського нац. ун-ту. Серія хімія. — 2002. — Вип. 7. — С. 94—97.

28. Використання антиоксидантних комплексів для профілактики та комплексного лікування внутрішніх хвороб : методичні рекомендації /



[ Нетяженко В. З., Казимирко В. К., Мальцев В. І. та ін.]. — Київ : Український центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи, 1999. — 22 с.

29. Винник Ю. С. Влияние озонотерапии на гемостаз и микроциркуляцию при остром панкреатите / Ю. С. Винник, Д. В. Черданцев, А. А. Корниенко // Методология флоуметрии. — 2001. — Вип. 5. — С. 101—113.

30. Владимиров Ю. А. ПОЛ в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. — М. : Наука, 1972. — 252 с.

31. Вплив хронічного навантаження глюкозою на залежність між станом вуглеводного гомеостазу та факторами атерогенезу / В. В. Братусь, Т. В. Талаева, І. В. Третяк [та ін.] // Ендокринологія. — 2002. — Т. 7, № 2. — С. 187—195.

32. Галстян Г. Современные принципы ведения больных с синдромом диабетической стопы / Г. Галстян, А. Токмакова // Врач. — 2006. — № 11. — С. 42—48.

33. Галушко О. А. Принципи біоетики в лікуванні та реабілітації хворих з синдромом діабетичної стопи / О. А. Галушко, С. В. Пустовіт // Український медичний часопис. — 2006. — № 3. — С. 51—59.

34. Гандзюк В. М. Досвід лікування синдрому діабетичної стопи / В. М. Гандзюк, В. В. Дундич, Л. В. Бажан // Рани, ранова інфекція, ранні післяопераційні ускладнення в абдомінальній та судинній хірургії : наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 14-15 грудня 2006 р. / Клінічна хірургія. — 2006. — № 11—12. — С. 77—78.

35. Гараган С. Ф. Значение неинвазивных методов исследования в ранней диагностике диабетических ангиопатий / С. Ф. Гараган // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 1. — С. 28—30.

36. Генез нейропатичної форми діабетичної стопи / В. О. Малижев, О. В. Савран, С. В. Сацька [та ін.] // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2003. — № 1. — С. 4—11.

37. Герасимчук П. О. Возможности запобігання високої ампутації при нейропатично-інфікованій формі синдрому стопи діабетика / П. О. Герасимчук // Шпитальна хірургія. — 2002. — № 2. — С. 38—40.

38. Герасимчук П. О. Оцінка ефективності алгоритмів диференційованого хірургічного лікування синдрому стопи діабетика / П. О. Герасимчук // Шпитальна хірургія. — 2004. — № 3. — С. 43—47.
39. Герасимчук П. О. Результати хірургічного лікування ішемічно-гангренозної форми синдрому діабетичної стопи / П. О. Герасимчук // Клін. хірургія. — 2002. — № 9. — С. 44—46.
40. Герасимчук П. О. Хірургічна класифікація синдрому діабетичної стопи / П. О. Герасимчук // Клінічна хірургія. — 2004. — № 9. — С. 37—39.
41. Герасимчук П. О. Шляхи покращення результатів хірургічного лікування синдрому стопи діабетика / П. О. Герасимчук // Шпитальна хірургія. — 2002. — № 1. — С. 21—23.
42. Гнійно-септичні ускладнення синдрому діабетичної стопи. Діагностика та тактика хірургічного лікування / С. Г. Белов, Е. І. Гірка, Є. А. Кравцов [та ін.] // Шпитальна хірургія. — 2005. — № 4. — С. 23—27.
43. Горячковский А. М. Справочное пособие по клинической биохимии / А. М. Горячковский. — Одесса : ОКФА, 1994. — 415 с.
44. Гостищев В. К. Хирургическое лечение диабетической остеоартропатии, осложнённой гнойно-некротическими поражениями стоп / В. К. Гостищев, А. Н. Афанасьев, А. М. Хохлов // Хирургия. — 1999. — № 8. — С. 40—44.
45. Грицюк А. И. Практическая гемостазиология / А. И. Грицюк, Е. Н. Амосова, И. А. Грицюк. — К. : Здоров'я, 1994. — 256 с.
46. Гунько И. Н. Роль процессов свободнорадикального окисления в развитии эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений у больных с острым коронарным синдромом / И. Н. Гунько // Український медичний часопис. — 2002. — IX/X, № 5 (31). — С.138—141.
47. Даценко Б. М. Хирургическое лечение гнойно-некротических осложнений у больных с синдромом диабетической стопы / Б. М. Даценко, С. Г. Белов, Э. И. Гирка // Хірургічне лікування гнійних ускладнень цукрового

діабету : наук.-практ. конф., присвячена 50-річчю Київської міської клінічної лікарні № 1, 2001 р. / Клінічна хірургія. — 2001. — № 8. — С. 10—12.

48. Дедов И. Диабетическая нейропатия / И. Дедов, Т. Кураева, В. Петеркова [та ін.] // *Діабетик*. — 2005. — № 2. — С. 15—19.

49. Дедов И. И. Диабетическая стопа / Дедов И. И., Удовиченко О. В., Галстян Г. Р. — М. : *Практ. медицина*, 2005. — 197 с.

50. Дзюбановський І. Я., Ганичев В. В., Пустовойт Г. Т. Застосування озонового препарату діоксизоль-дарниця у комплексі лікування хворих з гнійними ранами м'яких тканин // *Клінічна хірургія*. — 2004. — № 11—12. — С. 30.

51. Диференційований підхід до хірургічного лікування синдрому діабетичної стопи / М. О. Ляпіс, П. О. Герасимчук, Р. Я. Кушнір [та ін.] // *Клінічна хірургія*. — 2001. — № 7. — С. 40—42.

52. Діабетичні нейропатії : методичні рекомендації / [Сергієнко О. О., Урбанович А. М., Кривко Ю. Я. та ін.]. — К. : *Укрмедпатентінформ*, 2000. — 24 с.

53. Діагностика і комплексне хірургічне лікування хворої з мультифокальною анаеробною неклостридіальною флегмоною та сепсисом на фоні вперше виявленого цукрового діабету / В. П. Федоренко, А. В. Федоренко, О. В. Загородній [та ін.] // *Львівський медичний часопис*. — Львів : *Leopolis*, 2001. — Т. VII, № 4. — С. 71—74.

54. Діагностика та лікування синдрому діабетичної стопи : методичні рекомендації / [М. Д. Тронько, А. С. Єфімов, О. В. Савран та ін.]. — К. : *Український центр наукової медичної інформації і патентно ліцензійної роботи*, 2002. — 18 с.

55. Діагностика та профілактика уражень нижніх кінцівок за цукрового діабету: методичні рекомендації / [Ларін О.С., Горобейко М.Б., Таран Є.В. та ін.]. — Київ : *Український центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи*, 2006. — 23 с.

56. Дмитрієв Б. І. Комплексне лікування хворих з гнійно-некротичними ускладненнями цукрового діабету / Б. І. Дмитрієв, В. М. Демидов, Ю. М. Котік // Хірургічне лікування гнійних ускладнень цукрового діабету : наук.-практ. конф., присвячена 50-річчю Київської міської клінічної лікарні № 1, 2001 р. / Клінічна хірургія. — 2001. — № 8. — С. 13—14.

