

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДВНЗ «ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ»

На правах рукопису

Кримець Сергій Андрійович

УДК 616-089+616.379-008.64+617.586

«ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ ВИРАЗОК НИЖНІХ КІНЦІВОК У
ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ».

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук
14.01.03 – хірургія

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
ВАСИЛЮК Сергій Михайлович

м. Івано-Франківськ – 2013

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СОЦІАЛЬНЕ ЗНАЧЕННЯ, ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРОФІЛАКТИКУ, ПЕРЕБІГ ТА КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ ВИРАЗОК У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ.	
1.1 Причини виникнення, патогенез та соціальне значення синдрому діабетичної стопи.....	11
1.2 Класифікація, особливості клінічного перебігу та діагностики інфікованих виразок у хворих на синдром діабетичної стопи.....	24
1.3 Сучасні підходи до профілактики та хірургічного лікування інфікованих виразок у хворих на синдром діабетичної стопи.....	34
РОЗДІЛ 2 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА СИНДРОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1 Клінічна характеристика хворих на синдром діабетичної стопи.....	42
2.2 Методи обстеження хворих на синдром діабетичної стопи.....	52
РОЗДІЛ 3 ГІСТОЛОГІЧНА ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛАСНИХ М'ЯЗІВ СТОПИ ТА ЇХ АНГІО-НЕВРАЛЬНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ УСКЛАДНЕНИЙ ІНФІКОВАНИМИ ВИРАЗКАМИ	
3.1 Стан м'язових волокон різного фенотипу в залежності від тяжкості ранового процесу на стопі.....	58
3.2 Характеристика нервово-м'язових закінчень у хворих на синдром діабетичної стопи.....	72
3.3 Гістометрична та ультраструктурна організація гемомікроциркуляторного русла м'язових волокон і нервово-м'язових закінчень у хворих на синдром діабетичної стопи.....	92

РОЗДІЛ 4	КОМПЛЕКСНЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ УСКЛАДНЕНИЙ ВИРАЗКАМИ НИЖНІХ КІНЦІВОК	
4.1	Консервативна передопераційне лікування хворих на синдром діабетичної стопи.....	110
4.2	Значення магнітнорезонансної томографії стопи для вибору методу хірургічної санації гнійно-некротичного вогнища.....	114
4.3	Оцінка ефективності комплексного хірургічного лікування хворих основної групи та групи порівняння.....	126
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	137
	ВИСНОВКИ.....	151
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	153
	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	154

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГМЦР – гематомікроциркуляторне русло

МВ – м'язові волокна

МРТ – магнітнорезонансна томографія

НМЗ – нервово-м'язове закінчення

СДС – синдром діабетичної стопи

ЦД – цукровий діабет

FG – швидкі гліколітичні м'язові волокна

FOG – швидкі окислені (аеробні) м'язові волокна

NIS-LL – Neuropathy Impairment Score Lower Limbs

SO – повільні окислені (аеробні) м'язові волокна

TSS – Total symptom score

ВСТУП

Актуальність теми. Успіхи у лікуванні цукрового діабету та зростання середньої тривалості життя пацієнтів призвело до зростання частоти пізніх ускладнень цукрового діабету, одним з яких є синдром діабетичної стопи. Ця патологія зустрічається у 10 – 30 % хворих на цукровий діабет, і зумовлена розвитком остеоартропатії, ангіопатії та поліневропатії. Більше ніж у 35 % - 70 % хворих на цукровий діабет виникають гнійно-некротичні процеси на стопі. Прогноз у цієї категорії хворих є несприятливим, через високу частоту розвитку інфікованих виразок, які погано гояться і є причиною ампутації кінцівки та інвалідизації. Кількість хворих на цукровий діабет у світі до 2030 року зросте до 366 млн. осіб, 80–90% з яких складатимуть пацієнти з діабетом II типу. [6, 72, 29].

Ефективність хірургічного лікування синдрому діабетичної стопи на даний час є доволі низькою. Це пояснюється мультифакторністю генезу захворювання, що ускладнює контроль за перебігом ранового процесу, медикаментозний та операційний вплив на нього [12, 86].

В лікуванні синдрому діабетичної стопи існує багато невирішених і суперечливих питань, продовжується пошук ефективних заходів впливу на його патогенетичні ланки. Однією з таких ланок є поєднання поліневропатії та мікроангіопатії. Незважаючи на те, що не піддається сумніву поєднання порушень реологічних властивостей крові і зміни структури гемокапіляра, у сучасній літературі недостатньо чітко висловлені заходи спрямовані на їхню корекцію. Реконструктивні операції на судинах ураженої кінцівки не завжди дозволяють досягнути очікуваного ефекту, оскільки відновлення кровоплину на рівні судин крупного і середнього діаметру не призводить до покращення реології на рівні мікроциркуляторного русла. Все це зумовлює актуальність пошуку нових медикаментозних підходів до ліквідації ішемії

на рівні мікроциркуляції, що в свою чергу дозволить зменшити прояви поліневропатії [181].

Важливим залишається питання вибору методу ощадної ампутації, як раціонального підходу до збереження функціональної здатності нижньої кінцівки. Рутинним діагностичним методом, який дозволяє оцінити рівень ампутації стопи залишається рентгенологічне дослідження, яке, не зважаючи на доступність, володіє недостатньою інформативністю, що вимагає пошуку нових, більш інформативних інструментальних методів дослідження [74].

Вивченню наведених питань присвячене дане дисертаційне дослідження.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами та темами. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією МОЗ України за фахом «хірургія» (протокол №2 від 06.03.2012 року) та на засіданні Вченої Ради ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (протокол № 2 від 26.03.2012 року). Дисертація є фрагментом планової комплексної наукової роботи кафедр неврології та хірургії №1 ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» «Перебіг та диференційоване лікування периферійної нейропатії при ендокринних захворюваннях з урахуванням функціонального стану печінки» (№0108U010881 держреєстрації). Здобувач є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи. Дисертаційна робота виконана в рамках Державної цільової «Цукровий діабет» на 2010 – 2013 роки. (Постанова Кабінету міністрів від 19 серпня 2009 року № 877).

Мета дослідження. Покращити результати хірургічного лікування інфікованих виразок різного ступеня тяжкості у хворих на синдром діабетичної стопи шляхом патогенетично обґрунтованого доповнення до системної консервативної терапії та впровадження оптимального вибору методу радикальної санації гнійно-деструктивного вогнища стопи.

Завдання дослідження.

1. Провести аналіз особливостей клінічного перебігу та діагностики синдрому діабетичної стопи, ускладненого інфікованими ураженнями за даними клініки.

2. Оцінити ультраструктурні та морфометричні характеристики м'язових волокон, нервово-м'язових закінчень та мікроциркуляторного русла клінічно не уражених ділянок стопи на фоні інфікованої виразки різного ступеня тяжкості за Meggit-Wagner.

3. На основі отриманих даних патогенетично обґрунтувати доповнення системної консервативної терапії хворих на синдром діабетичної стопи різного ступеня тяжкості за Meggit-Wagner пентосаном полісульфату.

4. Оцінити значення магнітнорезонансної томографії для діагностики уражень кістково-апоневротичних структур стопи, її кровопостачання та вибору об'єму радикальної санації гнійно-деструктивного процесу стопи.

5. Оцінити перебіг післяопераційного періоду та безпосередні результати лікування інфікованих виразок при синдромі діабетичної стопи при застосування запропонованої діагностично-лікувальної тактики.

Об'єкт дослідження: хворі на синдром діабетичної стопи, ускладнений інфікованими виразками різного ступеня тяжкості.

Предмет дослідження: гістологічна, ультраструктурна та морфометрична оцінка м'язових волокон, аксональних закінчень, капілярів стопи, магнітнорезонансна томографія стопи, діагностика, консервативна терапія та операційне лікування синдрому діабетичної стопи.

Методи дослідження: фізикальне обстеження хворих; загальноклінічні, біохімічні та лабораторні дослідження; рентгенологічне та магнітнорезонансне обстеження; оцінка шкали Total symptom score та Neuropathy Impairment Score Lower Limbs; морфологічне та ультраструктурне вивчення м'язово-апоневротичних структур, нервового

апарату та мікроциркуляторного русла ураженої кінцівки; оцінка післяопераційного періоду; хірургічне лікування та оцінка його ефективності; статистично обробка отриманих результатів досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на ультраструктурному рівні оцінено зміни різних типів м'язових волокон стопи, у залежності від тяжкості виразкового ураження стопи та встановлено дефіцит діаметру м'язових волокон, зменшення їхньої абсолютної та відносної кількості, інтенсифікації деструктивно-дегенеративних процесів навіть у тканинах стопи, які клінічно ідентифікували як неуражені.

Вперше на фоні деструктивних змін при синдромі діабетичної стопи оцінено стан нервово-м'язових закінчень і мікроциркуляторного русла та встановлено, що їхні зміни залежать від тяжкості інфекційного процесу. Встановлено перебудову і наявність деструктивних змін нервово-м'язових закінчень при вираженому порушенні умов мікроциркуляції на фоні зниження кількості функціонуючих гемокапілярів, зміни тонкої архітекtonіки нервово-м'язових закінчень, різке зменшення просвіту гемокапілярів та порушення їх прохідності.

Вперше, на основі отриманих результатів гістологічного, ультраструктурного та морфометричного аналізу мікроциркуляторного русла ураженої кінцівки, обґрунтовано застосування у хворих на синдром діабетичної стопи, ускладнений інфікованими виразками різного ступеня тяжкості, пентосану полісульфату.

Напрацьовано підходи до хірургічної тактики у хворих на гнійно-інфіковані рани при синдромі діабетичної стопи, які базується на передопераційному аналізі тканин ураженої кінцівки за допомогою магнітнорезонансної томографії, що дозволяє обрати раціональну методику ощадної ампутації.

Практичне значення одержаних результатів. Оцінено значення шкал, які характеризують глибину невропатичних розладів (Total symptom score та Neuropathy Impairment Score Lower Limbs) у діагностиці синдрому діабетичної стопи II – IV ступеня за Meggit-Wagner.

Оцінено значення магнітнорезонансної томографії стопи для вибору методу ощадної ампутації стопи у хворих з інфікованими виразками різного ступеня тяжкості Meggit-Wagner.

Доповнено системну консервативну терапію парентеральним та пероральним застосуванням пентосану полісульфату, що поряд із вибором методу радикальної хірургічної санації гнійно-некротичного вогнища стопи, який базувався на результатах магнітнорезонансної томографії стопи, дозволило досягнути прогнозу позитивного наслідку лікування 95,0 %, зниження абсолютного ризику на 8,48 % та підвищити відношення шансів ремісії до 2,96.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в хірургічних відділеннях МКЛ №1 м. Івано-Франківська, Лисецької центральної районної лікарні, Надвірнянської центральної районної лікарні, Галицької центральної районної лікарні та навчальний процес кафедри хірургії №1 ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Особистий внесок здобувача в розробку основних положень дисертації. Наукова робота є особистою науковою працею здобувача. Автором самостійно проведено інформаційний пошук і аналіз літератури, сформульовані мета та завдання роботи, здійснено підбір хворих, формування їх у групи, освоєно необхідні методи клінічного, лабораторного та інструментального досліджень. Статистична обробка даних, їхній науковий аналіз, оформлення роботи виконані здобувачем самостійно. Автором сформульовані основні положення та висновки роботи, розроблені практичні рекомендації, забезпечено впровадження дослідження в практику. У наукових працях, що опубліковані у співавторстві, участь здобувача є

визначальною і полягає у виконанні літературного пошуку, клініко-лабораторних досліджень, обробці та аналізі отриманих даних. Висновки сформульовані разом із науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Робота апробована на спільному засіданні кафедр ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (08.11.2012, протокол № 13).

Основні положення та результати дисертаційного дослідження оприлюднені на засіданні Асоціації хірургів Івано-Франківської області (2010 рік), науково практичних конференціях: Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гострий перитоніт у сучасній хірургії», присвяченій 80-ти річчю від дня народження професора Б. О. Мількова (Чернівці, 2012 рік), XI International Congress of Medical Sciences (Софія, 2012 рік), XIV Конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (Донецьк, 2012 рік), XVII National Conference of Surgery (Варна, 2012 рік), «Прикарпатський Хірургічний форум» (Яремча, 2012 рік).

Публікації результатів дослідження. Результати дисертації опубліковані у 9 наукових роботах: 5 статей у фахових наукових журналах рекомендованих ДАК України, 4 – у тезах матеріалів конференцій. У роботах виконаних у співавторстві фактичний матеріал, основні положення належать здобувачу.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 180 сторінках, складається із вступу, розділу огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнень результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (всього 230 джерел, серед них 105 кирилицею, 125 латиною). Робота ілюстрована 26 таблицями та 53 рисунками.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СОЦІАЛЬНЕ ЗНАЧЕННЯ, ЕТІОЛОГІЮ,
ПАТОГЕНЕЗ, ПРОФІЛАКТИКУ, ПЕРЕБІГ ТА КОМПЛЕКСНЕ
ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ ВИРАЗОК У ХВОРИХ НА СИНДРОМ
ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ
(огляд літератури)

1.1 Причини виникнення, патогенез та соціальне значення синдрому
діабетичної стопи

Найбільш тяжким пізнім ускладненням цукрового діабету (ЦД) є Синдром діабетичної стопи (СДС). В половині випадків СДС закінчується ампутацією однієї чи обох кінцівок виникаючи у 80 % пацієнтів через 15 – 20 років від початку захворювання на цукровий діабет [61, 117].

Цукровим діабетом на сьогоднішній день хворіє 4 – 5 % населення планети. Кожні 12 – 15 років кількість хворих на цукровий діабет в усіх економічно розвинутих країнах подвоюється, а сам ЦД є найпоширенішим ендокринним захворюванням у світі [59].

За прогнозами експертів ВООЗ, число хворих ЦД на нашій планеті збільшиться до 250 млн. чол. до 2025 р., а до 2030 року зросте до 366 млн. осіб, 80–90% з яких складатимуть пацієнти з II типу. [101, 212]. Останніми роками в країнах Скандинавії та Голландії відмічають зниження кількості ампутацій нижніх кінцівок внаслідок цукрового діабету, проте в Німеччині, Великобританії, Росії навпаки – зростає число ампутацій на рівні гомілки й стегна. Щогодини у світі виконується 55 ампутацій у хворих на цукровий діабет [101, 131, 139, 183].

В Україні близько 1 млн. пацієнтів страждають на цукровий діабет і кількість таких хворих постійно зростає [92, 139].

Міжнародні дані вказують, що незважаючи на те, що в нашій країні відсутні чіткі епідеміологічні дані про частоту виникнення виразок при

синдромі діабетичної стопи, щорічна захворюваність становить 23 % серед популяції хворих на цукровий діабет [156].

Високий ризик ампутацій пальців чи ступні, а при неадекватному лікуванні і на рівні стегна завжди мають хворі із невропатичними інфікованими виразками. У світі хворим на СДС проводиться до 70 % всіх нетравматичних ампутацій. За рік серед 1000 хворих на цукровий діабет ампутацію проводять у 5 – 8 %. У 6 – 30 % пацієнтів впродовж 1 – 3 років виконують повторну ампутацію. Частота ампутації єдиної кінцівки в цієї ж групи хворих зростає через 5 років до 28 – 50 %. На протязі послідуєчих 3-х років після високих ампутацій летальність сягає 57 %, а на протязі послідуєчих 5-ти років зростає до 75 % [25]. До післяопераційної смерті у таких хворих часто призводить важка супутня серцево-легенева і ниркова патологія [21].

Згідно з визначенням ВООЗ синдром діабетичної стопи (СДС) це інфекція, виразка та / або деструкція глибоких тканин, пов'язана з неврологічними порушеннями і зниженням магістрального кровотоку в артеріях нижніх кінцівок різного ступеня тяжкості.

Вперше термін «синдром діабетичної стопи» був сформульований в 1989 році в Сент-Вінтсенській декларації, як зміни нижньої кінцівки у хворих на цукровий діабет, які зумовлені ендокринно-метаболічними, судинними і неврогенними розладами [23].

У вітчизняній літературі, широко застосовували терміни «діабетична ангіопатія» «діабетична гангрена», «гнійно-некротичні та виразково-запальні ураження стопи», «трофічна виразка» та інші, а термін «синдром діабетичної стопи», як самостійна нозологічна одиниця не вживали тривалий час [7, 32, 55]. Терміни «діабетична стопа», «стопа діабетика», «синдром діабетичної ступні» (СДС) більш поширені в іноземній літературі [22, 28, 61]. Ними позначають зумовлений діабетичною нейропатією комплекс анатомо-функціональних змін стопи, мікро-та макроангіопатію

остеоартропатію, на фоні яких розвиваються некротично-запальні процеси [29, 37, 45, 83].

Основним фактором ризику виникнення СДС, на даний час, вважається некорегована гіперглікемія [121].

За останні роки вимоги до значень рівня глікемії при лікуванні хворих на ЦД 2 типу стали досить жорсткими. Оптимальним рівнем корегованої глікемії вважається 6,0 ммоль/л. Провідні європейські дослідження довели, що загальна частота судинних ускладнень у пацієнтів, які отримували агресивну цукрознижувальну терапію знижувалася на чверть, в порівнянні з пацієнтами, які знаходилися на традиційних режимах лікування. Пероральні препарати та ін'єкції інсуліну однаково добре забезпечували зниження рівня глюкози у хворих на неускладнений ЦД 2-го типу, однак, з часом, незалежно від якості лікування, виникає потреба в збільшенні дози цукрознижувальних середників чи інсуліну. Крім того, був доведений стійкий і тривалий зв'язок між ризиком розвитку мікросудинних уражень і рівнем глікемії [61, 228, 168].

Діабетична ангіопатія – це процес, що пошкоджує базальну мембрану дрібних судин, призводить до збільшення вмісту в ній гідроксипроліну, оксипроліну, посилення синтезу полімерного колагену і утворення колагенових фібрил, з розвитком реактивної проліферації ендотелію, з набряком ендотеліоцитів і зменшеною кількістю органел. Перешкоджанню кровообігу в капілярах сприяє збільшення кількості цитоплазматичних виростів ендотеліоцитів і мікрворсинок, що пролабують у просвіт капілярів, що призводить до їх облітерації. Це значно погіршує оксигенацію тканин та процеси транскапілярного обміну речовин [2]. Саме зміни роботи клітин ендотелію судин, тобто ендотеліальна дисфункція, є основою всіх діабетичних мікро- і макроангіопатій, що й маніфестує самими ранніми їх проявами [1, 56]. Початкові функціональні порушення в дрібних судинах виявляються вже на етапі раннього виявлення діабету. В таких судинах

підвищується тиск і порушується кровообіг. Вважають, що ці зміни є зворотніми і досягаються завдяки добрій регуляції вуглеводного обміну. При подальшому розвитку захворювання приєднуються пізні, незворотні порушення що ґрунтуються на гіперергічній реакції та ауторегуляції із одночасним розвитком морфологічних змін в дрібних судинах, що призводить до недостатності функції дрібних судин з наступним некрозом і утворенням виразки. Морфологічні зміни, що відбулися в дрібних судинах, сприяють розвитку тканинної гіпоксії, що виникла при порушенні мікоциркуляції. Дефіциту інсуліну разом із відносним та абсолютним надлишком контрінсулярних гормонів веде до тривалої гіперглікемії. Це порушує обмін речовин, виникають розлади системи гемостазу, порушується ліпідний обмін, відбувається активація перикисного окислення ліпідів [40, 51, 178]. Деструктивний вплив на ендотелій спричиняє при цьому значне зростання утворених вільних радикалів, які пригнічують синтез простагліцину, який має судиннорозширювальний вплив та є природним інгібітором агрегації тромбоцитів [59, 192].

Одночасно із порушенням ауторегуляції тону артерій та за рахунок змін структури базальної мембрани і формених елементів крові уражається мікроциркуляторне русло [61, 72]. Агрегаційні та адгезивні властивості тромбоцитів при тривалій гіперглікемії активізуються та збільшуються, підсилюючись у поєднанні зі зниженою антикоагулянтною і фібринолітичною активністю крові [102, 210, 222]. Слід відмітити, що пряму пошкоджувальну дію на судини мають низка контрінсулярних гормонів. Так, катехоламіни спричиняють стійкий спазм судин в результаті чого посилюється тромбогенна активність крові. В результаті збільшення рівня кортизолу відбувається пошкодження ендотеліальної оболонки судин що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції [45, 209]. Збільшення вмісту оксипроліну та гідроксипроліну в базальній мембрані дрібних судин, призводить до її первинного пошкодження. При цьому відбувається

реактивна проліферація ендотелію, з набряком ендотеліоцитів. Збільшення кількості цитоплазматичних виростів і мікрворсинок в ендотеліоцитах призводить до перешкоджання кровообігу та веде до облітерації просвіту судин, що значно погіршує процеси транскapілярного обміну речовин та оксигенацію тканин [66, 78, 84, 86].

Водночас, слід враховувати, що при цукровому діабеті в крові підвищується рівень загального холестерину [73, 85], змінюється плинність ліпідної фази мембрани еритроцитів, що знижує їх властивість змінювати форму. З прогресуванням хвороби потовщується та втрачає еластичність і пластичність будова базальної мембрани капілярів, а за її межами розвивається густа сітка колагенових волокон [74].

Зміни імунного статусу в організмі також відіграють важливу роль в формуванні критичної ішемії [37, 85]. У хворих з цукровим діабетом при діабетичних ангіопатіях спостерігаються виражені зміни гуморальної ланки імунітету – значне підвищення в периферичній крові вмісту Ig A, Ig M і зниження Ig G [76]. При діабетичній ангіопатії відбувається різке пригнічення клітинної ланки імунітету, виникають порушення співвідношень між T- і B лімфоцитами [85, 153]. Доказом цього є різке зниження функції саме клітинного імунітету – одного з могутніх бар'єрно-захисних систем організму. При цукровому діабеті послаблюється фагоцитарна здатність наявних T-клітин, які виконують весь каскад реакції фагоцитозу та, водночас, значно знижується кількість таких клітин. Це призводить до неспроможності організму боротися з інфекцією чим пояснюється часті інфекційні ускладнення трофічних ран та їх довготривале загоювання при синдромі діабетичної стопи у хворих на цукровий діабет [79, 80].

Провідне місце в розвитку судинно-неврологічних уражень нижніх кінцівок належить інсулінорезистентності та гіперглікемії. Ці чинники призводять до порушення метаболізму міоїнозиту, активації

сорбітолового шляху, підсиленню неферментативного гліколізування протеїнів, гіпоксії тканин, гіперпродукції інсуліноподібних факторів росту [189]. Каскад порушень вуглеводного, білкового та жирового обмінів, що в свою чергу призводить до підвищення кількості вільних радикалів та активації процесів перикисного окислення ліпідів є наслідком підсилення сорбітолового шляху обміну глюкози у хворих на цукровий діабет [58, 61]. Водночас, на фоні зниження антиоксидантного захисту у таких хворих спостерігається вільнорадикальне ушкодження клітин острівкового апарату підшлункової залози, та макромолекул судинної стінки, що в свою чергу, ще більше підвищує рівень глюкози в плазмі крові [77, 99].

Підвищеному утворенню вільних радикалів, які порушуючи функцію клітинних мембран, призводять до зміни функції багатьох тканин сприяють гіперглікемія і інсулінова недостатність [45, 58, 75, 78]. активність антиоксидантної системи знижується і посилюється перекисне окислення ліпідів. Як наслідок, різко зростає кількість продуктів вільнорадикального окислення і перекисів, які мають токсичний вплив на клітинні структури і мітохондріальні мембрани. Тривала активація процесів перекисного окислення ліпідів змінює активність натрій-калій-кальцієвої помпи, що призводить до порушення проникності та транспортної здатності клітинної стінки [99, 105].

У хворих на ЦД типу 2 на сьогодні виділяють три основні причини порушення секреції інсуліну: зниження маси β -клітин підшлункової залози, дисфункція β -клітин при їх незмінній кількості та поєднання зниження маси β -клітин і їхньої дисфункції [5, 104]. І якщо достеменно етіологія втрати маси β -клітинного апарату невідома, то встановлено що у таких пацієнтів спостерігається зменшення розмірів острівців Лангерганса та маси β -клітин на 40 – 60 %, що поєднано із фіброзом острівців й накопиченням в них амілоїду, основною складовою якого є специфічний білок амілін. В нормі гальмуванні надмірного перетворення проінсуліну в інсулін покладається

саме на анілін, а при його посиленому накопиченні в β -клітинах виникає патологічне пригнічення секреції інсуліну [191, 200].

Однак, в більшості пацієнтів з СДС нормальні і навіть підвищені базальні рівні інсуліну в плазмі не впливають на рівень глюкози [3, 128, 130]. Відомо, що основними органами мішенями для інсуліну є печінкова, м'язова і жирова тканина. Вплив гормону реалізується через його зв'язування з специфічними рецепторами, які розміщені на мембрані клітин. Тому клітина може стати інсулінорезистентною на двох рівнях: рецепторному і пострецепторному [108].

Для досягнення максимального біологічного ефекту інсуліну в тканинах, достатньо взаємодії лише із 5 – 10 % периферійних рецепторів. При різкому зниженні рівня інсуліну в крові, що найчастіше обумовлено наявністю ЦД типу 1 саме через неможливість окупації цих 5-10 % рецепторів його біологічний вплив на периферійні тканини не реалізується, а при різкому зниженні кількості рецепторів і достатній продукції інсуліну, що відбувається при ЦД типу, 2 на фоні вуглеводного голодування клітини вміст інсуліну в плазмі різко зростає [213].

На формування атеросклеротичної бляшки безпосередньо впливає концентрація інсуліну в плазмі крові. Високий рівень інсуліну плазми крові активує гіпогенні ферменти та проліферацію клітин, збільшує рівень ендогенних тригліцеридів, ліпідних мас, тучних макрофагів та інших компонентів, що формують атеросклеротичну бляшку. Найчастіше інсулінорезистентність є однією з основних причин дисліпідемії. Від рівня інсулінової недостатності залежить кількісне і якісне співвідношення ліпідів та ліпопротеїнів плазми [113].

Активуючи фосфатиділінозитол-3кіназу в ендотеліальних клітинах дрібних судин, інсулін володіє судиннозахисним ефектом, що призводить до звільнення закису азоту і спричинює інсулінообумовлену вазодилатацію, та

стимулює до проліферацію і міграцію гладком'язових клітин з одночасним підсилення процесів судинного ремоделювання [81, 117].

Проте, в літературі немає даних про чітків причинно-наслідковий зв'язок між інсулінорезистентністю та ендотеліальною дисфункцією.

Варто відмітити, розвиток синдрому діабетичної стопи у деяких хворих є генетично детермінованим. Про це можна судити із того, що не у всіх хворих з незадовільною корекцією рівня глюкози в плазмі крові впродовж тривалого часу розвивається синдром діабетичної стопи [118].

Цукровий діабет типу 1 є генетично зумовленим аутоімунним захворюванням. Порівняно високий відсоток (0,15-0,5 %) захворюваності ЦД типу 1 є серед європейських народів, на відміну від монголоїдів, де вона становить 0,03 – 0,05% [121]. Подібних даних відносно ЦД типу 2 немає, однак при ньому також виражено простежується не лише спадкова схильність але й висока частота поєднання з ожирінням [228].

Серед багатьох пацієнтів із ЦД типу 2 глюкозотоксичність та інсулінорезистентність є звичним явищем [18, 121]. Феноменом «вторинної невдачі» називають нездатність забезпечити зниження рівня глюкози в плазмі крові максимальними дозами пероральних цукрознижувальних препаратів та при оптимальному дієтичному режимі. Згідно даних літератури в основі цього феномена лежать фактори, не пов'язані з порушенням функції β -клітин Щорічно з цим явищем зустрічаються 5 – 10 % хворих на ЦД типу 2, а частота його зростає через 10 – 12 років від початку лікування ЦД [36, 124].

Важливою складовою інсулінорезистентності є надмірна вага, особливо за вісцеральним або андроїдним типом. Вісцеральний жир має низький рівень чутливості до антиліпотичного впливу інсуліну. Це призводить до активації процесів ліполізу та утворення вільних жирних кислот, які перешкоджають процесу утилізації інсуліну в печінці [12, 93, 162].

Цукровий діабет 2 типу у пацієнтів літнього і старечого віку в поєднанні з ожирінням, високим рівнем артеріального тиску, гіперінсулінемією та дисліпідемією є основним фактором розвитку атеросклерозу і ураження периферичних артерій. Таку думку висловив у 1988 році G.Reaven ввівши у вжиток термін – «метаболічний синдром» або «синдром X». В основі цього синдрому лежить глюкозотоксичність і резистентність до інсулінстимульованого поглинання глюкози периферичними тканинами [4, 135]. При метаболічному синдромі простежується чіткий зв'язок між гіперінсулінемією, інсулінорезистентністю, дисліпідемією, надмірною вагою і артеріальною гіпертензією, причім групові ознаки синдрому X не залежать від статі, віку та кольору шкіри [136].

Слід розглядати метаболічний синдром як комплекс порушень обміну речовин, які призводять до розвитку і прогресування цукрового діабету типу 2, ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії.

В літературі виділити такі складові компоненти метаболічного синдрому X:

- інсулінорезистентність (зниження інсулінозалежної утилізації глюкози тканинами);
- гіперінсулінемія;
- порушення толерантності до глюкози, а пізніше – і вуглеводного обміну (гіперглікемія натще $> 5,5$ ммоль/л);
- абдомінальне ожиріння (індекс маси тіла > 25 кг/м² у жінок і > 27 кг/м² у чоловіків);
- гіпертригліцеридемія ($> 2,2$ ммоль/л);
- низький рівень холестерину (< 1 ммоль/л);
- артеріальна гіпертензія ($> 140/90$ мм рт. ст.);
- ішемічна хвороба серця;
- мікроальбумінурія;

- гіперурикемія ($> 0,383$ ммоль/л);
- зниження фібринолітичних властивостей крові;
- гіперлептинемія та резистентність до лептину [4, 148].

Для встановлення діагнозу метаболічного синдрому достатньо наявності тільки двох-трьох вищеперерахованих ознак з урахуванням обов'язкової наявності у хворого гіперглікемії [66, 152].

В сучасній літературі найбільше дискутабельним залишається питання діабетичної ангіопатії [183]. Погляди на патогенез синдрому діабетичної стопи постійно змінювались. В публікаціях 90-их років минулого століття найважливішою складовою розвитку трофічних змін була мікроангіопатія [95]. Пізніше, основною ланкою патогенезу почали вважати поєднання мікро- і макроангіопатій. В сучасній вітчизняній літературі спостерігається тенденція до визнання переважаючого значення макроангіопатії в розвитку гнійно-некротичних змін в стопі. У відповідності до цього опрацьовуються різні способи її хірургічної корекції. В літературі висвітлено думки, що морфологічні і функціональні зміни мікроциркуляторного русла у хворих на ЦД є подібними до змін, які виявляють при надмірній вазі чи артеріальній гіпертензії, тому ряд вчених вважають помилковою думку про роль мікроангіопатії в розвитку СДС [102, 139].

Про те, незважаючи на відсутність специфічної діабетогенної природи ураження крупних судин, ЦД явно прискорює процеси атерогенезу [51, 178]. Немаючи жодних специфічних якісних гістологічних відмінностей між атеросклерозом при СДС і атеросклерозом у пацієнтів без ЦД, певні клінічні особливості все ж існують.

У хворих на цукровий діабет значно швидше і злоякісніше розвиваються та перебігають атеросклеротичні ураження, причому часто уражаються судини середнього й дрібного калібру (підколінна, великогомілкова артерії, артерії стопи) та артеріоли, і відносно рідко – великі судини [36, 49]. Відмічають однакову частоту ураження судин у

чоловіків і жінок, тоді як при відсутності ЦД частіше хворіють чоловіки. При ЦД атеросклероз має схильність до сегментарного ураження периферійних артерій і носить дифузний характер [78, 82, 83]. Саме цим пояснюється особливість клінічної картини хронічної ішемії у хворих на ЦД: відсутність переміжної кульгавості за наявності вираженого білю в ногах при інтенсивних фізичних навантаженнях. Кровопостачання при діабетичному атеросклерозі порушується, переважно, за рахунок зменшення судинного резерву і зниження колатерального кровообігу [85].

В патогенезі порушень гомеостазу у багатьох дослідженнях доведена провідна роль виникнення у хворих хронічного ДВЗ-синдрому, який спричинений тканинною гіпоксією, ацидозом, гліколізацією мембран ендотеліоцитів і формених елементів крові, згущенням крові та уповільненням кровотоку [68]. Саме ДВЗ-синдром стає одним з основних у патогенезі розвитку діабетичної ангіопатії [23, 70], а отже провідним фактором у виникненні гнійно-некротичних ускладнень синдрому діабетичної стопи.

У хворих на СДС поряд із порушенням тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу гіперкоагуляційні зміни захоплюють і плазмову її складову – підвищується концентрація вазоактивних і тромбогенних чинників на фоні зниження вмісту антиагрегаційних і антитромбогенних агентів [92]. При цьому виникає коагулопатичний синдром, який в свою чергу, змінює фізико-хімічні властивості мембрани формених елементів крові [11].

У таких хворих часто розвивається так званий феномен «водопровідної труби», коли навіть, за наявності збереженого кровотоку в магістральних артеріях, кровотік в ділянці ранового каналу відсутній. Причиною тому є розвиток сладж-синдрому чи мікротромбування. У цих пацієнтів часто спостерігається феномен «застиглої рани», коли незважаючи на адекватні місцеві лікувальні заходи, відмічається тривале гальмування в ній репаративних процесів [119].

Провідна роль у розвитку СДС належить периферійній сенсорній невропатії, яка виникає за рахунок порушення метаболізму глюкози в нервовій тканині і порушення власного кровопостачання нервового закінчення. Постійна гіперглікемія активізує поліоловий шлях обміну глюкози з підвищеним накопиченням в нервах сорбітолу і фруктози. Вони зумовлюють внутрішньоклітинну гіперосмолярність, за рахунок поганого проникнення через клітинну мембрану і накопичення всередині шваннівських клітин периферійних нервів. Це викликає порушення передачі нервових імпульсів, що спричинено процесами демілінізації нервових закінчень [159].

При порушенні інервації виникають моторні розлади, які проявляються зниженням тону м'язів і перерозподілом тиску на різні ділянки стопи. Поряд із цим виникають сенсорні порушення, які залишають стопу без сигналів захисту від пошкодження. [33, 152, 171]. У таких хворих клінічно, розлади ходи і порушення компенсаторної функції стопи при зміні положення тіла залишаються непоміченими. Водночас у зоні підвищеного тиску на шкіру, наприклад в ділянці голівок метатарзальних кісток, формуються гіперкератози, які призводять до розвитку плантарних виразок, які нерідко виникають внаслідок неправильного підбору взуття через характерну невропатичну деформацію стопи і невропатичний набряк [37, 169].

Формування «плоскої» чи «порожнистої» стопи пов'язане із невропатичною атрофією внутрішніх м'язів стопи і проявляється опущенням її склепіння. Глибокі невропатичні розлади зумовлюють виникнення типових діабетичних деформацій: молоткоподібні та кігтеподібні пальці, і внаслідок високого плантарного тиску швидко призводять до утворення виразок, і їх подальшого інфікування [34, 212, 227].

При високому плантарному тиску розрізняють три шляхи пошкодження шкірних покривів і формування виразкового дефекту:

- вплив короткочасного, але сильного тиску на невелику за площею зону, наприклад, при стоянні на пальцях;
- постійне стиснення вузьким взуттям впродовж кількох годин з формуванням ішемічного некрозу;
- постійний помірний тиск на фоні невропатичних уражень стоп з формуванням гіперкератозів і мікрокрововиливів [61, 171].

Одним із найважливіших факторів, які можуть викликати підвищення пікового плантарного тиску є синдром обмеження рухомості суглобів. Це результат дегенеративних змін м'яких тканин в ділянці суглобів і сухожилків, що проявляється зниженням рухомості дрібних або великих суглобів. При цьому в зонах біомеханічного навантаження посилюється плантарний тиск [94, 192].

Виділяють наступні групи факторів підвищення плантарного тиску:

- Внутрішні: (особливості архітектури і біомеханіки стопи: “порожниста” стопа, подовження другого пальця; пошкодження м'яких тканин: гіперкератоз, міграція тканин; синдром обмеження рухомості суглобів; деформації: молоткоподібні пальці, hallus valgus, стопа Шарко.)
- Зовнішні: (неадекватне взуття; випадкові пошкодження; хірургічні втручання на пальцях чи на стопі.)
- Поведінкові: (ходіння босими ногами; відсутність правильного вибору взуття; неправильна обробка мозолів; особливості ходи) [3].

Перебіг ранового процесу і загоєння рани завжди погіршують невропатичні набряки. В процесах сповільненого загоєння ран у хворих на СДС неабияку роль відіграють порушення вегетативної судинної іннервації, формуванням патологічного кровопостачання стопи і порушення гідродинамічного тиску в мікроциркуляторному руслі що обумовлено утворенням численних артеріовенулярних шунтів. Не приймаючи участі в

тканинному живленні артеріовенулярні шунти проходять паралельно до мікроциркуляторної сітки, тому, при підвищенні кровотоку в них виникає обкрадання мікроциркуляції, порушення перфузії в периферійних судинах і зниження резерву ауторегуляції. Ці механізми формують ослаблення судиннопоширювальної відповіді на ішемію [25, 111].