57. Долгополов В. В. Опыт лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы на фоне артериальной гипертензии / В. В. Долгополов // Український медичний альманах. — 2004. — Т. 4, № 4. — С. 36—37.

58. Дрюк М. Ф. Особливості виникнення дефекту м'яких тканин стопи та перспективи його закриття у хворих на цукровий діабет / М. Ф. Дрюк, С. Є. Подпрятков, В. В. Лісовець // Хірургічне лікування гнійних ускладнень цукрового діабету : наук.-практ. конф., присвячена 50-річчю Київської міської клінічної лікарні № 1, 2001 р. / Клінічна хірургія. — 2001. — № 8. — С. 14—16.

59. Дянков Л. Рентгенодиагностика диабетической остеоартропатии / Л. Дянков // Вестн. рентгенологии. — 1986. — № 6. — С. 54—60.

60. Ефимов А. Диабетические ангиопатии: этиология и патогенез / А. Ефимов, Н. Зуева, Н. Скоробонская // Ліки України. — 2004. — № 11. — С. 36—38.

61. Ефимов А. Диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета и диабетических ангионейропатий / А. Ефимов, Н. Зуева, Н. Скоробонская // Ліки України. — 2004. — № 7—8. — С. 41—45.

62. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии / А. С. Ефимов. — М. : Медицина, 1989. — 147 с.

63. Ефимов А. С. Лечение больных сахарным диабетом. Новые подходы / А. С. Ефимов // Doctor. — 2003. — № 5. — С. 16—20.

64. Ефимов А. С. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца / А. С. Ефимов, Л. К. Соколова, М. Ю. Соколов // Врачебная практика. — 2002. — № 1. — С. 22—27.

65. Ефимов А. С. Тридцатилетний опыт изучения сахарного диабета / А. С. Ефимов // Эндокринология. — 1996. — Т. 1, № 1. — С. 64—71.
66. Ефимов А. Синдром диабетической стопы. Эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение трофических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом / А. Ефимов, С. Болгарская // Ліки України. — 2005. — № 5. — С. 45—53.
67. Ефимов В. С. Механизмы воздействия на тромбоциты основных индукторов агрегации, применяемых в диагностике различных осложнений беременности / В. С. Ефимов // Вести Росс. Асоц. акушеров-гинекологов. — 1996. — № 1. — С. 52.
68. Європейське керівництво з лікування хворих на цукровий діабет із серцево-судинною патологією (2007). Частина 1 // Ліки України. — 2007. — С. 9—14.
69. Зависимость изменения иммунных и биохимических механизмов поддержания гемостаза от материальной кумуляции свинца в организме (экспериментальное исследование) / Ю. И. Кундиев, В. А. Стежка, Н. Н. Дмитруха [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. — 2001. — № 5. — С. 11—17.
70. Засорин А. А. Озонотерапия в лечении флегмон нижних конечностей / А. А. Засорин // Озон в биологии и медицине: VI Всероссийская науч.-практ. конф. с международным участием, 21-23 сент. 2005 г. : Приложение к НМЖ. Озонотерапия. — Нижний Новгород, 2005. — С. 164—166.
71. Застосування антибактеріальної терапії в комплексному лікуванні гнійно-некротичного ураження стопи у хворих на цукровий діабет / С. Є. Подпряттов, З. Є. Сімонова, С. М. Корбут [та ін.] // Клін. хірургія. — 2003. — № 11. — С. 57.
72. Застосування вазопростану у комплексі лікування гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет / В. І. Русин, Й. І. Пічкарь, В. В. Корсак [та ін.] // Клінічна хірургія. — 1996. — № 2—3. — С. 83.

73. Земляной А. Б. Обоснование и варианты тактики комплексного хирургического лечения гнойно-некротических форм “диабетической стопы” / А. Б. Земляной, А. А. Пальцин, А. М. Светухин // Хирургия. — 1999. — № 10. — С. 44—48.
74. Зербіно Д. Д. Свинець: ураження судинної системи / Д. Д. Зербіно, Т. М. Соломенчук // Укр. мед. часопис. — 2002. — № 2. — С. 79—83.
75. Зиммет П. Быстрый рост распространенности сахарного диабета II типа и угроза эпидемии этого заболевания в будущем / П. Зиммет // Український медичний часопис. — 2002. — № 3 (29). — V/VI. — С. 5—8.
76. Значение озона в профилактике спайкообразования в брюшной полости / И. Е. Верхулецкий, А. Л. Вороной, Е. И. Верхулецкий [и др.] // Врачебная практика. — 2005. — № 3. — С. 48—51.
77. Зозуляк В. І. Роль і зміни вмісту міді й цинку та активність метало ферментів / В. І. Зозуляк // Лікарська справа. — 1995. — № 5-6. — С. 97—99.
78. Иващенко В. В. О правомочности термина диабетическая ангиопатия нижних конечностей. Часть II. Возможности морфологической оценки диабетической ангиопатии нижних конечностей и выбор тактики лечения / В. В. Иващенко // Клін. хірургія. — 1998. — № 12. — С. 18—21.
79. Иващенко В. В. Что считать синдромом диабетической стопы? Эволюция взглядов на проблему и возможные пути ее решения. К итогам работы II Пленума Ассоциации сосудистых хирургов Украины (29 — 30 апреля 2003 г.) / В. В. Иващенко // Клінічна хірургія. — 2004. — № 3. — С. 55—59.
80. Инструкция по применению Государственных стандартных образцов растворов металлов и неметаллов. — Одесса : СКТБ ФХИ АН Украины, 1991. — 4 с.
81. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения : руководство для врачей / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчаева. — СПб : ПитерКом, 1999. — 512 с.
82. Козлов С. Г. Дислипидотеидемии и их лечение у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом / С. Г. Козлов, А. А. Лякишев // Кардиология. — 1999. — № 8. — С. 59—67.

83. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. — Минск : Беларусь, 1982. — 366 с.

84. Колесова О. Е. Механизмы стимуляции инсулина озоном / О. Е. Колесова, Т. Ю. Уханова // Озон в биологии и медицине : II Всероссийская науч.-практ. конф., 6-8 сент. 1995 г. : тезисы докл. — Н. Новгород, 1995. — С. 16—17.

85. Колесова О. Е. Стимулирующий эффект озонированного физиологического раствора на антиоксидантную систему организма / О. Е. Колесова, Т. М. Фролова, В. А. Зайцев // Озон в биологии и медицине : I Всероссийская науч.-практ. конф., 25-26 июня 1992 г. : тезисы докл. — Н.Новгород, 1992. — С. 12—13.

86. Комплексний метод хірургічного лікування неклостридіальних епіфасціальних флегмон / І. В. Люлько, С. О. Косульников, В. М. Ткаченко [та ін.] // Львівський медичний часопис. — Львів: Leopoldis, 2001. — Т. VII, № 4. — С. 45—48.

87. Конторщикова К. Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии : [учебное пособие] / К. Н. Конторщикова. — Н. Новгород : Министерство здравоохранения РФ, Нижегородская государственная медицинская академия, 2000. — 24 с.

88. Коробко Л. Р. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи при панкреатитах / Л. Р. Коробко // Шпитальна хірургія. — 2006. — № 2. — С. 58—59.

89. Кошелева И. Кислородно-озоновая терапия / И. Кошелева, П. Морозов, Л. Смирнова // Врач. — 2005. — № 3. — С.47—47.