Аналізуючи дані літератури видно мультифакторність етіопатогенезу СДС. Узагальнюючи слід виділити основні механізми, які погіршують перебіг ранового процесу на стопі у хворих на СДС, а саме:

- Підвищення рівня глюкози в крові, що є, одночасно, і причиною і наслідком розладів всіх видів обміну речовин.

- Розвитку поліневропатії з порушенням нейрогенної провідності, що викликає грубі анатомо-фізіологічні деформації стопи і сприяє появі інфікованих виразок.

- Порушення кровопостачання в стопі, як на рівні мікроциркуляції, так і за рахунок сповільнення кровотоку, що призводить до кисневого голодування периферійних тканин стопи.

- Недостатнього трофіка периферійних тканин, внаслідок їхнього збіднення глікогеном.

- Розладів імунологічного статусу організму, які проявляються зниженням фагоцитарної активності лейкоцитів, бактерицидних властивостей крові та недостатнім утворенням антитіл.

1.2 Класифікація, особливості клінічного перебігу та діагностики інфікованих виразок у хворих на синдром діабетичної стопи

Ідеальної класифікації синдрому діабетичної стопи на даний час не існує.

Створено багато класифікацій СДС, які ґрунтуються на особливостях патогенезу, перебігу та розвитку ускладнень. З практичної точки зору

найбільш адаптованою для хірургії вважають класифікацію Meggit-Wagner [13]. На даний час ця класифікація дозволяє найбільш повно систематизувати і охарактеризувати клінічні прояви ранового процесу у хворих із синдромом діабетичної стопи [4]:

0 – немає порушення цілісності шкіри, однак є клінічні ознаки периферійної невропатії та остеоартропатії.

I – поверхневе ураження шкіри: I A – чиста, неінфікована виразка; I B – інфікована виразка

II – глибоке ушкодження тканин, яке проникає до кістки, суглобу чи сухожилка: II A – чиста неінфікована виразка; II B – некротизована інфікована виразка.

III – ураження гнійно-некротичним процесом підошовного простору, піхв сухожилків, кісток, суглобів: III A – гострий абсцес; III B – хронічна інфекція.

IV – гангрена пальців чи дистальних відділів стопи: IV A – суха гангрена; IV B – волога гангрена.

V – гангрена всієї стопи з повним руйнуванням її анатомічних структур.

Незважаючи на те, що класифікація Meggit-Wagner є достатньо поширеною в клінічній практиці, деякі дослідники вважають, що вона має ряд недоліків. Класифікація Meggit-Wagner не включає ситуації поширення гнійно-некротичного процесу на гомілку, критичну ішемію та супутніх ускладнень ЦД і лише окреслює напрям діагностики та визначення принципів етапного комплексного лікування синдрому діабетичної стопи [7, 46, 142].

В клінічних формах СДС, враховуючи переважання невропатії чи ішемії, виділяють наступні:

невропатично-інфіковану,

ішемічно-гангренозну,
невроішемічну (змішану) [143].

Існують класифікації, в яких деякі автори пропонують поділяти СДС на дві основні форми:

СДС із збереженим магістральним кровообігом в стопі (невропатична форма)

СДС із порушеним магістральним кровообігом в стопі (ішемічна та невроішемічна форми)

Такий поділ аргументується особливостями хірургічної тактики при лікуванні хворих на СДС [50, 148].

Класифікація, яка виділяє клінічні стадії розвитку СДС була запропонована для діагностики тяжкості ангіоневротичних розладів в кінцівці та розробки оптимальних заходів профілактики та лікування [170]:

-Субклінічна (ознаки і симптоми ураження периферійних нервів відсутні).

-Клінічна (безбольова невропатія з частковою чи повною втратою чутливості дистальних відділів нижніх кінцівок; хронічна больова невропатія, яка проявляється нічним болем чи занімінням стопи за типом «шкарпеток»; атрофія проксимальних м'язів нижніх кінцівок).

-Пізніх ускладнень (невропатичні та невроішемічні виразки стопи; невроостеоартропатії (стопа Шарко); нетравматичних ампутацій пальців чи стопи за умови доброго магістрального кровотоку).

Міжнародна угода по діабетичній стопі пропонує класифікацію PEDIS де кожна буква з індексом описує ступінь розвитку одного з важливих компонентів патології. Класифікація PEDIS описує зміни кровотоку на нижньої кінцівки - P (perfusion), розмір дефекту тканин стопи - E (extent / size), глибину ураження анатомічних шарів стопи - D (depth / tissue loss), ступінь розвитку інфекції - I (infection) і втрату чутливості - S (sensation). Класифікація охоплює всі патогенетичні моменти синдрому діабетичної

стопи та пропонує вираз докладного опису патології. Додавання індексів до букв дає детальний опис кожного клінічного випадку. Наприклад, втрата або збереження чутливості на стопі описується двома станами, а ступінь розвитку інфекції має 4 різних стану. Дана класифікація підходить більше для наукових цілей і практиці її застосовують нечасто.

У клінічній картині СДС багато авторів вказують на переважання невропатичного компонента, що проявляється невропатичною виразкою, остеоартропатією та невропатичними набряками [79, 82, 197]. При цьому, може спостерігатися як підвищення больової і температурної чутливості, так і її зниження, що залежить від переважаючого ураження різних нервових волокон [70, 85]. Автономна невропатія характеризується зниженням функції потових залоз, розвитком сухості шкіри і її тріщинами, які в подальшому інфікуються [87].

Основні клінічні прояви у більшості пацієнтів на СДС виражають правилом шести “Р” [65, 159]:

-1. Біль (pain). Необхідно уточнити час появи болю та наявність його в спокої для верифікування форми СДС. невропатичний біль може зніматися при фізичних навантаженнях на нижню кінцівку [79, 151].

-2. Пульсація (pulselessness) на периферійних артеріях нижньої кінцівки може бути ослабленою або відсутньою [49].

-3. Блідість (pallor), яка особливо чітко виявляється при піднятті стоп [49].

-4. Пойкілотермія (poikilothermy) – нездатність стопи ефективно пристосовуватись до різких змін температури навколишнього середовища [159].

-5. Парестезії (paresthesias) [123].

-6. Парези і паралічі (paralysis).

У хворих на СДС виникають дисфункція м'язів гомілки і стопи, що сприяє перерозподілу м'язового тонуусу і підсиленню механічного

навантаження на певні відділи стопи (переважно передні) Це розвивається за рахунок моторної невропатії при ЦД [88, 192]. Дефекти виникають на ділянках стопи, на які створюється найбільший тиск (плантарна поверхня і міжпальцеві проміжки) [79, 145]. При СДС гнійні процеси не мають чітких меж і швидко розповсюджуються в проксимальному напрямку, охоплюючи всі анатомічні структури стопи. Часто, хворі не помічають появи маленьких виразок в типових місцях: ділянка плеснофалангових суглобів на підошві, бокових і тильних поверхнях пальців що виникає по причині зниження больової чутливості [28, 94, 200]. Виразковий дефект як правило інфікується стафілококами, стрептококами, колібактеріями з приєднанням анаеробної мікрофлори [49, 198]. В 90 % випадків в рані зустрічається аеробна-анаеробна асоціація мікроорганізмів [15]. Посилена продукція патогенними мікроорганізмами гіалуронідази викликає значні деструктивні зміни в підшкірній основі, м'язах, кістково-суглобовому апараті.

Слід звернути увагу, що шкіра при невропатично-інфікованій формі СДС тривалий час не втягується у некротичний процес. Це може призвести до помилкової оцінки поширення зони некрозу [50, 202]. Ззовні шкіра стопи часто виглядає блідою чи ціанотичною, може мати рожево-червоне забарвлення, в зв'язку з рефлексним поширенням підшкірних капілярів [10, 56, 144].

Трофічні виразки нижніх кінцівок зазвичай формуються в наступних локусах:

1. Місця кісткових виступів (проекції 1 та 5 метатарзофалангових суглобів, проекції плантарної поверхні метатарзофалангових суглобів, на міжпальцевих ділянках у місцях проекції міжфалангових суглобів, тильна поверхня міжпальцевих суглобів, кінчики пальців стопи, на п'яті та ділянці медіальної і латеральної кісточки стопи).

2. При суглобі Шарко – на медіальній поверхні поздовжнього склепіння стопи.

3. Під нігтями (у разі наявності оніхогрифозу, піднігтьових гематом і врослих нігтів стопи).

При відносно збереженому кровообігу по магістральних артеріях нижньої кінцівки виразки зазвичай формуються у місцях кісткових виступів. Такі трофічні дефекти мають округлу форму, оточені ділянками вираженого гіперкератозу, безболісні при обробці, мають тривалий анамнез. Дно таких виразок нагадує за кольором суничне желе. При тривалому перебігу описані трофічні дефекти супроводжуються остеомієлітом, що вимагає від фахівця при попередньому обстеженні провести зондування виразки, рентгенографію стопи.

Порушення гемодинаміки нижніх кінцівок зумовлює більш тяжкий перебіг виразкових уражень стоп у хворих на ЦД. Як правило, такі трофічні виразки супроводжуються значним запальним процесом, мають нерівні краї, а на дні – велику кількість некрозів, не оточені гіперкератозами. Чим більший ступінь гемодинамічних порушень, тим гірший прогноз загоювання і вищий ризик втрати кінцівки. При даному виді уражень має значення чинник часу – чим швидше з моменту утворення виразки хворий розпочне лікування, тим вищою є ймовірність зберегти кінцівку. Нерідко при гострому тромбозі артерій стопи виразки мають вид сухих некрозів. Якщо виразка локалізується на пальцях стопи, у хворого може розвинути суха гангрена. При даному типі виразкових уражень пульсація на артеріях стопи не визначається, хворий має скарги, характерні для критичної ішемії нижніх кінцівок [50, 56, 88, 104].

Сучасні підходи до діагностики СДС є мультидисциплінарними і вимагають комплексної оцінки ряду досліджень. Найбільші труднощі виникають при встановленні клінічної форми СДС, яке має важливе значення в подальшій тактиці лікування.

Для діагностики ішемічно-гангренозної форми СДС, в першу чергу, звертають увагу на наявність болю в дистальних відділах нижньої кінцівки,

особливо в стані спокою. Шкіра стопи є блідою чи злегка ціанотичною, на дотик холодною, виразки при ішемічно-гангренозній формі локалізовані в дистальних відділах стопи (кінчики пальців, п'ята) [21, 118, 224].

Слід також враховувати анамнестичні дані, оцінку загального стану хворого, огляд місця хвороби. Велике значення приділяється консультаціям суміжних спеціалістів – ендокринолога, окуліста, нефролога, судинного хірурга, що дозволяє хірургу встановити діагноз і накреслити план лікування [21, 53]. Важливе значення має визначення «малих» ознак системної запальної реакції. Вони включають в себе болі в стані спокою, наявність гіперемії шкіри стопи та гомілки, присутність трофічних змін (виразки), субфебрильна температура тіла. Правильна інтерпретація цих ознак дозволяє вибрати оптимальну лікувальну тактику і є доступним не тільки для ангіохірургів, але і для лікарів загальнохірургічних стаціонарів [122]

Наявність персистуючого болю в дистальних відділах нижньої кінцівки, особливо в стані спокою, який потребує прийому анальгетиків одна із основних скарг пацієнтів. Внаслідок спазму групи м'язів гомілки та стегна, який розвивається у відповідь на м'язову ішемію на фоні ходьби у хворих з'являється характерний симптом – переміжна кульгавість [26, 129]. Насправді пацієнти не кульгають Вони вимушені зупинятися через біль у литкових м'язах, що спричинюється не тільки зниженням кровотоку по судинах, а й значною втратою м'язової маси на ґрунті порушеної іннервації.

Враховуючи супутній розвиток невропатії слід пам'ятати, що у таких хворих існує індивідуальна реакція на біль в литках, що ускладнює своєчасне виявлення порушень магістрального кровоплину. Водночас може бути відсутня переміжна кульгавість та ішемічні болі спокою. У цих пацієнтів є доцільним для більш точної діагностики стадії критичної ішемії проводити проби з навантаженням [124].

Клінічна картина не завжди дає повну уяву про захворювання. Іноді

важко оцінити характер пошкодження магістральних судин, стадію хвороби, стан коллатерального кровотоку. Виникає потреба в уточненні ступеня гомеостатичних порушень, виду та патогенності раневої мікрофлори та інше. Для пошуку відповідей на ці запитання застосовують ряд інструментальних методів дослідження. Для об'єктивної оцінки життєздатності кінцівки в стані критичної ішемії ряд авторів рекомендує визначати черезшкірну напругу кисню та плечегомілковий індекс [29, 202]. Вимірювання плечегомілкового індексу здійснюється з використанням доплерівського апарату. В нормі співвідношення показників систолічного тиску в артеріях нижньої кінцівки до систолічного тиску в артеріях верхньої кінцівки становить 1 і вище. Критичним вважається показник 0,6, а прогностично несприятливим – 0,3. Величина гомілково-плечевого індексу часто визначає напрямок подальшого діагностично-лікувального пошуку [30, 135].

Ультразвукова доплерографія дозволяє отримати інформацію про величину кровотоку в кожній досліджуваній судині. Вона відображає характер та динаміку периферичного кровотоку. Цей метод є одним із основних в діагностиці критичної ішемії кінцівки. Враховуючи дешевизну та загальнодоступність ультразвукової доплерографії, простоту техніки її виконання, його широко застосовують для оцінки результатів лікування в динаміці. Цей метод дозволяє в багатьох випадках спостерігати покращення артеріального кровотоку в кінцівці, ще до появи клінічних ознак покращення. В режимі кольорового дуплексного сканування виявляється топічна локалізація пошкодження артерій нижніх кінцівок та генез оклюзуючого процесу, а при тріплексному скануванні вдається вивчити характер кровотоку [57, 73]. Застосування доплерографії у хворих на СДС дозволяє отримати чітке зображення стегнових і підколінних артерій. Зображення артерій гомілки є менш чітким, що пояснюють незначним діаметром судин. При реєстрації пульсації артерій і визначення швидкості кровотоку відмічається зниження цих показників майже вдвічі, а при

наявності атеросклеротичних бляшок на стінках – в 4 рази [33]. Для виявлення ступеня вираженості ішемії кінцівки ряд авторів пропонує проводити багатоточкову термометрію на різних рівнях кінцівки. [105]

Для уточнення діагнозу використовують реовазографічний метод обстеження, За його допомогою та при оцінці локального кровообігу в тканинах стопи можуть бути визначені межі хірургічного втручання на стопі, особливо при ішемічно-гангренозній та змішаній формах СДС [28].

В проведенні лабораторної діагностики необхідно відмітити ряд обов'язкових для скринінгу методів обстеження, а саме:

1. Глікемічний профіль з метою регуляції вуглеводного обміну (рекомендовані рівні глікемії до 7,0 ммоль/л натще і до 10,0 ммоль/л після прийому їжі).

2. Біохімічні дослідження (з метою визначення функціонального стану нирок, рівня креатиніну, загального холестерину).

3. Загальний аналіз крові (мета – виявлення показників гострого запалення).

4. Загальний аналіз сечі (мета – виявлення запального процесу в нирках).

Для контролю компенсації ЦД у хворих на СДС багато авторів рекомендують визначення рівня мінорної фракції гемоглобіну – гліколізованого гемоглобіну [206]. У здорових осіб його показники знаходяться в межах 4-6 % від загальної кількості гемоглобіну. Суттєве підвищення рівня гліколізованого гемоглобіну прямо залежить від ступеня компенсації ЦД. Про добру компенсацію свідчить показник нижче 7,5 %, про задовільну – 7,5 – 9,0 % і про погану – вище 9,0 %. Поряд з цим, на точність визначення мінорної фракції гемоглобіну впливає ряд факторів (залізодефіцитні стани, ниркова недостатність, вживання алкоголю, аспірину, аскорбінової кислоти та ін.), які необхідно враховувати при інтерпретації цього показника у хворих на ЦД [207].

Найбільш точним методом визначення чутливості тканин до інсуліну є еуглікемічний клемп-тест. Однак, через складність технічного виконання він не знайшов широкого розповсюдження в клініці. Визначення інсуліну в плазмі крові самий простий діагностичний метод, однак він має діагностичну цінність у випадку вираженої клінічної картини метаболічного синдрому, для якого є характерною маніфестована гіперінсулінемія [208].

Найбільш поширеними ураженнями кісткового апарату у хворих на СДС, згідно класифікації Newman, є: остеопороз, гіперостоз, остеоліз, суглоб Шарко, патологічні переломи і спонтанні вивихи. Найчастіше, в одного і тогож пацієнта водночас розвиваються поєднання цих уражень. Тому, згідно рекомендацій Американської асоціації ортопедів, є доцільним об'єднувати всі патологічні зміни кісток і суглобів у хворих на СДС під терміном стопа Шарко [45, 61, 167].

При гострій формі кісткової патології вона перебігає за типом місцевого запалення або артриту, хронічна – описана в літературі як «мішок з кістками» [222]. Важливою діагностичною ознакою гострої форми стопи Шарко може бути підвищена шкірна температура стопи [183]. Деякі автори вважають, що моніторинг шкірної температури стоп в домашніх умовах може бути предиктором розвитку цієї патології [133].

Початкові зміни в кістках у хворих на СДС важко, а інколи неможливо діагностувати традиційною рентгенографією [47, 170]. Виявити ці зміни можна тільки за допомогою ультразвукового або магнітно-резонансного сканування кістки. При розвитку деструктивних кісткових змін часто виникають спонтанні переломи дрібних кісточок стопи. Особливістю цих переломів є те, що внаслідок наявності у хворого невропатії, вони не проявляються болем. В зоні перелому визначають тільки гіпертермію і набряк [212].

1.3 Сучасні підходи до профілактики та хірургічного лікування інфікованих виразок у хворих на синдром діабетичної стопи

Стадійність розвитку при синдромі діабетичної стопи має велике значення для вибору методу лікування цієї патології. Перша стадія захворювання характеризується набряком стопи, гіпертермією та гіперемією. При другій стадії виявляються ознаки кісткові зміни у вигляді остеопорозу, кісткової деструкції або фрагментації кісткових структур, стоншення кортикального шару і проявляється деформацією стопи [141]. У хворих з третьою стадією окрім вираженої деформація склепіння стопи, діагностуються спонтанні переломи і вивихи. В четвертій стадії процес ускладнюється інфікуванням кісткових структур стопи за рахунок наявного ранового дефекту шкіри і м'язів [183]. Враховуючі ці дані, слід зауважити, що тільки у хворих на першу і другу стадію СДС можливий позитивний ефект від консервативного лікування. При порушенні цілісності кістково-суглобового апарату стопи ефективність лише консервативного лікування сумнівна [162].

Для хірурга лікування гнійно-некротичних ускладнень СДС є складним і тяжко прогнозованим завданням. На сьогоднішній день існують чимало методів консервативного і оперативного лікування. Загальноприйнятими в лікування СДС залишаються проведення етапного хірургічного лікування, системне застосування антибіотиків, використання препаратів, які покращують трофіку тканин стопи та місцеве призначення потужних антисептиків [71, 188].

Беручи до уваги важкість, тривалість та затратність лікування хворих на СДС, актуальним залишається питання важливості попередження причин і факторів, які можуть обумовлювати появу виразки і її інфікування [77].

Профілактика утворення виразок у цієї категорії хворих включає прості, проте достатньо ефективні методи, пов'язані перш за все із доглядом

за ногами пацієнта. Найважливішим є використання спеціалізованого ортопедичного взуття, яке має ряд особливостей. Таке взуття повинно мати індивідуальний підбір до стопи пацієнта. Містити в собі безшовну конструкцію, яка дозволяє б рівномірно розподілити плантарний тиск та мала би додатковий об'єм для стельки. Спеціалізоване ортопедичне взуття дозволяє вдвічі знизити ризик рецидиву виразок стопи [39, 60, 149]. Для зниження плантарного тиску на тканини також можна використовувати супінатори, силіконові коректори, устілки чи циркулярні гіпсові пов'язки. [72, 87].

При догляді за ногами важливе значення має механічне видалення гіперкератозів на стопі [115]. Формування гіперкератозу в зонах максимального біомеханічного навантаження на стопі, є пусковим механізмом розвитку виразки. Видалення гіперкератозів проводиться або самим пацієнт, або патронажною медсестрою З цією метою застосовують гострий скальпель, пемзу чи спеціальні зволожувальні креми, в склад яких входить сечовина [39, 179]. При правильному видаленні гіперкератозів досягається формування плоскої виразки із кратероподібної, яке полягає у видаленні гіперкератичного валу навколо виразки. Вал видаляють до появи кров'яної роси. Процедуру повторюють через день. Цим досягається зменшення тиску на гіперкератизованих ділянках шкіри на підлеглі здорові тканини і створюються умови для епітелізації виразки під пов'язкою з антисептиком [201].

У літературних джерелах неодноразово наголошувалося на мультидисциплінарному підході до лікування хворих на гнійно-некротичні форми СДС. Такий підхід складається із наступних етапів:

- ліквідації перифокального запалення та оздоровлення шкіри навколо ранового дефекту;

- механічної ліквідації гнійно-некротичних процесів і запальних змін в стопі;

-загальної медикаментозної терапії, яка включає жорсткий контроль рівня глікемії і глюкозурії; нормалізації артеріального кровообігу, венозного і лімфатичного відтоку з ліквідацією невропатичних набряків; ліквідації патогенної ранової мікрофлори;

- активізації репаративної регенерації; загальної і місцевої імунорегуляторної терапії;

- ортопедичного лікування та аутодермопластики при потребі;

-профілактики подальшого утворення виразок [112, 124].

Одним з основних заходів в лікуванні гнійно-некротичних форм СДС на даний час вважається компенсація цукрового діабету і ліквідація проявів метаболічного синдрому. Неможливо переоцінити патогенетичну дію інсуліну в лікуванні гнійно-некротичних ускладнень СДС [210]. Основними положеннями для проведення оперативного втручання є відсутність кетоацидозу і показник рівня рівень глікемії до 12 ммоль/л [61, 192].

Ряд авторів припускають, що при повній компенсації вуглеводного обміну загоєння рани протікає так само, як у пацієнтів без СДС [115]. Тому в процесі лікування необхідний постійний контроль метаболічних і біохімічних показників. Його проводять з урахуванням рівнів глікемії натще, глюкозурії, гліколізованого гемоглобіну, загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високою щільності, індексом маси тіла та артеріальним тиском [4, 66, 143].

Кожен хворий на гнійно-некротичні форми СДС в схемі лікування повинен отримувати інсулінотерапію в адекватних дозах та із інтенсифікованим режимом, оскільки у абсолютної більшості таких хворих спостерігаються розлади вуглеводного обміну [210].

В останні роки ряд дослідників запропонували використовувати для компенсації ЦД трансплантацію біологічних тканин і клітин. В якості донорського матеріалу використовують підшлункову залозу поросят, курячих ембріонів чи людського плоду, фрагменти плаценти, стовбурові

клітини, кордову кров і плазму та ін. При цьому відмічається достатньо стабільний і тривалий лікувальний ефект [18, 21, 184].

Важливим фактором передопераційної підготовки і післяопераційного ведення хворих на гнійно-некротичні ускладнення СДС є раціональна антибіотикотерапія. Підхід до вибору антибіотиків і шляху їх введення повинен бути індивідуальним [11, 189]. При лікуванні інфікованих виразок у хворих на СДС найбільш доцільними середниками є антибіотики з широким спектром дії та низьким рівнем антибіотикорезистентності. Такі антибіотики повинні бути стійкі до руйнування лактамазами та максимально нейтральні за своїм впливом на і без того скомпрометовані нирки і печінку [143]. Враховуючи вищесказане ряд авторів використовує в практиці комбіновані β-лактамні антибіотики широкого спектру дії [112].

Саме три довготривалій, комбінованій антибіотикотерапії у хворих на СДС досягається позитивний антимікробний ефект. В описаній літературі найбільшого розповсюдження отримала комбінація антибіотиків цефалоспоринового ряду (II, III, а вряді випадків IV поколінь) із препаратами що володіють достатньою антистафілоковою та антианаеробною ефективністю. [22, 34, 112, 154].

Слід відмітити на доречності призначення антибіотикотерапії після після санації гнійного процесу (розкриття локалізованих гнійників чи первинної економної ампутації) [194].

Для покращення нейронної передачі й зметою знеболювального ефекту в сучасному медикаментозному лікуванні СДС важливу роль відіграють препарати антиоксидантної дії. Багато авторів відмічають ефективність α-ліпоєвої кислоти, яка являє собою універсальний антиоксидант [34, 155]. Вона ефективно усуває ознаки інтоксикації, має виражений імуномодулювальний ефект та знижує індекс ендотоксикозу і вміст токсичних речовин в сироватці крові [17].

Хворі на СДС потребують забезпечення адекватного кровотоку в мікроциркуляторному руслі, а також нормалізації реологічних властивостей крові [1, 179]. Із цією метою застосовують судинорозширюючі препарати. Проте, щодо їх використання у хворих з гнійно-некротичними формами СДС у літературі існують різні думки. Одні автори вважають їхнє застосування обов'язковим, проте ряд хірургів, зокрема, вказує на виражений позитивний і достатньо тривалий вазодилатаційний ефект від застосування принципово нових препаратів – вазапрану та алпростану завдяки використанню яких часто можна уникнути високої ампутації і зберегти опорну функцію кінцівки [144, 156, 159].

Противники застосування судинопоширюючих середників при лікуванні СДС вказують на формування у таких хворих так званого «синдрому обкрадання». Це відбувається на фоні розладів магістрального кровообігу і мікроциркуляції внаслідок чого виникає ще більша ішемія периферійних відділів стопи [97, 185].

На сьогоднішній час широке застосування отримує консервативна терапія хворих на СДС із обов'язковим включенням сучасних антикоагулянтів – низькомолекулярних гепаринів (фраксипарин і клексан). Окрім можливості їх амбулаторного використання, при їх застосуванні не потрібно офтальмологічного і гематологічного контролю, як при використанні судиннопоширювальних середників [33].

На сьогоднішній день в хірургічну практику широко входять шунтування уражених сегментів артерій. У цьому випадку дистальне шунтування виявляється значно ефективнішим за аортостегнове чи підколінно-стегнове шунтування. [113, 121]. Вважають, що навіть при критичній ішемії у хворих на ЦД при виконанні підколінно-стопного шунтування в 78 % випадків артерія тилу стопи є придатною для накладання анастомозу [47]. Проте в літературі існує велика кількість думок автори, яких вважають за доцільне виконання реконструктивних операцій власне на

судинах стегново-підколінного, стегнового чи аорто-стегнового сегментів [148, 154].

Деякі автори пропонують поділяти пацієнтів з гнійно-некротичними ураженнями СДС на три групи: тих, які потребують консервативної терапії (0-I ст. за Meggit-Wagner); тих, в яких на фоні вираженого гнійного процесу неможливо виконати хірургічну корекцію судинних порушень (III-V ст. за Meggit-Wagner); та хворих, в яких можливе проведення ангіореконструктивних операцій [50]. Зрозуміло, що цей поділ умовний і можливий лише після детального і вартісного обстеження. Необхідно врахувати топічну діагностику оклюзії, оцінити кровообіг в нижніх кінцівках, включити визначення гомілково-плечового індексу, провести доплерографію артерій кінцівок, лазерну флоуметрію та артеріографію з контрастуванням дистального артеріального русла. Лише при такому підході можна обирати метод реваскуляризації і знизити кількість високих ампутацій до 7 % [51].

Надзвичайно складним завданням є вибір методу і терміну оперативного лікування рани стопи у хворих на гнійно-некротичні ускладнення СДС. На сьогодні єдиної думки стосовного цього питання в літературі немає.

Існує думка у якомога швидшому виконанні санації гнійного вогнища. Цим самим розривається так зване «хибне коло», в якому залучені процеси декомпенсації цукрового діабету та гнійно –некротичне ураження стопи. [164, 167].

Первинне розкриття і дренажування гнояка, хірургічні обробки джерела інфекції та етапні некректомії дозволяє скоротити терміни загоєння рани, покращити загальний стан хворого і підготувати рану до пластичного закриття дефекту [56].

Ряд дослідників вважає, що одразу ж при поступленні хворого в стаціонар важко оцінити ступінь поширення гнійно-некротичного процесу

на стопі, рівень інфікування рани та її домінуючу причину. Беручи до уваги тяжкість стану хворого, вираженість інтоксикації, прояви метаболічного синдрому та важкою супутньою патологією вважають, що ранні і екстрені оперативні втручання у хворих на СДС є невиправданими [172].

В літературі існує думка про здійснення економних ампутацій, дотримуючись принципу збереження тканин, тобто видалення явно нежиттєздатних і таких, що втратили морфологічну структуру тканин, а високі ампутації на рівні верхньої третини стегна показані тільки літнім пацієнтам, в яких є комбінація ЦД з облітеруючим атеросклерозом (синдром Леріша, оклюзія стегново-підколінного сегменту) [97, 134].

Основним принципом у виконанні економних ампутацій повинен полягати у можливості формування «біомеханічної подушки» стопи і зменшення плантарного тиску на кісткові структури шкірного клаптя після первинного закриття рани.

Показами до ампутацій пальців у хворих на СДС є деструктивні зміни кісткової структури пальця чи його суглобів, розвиток гангрені фаланги пальця а також залишені сухожилки в зоні операції [77, 91]. Віддалені наслідки ампутацій за Шопаром і Лісфранком часто є незадовільними тому багато хірургів вважають ці операції вимушеними. При таких ампутаціях виникають деформації, що можуть призводити до формування травматичних виразок Їхня доцільність виправдана лише тоді, коли об'єм гнійно-некротичного ураження не дозволяє виконати інші види оперативних втручань [115].

На сьогоднішній час найбільш доцільним з огляду на економність ампутації у хворих на СДС вважається трансметатарзальна ампутація, або ампутація за Шарпом. Це найбільш поширена і анатомічно обґрунтована економна ампутація. При цій операції створюються найкращі умови для максимального видалення всіх некротичних тканин Формування шкірного клаптя при цій операції дозволяє створити сприятливі умови для загоєння

рани первинним натягом [113]. При розкритті флегмони на стопі поряд з повноцінною хірургічною декомпресією закритих просторів і каналів стопи необхідно проводити відсічення сухожилків як основних шляхів поширення гнійної інфекції [113].

безпосереднє введення медикаментозних середників у вогнище запалення. Для цього обирають регіональні внутрішньокісткові введення лікарських середників в ділянку п'яtkової кістки. Даний метод дозволяє знизити кількість високих ампутацій у хворих на СДС до 29,1 % [205].

Ряд авторів, пропонують доставку лікарських середників у вогнище запалення при СДС. На сьогоднішній час таким високоефективним і перспективним методом є тривала внутрішньоартеріальна регіональна інфузія в уражену кінцівку [185]. За допомогою пульсові дозатори типу «ДВЛ-1» або «Infusomat» препарати вводять через катетеризовану артерію, яка огинає коліно. [219], а також доступнішою для катетеризації нижню надчеревна артерія на боці ураження [24, 208].

Значна роль у стимуляції репаративних процесів в рані відводиться фізіотерапевтичним методам. Вони передбачають застосування гіпербаричної оксигенації, лазерного опромінювання, ультразвукової кавітації, озонотерапії, магнітного впливу, лазерної фотокоагуляції, ультрафіолетове опромінювання аутокріві та ін. [87, 96, 102, 104].

Місцеве лікування є важливим компонентом загоєння рани. Використання мазьових антисептиків на водорозчинній основі або протеолітичних ферментів в фазі ексудації та застосовувати розчин діоксидину, бетадину, метил урацил та ін. для стимулювання ранових грануляцій в фазі проліферації тканини, обумовлює покращення репаративних процесів у рані при синдромі діабетичної стопи [8, 9, 89, 96].

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА СИНДРОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих на синдром діабетичної стопи.

Нами було проведено комплексне обстеження та лікування 169 хворих на синдром діабетичної стопи II –IV ст. за Meggit-Wagner, які знаходились на лікуванні в клініці кафедри хірургії №1 ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» 2010 – 2012 р.р.

Пацієнтам проводили фізикальне обстеження, комплексне лабораторне та інструментальне дослідження, яке включало загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рівень глюкози в крові, біохімічний аналіз крові, коагулограму, ультрасонографію магістрального кровотоку в кінцівці, рентгенографію стопи.

Критеріями включення у дослідження були: ЦД типу 2, наявність виразкового дефекту тканин стопи.

Критеріями виключення: ЦД типу 1, критична ішемія кінцівки, гострі ускладнення цукрового діабету, туберкульоз, СНІД.

Серед обстежених хворих було 76 чоловіків (44,97 %) та 93 жінки (55,03 %).

Глибока виразка, з пошкодженням шкіри, підшкірної основи, м'яких тканин, сухожилків, з остеомієлітом або септичним артритом (II ст. за Meggit-Wagner) зустрічалась у 24 (14,20 %) хворих, III ст. (глибока виразка з пошкодженням сухожилків, кісток, обмеженою гангrenoю) діагностували у 92 хворих (54,44 %). Виразковий дефект із локальною гангrenoю, яка уражала палець чи дистальну 1/3 стопи (IV ст.) діагностували у 53 (31,36 %) випадків. В дослідження не включали пацієнтів V ст. поширеності гнійно-

некротичної виразки, оскільки вони потребували виконання ампутацій кінцівки на рівні гомілки чи стегна (рис 2.1).

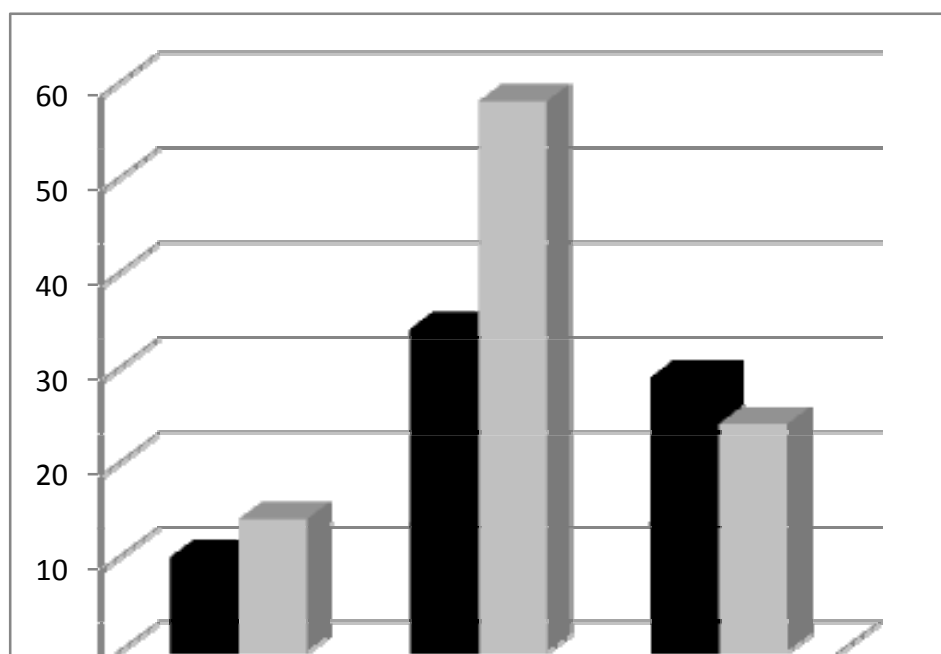


Рис 2.1. Розподіл обстежених хворих за статтю та ступенем по Meggit-Wagner

Більшість дослідників вважають класифікацію Meggit-Wagner із хірургічної точки зору – вона дозволяє охарактеризувати рановий процес тільки з топічної точки зору. В практичному значенні більш важливими є інформація про глибину ураження, репаративні властивості рани, стан кровотоку в кінцівці та ступеня вираженості діабетичної периферійної полінейропатії. Саме тому, ми вирішили провести аналіз ранового ураження, згідно класифікацій СДС Техаського університету (1996 р.) (табл. 2.1).

Найбільша кількість хворих (64,49%) мала ураження А II, тобто виразку, дном якої були сухожилок чи капсула суглобу. Серед них у 91 пацієнта спостерігалась наявність інфекції в рані (В II), у 11 – наявність ішемії (С II), та у 8 було відмічено поєднання інфекції та ішемії (D II). Виразка, дном якої була кістка або суглоб діагностувалась у 33,73%

випадків (А II). Серед цих пацієнтів приєднання інфекції відмічалася у всіх випадках (В III), причому у 15 хворих вона доповнювалась ішемією (D III).

Таблиця 2.1
Розподіл обстежених хворих за класифікацією Техаського університету (1996 р.)

Ступінь ураження тканин	0	I	II	III
A	0	3 (1,78 %)	109 (64,49 %)	57 (33,73 %)
B	0	3 (1,78 %)	91 (53,85 %)	57 (33,73 %)
C	0	0	11 (6,51 %)	15 (8,88 %)
D	0	0	8 (4,73 %)	15 (8,88 %)

- В дужках вказаний відсоток від загальної кількості хворих

Не зважаючи на дещо перебільшену деталізацію класифікації Техаського університету, вона є більш повноцінною для визначення тяжкості і вибору подальшої хірургічної тактики. Важливим для вибору методу оперативного лікування була локалізація ранового дефекту стопи (табл. 2.2).