90. Кручинский Н. Г. Маркеры тромбоцитарной активации при артериальных тромбозах : методические рекомендации / Н. Г. Кручинский, А. И. Тепляков. — Харьков, 2003. — С. 26—37.

91. Лазарева Е. Б. Сравнительное изучение бактерицидных свойств различных озонированных растворов / Е. Б. Лазарева, Т. Г. Спиридонова, Т. А. Васина // Озон в биологии и медицине : II Всероссийская науч.-практ. конф., 6-8 сент. 1995 г. : тезисы докл. — Н.Новгород, 1995. — С. 9.

92. Латогуз И. К. Патогенетические и метаболические аспекты сосудистой патологии при сахарном диабете / И. К. Латогуз, О. Д. Кучеренко, В. И. Сало // *Врачебная практика.* — 2001. — № 3 — С. 76—80.

93. Леуш С. С. Перспективи методу озонотерапії при місцевому лікуванні ран після реконструктивно-пластичних операцій на піхві / С. С. Леуш, В. В. Мехедко, С. Б. Ходаківський // *Клінічна хірургія.* — 2004. — № 11—12. — С. 55—56.

94. Липневська В. Ю. Роль функціонального стану ендотелію і тромбоцитів в патогенезі ішемії міокарду у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця / В. Ю. Липневська, О. В. Коркушко, К. Г. Саркісов // *Укр. кардіол. журнал.* — 2001. — № 12. — С. 37—40.

95. Лисайчук Ю. С. Хірургічне лікування деструктивно-некротичних процесів ступні у хворих на цукровий діабет / Ю. С. Лисайчук, С. Л. Кіндзер, С. Є. Бондар // *Шпитальна хірургія.* — 2002. — № 2. — С. 27—29.

96. Лімфостимулююча терапія в комплексному лікуванні хворих на синдром стопи діабетика / П. О. Герасимчук, С. Й. Запорожан, Р. Я. Кушнір [та ін.] // *Шпитальна хірургія.* — 2006. — № 3. — С. 45—47.

97. Лупальцов В. И. Патогенетические подходы к медикаментозной коррекции различных форм синдрома стопы диабетика / В. И. Лупальцов, А. П. Вержанский, А. В. Лях // *Рани, ранова інфекція, ранні післяопераційні ускладнення в абдомінальній та судинній хірургії : наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 14-15 грудня 2006 р. / Клінічна хірургія.* — 2006. — № 11—12. — С. 82.

98. Ляпіс М. О. Гнійні ураження м'яких тканин на фоні цукрового діабету, як проблема невідкладної хірургії / М. О. Ляпіс, П. О. Герасимчук // *Науковий вісник Ужгородського університету, серія „Медицина”.* — 2001. — Вип. 14. — С. 212—215.

99. Ляпіс М. О. Синдром стопи діабетика / М. О. Ляпіс, П. О. Герасимчук. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. — 276 с.

100. Ляпіс М. О., Герасимчук П. О. Обґрунтування раннього застосування аутодермопластики в лікуванні рани при синдромі діабетичної стопи / М. О. Ляпіс, П. О. Герасимчук // *Клінічна хірургія.* — 2002. — № 4. — С. 61—62.



101. Ляпіс М. О. Зміни кісткової тканини при різних формах синдрому стопи діабетика / М. О. Ляпіс, П. О. Герасимчук, Ю. М. Полоус // Вісник наукових досліджень. — 2001. — № 2. — С. 49—51.

102. Ляпіс М. О. Тактичні варіанти лікування різних форм стопи діабетика / М. О. Ляпіс, П. О. Герасимчук, Р. Я. Кушнір // XX з'їзд хірургів України, 2002 р. : матеріали з'їзду. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. — Т. 2. — С. 429—431.

103. Маланчук В. А. Антимикробное действие озона при лечении перелома нижней челюсти / В. А. Маланчук, Э. В. Горшевикова, А. В. Копчак // Клінічна хірургія. — 2000. — № 3. — С. 43—45.

104. Маньковский Б. Н. Постпрандиальная гипергликемия и подходы к ее коррекции у больных сахарным диабетом / Б. Н. Маньковский // Журнал практичного лікаря. — 2000. — № 6. — С. 34—39.

105. Маньковський Б. М. Синдром діабетичної стопи: патогенез розвитку, профілактика та підходи до терапії / Б. Н. Маньковский // Українська Медична Газета. — 2006. — № 3. — С. 18.

106. Масленников О. В. Озонотерапия. Внутренние болезни / О. В. Масленников, К. Н. Конторщикова. — Н. Новгород : Издательство НМГА, 1999. — 55 с.

107. Масленников О. В. Влияние озонотерапии на параметры гемостаза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом / О. В. Масленников, И. Г. Шаров, И. П. Потехина // Клин. медицина. — 1997. — № 10. — С. 35—37.

108. Межі компетенції та відповідальності хірурга при лікуванні хворих на цукровий діабет, ускладнений некротично-запальним ураженням стопи / В. П. Федоренко, А. В. Федоренко, А. В. Смерека [та ін.] // Клінічна хірургія. — 2002. — № 7. — С. 38—42.

109. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело — 1988. — № 1. — С.16—18.

110. Мищенко В.В., Дюжев С.А., Янко С.В. Применение озонотерапии у больных с гнойно-некротическим поражением нижних конечностей // Клінічна хірургія. — 2004. — № 11—12. — С. 70—71.
111. Нетяженко В. Антитромбоцитарна стратегія первинної та вторинної профілактики серцево-судинних катастроф / В. Нетяженко, Т. Мальчевська // Ліки України. — 2004. — № 6. — С. 13—20.
112. Озонотерапия в клинике внутренних болезней / О. В. Александров, П. В. Стручков, А. В. Зубкова [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2002. — № 3. — С. 47—50.
113. Озонотерапия в неврологии / [Густов А. В., Котов С. А., Конторщикова К. Н., Потехина Ю. П.]. — [ 2-е изд.] — Н.Новгород : Литера, 2001. — 179 с.
114. Озонотерапія в лікуванні гнійно-некротичних захворювань нижніх кінцівок / Ю. І. Козін, В. В. Ганічев, А. М. Яценко [та ін.] // Клінічна хірургія. — 2004. — № 11. — С. 11—12.
115. Окислительный стресс у беременных, больных сахарным диабетом / Н. П. Микаелян, А. Г. Максина, В. А. Петрухин [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 5. — С. 33—36.
116. Определитель бактерий Берджи : в 2-х т. : [пер. с англ. ] / [под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейнли, С. Уильямса]. — М. : Мир, 1997. — 800 с.
117. Оптимизация хирургических вмешательств при гнойно-некротических поражениях стопы у больных сахарным диабетом / Ш. И. Каримов, Б. Д. Бабаджанов, М. С. Исламов [и др.] // Хирургия. — 2001. — № 9. — С. 47—49.
118. Опыт применения озона в хирургической клинике / В. Н. Старосек, Я. Б. Хайкин, П. Н. Колбасин [и др.] // Місцеве і парентеральне використання озонотерапії в медицині : Перша міжнародна наук.-практ. конф., 21-22 травня 2001 р.: зб. наук. робіт. — Х., 2001. — С. 32—37.
119. Оценка состояния костной ткани у больных с синдромом диабетической стопы / А. Ю. Токмакова, П. В. Юшков, И. Н. Ульянова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2002. — № 4. — С. 31—35.