Таблиця 2.2
Локалізація ранового дефекту стопи у хворих на синдром діабетичної стопи

Локалізація дефекту	Чоловіки	Жінки	Всього
Глибока виразка підошви	8	9	17 (10,06 %)
Глибока виразка тилу стопи	2	5	7 (4,14 %)
Гангрена I пальця	19	32	51 (30,18 %)
Гангрена II – V пальців	15	26	41 (24,26 %)
Гангрена дистальних відділів стопи з переходом на її тил	18	10	28 (16,57%)
Гангрена дистальних відділів стопи з переходом на її підошву	11	14	25 (14,79 %)

Глибокі виразки підошви без гангрени стопи відмічались у 10,06 % випадків. Дещо рідше зустрічалися глибокі виразки тилу стопи – 4,14 %. У 51 хворого (30,18 %) гнійно-некротичний процес локалізувався на I пальці стопи, у 41 пацієнта (24,26 %) відмічали суху або вологу гангрену II – V пальців стопи. Гангрена дистальних відділів стопи із поширенням на тил та підошвену поверхню відмічалась у 28 (16,57%) та 25 (14,79 %) хворих відповідно

Серед обстежених хворих переважали жінки у віці від 61 до 70 років (табл. 2.3).

Таблиця 2.3
Розподіл обстежених пацієнтів за віком та статтю

Стать	до 40 років	41 – 60 років	61 – 70 років	більше 70 років
Чоловіки	0 (0,00 %)	17 (10,05 %)	40 (23,66 %)	16 (9,46 %)
Жінки	6 (100,0 %)	19 (11,24 %)	58 (34,31 %)	13 (7,69 %)

При аналізі залежності захворюваності на гнійно-некротичні форми СДС від перших проявів ЦД нами було встановлено, що найбільш часто гнійні зміни на стопі виникали після 21 року захворювання на ЦД. В цю групу ввійшли 45 пацієнтів (26,63 %) різних вікових категорій. (табл. 2.4).

Таблиця 2.4
Розподіл обстежених хворих на синдромом діабетичної стопи за тривалістю захворювання на цукровий діабет

Терміни Стать	Кількість хворих	Вперше	5-9 років	10-14 років	15-20 років	більше 21 року
Чоловіки	73 (41,19%)	2 (1,18%)	26 (15,38%)	12 (7,10 %)	11 (6,50%)	22 (13,01%)
Жінки	96 (58,81%)	1 (0,59%)	15 (8,87 %)	28 (15,56%)	29 (17,15%)	23 (13,06%)
Всього	169 (100,0%)	3 (1,77%)	41 (26,03%)	40 (23,66%)	40 (23,66%)	45 (26,63%)

- В дужках вказаний відсоток від загальної кількості хворих

Поряд з цим, частота розвитку СДС у хворих, тривалість ЦД у яких була до 20 років суттєво не відрізнялася і становила 23,66 %, в групі з тривалістю захворювання 5 – 9 років – 26,03 %, з тривалістю 10 – 14 років становила 23,66 % та 23,6 % - з тривалістю від 15 до 20 років (див. табл. 2.4).

Згідно анамнезу, переважна більшість пацієнтів, які хворіли на ЦД не більше 10 років, недостатньо ретельно дотримувалися рекомендацій ендокринолога, моніторинг глюкози в крові проводили щонайбільше один раз в місяць, самостійно обирали пероральні цукрознижувальні препарати та їхню дозу, орієнтуючись тільки на своє самопочуття.

За даними ультрасонографії, магістральний кровотік на всіх рівнях ураженої кінцівки був збережений у 143 (84,62 %) пацієнтів, у яких була діагностовано невропатична форма СДС. У 26 хворих (15,38 %) відмічалось ураження артерій нижньої третини гомілки і стопи, однак даних за критичну ішемію у цих хворих не було, що дозволило нам діагностувати в них невропатично-ішемічну (мішану) форму СДС.

Для характеристики діабетичної периферійної полінейропатії нами застосовувалось шкала TSS (Total symptom score). Оцінка скарг хворого проводилась впродовж останніх 24 годин. Пацієнт самостійно вирішував питання про ступінь інтенсивності болю та вираженості сенсорних відчуттів.

Усі пацієнти вказували на наявність болю в нижніх кінцівках, при чому рідко він зустрічався тільки у 34 (20,12 %) хворих. На частий біль у кінцівці вказували 60 хворих, що складало 35,50 %, а 75 пацієнтів (44,38 %) пацієнтів характеризували цю скаргу як постійну (табл. 2.5).

Більшість хворих розцінювали інтенсивність больового синдрому як легку або середню – 132 (78,11 %) і лише 37 пацієнтів (21,89 %) оцінювали її як сильну.

Таблиця 2.5

Оцінка пацієнтом симптому болю в нижніх кінцівках згідно шкали TSS (1995)

Частота болю	Інтенсивність болю			
	Відсутність	Легка	Середня	Сильна
Рідко	0 (0,00 %)	15 (8,87 %)	11 (6,50 %)	8 (4,73 %)
Часто	0 (0,00 %)	21 (12,42 %)	26 (15,38 %)	13 (7,69 %)
Постійно	0 (0,00 %)	28 (16,54 %)	31 (18,34 %)	16 (9,46 %)

- В дужках вказаний відсоток від загальної кількості хворих

На часте відчуття пекучості в стопах вказували 76 (44,97 %) хворих, оцінювали її як постійний симптом лише 35 пацієнтів (20,71 %). На сильну інтенсивність цього симптому пацієнти вказували у 55,03% випадків, на легку – у 44,97 % та на помірну – у 25,44 % (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Оцінка пацієнтом симптому пекучості стоп згідно шкали TSS (1995)

Частота пекучості	Інтенсивність пекучості			
	Відсутність	Легка	Середня	Сильна
Рідко	0 (0,00 %)	12 (7,10 %)	17 (10,05 %)	29 (17,15 %)
Часто	0 (0,00 %)	42 (24,85 %)	19 (11,24 %)	15 (8,87 %)
Постійно	0 (0,00 %)	22 (13,01 %)	7 (4,14 %)	6 (5,55 %)

- В дужках вказаний відсоток від загальної кількості хворих

На постійний «симптом шкарпеток» вказували 41,42 % пацієнтів, на достатньо частий – 36,69 % і тільки у 21,89 % випадків, цей симптом оцінювався хворими як нечастий. Інтенсивність парестезій була сильно вираженою у 36,69 % пацієнтів, середньою – у 34,32, та легкою у 28,99 % (табл. 2.7).

Постійне відчуття оніміння в нижніх кінцівках було відмічено нами у 34,32 % хворих. Достатньо часто цей симптом зустрічався у 61 (36,09 %) пацієнта. На легку та помірну інтенсивність цього симптому вказували по 34,91 % хворих, 51 пацієнт (30,18 %) оцінював її як сильну (табл. 2.8).

Таблиця 2.7

Оцінка пацієнтом симптому парестезії нижніх кінцівок згідно шкали TSS (1995)

Частота парестезії	Інтенсивність парестезії			
	Відсутність	Легка	Середня	Сильна
Рідко	0 (0,00 %)	9 (5,32 %)	12 (7,10 %)	16 (9,46 %)
Часто	0 (0,00 %)	19 (11,24 %)	19 (11,24 %)	24 (14,20 %)
Постійно	0 (0,00 %)	21 (12,42 %)	27 (15,97 %)	22 (13,01 %)

- В дужках вказаний відсоток від загальної кількості хворих

Таблиця 2.8

Оцінка пацієнтом симптому оніміння нижніх кінцівок згідно шкали TSS (1995)

Частота оніміння	Інтенсивність оніміння			
	Відсутність	Легка	Середня	Сильна
Рідко	0 (0,00 %)	15 (8,87 %)	18 (10,65 %)	17 (10,05 %)
Часто	0 (0,00 %)	19 (11,24 %)	22 (13,01 %)	20 (11,83 %)
Постійно	0 (0,00 %)	25 (14,79 %)	19 (11,24 %)	14 (8,28 %)

- В дужках вказаний відсоток від загальної кількості хворих

Таким чином при підрахунку пунктів за шкалою TSS нами було встановлено, що обстежені пацієнти оцінили біль у $2,25 \pm 0,12$ пунктів, пекучість стоп – $2,13 \pm 0,13$, «симптом шкарпеток» – $2,47 \pm 0,11$ пунктів та оніміння стоп – $2,29 \pm 0,12$ пунктів. Загальна кількість пунктів за шкалою TSS склала $2,29 \pm 0,14$ пунктів (медіана 2,27) (рис. 2.2).

В комплексній оцінці периферичної діабетичної невропатії у хворих на СДС багато авторів рекомендують застосовувати шкалу NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limbs). Ця шкала включає оцінку м'язової сили, рефлексів нижньої кінцівки та чутливості великого пальця.

При аналізі показників враховували характерні вікові зміни при оцінці стану хворого: пацієнти повинні бути здатними ходити на носках і п'ятках до 75 років; неможливість самотійно з положення навпочіпки з 60 років не

вважали порушенням; зниження ахілового рефлексу у віці з 51 року та відсутність у віці з 71 року вважали нормою. Таким чином сумарний бал за шкалою NIS-LL склав $48,26 \pm 8,59$ (медіана 46,0). Однак при аналізі ми відмітили, що ступінь неврологічних розладів за шкалою NIS-LL в більшій мірі залежав від тяжкості ранового процесу на стопі (табл. 2.9).

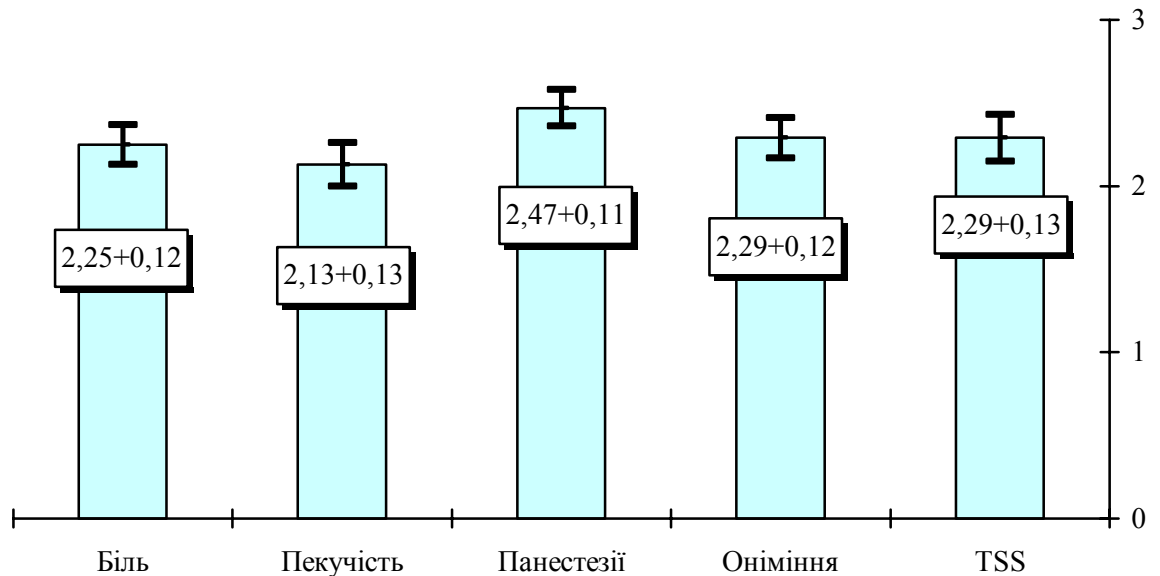


Рис. 2.2. Кількість пунктів за шкалою TSS у обстежених нами хворих на час поступлення в стаціонар

Таблиця 2.9
Кількість балів у пацієнтів на синдром діабетичної стопи за NIS-LL в залежності від ступеня тяжкості ураження стопи за Meggit-Wagner

Ступінь тяжкості	M	m	медіана	max	min
II	31,61	2,81	32	36	28
III	43,26	8,21	41	72	36
IV	63,17	6,62	64	72	49

Як видно з наведеної таблиці, глибина порушень нервової провідності чітко залежала від поширеності ранового процесу на стопі. У

пацієнтів з II ст. за Meggit-Wagner становила $31,61 \pm 2,81$ (медіана – 32,0), у хворих із III ст. $43,26 \pm 8,21$ (медіана 42,0) та у хворих з IV ст. – $63,17 \pm 6,62$ (медіана 64,0).

Аналізуючи глікемічний профіль, нами було відмічено, що у хворих, з II ст. за Meggit-Wagner коливання рівня глюкози в крові впродовж доби, залежали від прийому їжі і частоти введення екзогенного інсуліну. Рівень постпрандіальної глікемії у них знаходився в межах від $9,5 \pm 0,54$ ммоль/л до $9,78 \pm 0,55$ ммоль/л, що було вищим від глікемії натще. Постабсорбційна глікемія у них хворих сягала $7,81 \pm 0,34$ ммоль/л.

У хворих з III ст. за Meggit-Wagner, практично не спостерігалось добового коливання рівня глюкози у відповідь на прийом їжі і інсулінотерапію, що вважали закономірним. Після корекції рівня глюкози екзогенним інсуліном загальний стан хворих дещо покращувався, а рівень глюкози натще знаходився в межах $9,3 \pm 0,56$ ммоль/л. Показники постпрандіальної глікемії у цих пацієнтів перевищували глікемію натще в 1,4 рази і були достатньо великими

Постабсорбційний рівень глюкози в крові також залишався високим і сягав $11,15 \pm 0,48$ ммоль/л. У цих пацієнтів було явне перекривання постабсорбційного і постпрандіального циклів, що забезпечувало високий рівень глюкози в крові в перервах між прийомами їжі та введенням інсуліну.

У хворих з IV ст. за Meggit-Wagner рівень глюкози натще становив $9,82 \pm 0,44$ ммоль/л. Однак це не було показником ефективності інсулінотерапії. Показники постпрандіальної глікемії знаходилися в межах від $12,21 \pm 0,56$ ммоль/л до $14,56 \pm 0,87$ ммоль/л, що було вищим від глікемії натще в 1,2-1,5 рази. Постабсорбційна глікемія в цій хворих була найвищою і становила $14,12 \pm 0,78$ ммоль/л.

Всебічне клінічне обстеження пацієнтів на етапі включення в дослідження дозволило виявити деякі закономірності. У 95 пацієнтів (56,21 %) відмічалась декомпенсація цукрового діабету, порушення ліпідного

обміну (підвищення рівня загального холестерину, тригліцеридів ЛПВЩ). Тільки 26 пацієнтів (15,38 %) приймали пероральні цукрознижуючі препарати. Була високою частота супутньої патології (рис. 2.3).

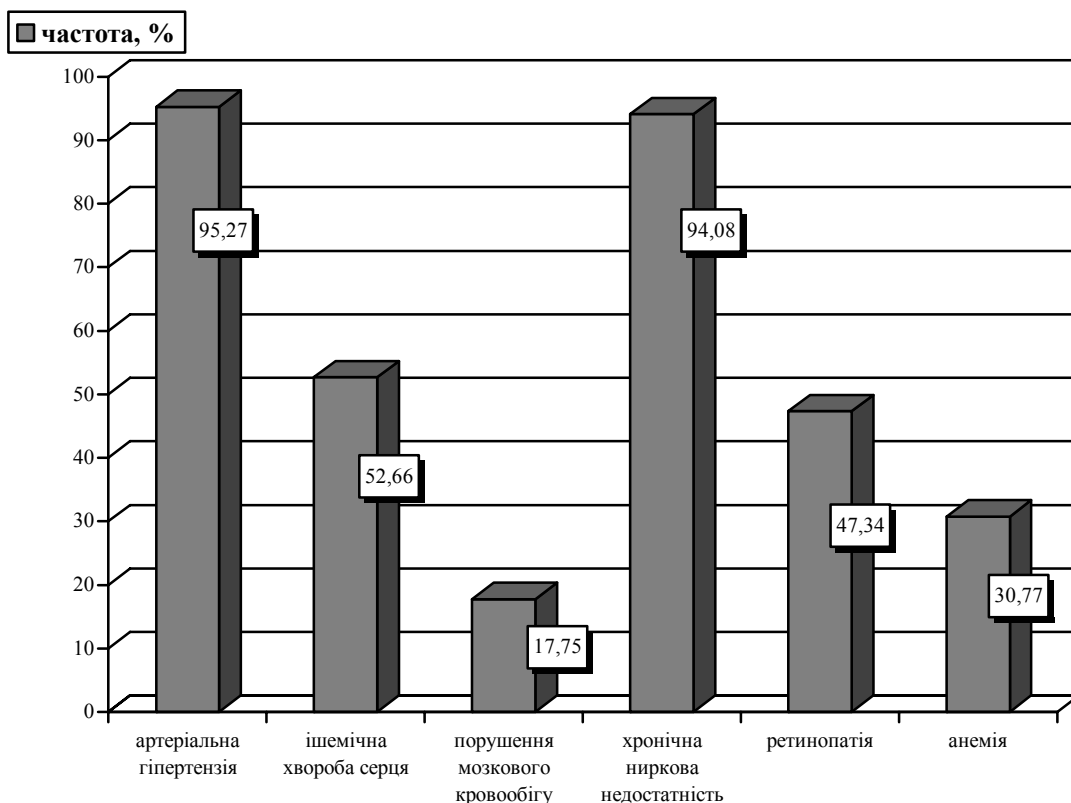


Рисунок 2.3. Частота та характер супутньої патології у обстежених хворих на синдром діабетичної стопи

Артеріальна гіпертензія нами була відмічена у 95,27 %, при чому тільки третина із цих хворих регулярно приймала антигіпертензивні препарати. У 52,66 % пацієнтів діагностували ішемічну хворобу серця. Серед них у 31 хворого в анамнезі був інфаркт міокарда. Порушення мозкового кровообігу в анамнезі з розвитком атеросклеротичної енцефалопатії різного ступеня було діагностовано у 17,75 % випадків.

У 94,08 хворих в біохімічному аналізі крові відмічали стійке підвищення рівню сечовини та креатиніну та зниження фільтраційної функції нирок. Ретинопатія зустрічалась у 47,34 % хворих. Анемія різного

ступеня важкості відмічалась у 30,77 % пацієнтів.

На надмірне вживання алкоголю вказували 21 чоловік та 1 жінка. Дев'яносто чотири пацієнти були курцями з середнім стажем куріння $27,8 \pm 5,6$ роки.

2.2. Методи обстеження хворих на синдром діабетичної стопи.

За шкалою TSS (*Total symptom score*) аналізу підлягали наступні симптоми: біль, пекучість, парестезії, оніміння. Оцінку скарг проводили тільки впродовж останніх 24 годин. Біль повинна була бути гострою (стріляючою, як удар електричним струмом). Пацієнт сам вирішував як оцінити інтенсивність та частоту сенсорних симптомів. Підрахунок балів проводили так, як вказано в таблиці 2.10.