120. Оценка эффективности применения берлитиона при лечении различных форм диабетической нейропатии / Г. Н. Рахимова, А. Ш. Джураева, А. З. Акбаров [и др.] // Международный Медицинский Журнал. — 2001. — № 4. — С. 332—336.

121. Павлов Ю. И. Распространенность гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы и преимущества специализированной помощи / Ю. И. Павлов // Вестник хирургии. — 2005. — № 5. — С. 19—22.

122. Павловський М. П., Маркевич Ю. О. Діагностика і комплексне лікування гнійно-некротичних уражень діабетичної стопи / М. П. Павловський // Шпитальна хірургія. — 2001. — № 3. — С. 71—74.

123. Пархисенко Ю. А. Применение озонотерапии и гидропрессивных технологий в комплексе интенсивной терапии хирургического сепсиса / Ю. А. Пархисенко, А. А. Глухов // Хирургия. — 2001. — № 4 — С. 55—58.

124. Патоморфологические особенности течения воспалительного процесса в мягких тканях при воздействия озонотерапии в эксперименте / В. А. Маланчук, А. В. Копчак, И. М. Савицкая [и др.] // Клінічна хірургія. — 2000. — № 10. — С. 52—55.

125. Пацкань Б. М. Озонотерапія в комплексному лікуванні синдрому стопи діабетика / Б. М. Пацкань, М. В. Росул // Науковий вісник Ужгородського університету, серія „Медицина”. — 2003. — Вип. 19. — С. 29—32.

126. Перекисное окисление липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных инсулинзависимым сахарным диабетом / О. Н. Никифоров, Л. Я. Сазанова, Л. Г. Князькова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 1997. — № 5. — С. 16—19.

127. Перельгина А. А. Особенности течения остеоартропатии у больных сахарным диабетом / А. А. Перельгина, А. И. Бухман, А. А. Герасимов // Пробл. эндокринологии. — 1986. — Т. 32, № 4. — С. 53—54.

128. Пішак В. Хроноритми гемостазу при свинцевій інтоксикації / В. Пішак, Т. Бойчук // Галицький лікарський вісник. — 1997. — № 4 (4). — С. 107—110.

129. Подпратов С. Є. Антибактеріальна терапія гнійно — некротичного ураження стопи у хворих на цукровий діабет / С. Є. Подпратов, Г. М. Ларіонов, З. Є. Сімонова // Клін. хірургія. — 2001. — № 8. — С. 42—47.

130. Подпратов С. Є. Ефективність судинної терапії в комплексі лікування гнійно-некротичного ураження стопи у хворих на цукровий діабет / С. Є. Подпратов, В. В. Лісовець, А. О. Гуч // Клін. хірургія. — 2001. — № 2. — С. 27—29.

131. Подпратов С. Є. Медикаментозне лікування гнійно-некротичного ураження стопи у хворого на цукровий діабет / С. Є. Подпратов // Галицький лікарський вісник. — 2002. — Т. 9, № 3. — С. 223—224.

132. Подпратов С. Є. Тактика лікування діабетичної стопи / С. Є. Подпратов // Клін. хірургія. — 2000. — № 2. — С. 28—29.

133. Подпратов С. Є. Ураження стопи як ускладнення цукрового діабету / С. Є. Подпратов, Ю. М. Гупало // Doctor. Журнал для практикуючих лікарів. — 2003. — № 5. — С. 38—40.

134. Покровская М. П. Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления ран / М. П. Покровская, М. С. Макарова. — М., 1942. — С. 3—24.

135. Полищук В. И. Техника и методика реографии и реоплетизмографии / В. И. Полищук, Л. Г. Терехова. — М. : Медицина, 1983. — 173 с.

136. Прадіус П. Г. Епідеміологія та економіка цукрового діабету (мініюгляд) / П. Г. Прадіус, О. В. Северин, Н. В. Письменна // Ендокринологія. — 2000. — № 1. — С. 109—114.

137. Предотвращение ампутаций конечностей у больных с осложнением диабетической стопы / В. М. Бенсман, П. А. Галенко-Ярошевский, С. К. Мехта [и др.] // Хирургия. — 1999. — № 10. — С. 49—52.

138. Принимает ли участие перекисное окисление липидов в летальной озонинактивации клеток? / В. К. Матус, А. М. Мельникова, М. А. Мартынова

[и др.] // Озон в биологии и медицине : 1 Всероссийская науч.-практ. конф., 25-26 июня 1992 г. : тезисы докл. — Н.Новгород, 1992. — С. 4.

139. Программа скрининга пациентов с высоким риском развития язв и ампутаций нижних конечностей / В. Б. Береговский, Е. И. Белогурова, Ю. А. Гликман [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 3. — С. 47—49.

140. Пути совершенствования тактики хирургического лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / С. М. Антонюк, Н. В. Свиридов, П. Ф. Головня [и др.] // Клінічна хірургія. — 2002. — № 11—12. — С. 91—93.

141. Разумовский С. Д. Физико-химия озона и её биохимические и медицинские приложения / С. Д. Разумовский // Озон в биологии и медицине : II Всероссийская науч.-практ. конф., 6-8 сент. 1995 г. : тезисы докл. — Н. Новгород, 1995. — С. 4.

142. Рання діагностика цукрового діабету та його ускладнень : методичні рекомендації / [М. Д. Тронько, А. С. Єфімов, В.І. Кравченко та ін.]. — К. : Український центр наукової медичної інформації і патентно ліцензійної роботи, 2001. — 35 с.

143. Результаты оперативного лікування хворих на синдром стопи діабетика при застосуванні в комплексному лікуванні системної та місцевої озонотерапії / Б. М. Пацкань, М. В. Росул, М. М. Тернуцак [та ін.] // Буковинський медичний вісник. — 2007. — Т. 11, № 2. — С. 64—67.

144. Результаты хирургического лечения диабетической стопы у геронтологических больных / М. Д. Дибиров, Д. Г. Киртадзе, А. А. Дибиров [и др.] // Хирургия. — 2006. — № 9. — С. 46—48.

145. Реконструктивная микрохирургия в лечении гнойно-некротических дефектов голени и стопы / Н. Ф. Дрюк, С. П. Галич, А. В. Резников [та ін.] // Клінічна хірургія. — 2003. — № 11. — С. 47.

146. Реконструкція аортостегнового сегмента при атеросклеротичній оклюзії у хворих з цукровим діабетом / Л. Я. Ковальчук, І. К. Венгер, В. Б. Гошинський [та ін.] // Шпитальна хірургія. — 2001. — № 3. — С. 45—48.

147. Реконструкція атеросклеротично оклюзованих артерій стегно-підколінного сегмента в умовах хронічної ішемії нижніх кінцівок та супровідного цукрового діабету / Л. Я. Ковальчук, І. К. Венгер, В. Б. Гощинський [та ін.] // Шпитальна хірургія. — 2001. — № 3. — С. 48—52.

148. Роль терапии простогландином E<sub>1</sub> в реконструктивно-пластической хирургии диабетической стопы / Е. А. Анцыпович, В. Ф. Молчанов, Н. В. Назаров [и др.] // Серце і судини. — 2005. — № 2. — С. 80—84.