Таблиця 2.10

Шкала TSS (1995)

Частота симптому	Інтенсивність симптому			
	Відсутність	Легка	Середня	Сильна
Рідко	0	1,0	2,0	3,0
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постійно	0	1,66	2,66	3,66

За шкалою NIS-LL (*Neuropathy Impairment Score Lower Limbs*) оцінювали м'язову силу (згинання стегна, розгинання стегна, згинання коліна, розгинання коліна, згинання гомілково-ступневого суглобу, розгинання гомілково-ступневого суглобу, згинання пальців стопи, розгинання пальців стопи), рефлекси (колінний і ахіловий), чутливість термінальної фаланги великого пальця (тактильну, больову, вібраційну, пропріоцептивну). Аналізували суму балів, отриманих при дослідженні симптомів на двох кінцівках (права кінцівка + ліва кінцівка = сума).

М'язову силу оцінювали в позиції пацієнта сидячи, або при сумнівах в оцінці – лежачи, наступним чином: 0 балів – норма; 1 бал – зниження сили приблизно на 25 %; 2 бали – зниження сили приблизно на 50 %; 3 бали – зниження сили приблизно на 75 %; 4 бали – параліч. Колінні рефлекси оцінювали сидячи, ахілові рефлекси – в позиції хворого лежачи на животі: 0 – норма; 1 бал – зниження; 2 бали – відсутність. Чутливість досліджували на I фаланзі великого пальця стопи при закритих очах хворого: 0 балів – норма; 1 бал – зниження чутливості; 2 бали – відсутність чутливості. При оцінці симптомів враховували характерні вікові особливості.

Методики морфологічного та ультраструктурного вивчення м'язово-апоневротичних структур, нервового апарату та мікроциркуляторного русла ураженої кінцівки. Методи виявлення нервових волокон у власних м'язах стопи - для гістологічного дослідження висікали кусочки м'язової тканини в початковому, середньому і кінцевому відділах власних м'язів стопи. Фіксацію матеріалу проводили в нейтральному 12 % формаліні не менше 10 діб.

Після цього кусочки тканини клали в протраву Вейгерта на 5 діб при температурі 37 С, обезводнювали в серії свіжих порцій 70 спирту, а потім заключали в парафін. Поздовжні і поперечні зрізи товщиною 6 - 8 мкм фарбували по методу Кульчицького – для виявлення мієлінової оболонки, Массона – для забарвлення аксонів нервово-м'язових волокон (НМВ), Маркі – для виявлення дегенеративних змін в мієлінових оболонках.

Безін'єкційні способи вивчення нервово-м'язових закінчень та кровоносних судин власних м'язів стопи проводили для поєднаного виявлення нервових елементів і кровоносних судин і використовували методику Ю. П. Мельмана і М. В. Долішнього.

Поздовжні і поперечні зрізи власних м'язів стопи, фіксованих в 12% розчині нейтрального формаліну, імпрегнували кислим сріблом по методиці Більшовського-Грос.

Електронно-мікроскопічні методи дослідження. Матеріал для дослідження забирали під час проведення оперативного втручання, після попередньо отриманої згоди пацієнта. Морфологічному та ультраструктурному вивченню піддавали тканини стопи та гомілки. Для дослідження ультраструктурних особливостей власних м'язів стопи поміщали в 3,62 глутаральдегід в 0,1 М фосфатному буфері на 4 год, потім подрібнювали на кусочки розміром 1-2 мм і фіксували в 2% розчині OsO_4 на протязі 1 год. Потім тканинні блоки 3-4-х кратно відмивали в фосфатному буфері, проводили через серію спиртів зростаючої концентрації з послідуною заливкою в епон-аральдіт. Після проведення заточки блоків для напівтонких зрізів проводили світлооптичне дослідження внутрішньостовбурових кровоносних судин і нервових волокон. Після цього з відібраної ділянки тканини готували зрізи на ультрамікротомі УМТП-6М і «TESLA BS-492» для послідуного вивчення під електронним мікроскопом марки ПЭМ-125 К з прискорюючою напругою 75 кВ.

Методи морфометрії, варіаційної статистики, кореляційного і інформаційного аналізу. На мікрофотографіях з серійних зрізів гістопрепаратів власних м'язів стопи з зображенням калібровочної лічильної сітки проводили підрахунок кількості НМВ і нервово-м'язових з'єднань. Радіус зон васкуляризації і діаметр просвіту кровоносних судин виміряли за допомогою окулярної мікроскопічної лінійки. Визначення сумарної ємкості внутрішньостовбурового кровоносного русла використовували метод Г. С. Катінаса і співавт., з врахуванням рекомендацій В. А. Левицького (1997). Площу зон васкуляризації визначали по формулі: $S=\pi r^2$, де r – радіус зони васкуляризації гемокапіляра. Цифрові дані обробляли по програмі «Stastica-5».

Оцінку ефективності лікування проводили на час виписки пацієнта із стаціонару. Враховували оцінку хворим власного стану здоров'я та ступінь загоєння виразкового дефекту Показники «незадовільно» і «задовільно»

розцінювали, як від'ємний результат. Показники «добре» і «відмінно» розцінювали, як позитивний результат (табл. 2.11).

Таблиця 2.11

Оцінка ефективності лікування хворих на синдром діабетичної стопи

Групи	позитивний результат	від'ємний результат	всього
основна група (ОГ)	a	b	a+b
група порівняння (ГП)	c	d	c+d

Вираховували за формулою:

- прогноз позитивного наслідку лікування в основній групі (ППНОГ):

$$\text{ППНОГ} = a/a+b;$$

- прогноз позитивного наслідку лікування в групі порівняння (ППНГП): $\text{ППНГП} = c/c+d;$

- зниження абсолютного ризику (ЗАР): $\text{ЗАР} = \text{ППНОГ} - \text{ППНГП};$

- відношення шансів одужання (ВШО): $\text{ВШО} = a \times d / b \times c.$

Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою t-тесту з визначенням ймовірності, яка відповідає t-критерію Ст'юдента. При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (M), достовірність різниць результатів дослідження (p) відносно показників різних груп. Результати вважались вірогідними у тому випадку, коли коефіцієнт достовірності був менший або дорівнював 0,05.

Для виявлення корелятивного взаємозв'язку між окремими показниками визначили коефіцієнт кореляції за формулою:

$$r_{xy} = (E_{dx} \times E_{dy}) / (E_{dx} \times E_{dy}), \text{ де}$$

r_{xy} – коефіцієнт кореляції;

dx – відхилення першого показника від середньої величини;

dy – відхилення другого показника від середньої величини;

Помилку коефіцієнта кореляції вираховували за формулою:

$m=1-2dx \times dy/n$, де

n – кількість випадків.

Коефіцієнт кореляції вважали достовірним, якщо він був більшим своєї середньої помилки в 3 – 4 рази.

Визначали медіану ряду – можливе значення ознаки, яка ділить ранжовану сукупність (варіаційний ряд вибірки) на дві рівні частини: 50 % нижніх одиниць ряду даних мали значення ознаки не більше, ніж медіана, а верхні 50 % – значення ознаки не менше, ніж медіана. Медіана дозволяла характеризувати розподіл випадкової величини ряду і застосовувалась нами для центрування розподілу.

Матеріали викладені в розділі опубліковані у роботах:

Василюк С. М. Оцінка периферійної полінейропатії у хворих на гнійно-некротичні ураження синдрому діабетичної стопи / С. М. Василюк, А. Г. Шевчук, С. А. Крimeць: матеріали конференції «Актуальні питання хірургії» [Чернівці 21 червня 2013]. – Чернівці: Медуніверситет. – 2013. – С. 160.

Василюк С. М. Інсулінорезистентність у хворих на гнійні ураження при синдромі діабетичної стопи / С. М. Василюк, С. А. Крimeць: матеріали XIV Конгресу СФУЛТ. – [Донецьк. – 04 - 06 жовтня 2012 року]. – № 561. – С. 290.

Василюк С. М. Значення рівня гіперглікемії в перебігу гнійних ран стопи у хворих на цукровий діабет / С. М. Василюк, С. А. Крimeць // Галицький лікарський вісник. – 2012 - № 3. – С. 113 – 115.

Оцінка показників периферичної поліневропатії у пацієнтів з синдромом діабетичної стопи, ускладненого гнійно-некротичними ранами /

С. М. Василюк, С. А. Кримець, В. А. Гриб [та інш.]: матеріали XII з'їзду ВУЛТ. – Київ. – 05 – 07 вересня 2013 року. - № 352. – С. 221.

Аналіз причин незадовільного загоєння ран при синдромі діабетичної стопи / С. М. Василюк, А. Г. Шевчук, В. М. Федорченко, С. А. Кримець // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т.11, № 3 – С. 85 – 87.

РОЗДІЛ 3

ГІСТОЛОГІЧНА ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ВЛАСНИХ М'ЯЗІВ СТОПИ ТА ЇХ АНГІО-НЕВРАЛЬНОГО
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ
УСКЛАДНЕНИЙ ІНФІКОВАНИМИ ВИРАЗКАМИ

3.1 Стан м'язових волокон різного фенотипу в залежності від тяжкості
ранового процесу на стопі

Гістологічне вивчення м'язів стопи показало, що у м'язових волокнах різного фенотипу спостерігаються певні кількісні зміни, які залежать від глибини ранового ураження стопи (табл. 3.1).

Таблиця 3.1
Кількісні показники м'язевих волокон різного фенотипу в скелетних м'язах стопи при цукровому діабеті різної ступені за Meggit-Wagner, мкм (M±m)

Тип м'язового волокна	Показники	Ступінь ураження стопи за Meggit-Wagner		
		II n=10	III n=10	IV n=10
FOG	d	41,2±2,54	25,3±2,01**	18,2±1,34
	Σ	2652,4±134,22	2505,4±129,32*	1988,0±176,02*
FG	d	29,4±2,24*	22,2±1,93*	18,3±1,33**
	Σ	598,4±67,32*	372,3±52,14*	123,2±41,54**
SO	d	30,5±1,53	28,2±1,33	25,4±1,22*
	Σ	79,1±16,22	78,5±12,34	73,4±10,11*
Загальна кількість м'язових волокон		3329,9 ±88,63	2956,2 ±79,52	2184,6 ±73,62

Примітки: d – діаметр м'язового волокна; Σ – кількість м'язових волокон; * – p<0,05; ** – p<0,02; достовірність в порівнянні із показниками норми.

При дослідженні поздовжніх зрізів звертали на себе увагу значні коливання діаметру вздовж м'язових, а у місцях значного зменшення

діаметру під сарколемою виявлялись великі скупчення гіперхромних і пікнотичних міоядер. В деяких м'язових волокнах можна було бачити розволокнення міофібрил і вогнища фрагментарного некрозу. При гістохімічному дослідженні в окремих м'язових волокнах виявлялася низька активність сукцинатдегідрогенази, що обумовлювало появу волокон-мішеней з деферментованою саркоплазмою. Дані стереологічного аналізу представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Показники ультраструктурної організації м'язових волокон при цукровому діабеті різної ступені ураження стопи за Meggit-Wagner ($M \pm m$)

Структурні утворення	Ступінь ураження стопи за Meggit-Wagner		
	II n=10	III n=10	IV n=10
Відносний об'єм (V_v), мкм^3			
Міофібрили	591,3 \pm 7,51*	617,5 \pm 18,82*	597,3 \pm 10,42*
Мітохондрії	257,9 \pm 8,41*	241,2 \pm 14,33*	265,5 \pm 7,21*
Саркоплазматичний ретикулум	14,0 \pm 0,94*	15,7 \pm 0,7*	8,3 \pm 0,63*
T-системи	20,9 \pm 0,81	23,6 \pm 1,2*	14,5 \pm 1,22*
Відносна площа поверхні (S_v), мкм^2			
Міофібрили	0,7 \pm 0,03*	0,5 \pm 0,16*	0,3 \pm 0,03**
Мітохондрії	1,1 \pm 0,09*	1,1 \pm 0,08*	1,1 \pm 0,06**
CP	0,4 \pm 0,02*	0,4 \pm 0,02	0,2 \pm 0,04*
T-системи	0,4 \pm 0,02	0,3 \pm 0,03	0,2 \pm 0,01*
Поверхнево-об'ємне відношення (S_v/V_v), $\text{мкм}^2/\text{мкм}^3$			
Міофібрили	1,2 \pm 0,07**	1,13 \pm 0,07**	0,5 \pm 0,01*
Мітохондрії	4,2 \pm 0,19*	3,98 \pm 0,18*	3,8 \pm 0,14**
Саркоплазматичний ретикулум	29,9 \pm 2,72	22,6 \pm 2,11*	27,4 \pm 3,23
T-системи	18,6 \pm 1,33	20,63 \pm 1,34	19,1 \pm 1,26
Об'ємне відношення основних органел МВ до міофібрил (V_v/V_{vmf})			
Мітохондрій до міофібрил	1:0,44*	1:0,41*	1:0,40**
Саркоплазматичного ретикулуму до міофібрил	1:0,02	1:0,018	1:0,012**
T-системи до міофібрил	1:0,04	1:0,033*	1:0,024**

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ достовірність в порівнянні із показниками норми.

У двох хворих із II ступенем СДС за Meggit-Wagner у яких тривалість цукрового діабету не перевищувала 3 років значних змін поверхнево-об'ємних характеристик мітохондрій, Т-системи і саркоплазматичного ретикулуму не виявлено.

При електронно-мікроскопічному дослідженні у більшості м'язових волокон відбувалось нагромадження ліпідних включень та мієліноподібних тілець в ділянці зруйнованих саркомерів і навколо міоядер (рис. 3.1).

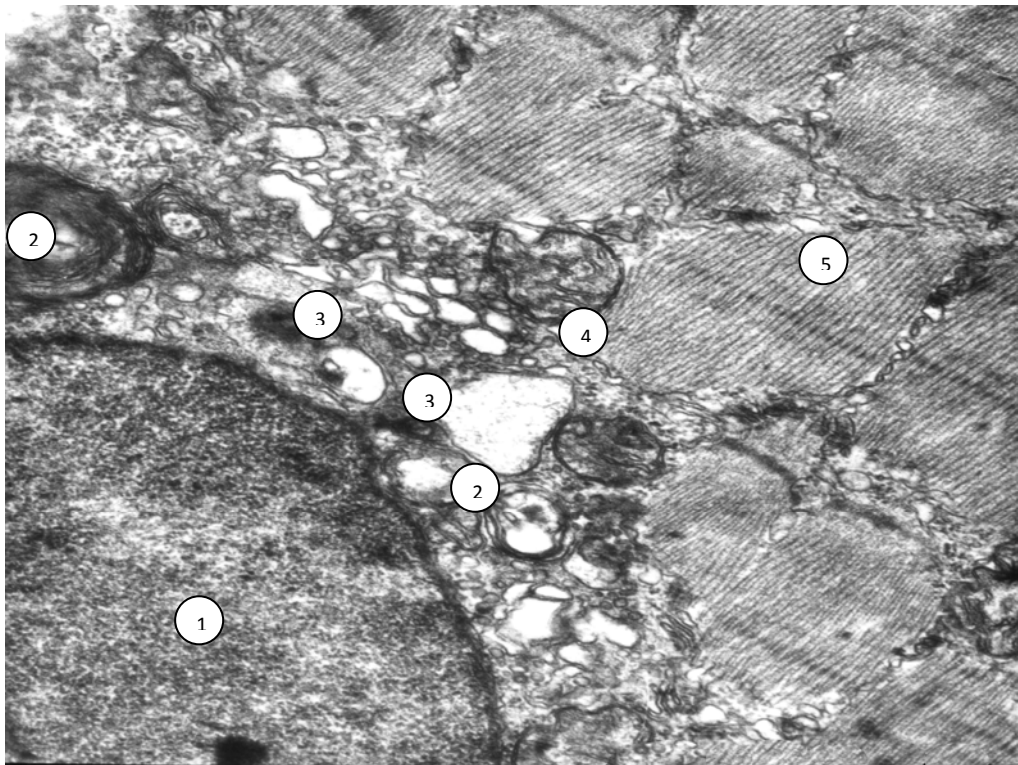


Рис. 3.1. Утворення мієліноподібних тілець та нагромадження ліпідних включень в саркоплазмі FG-м'язового волокна м'язів стопи: 1 – міоядро; 2 – мієліноподібне тільце; 3 – ліпідні включення, 4 – мітохондрія, 5 – міофібрили. Зб.: x 15000. (Пацієнт Г., 66 роки, іст. хв. № 1338. Д-з: СДС II ступеня).

В більшості FOG мязевих волокон з'являлися пікнотичні міоядра, що пов'язано з каріорексисом (рис. 3.2). Розпадаючись, м'язове ядро утворювало 6 - 8 фрагментів. В цій зоні мікрофібрили зазнавали часткової деструкції, яка починалася з дезінтеграції Z-дисків, а потім відбувався розпад актинових філаментів в двох суміжних саркомерах (рис. 3.3).

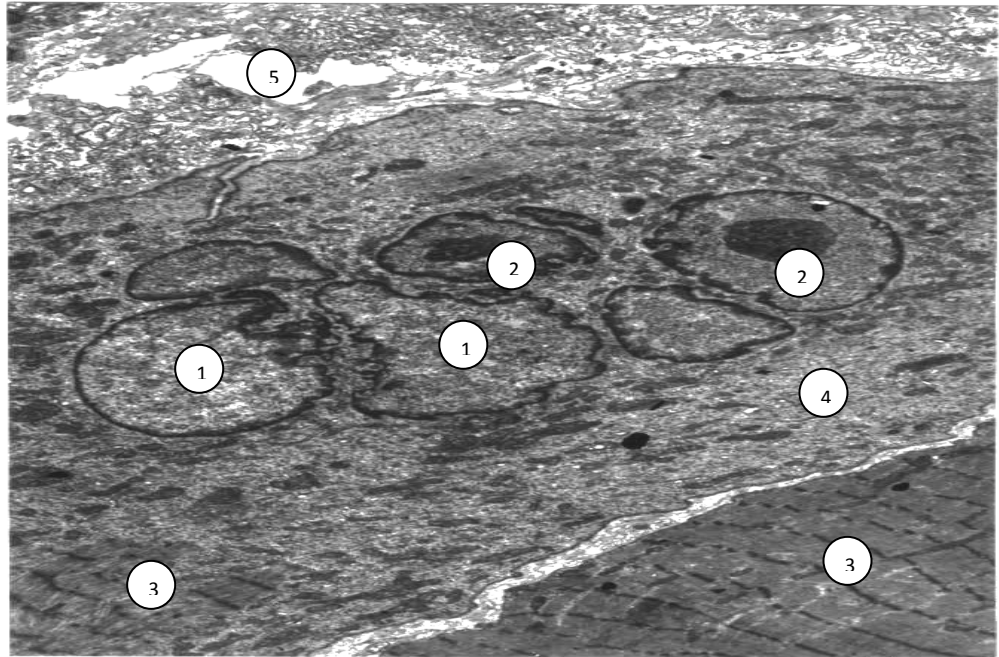


Рис. 3.2. Каріорексис міоядра в FOG MB із м'язів стопи через 3 роки після початку ЦД: 1 – міоядро, 2 – ядерце 3 – міофібрили, 4 – зона деструкції міофібрил, 5 – ендомізій. Зб.: x 2000. (Пацієнт М., 67 років, іст. хв. № 1866. Д-з: СДС II ст.).