149. Росул М. В. Вплив озонотерапії на показники системи гемостазу у хворих на синдром стопи діабетика / М. В. Росул, Б. М. Пацкань, А. В. Курах // Сучасні аспекти застосування озону в медицині й побуті : V Всеукраїнська наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 24-26 серп. 2007 р. / Харківська хірургічна школа. — Х., 2007. — № 3 (26). — С. 53—57.

150. Росул М. В. Вплив озонотерапії на стан агрегації тромбоцитів у хворих з гнійно-некротичними ускладненнями на фоні цукрового діабету / М. В. Росул, Б. М. Пацкань // Современные аспекты применения озона в медицине и экологии : IV Украинская науч.-практ. конф. с международным участием, 21-23 сент. 2005 г. / Вестник физиотерапии и курортологии. Специальный выпуск (озонотерапия). — Евпатория, 2005. — № 5. — С. 41—42.

151. Росул М. В. Вплив озонотерапії на стан процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих із синдромом стопи діабетика / М. В. Росул, Б. М. Пацкань, А. В. Курах // Науковий вісник Ужгородського університету, серія „Медицина”. — 2004. — Вип. 23. — С. 153—156.

152. Росул М. В. Озонотерапія – перспективи застосування при гнійно-некротичних ураженнях нижніх кінцівок на фоні цукрового діабету / М. В. Росул, Б. М. Пацкань // Проблеми економічного та соціального розвитку регіону і практика наукового експерименту : науково-технічний збірник. — 2004. — Вип. 20. — С. 146—151.

153. Росул М. В. Озонотерапія в лікуванні хворих на синдром стопи діабетика / М. В. Росул, Б. М. Пацкань // Експериментальна та клінічна ендокринологія: фундаментальні та прикладні питання (П'яті Данилевські

читання) : наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 9-10 лютого 2006 р. — Х., 2006. — С. 84—85.

154. Росул М. В. Профилактика возникновения и лечение гнойно-некротических поражений у больных с синдромом стопы диабетика / М. В. Росул, Б. М. Пацкань, А. Б. Матийчик // Озон в биологии и медицине : VI Всероссийская науч.-практ. конф. с международным участием, 21-23 сент. 2005 г. / Нижегородский медицинский журнал: Озонотерапия. Приложение. — Н.Новгород, 2005.— С. 190—191.

155. Росул М. В. Результати оперативного лікування хворих на синдром стопи діабетика при застосуванні в комплексному лікуванні системної та місцевої озонотерапії / М. В. Росул // Молодь та перспективи сучасної медичної науки : IV міжн. наук. конф. студентів та молодих вчених, 5-6 квіт. 2007 р. — Вінниця, 2007.— С. 189.

156. Росул М. В. Синдром стопи діабетика – соціально-економічні аспекти, шляхи оптимізації діагностики, профілактики та лікування / М. В. Росул // Проблеми економічного та соціального розвитку регіону і практика наукового експерименту : IV наук.-практ. конф. : Науково-технічний збірник. — 2003. — Вип. 19. — С. 145—149.

157. Росул М. В. Стан ліпідної ланки гомеостазу на різних стадіях формування синдрому стопи діабетика / М. В. Росул // Працюємо, творимо, презентуємо : 76 міжвузівська наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю, 26-27 кв. 2007 р. : тези доп. — Івано-Франківськ, 2007.— С. 90—91.

158. Росул М. В. Стан ліпідно-перекисної ланки гомеостазу на різних стадіях формування синдрому стопи діабетика / М. В. Росул, Б. М. Пацкань // Актуальні проблеми невідкладної хірургії : наук.-практ. конф. / Харківська хірургічна школа. — Х., 2006. — № 1 (20). — С. 254—256.

159. Росул М. В. Стан обміну ліпідів у хворих із синдромом стопи діабетика ускладненим гнійно-некротичними ураженнями / М. В. Росул, Б. М.

Пацкань // Науковий вісник Ужгородського університету, серія „Медицина”. — 2005. — Вип. 25. — С. 137—140.

160. Рыбченко Ю. Б. Поражение сердца при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития / Ю. Б. Рыбченко, Л. К. Соколова // Український медичний часопис. — 2004. — Т. VII-VIII, № 4 (42). — С. 92—97.

161. Савельев В. С. Роль клопидогреля в повышении эффективности лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / В. С. Савельев, В. М. Кошкин, Ю. М. Стойко // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2002. — Т. 8, № 1. — С. 1—5.

162. Светухин А. М. Опыт применения вессел дуэ ф (сулодексид) у больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы без критической ишемии / А. М. Светухин, А. Б. Земляной, С. А. Оруджева // Терапевтический архив. — 2001. — № 4. — С. 31—33.

163. Связь между тяжестью стенокардии, ее стабильностью и уровнем окислительной модификации липидов у больных ишемической болезнью сердца / А. Л. Сыркин, О. А. Азизова, С. В. Дриницина [и др.] // Терапевтический архив. — 2001. — № 9. — С. 38—42.

164. Сергієнко О. О. Діабетичні нейропатії: сучасний погляд на проблему (огляд літератури та власних досліджень) / О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов // Журн. АМН України. — 2002. — Т. 8, № 3. — С. 487—506.

165. Синдром эндогенной интоксикации при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и желчекаменной болезни. Действие озонированного раствора / Л. М. Бурмакова, Л. М. Пархоменко, В. Ю. Пархоменко [и др.] // Клин. лаб. диагн. — 1999. — № 2. — С. 11—13.

166. Скибчик В. А. Діабетична дисліпідемія: критерії діагностики і сучасна стратегія лікування / В. А. Скибчик, Т. М. Соломенчук // Український медичний часопис. — 2005. — Т. I/II, № 1 (45). — С. 26—33.

167. Снигоренко А. С. Озонотерапия острого парапроктита / А. С. Снигоренко, С. В. Семенов, В. Н. Мормышев // Озон в биологии и медицине: VI Всероссийская науч.-практ. конф. с международным участием, 21-23 сент. 2005 г. : Приложение к НМЖ. Озонотерапия. — Н. Новгород, 2005. — С. 156.



168. Снигоренко А. С. Озонотерапия при лечении гнойных ран / А. С. Снигоренко, С. В. Семенов, В. Н. Мормышев // Озон в биологии и медицине: VI Всероссийская науч.-практ. конф. с международным участием, 21-23 сент. 2005 г. : Приложение к НМЖ. Озонотерапия. — Н. Новгород, 2005. — С. 171.

169. Современные подходы к лечению больных синдромом диабетической стопы / [ Грубник В. В., Анцыпович Е. А., Русевич Т. С., Пилипенко А. С.] — К. : Здоров'я, 2003. — 70 с.

170. Соколов Е. И. Диабетическая дислипидемия в патогенезе ишемической болезни сердца. / Е. И. Соколов, Н. В. Перова // Кардиология. — 2003. — № 5. — С. 16—20.

171. Соколов Е. И. Эмоции, гормоны и атеросклероз / Е. И. Соколов. — М. : Наука, 1991. — 382 с.

172. Соколова Л. К. Стан вінцевих судин, ліпідного обміну та рівень фібриногену у хворих на цукровий діабет та ішемічну хворобу серця / Л. К. Соколова // Ендокринологія. — 2002. — Т. 7, № 1. — С. 124—128.

173. Стародуб Є. М. Озонотерапія – перспективи використання в гастроентерології / Стародуб Є. М., Усинська О. С., Самогальська О. Є. // Сучасна гастроентерологія. — 2001. — № 2. — С. 11—13.

174. Сухарев С. М. Визначення вмісту Zn, Cu та Pb в крові хворих на синдром стопи діабетика / С. М. Сухарев, С. С. Чундак, М. В. Росул // Науковий вісник Ужгородського університету, серія „Хімія”. — 2003. — Вип. 10. — С. 101—105.

175. Сучасні методи хірургічного лікування гнійно-некротичного ураження діабетичної стопи : методичні рекомендації / [Сухарев І. І., Дрюк М. Ф., Подпрятков С. Е. та ін.]. — К. : Український центр наукової медичної інформації і патентно ліцензійної роботи, 2001. — 26 с.

176. Тактика хірургічного лікування гнійно-некротичних ускладнень цукрового діабету на стопі : методичні рекомендації / [Скиба В. В., Салюта М. Ю., Стадник В. Я. та ін.]. — К. : Укрмедпатентінформ, 2000. — 16 с.

177. Токмакова А. Ю. Современные методы ранней диагностики диабетической макроангиопатии / А. Ю. Токмакова, Д. Н. Староверова // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 3. — С. 39—44.

178. Тондїй Л. Д. Основні принципи та методи озонотерапії в медицині : навчальний посібник / Л. Д. Тондїй, В. В. Ганічев, Ю. І. Козін ; під редакцією

М. І. Хвисяюка. — Харків : Учбово-виробничий видавничо-поліграфічний центр ХНУРЕ, 2001. — 119 с.

179. Тондїй Л.Д. Методики озонотерапії : методичні рекомендації / Л. Д. Тондїй, В. В. Ганічев. — Київ : Український центр наукової медичної інформації і патентно ліцензійної роботи, 2001. — 24 с.

180. Тронько М. Д. Современное лечение диабетической нейропатии : методические рекомендации / М. Д. Тронько, В. Г. Науменко — К. : Український центр наукової медичної інформації і патентно ліцензійної роботи, 2000. — 16 с.

181. Удовиченко О. В. Современные технологии разгрузки нижней конечности в комплексном лечении синдрома диабетической стопы / О. В. Удовиченко, Г. Р. Галстян // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 3. — С. 44—46.

182. Федоренко В. П. Некротично-запальне ураження стопи у хворих на цукровий діабет. Визначення. Ілюзії і реалії. Перспектива / В. П. Федоренко // Шпитальна хірургія. — 2001. — № 3. — С. 173—177.

183. Федоренко В. П. Принципи хірургічного лікування хворих на цукровий діабет, ускладнений некротично-запальним ураженням стопи / В. П. Федоренко, А. В. Федоренко, О. Б. Усач // Клінічна хірургія. — 2002. — № 11-12. — С. 70—71.

184. Федоренко В. П. Причини незадовільного результату лікування хворих на цукровий діабет, ускладнений некротично-запальним ураженням стопи / В. П. Федоренко // Клінічна хірургія. — 1999. — № 3. — С. 16—19.

185. Федоренко В. П. Фактори ризику виконання високої ампутації нижньої кінцівки і летальності при некротично-запальному ураженні стопи у хворих на цукровий діабет / В. П. Федоренко // Клінічна хірургія. — 2000. — № 3. — С. 30—33.

186. Фібринолітична терапія за синдрому діабетичної стопи малими дозами урокінази / О. С. Ларін, М. Б. Горобейко, О. В. Савран [та ін.] // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2005. — № 4. — С. 36—39.

187. Чернышов В. А. Современные подходы к коррекции гипоальфахолестеринемии / В. А. Чернышов // Український кардіологічний журнал. — 1998. — № 4. — С. 5—10.

188. Чиглашвили Д. С. Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы / Д. С. Чиглашвили, Д. А. Истомин // Клиническая медицина. — 2004. — № 10. — С. 66—69.

189. Чундак С. С. Определение содержания цинка и меди в крови больных с синдромом стопы диабетика методом электротермометрической атомно-абсорбционной спектрометрии / С. С. Чундак, М. В. Росул, Б. М. Пацкань // Микроциркуляция в клинической практике : II Всероссийская науч. конф. с международною участю, 2006 г. / Ангиология и сосудистая хирургия. Приложение. — М., 2006. — С. 159.

190. Чурпій І. К. Антибіотикотерапія при ускладнених формах діабетичної ангіопатії / І. К. Чурпій, М. Г. Гончар, О. І. Дуб // XX з'їзд хірургів України, 2002 р.: зб. матеріалів. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. — Т. 2. — С. 440—441.

191. Швец Н. И. Метаболический синдром как стан высокого риска ишемической болезни сердца. / Н. И. Швец, Т. М. Бенца // Журнал практичного лікаря. — 2002. — № 4. — С. 61—64.

192. Шідловський В. О. Антибіотикопрофілактика гнійної інфекції стопи у хворих на цукровий діабет / В. О. Шідловський, М. О. Ляпіс, І. М. Дейкало // Клін. хірургія. — 1996. — № 1. — С. 20—22.

193. Шор Н. А. Показания и выбор уровня ампутации нижней конечности по поводу диабетической ангиопатии с гнойно-некротическим поражением тканей стопы / Н. А. Шор, И. И. Зеленый // Клін. хірургія. — 2003. — № 8. — С. 47—49.

194. Шор Н. А. Хирургическая тактика при диабетических ангиопатиях нижних конечностей с гнойно-некротическими осложнениями / Н. А. Шор // Хирургия. — 2001. — № 6. — С. 29—33.

195. Шубладзе Д. К. Озонотерапия при гнойно-некротических поражениях у больных сахарным диабетом / Д. К. Шубладзе // Український медичний альманах. — 2004. — Т. 7, № 3. — С. 155—156.
196. Шубладзе Д. К. Озонотерапия при длительно не заживающих ранах у больных сахарным диабетом / Д. К. Шубладзе // Клін. хірургія. — 2004. — № 11-12. — С. 111—112.
197. Шупер В. Комплексна терапія діабетичної периферичної полінейропатії / В. Шупер, М. Тедеева, Ю. Красная // Ліки України. — 2005. — № 10. — С. 73—75.
198. Этиология, патогенез, классификация и хирургическое лечение синдрома диабетической стопы / Н. Н. Чур, И. Н. Гришин, А. А. Козловский [и др.] // Хирургия. — 2003. — № 4. — С. 42—46.
199. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27 (Suppl. 1). — P. 439—493.
200. Amos A. F. The rising global burden diabetes and its complication: estimates and projections to the year 2010 / A. F. Amos, D. J. McCarthy, P. Zimmet // Diabet. Med. — 1997. — Vol. 14, Suppl. 5. — P. 81—85.
201. Antimicrobial effect of ozonated water on bacteria invading dentinal tubules / M. Nagayoshi, C. Kitamura, T. Fukuizumi [et al.] // J. Endod. — 2004. — Vol. 30, № 11. — P. 778—781.
202. Antoszewski Z. Leczenie ozonowe chorych w stanie ciężkim / Z. Antoszewski, J. Skowron, L. Antoszewski [et al.] // I Ogólnopolski Kongress Polskiego Towarzystwa Ozonoterapii, 1993. — Katowice, 1993. — P. 13—21.
203. Anwaar I. Endothelial derived vasoactive factors and leukocyte derived inflammatory mediators in subject with a symptomatic atherosclerosis / I. Anwaar, A. Gottsater, B. Hedblad // Angiology. — 1998. — Vol. 49. — P. 957—966.
204. Armitage J. Lipid — lowering trials in diabetes / J. Armitage // Europ. Heart J. — 1999. — Vol. 1 (Suppl. M). — P. 13—17.
205. Attali J. R. Diabetes and hemorheology / J. R. Attali, P. D. Valensi // Diabetes Metabol. — 1990. — Vol. 16, № 1. — P. 1—6.