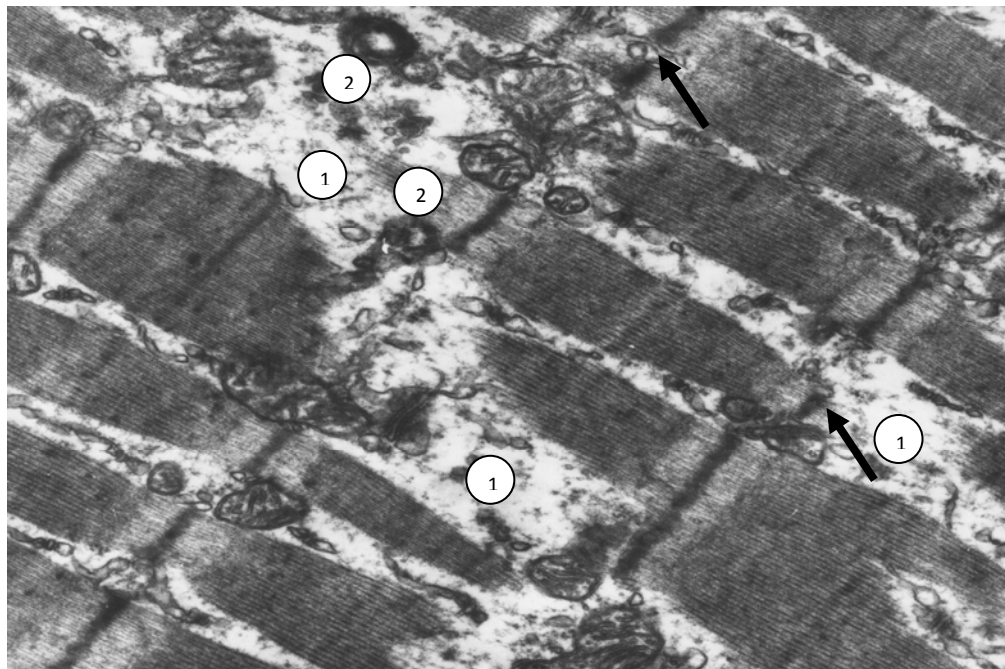


Рис. 3.3. Початкова стадія деструкції саркомера: 1 – ділянки лізису міофібрил, 2 – мієліноподібні тільця. Стрілками показано ділянку дезінтеграції Z-лінії. Зб.: x 50000. (Пацієнт К., 61 рік, іст. хв. № 3024. Д-з: СДС II ст.).

Одночасно розширювалися каналці саркоплазматичного ретикулуму і термінальні цистерни. При цьому деструктивний процес розповсюджувався на міозинові філаменти і завершувався повним лізисом саркомерів.

У м'язових волокнах, які мали дистрофічні саркомери, порушувався процес новоутворення мітохондрій. Останні суттєво збільшувались в довжину, з утворенням перетяжки, однак процес поділу був незавершеним, що призводило до появи різних атипових форм мітохондрій. Поряд з цим, в мітохондріях руйнувалася значна кількість крист та просвітлювався їхній матрикс. Особливо вираженими були зміни у мітохондріях, які локалізувалися в зоні дистрофічних саркомерів.

В SO- м'язових волокнах під сарколемою утворювались велетенські мітохондріальні «мішки», які прилягали до гемокапілярів (рис. 3.4).

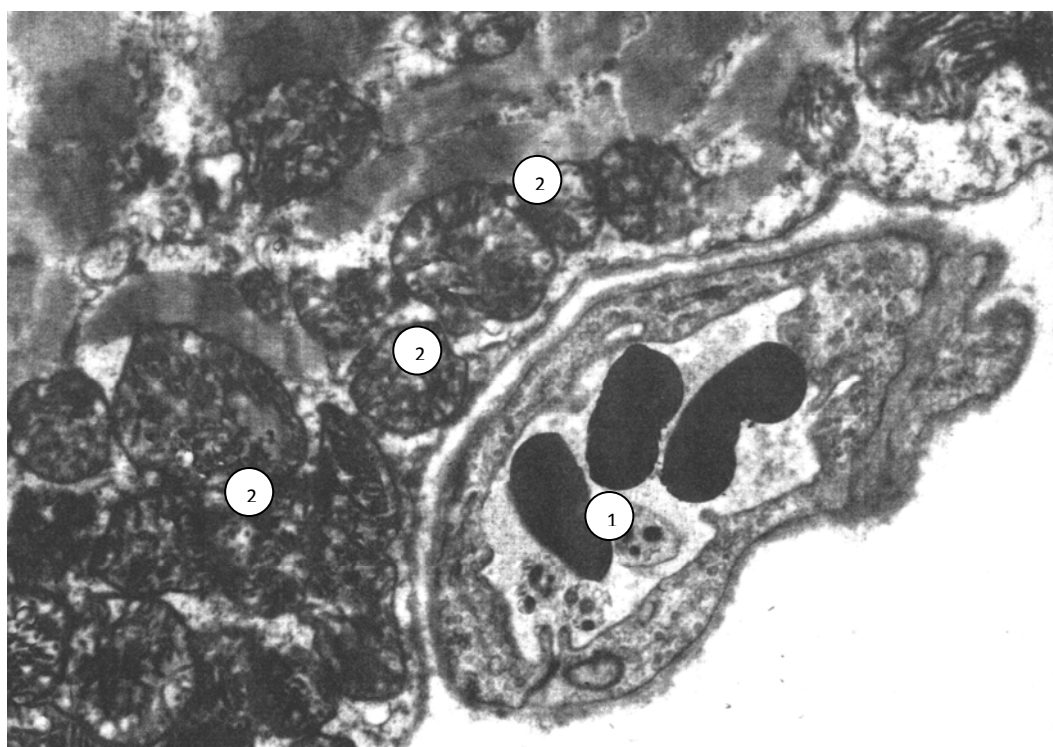


Рис. 3.4. Тромбоцитарно-еритроцитні комплекси у просвіті гемокапіляра (1) та утворення скупчень структурно змінених мітохондрій (2) під сарколемою капілярного ложа SO м'язового волокна. Зб.: x 5000. (Пацієнт К., 56 років, іст. хв. № 3473. Д-з: СДС II ст.).

У таких пацієнтів сарколема FG м'язових волокон утворювала бухтоподібні заглибини, а саркоплазма була збіднена на гранули глікогену (рис. 3.5). Навколоядерний простір звужувався, в ньому знаходилися поодинокі цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки.



Рис. 3.5. Утворення бухтоподібного заглиблення саркоплазми, яке містить значну кількість мітохондрій поблизу ядра м'язового волокна: 1 – міоядро, 2 – мітохондрії, 3 – лізосоми, 4 – міофібрили, 5 – відростки фібробластів. Зб.: x 8000. (Пацієнт К., 60 років, іст. хв. № 364. Д-з: СДС II ст.).

Кількісний аналіз м'язових волокон у пацієнтів з II ст. СДС за Meggit-Wagner показав, що у м'язах стопи середній діаметр FOG м'язових волокон зменшувався на 19,2 %, FG м'язових волокон – на 14,0 % і в SO м'язових волокон – на 11,1 % (див. табл. 3.1). Що стосується загальної кількості м'язових волокон, то в м'язах стопи вона зменшувалась на 14,9 % ($p < 0,05$). При цьому найбільший дефіцит спостерігався з боку FG м'язових волокон (46,0 %), тоді як SO м'язові волокна зменшувались тільки на 2,6 %.

На ультраструктурному рівні деструктивні зміни характеризувалися фрагментацією міофібрил (рис. 3.6). В цілому ряді FOG- і FG- м'язових волокон найбільш вразливими структурами були мітохондрії, в яких майже повністю руйнувалися кристи, просвітлювався матрикс, що свідчило про розбалансування системи енергозабезпечення м'язових волокон.

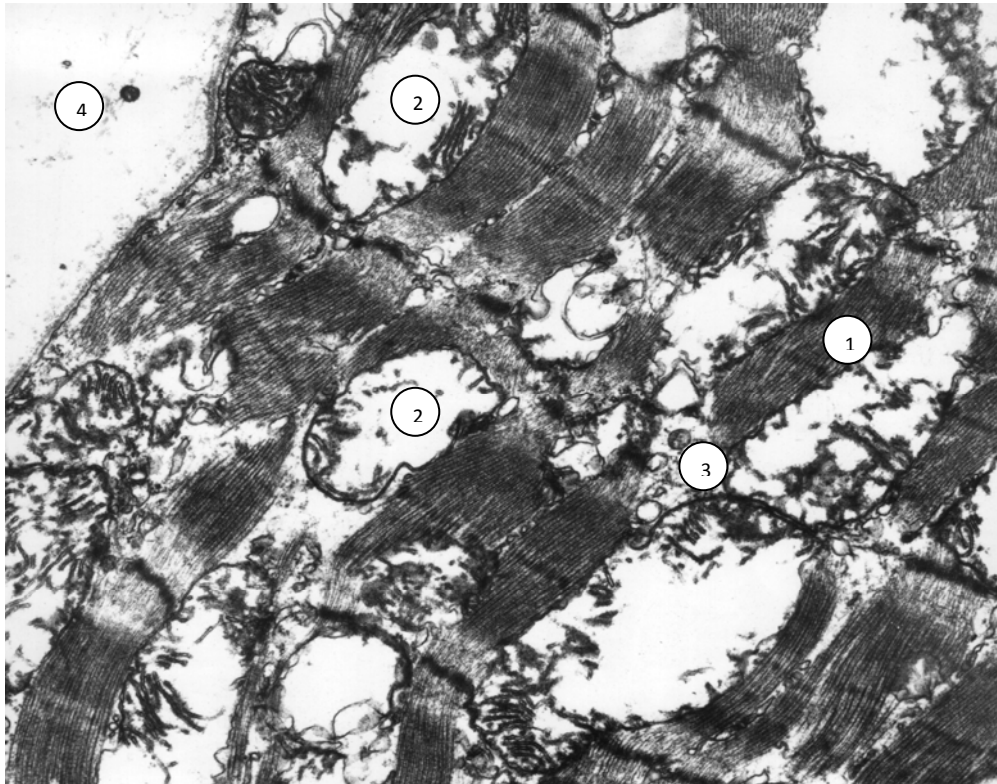


Рис. 3.6. тривалість захворювання 6 років. Фрагментація міофібрил і деструкція мітохондрій в FG-м'язовому волокні: 1 – фрагмент міофібрили; 2 – мітохондрії, 3 – цистерни саркоплазматичного ретикулуму, 4 – ендомізій. Зб.: x 15000. (Пацієнт Ф., 64 років, іст. хв. № 1704. Д-з: СДС II ст.).

Ядра в пошкоджених ділянках мали фестончатий край в результаті інвагінацій каріолеми. Зустрічалися також міоядра з перерозподіленим гетерохроматином. В цілому ряді ядер він розміщувався у вигляді невеликих конгломератів по всій нуклеоплазмі (рис. 3.7). Суттєвих змін зазнавали ядерця. Ці відхилення виражались у зникненні петлистої будови нуклеолам, сегрегації фібрилярного і глобулярного компонентів. В деяких ядрах було

видно коллабовані ядерця з хвилястими межами, компактно упакованими структурами і віддавленим до периферії фібрилярним компонентом. В частині міоядер спостерігалась фрагментація ядерця.

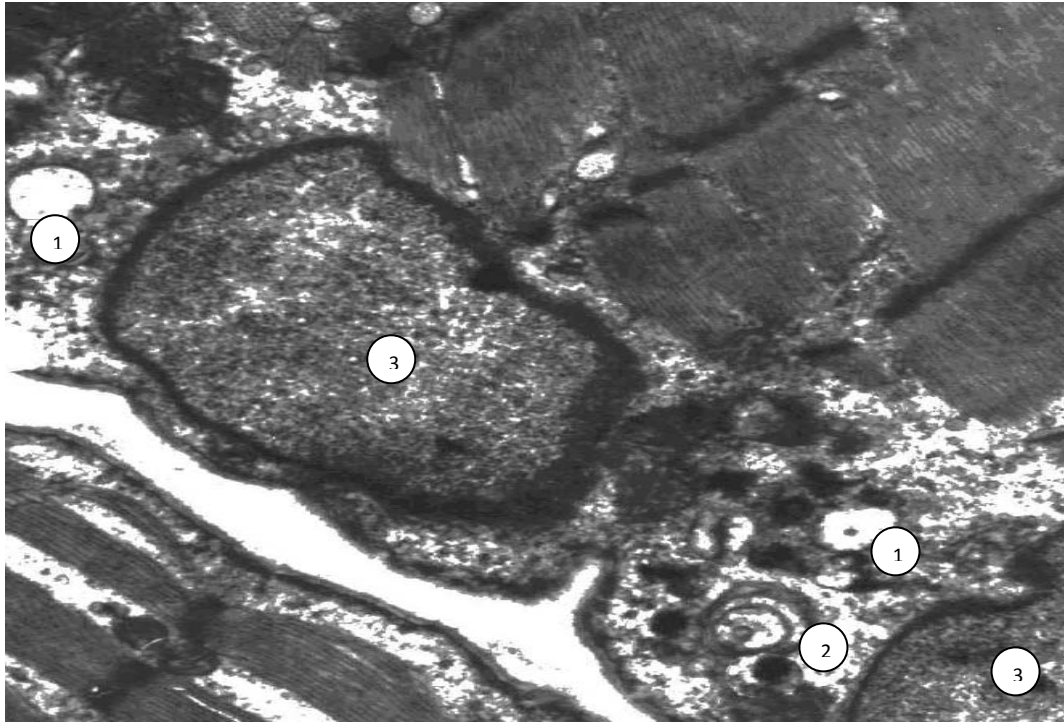


Рис. 3.7. Перерозподіл гетерохроматину в міоядрі, ліпідні включення і фіброзні кільця в SO-м'язовому волокні: 1 – ліпідні вакуолі; 2 – мієліноподібні тільця; 3 – міоядро. Зб.: x 20 000. (Пацієнт П., 52 роки, іст. хв. № 3395. Д-з: СДС II ст.).

В пошкоджених м'язових волокнах зустрічалися невеликі мієліноподібні тільця, які представляли собою три – п'ять шарів електронно-щільних концентричних тяжів. Некротизовані ділянки м'язових волокон активно фагоцитувались макрофагами, цитоплазма яких була густо заповнена первинними і вторинними лізосомами (рис. 3.8). Стереологічний аналіз показав, що відносний об'єм міофібрил продовжував зменшуватися, в залежності від тяжкості ранового процесу стопи Поверхнева щільність міофібрил зменшувалась на 18,1 %. Непропорційні зміни поверхнево-об'ємних характеристик міофібрил призводили до зменшення їхнього поверхнево-об'ємного відношення на 28,6%. Відносний об'єм і поверхнева

щільність мітохондрій знижувалась відповідно на 17,4 % і 28,9 %. Поверхнево-об'ємне відношення мітохондрій при цьому зменшувалось на 14,0 %, що свідчило про набухання цих органел. Непропорційні зміни об'ємної щільності мітохондрій, відносного об'єму міофібрил обумовлювали зниження об'ємного відношення мітохондрій до міофібрил на 28,4% (табл. 3.2).

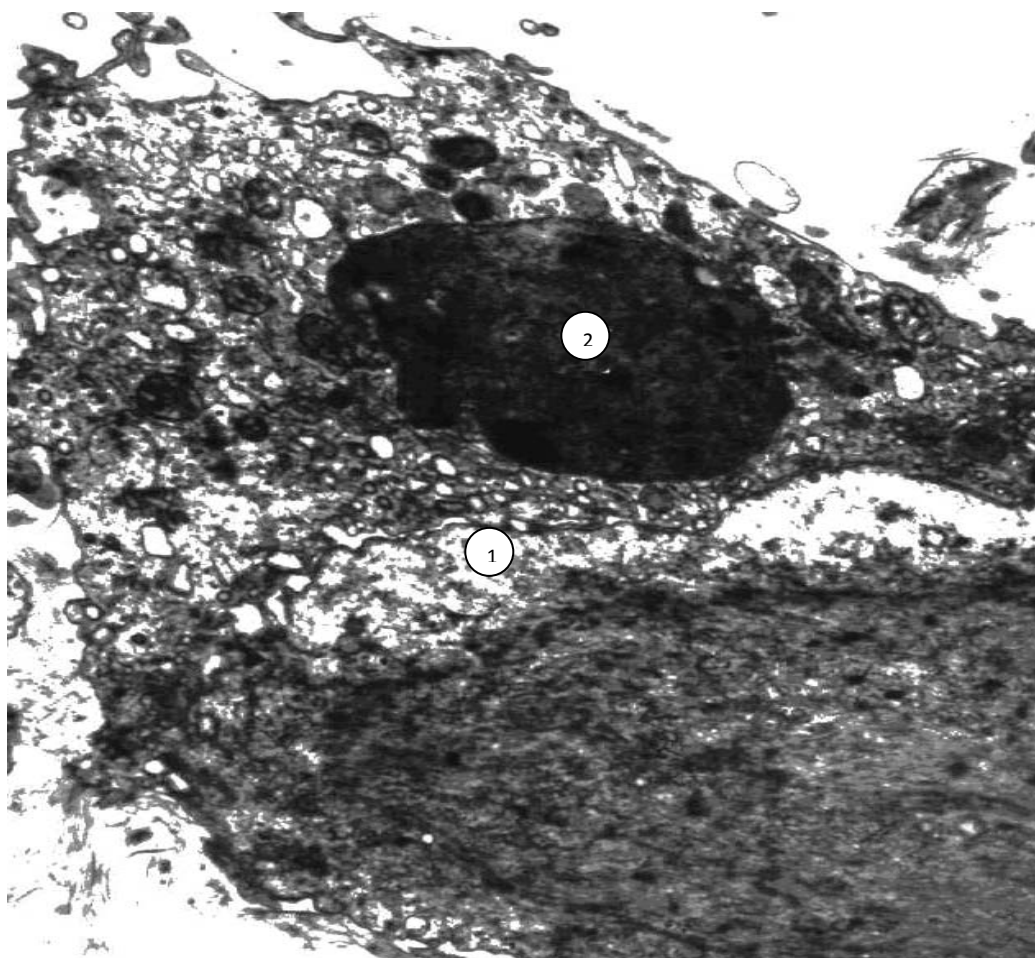


Рис. 3.8. Фагоцитоз некротизованої частини м'язових волокон в м'язах стопи: 1 – некротизована ділянка м'язових волокон; 2 – ядро макрофага. Зб.: x 5000. (Пацієнт Л., 68 років, іст. хв. № 5137. Д-з: СДС II ст.).