206. Awad N. M. Peroxidase-catalized formation of quercetin quinine methide-glutathione adducts / N. M. Awad, M. G. Boesma, J. Vervoort [et al.] // Arch. Biochem. Biophys. — 2000. — Vol. 378, № 2. — P. 224—233.

207. Barton M. Anatomic heterogeneity of vascular aging: role of nitric oxide and endothelin / M. Barton, F. Cosentino, R. P. Brandes // Hypertension. — 1997. — Vol. 30. — P. 817—829.

208. Bassuk S. S. High-sensitivity C-reactive protein clinical importance / S. S. Bassuk, N. Rifai, P. M. Ridker // Current problems in cardiology. — 2004. — Vol. 29. — P. 439—493.

209. Bocci V. Oxygen-ozone therapy: a critical evaluation / V. Bocci. — Dordrecht-Boston-London : Kluwer Academic Publishers, 2002. — 440 p.

210. Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 2. Induction of tumor necrosis factor (TNF —  $\alpha$ ) on human leucocytes / V. Bocci, L. Paulesu, E. Luzzi // Lymphokine and Cytokine Research. — 1991. — Vol. 10. — P. 409—412.

211. Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 5 Evaluation of immunological parameters and tolerability in normalvolunteers receiving ambulatory autoheamotherapy / V. Bocci, E. Luzzi, F. Corradeschi [et al.] // Biotherapy. — 1993. — № 2. — P. 83—90.

212. Born G. V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G. V. Born // Nature. — 1962. — Vol. 194. — P. 927—929.

213. Boulton A. J. The diabetic foot: a global view / A. J. Boulton // Metab. Res. Rev. — 2000. — Vol. 16 (Supple 1). — P. 2—5.

214. Bowering C. K. Diabetic foot ulcers. Pathophysiology, assessment, and therapy / C. K. Bowering // Can. Fam. Physician. — 2001. — № 47. — P. 1007—1016.

215. Boyko E. J. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer: the seattle diabetic foot study / E. J. Boyko, J. H. Ahroni, V. Stensel // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1036—1042.

216. Carrington A. L. A foot care program for diabetic unilateral lowel-limb amputation / A. L. Carrington, C. A. Abbott, J. Griffiths // Diabet. Care. — 2001. — Vol. 24, № 2. — P. 216—221.

217. Cavanagh P. R. Radiographic abnormalities in the feet of patients with diabetic neuropathy / P. R. Cavanagh, M. J. Young, J. E. Adams // Source Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17, № 3. — P. 201—209.

218. Chantelau E. Gibt es obliterierende Diabetische Mikroangiopathie am diabetischen Fussein Vergleich klinischer und histologischer Befundberichte / E. Chantelau, M. Ibeling // Akt. Chir. — 1993. — № 28. — P. 249—253.

219. Charcot's disease in diabetic patients. Correct diagnosis can prevent progressive deformytes / J. M. Giwrini, J. S. Chrzan, G. W. Gibbons [et al.] // Source Postgrad Med. — 1991. — Vol. 89, № 4. — P. 163—169.

220. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplateled therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002 // BMJ. — 2002. — Vol. 324. — P. 71—86.

221. Comparative Roles of Microvascular and Nerve Function in FOOT Ulceration in Type 2 Diabetes / S. T. M. Krishnan, N. R. Baker, A. L. Carrington [et al.] // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, № 6. — P. 1343—1348.

222. Crau J. F. Increased Fraction of Circulating Activated Platelets in Acute and Previos Cerebrovascular Ischemia / J. F. Crau, A. Ruf, A. Vogt // Thrombos. Haemost. — 1998. — Vol. 80, № 2 — P. 298—301.

223. Davi G. Thromboxane biosynthesis and platelel function type II diabetes mellitus / G. Davi, I. Gatalans, M. Avema // N. Engl. J. Med. — 1990. — № 322. — P. 1768—1774.

224. Decreasing incidence of major amputations in people with diabetes / P. Holstein, N. Ellitsgaard, B. B. Olsen [et al.] // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43, № 7. — P. 844—847.

225. Eikelboom J. Aspirin-rezistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events / J. Eikelboom, J. Hirsh, J. Weitz // Circulation. — 2002. — Vol. 105, № 14. — P. 1650—1655.

226. Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide synthetase in diabetic neuropathy, vascular disease, and foot ulceration / A. Veves, C. M. Akbari, J. Primavera [et al.] // *Diabetes*. — Vol. 47, № 3. — P. 457—463.

227. Friedwald W. T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparation ultracentrifuge / W. T. Friedwald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // *Clin. Chem.* — 1972. — № 18. — P. 499—509.

228. Funk C. Subtotal pedal amputations. Biomechanical and intraoperative considerations / C. Funk, G. Young // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* — 2001. — Vol. 91, № 1. — P. 6—12.

229. Hejtcer T. Endothelial dysfunction, oxide stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease / T. Hejtcer, T. Schlinzig, K. Krohn // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 2673—2678.

230. Intermediate-term outcome of primary digit amputations in patients with diabetes mellitus who have forefoot sepsis requiring hospitalization and presumed adequate circulatory status / M. R. Nehler, T. A. Whitehill, S. P. Bowers [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 1999. — Vol. 30, № 3. — P. 509—517.

231. Jefcoate W. J. Amputation as a marker of the quality of foot care in diabetes / W. J. Jefcoate, W. H. van Houtum // *Diabetologia*. — 2004. — Vol. 47 — P. 2051—2058.

232. Jefcoate W. J. Diabetes foot ulcer / W. J. Jefcoate, K. Harding // *Lancet*. — 2003. — Vol. 361. — P. 1545—1551.

233. Keller J. N. Roles of lipid peroxidation in modulation of cellular signaling pathways, cell dysfunction, and death in the nervous system / J. N. Keller, M. P. Mattson // *Rev. Neurosci.* — 1998. — Vol. 9. — P. 105—116.

234. Kumagi S. G. Treatment of diabetic (neuropathic) foot ulcers with two-stage debridement and closure / S. G. Kumagi, C. R. Maconey, T. C. Fitzgibbons // *Foot Ankle Int.* — 1998. — Vol. 19, № 3. — P. 160—165.

235. Levin M. E. The diabetic foot / M. E. Levin, L. W. O'Neal. — London, 1998. — 350 p.

236. Lipoproteins, apolipoproteins, and low-density lipoprotein size among diabetics in the Framingham offspring study / R. D. Siegel, A. Cupples, E.J. Schaefer [et al.] // *Metabolism*. — 1996. — № 45. — P. 1267—1271.

237. Lipsky B. A. Principles and practice of antibiotic therapy of diabetic foot infections / B. A. Lipsky, A. R. Berendt // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2000. — Vol. 16, Suppl. 1. — P. 42—46.

238. Low-dose-Urokinase-Therapie bei akuten angioneuropathischen diabetischen Fussyndrom (DFS) / M. Weck, C. Laage, T. Schab [et al.] // *Diabetes und stoffwechsel.* — 2001. — Vol. 10. — P. 3—11.

239. Macfarlane D. J. Factors in diabetic footwear compliance / D. J. Macfarlane, J. L. Jensen // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 93, № 6. — P. 485—491.

240. Mochitate K. Metabolic enhancement and increase of alveolar macrofages indiced by ozone / K. Mochitate, T. Miura // *Environ Res.* — 1989. — № 1. — P. 79—92.

241. Muller I. S. Foot ulceration and lowel limb amputation in type 2 diabetic patients in dutch primary health care / I. S. Muller, W. J. de Grauw, W. H. van Germen // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol.25. — № 3. — P. 570—574.

242. Nitenberg A. Vascular endothelium: a target organ for diabetes mellitus / A. Nitenberg // *Ann. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 63. — S. 13—17.

243. O'Brien S. F. O. Low-density lipoprotein size, high-density lipoprotein concentration, and endotelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes / S. F. O. O'Brien, G. F. Watts, D. A. Playford // *Diabet. Med.* — 1997. — Vol. 14. — P. 974—978.

244. Osteomyelitis in feet of diabetics: clinical accuracy, surgical utility, and cost-effectiveness of MR imeging / W. B. Morrison, M. E. Schweitzer, K. L. Wepner [et al.] // *Sourse Radiology.* — 1995. — Vol. 196, № 2. — P. 557—564.

245. Payne C. B. Biomechanicus of the foot in diabetes mellitus. Some theoretical considerations / C. B. Payne // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* — 1998. — № 88 (6). — P. 285—289.

246. Peripherel arterial disease in diabetic and non-diabetic patients: a comparison of severity and outcome / E. B. Jude, S. O. Oyibp, N. Chalmers [et al.] // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 24. — P. 1433—1437.



247. Peters A. L. Application of a diabetes managed care program. The feasibility of using nurses and a computer system to provide effective care / A. L. Peters, M. B. Davidson // *Diabetes Care*. — 1999. — Vol. 21, № 7. — P. 1037—1043.

248. Protective effect of ozone treatment on the injury associated with hepatic ischemia-reperfusion: antioxidant-prooxidant balance / C. Peralta, O. S. Leon, C. Xaus [et al.] // *Free Radic Res*. — 1999. — Vol. 31, № 3 — P. 191—196.

249. Rodriguez B. L. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality. The Honolulu Heart program / B. L. Rodriguez, N. Lau, C. M. Burchfiel // *Diabetes Care*. — 1999. — Vol. 22. — P. 1262—1265.

250. Roy D. Mechanism of enteroviral inactivation by ozone / D. Roy, P. Wong, E. Chain // *Applied and Environmental Microbiology*, Mar. — 1981. — P. 718—723.

251. Schoonover L. L. Oxidative stress and the role of antioxidants in cardiovascular risk reduction / L. L. Schoonover // *Prog. Cardiovasc. Nurs*. — 2001. — Vol. 16, № 1. — P. 30—32.

252. Schramm J. C. Microvascular changes in the diabetic foot / J. C. Schramm, T. Dinh, A. Veves // *International Journal of Lower Extremity Wounds*. — 2006. — Vol. 5, № 3. — P. 149—159.

253. Scwartz M. W. Insulin resistance and obesity / M. W. Scwartz, S. E. Kahn // *Nature*. — 1999. — Vol. 402. — P. 860—861.

254. Sowers J. R. Risk factors for arterial disease in diabetes: hypertension / J. R. Sowers, M. Epstein // *Diabetic Angiopathy* : J. E. Tooke, Ed. — London, U.K. : Arnold Publishers, 1999. — P. 45—63.

255. Stein B. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty / B. Stein, W. S. Weintraub, S. Gebhart // *Circulation* — 1995. — № 91. — P. 979—989.

256. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance / D. Steinberg // *J. Biol Chem* — 1997. — № 272. — P. 20963—20966.

257. Sunnen G. V. Ozone in medicine: overview and future directions / G. V. Sunnen // *Ozone medicine : 9 ozone world congress*. — New York, 1989. — P. 1—16.

258. Tan K. C. B. Fasting and postprandial determinants for occurrence of small dense LDL species in non-insulin-dependent diabetic patients with and without hypertriglyceridemia: the involvement of insulin, insulin precursor species and insulin resistance / K. C. B. Tan, M. B. Cooper, K. L. E. Ling // *Atherosclerosis*. — 1995. — Vol. 133. — P. 273—287.

259. Taniguchi N. Involvement of glycation and oxidative stress in diabetic macroangiopathy / N. Taniguchi, H. Kaneto, M. Asahi // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 45 (Suppl. 3). — P. 81—83.

260. Taubert D. Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium / D. Taubert // *Diabetologia*. — 2004. — Vol. 7, № 12. — P. 2059—2072.

261. Transmetatarsal amputation: an 8-year experience / S. R. Thomas, J. M. Perkins, T. R. Magee // *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.* — 2001. — Vol. 83, № 3 — P. 164—167.

262. Tuccio A. M. Noninfections osseous alterations in the diabetics foot / A. M. Tuccio, S. J. Nerthimer // *J. Foot Surg.* — 1985. — Vol. 24, № 2. — P. 154—157.

263. Van Damme H. Amputations in diabetic patients: a plea for footsparing surgery / H. Van Damme, M. Rorive, B. M. Martens De Noorthout // *Acta Chir. Belg.* — 2001. — Vol. 101, № 3. — P. 123—129.

264. Varani J. Mechanisms of neutrophil-dependent endothelial cell injury / J. Varani, P. A. Ward // *Biol. Signals*. — 1994. — № 3. — P. 1—14.

265. Vascular risk factors and diabetic neuropathy / S. Tesfaye, N. Chaturvedi, S. E. M. Eaton [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352, № 4. — P. 341—350.

266. Wagner F. W. The diabetic foot / F. W. Wagner // *Ortopedics*. — 1987. — Vol. 10. — P. 165—167.

267. Walsh M. E. Metabolic abnormalities in cardiac ischemia / M. E. Walsh, L. G. Domingues, J. R. Sowers // *Cardiol Clinics*. — 1995. — № 13. — P. 529—538.

268. Watkins P. J. The diabetic foot / P. J. Watkins // *BMJ*. — 2003. — Vol. 326, № 3. — P. 977—979.

269. Weck M. Diagnostic und Therapie des diabetischen Fusses / M. Weck. — Kreischa, 2002. — 67 p.

270. Zamenov K. Favorable effect of thioctacid in patients with diabetic neuropathy / K. Zamenov, V. Christov, N. Temelkova // *Bulgar. Medic.* — 2001. — Vol. 9, № 5. — P. 9—11.

271. Zimmet P. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome) / P. Zimmet, D. McCarty, M. De Courten // *J. Diabet. Complicat.* — 1997. — Vol. 11. — P. 60—68.

272. Zzielinsca M. Antioxidative activity of flavonoids in stimulated human neutrophils / M. Zzielinsca, A. Kostrzewa, E. Ignatowicz // *Folia Histochem. Cytobiol.* — 2000. — Vol. 38, № 1. — P. 60—68.