У п'яти хворих на II ст. СДС за Meggit-Wagner у яких тривалість діабету була більше 6-ти років знайдено значне погіршення об'ємної щільності і відносної площі саркоплазматичного ретикулу. Виявлялась

тенденція до зменшення об'ємної і поверхневої щільності Т-системи. Відмічали дещо збалансовані зміни відносного об'єму саркоплазматичного ретикулума і об'ємної щільності міофібрил, внаслідок чого об'ємне відношення саркоплазматичного ретикулуму до міофібрил практично не залежало від терміну захворювання на цукровий діабет. Об'ємне відношення Т-системи до міофібрил також не змінювалось. Стабільністю характеризувалось відношення поверхневої щільності саркоплазматичного ретикулуму до відносного об'єму міофібрил і відношення поверхневої щільності Т-системи до об'ємної щільності міофібрил. Однак відношення сумарного об'єму мітохондрій, саркоплазматичного ретикулуму і Т-системи до об'ємної щільності міофібрил зменшувалося на 25,2 %, причому відносний об'єм цитоплазматичного матриксу зменшується на 21,3 %, а об'ємне відношення цитоплазматичного матриксу до міофібрил – на 32,1 % (див. табл. 3.2).

У хворих із III ст. СДС за Meggit-Wagner відбувалось посилення репресивного впливу гіперглікемії на м'язові волокна. Так, в м'язах стопи дефіцит діаметру м'язових волокон був більший, ніж на попередньому етапі захворювання і складав 38,6% у FOG MB, 24,5 % у FG м'язові волокна, та тільки 7,5 % в SO MB ($p < 0,05$). Абсолютна кількість м'язових волокон зменшувалась на 11,2%. При гістохімічному дослідженні FOG м'язові волокна виявляється на 5,5% менше, FG м'язові волокна – на 37,8% ($p < 0,05$). Зменшення кількості SO м'язових волокон становила тільки 0,75 % ($p > 0,05$).

Ультраструктурна організація м'язових волокон свідчила про інтенсифікацію деструктивно-дегенеративних процесів навіть у тканинах стопи, які клінічно ідентифікували як неуражені. В першу чергу це виражалось у значному лізисі міофібрил та руйнуванні саркоплазматичного ретикулуму. В зв'язку з цим, в значній кількості м'язових волокон міжфібрилярні проміжки сильно розширені та заповненні мітохондріями і

автофагосомами. В багатьох ділянках м'язових волокон міофібрили розволокнувалися на 2-3 фрагменти, в саркоплазмі зменшується кількість гранул глікогену, рибосом, елементів ендоплазматичної сітки, ліпідні включення були сильно осміофільні, термінальні цистерни розширеними, з'являлися великі поля з гомогенізованими мітохондріями та войлокопороківним міофібрилярним компонентом, який утворювався внаслідок деструкції міофібрил (рис. 3.9).

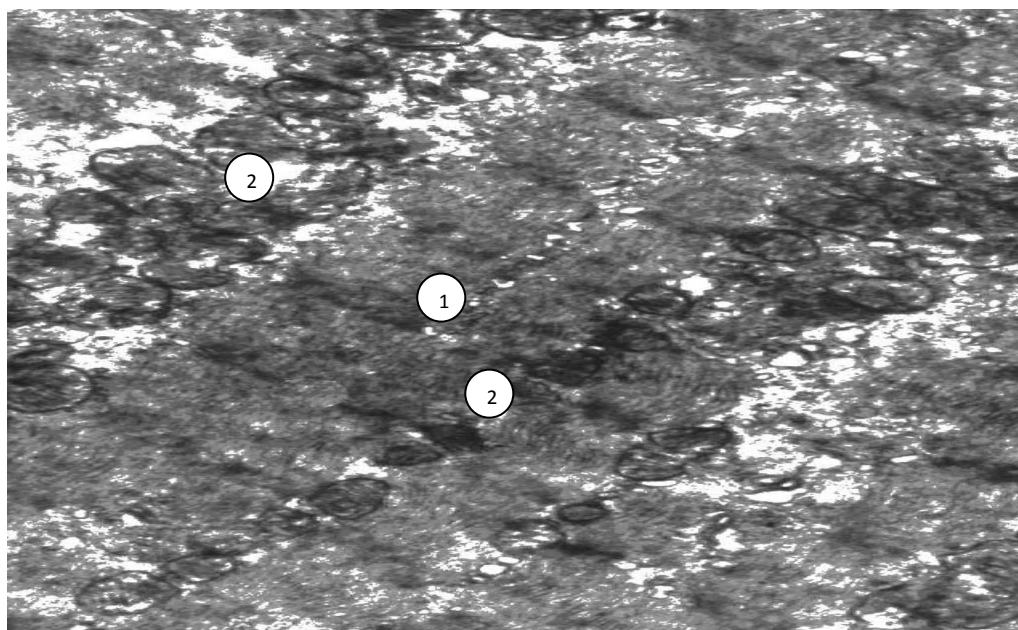


Рис. 3.9. Войлокоподібні міофібрили і гомогенізовані мітохондрії в FG-м'язовому волокні: 1 – міофібрили; 2 – мітохондрії. Зб.: x 10000. (Пацієнт Р., 31 рік, іст. хв. № 4870. Д-з: СДС III ст.).

Водночас виявлялися м'язові волокна, які зазнали колікваційного некрозу. Виникали множинні розриви сарколеми та, інколи, частковий вихід мітохондрій в інтерстиціальний простір. Просвітлена набрякла саркоплазма була позбавлена глікогену, рибосом (рис. 3.10). Поодинокі мітохондрії знаходилися на різних стадіях дегенерації, з фрагментами міофібрил, які розпадалися. Розпад м'язових волокон завершуєвався, в основному, за участю макрофагів, однак при колікваційному некрозі волокна, макрофагальна реакція стромы м'язів була відсутня.

Відносний об'єм міофібрил був збільшений на 22,2 %, саркоплазматичного ретикулуму – на 46,8 %, Т-системи на 26,7 %.

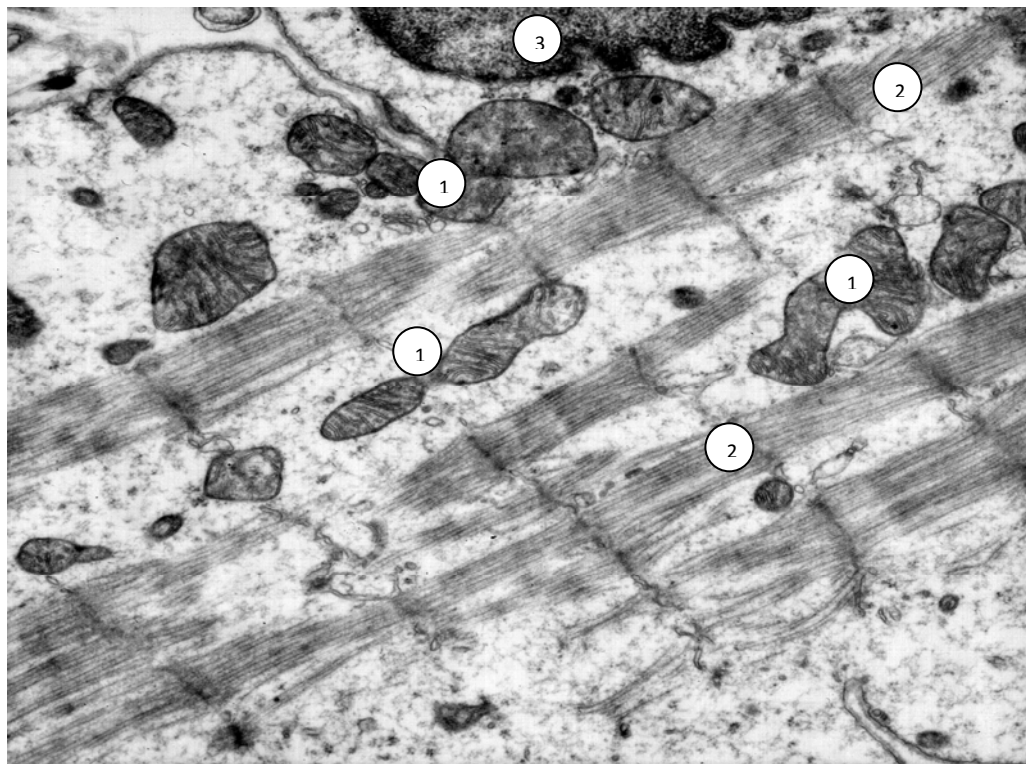


Рис. 3.10. Розширення міжфібрилярного простору внаслідок лізису міофібрил в FOG-м'язовому волокні м'язів стопи 1 – мітохондрії; 2 – міофібрили, 3 – міоядро. Зб.: x 10000. (Пацієнт 3., 62 роки, іст. хв. № 5976. Д-з: СДС III ст.).

Відносний об'єм мітохондрій та інших структур саркоплазми, зменшувався відповідно на 23,3 % і 35,3 %. Відносна площа поверхні зменшувалась на 40,2 %, а для мітохондрій – зростала на 30,1 %. Достовірних змін зі сторони саркоплазматичного ретикулуму і Т-системи не було відмічено. Поверхнево-об'ємні відношення міофібрил, мітохондрій і саркоплазматичного ретикулуму зменшувались відповідно на 33,4 %, 18,7 % і 27,6 %. Виявляли зменшення на 33,6 % відношення об'єму мітохондрій до об'ємної щільності міофібрил (див. табл. 3.2).

При морфометричному дослідженні скелетних м'язів після у пацієнтів з IV ст. СДС за Meggit-Wagner загальна кількість м'язових волокон

зменшувалась до критичних показників. При цьому, в м'язах стопи найбільшою мірою (66,9 %) зменшувалась кількість FG м'язових волокон. Відмічається також інтенсивна атрофія м'язових волокон інших фенотипів. В м'язах стопи діаметр FG- і SO м'язових волокон зменшувався відповідно на 20,1 % та 6,5 % (див. табл. 3.1).

У цієї категорії хворих практично у всіх м'язових волокнах відбувалося розрихлення протофібрил, пов'язане з масовим розпадом Z-ліній. Однак головною патологічною ознакою був лізис великих ділянок міофібрилярного апарату в FOG і FG- м'язових волокон, внаслідок чого відбувається «оголення» саркоплазматичного матриксу (рис. 3.11).

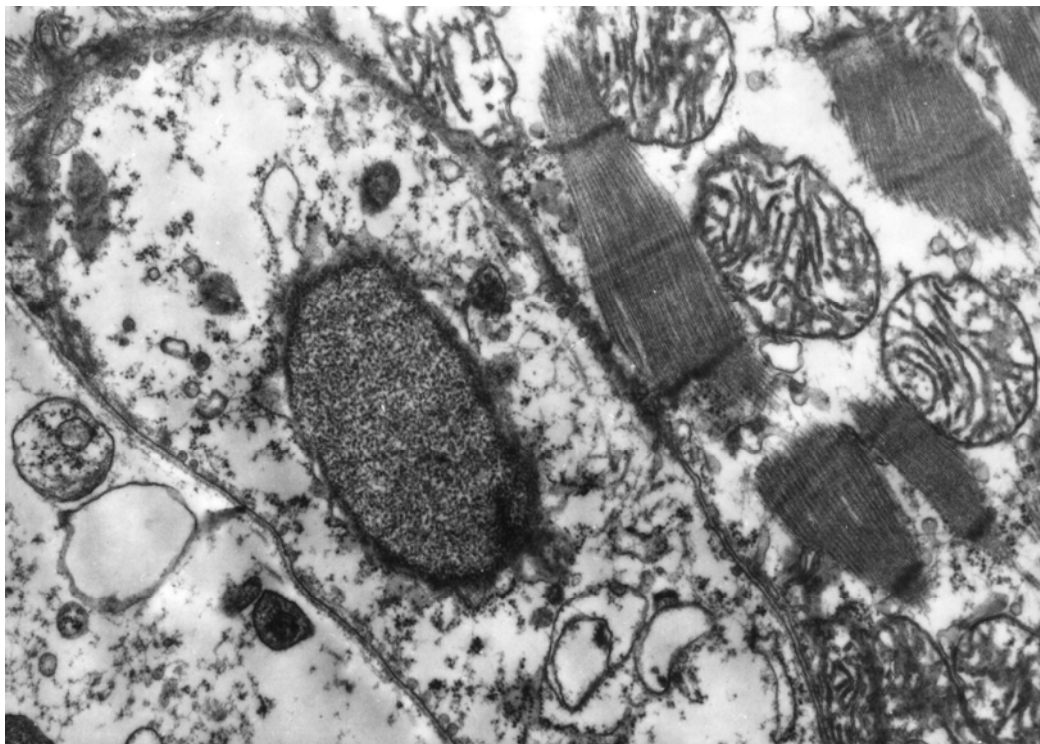


Рис 3.11. «Оголення» саркоплазматичного матриксу внаслідок лізису міофібрилярного апарату в FOG-волокні. Зб.: x 5000. (Пацієнт Д., 63 років, іст. хв. № 5197. Д-з: СДС IV ст.).

Одночасно зазнавали лізису елементи Т-системи. В саркоплазмі SO м'язових волокон формувалися гігантські аутофагосоми, які містили осміофільні структури зернистої і ниткоподібної форми. Більшість

мітохондрій знаходилися в стані вираженого автолізу та набряку. Масові пошкодження саркоплазми призводили до каріорексису міоядер, фрагментації та некрозу значної частини м'язових волокон (рис. 3.12).

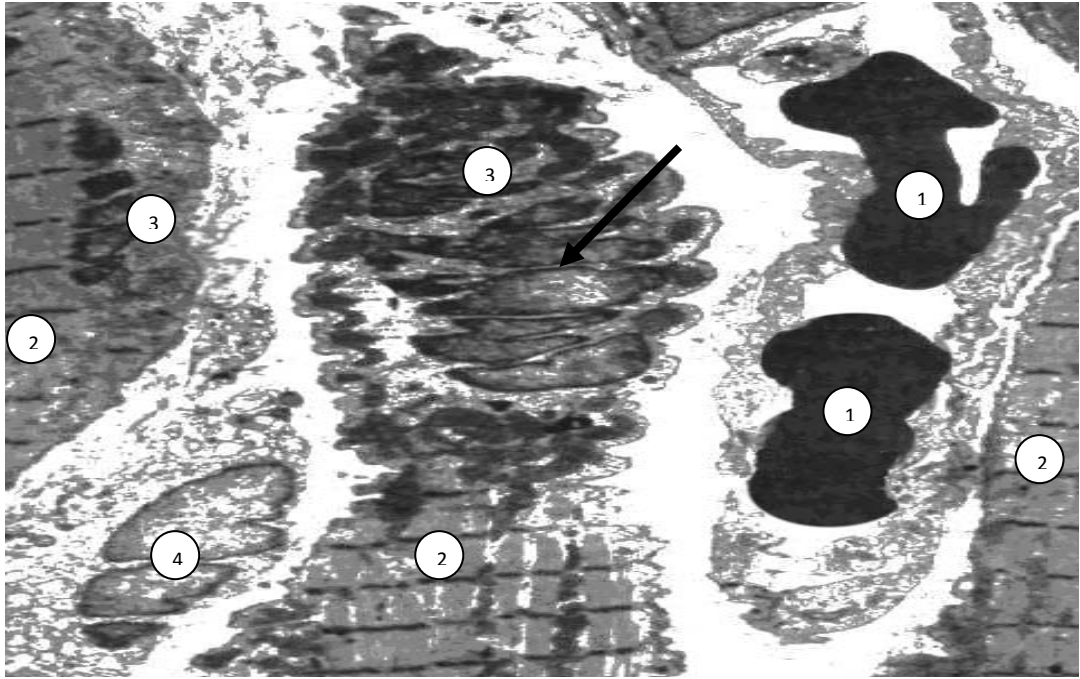


Рис 3.12. Каріорексис міоядра (показано стрілкою) в м'язових волокнах м'язів стопи 1 – еритроцит; 2 – м'язове волокно; 3 – міоядро; 4 – ядро фібробласта. Зб.: x 2000. (Пацієнт Я., 54 роки, іст. хв. № 5201. Д-з: СДС IV ст.).

В некротизованих ділянках зростала кількість макрофагів і фіброblastів. Вони, знаходячись у фазі синтетичної активності, продукували колаген, волокна якого заміщували м'язову тканину. Стереологічний аналіз показав, що відносний об'єм міофібрил, мітохондрій, саркоплазматичного ретикулуму і Т-системи зменшувався відповідно на 13,1 %, 13,4 %, 24,6 % і 28,4 %. Відносні площі міофібрил зменшувалися на 67,0 %, мітохондрій – на 30,6 % і саркоплазматичного ретикулуму – на 20,8 %. Виявляли вірогідне зменшення поверхнево-об'ємного відношення для міофібрил (67,1%) і мітохондрій (20,2%). При цьому спостерігалось суттєве зменшення об'ємного відношення мітохондрій (22,7%), саркоплазматичного

ретикулуму (35,2%) і Т-системи (36,6%) до міофібрилярного апарату (див. табл. 3.2).

3.2 Характеристика нервово-м'язових закінчень у хворих на синдром діабетичної стопи

Аналізуючи дані світлооптичного мікроскопічного дослідження нервово-м'язових закінчень м'язів стопи після у хворих за II ст. за Meggit-Wagner нами було встановлено, що вони залежали не тільки від тяжкості ранового процесу, а й від тривалості діабетичного анамнезу. У 4 пацієнтів у яких тривалість ЦД не перевищувала 3 років контури претермінальних ділянок мієлінових нервових волокон мали зазубрені обриси, піддавались нерівномірному забарвленню, що створювало досить строкату гістологічну картину. При цьому в середньому на $8,91 \pm 0,93\%$ ($p < 0,05$) зменшувалась площа розгалуження термінальних ділянок мієлінових нервових волокон, які приймали участь в утворенні пресинаптичного полюсу нервово-м'язових закінчень (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Зміна площі розгалуження термінальних гілок рухового аксону у м'язах стопи хворих на СДС ($M \pm m$)

Тяжкість за Meggit-Wagner	Площа розгалужень, кв, мкм
II ст. (тривалість ЦД <3 років)	$205,4 \pm 21,12$
II ст. (тривалість ЦД >3 років)	$298,2 \pm 27,31^*$
III ст.	$194,3 \pm 22,42^{**}$
IV ст.	$155,6 \pm 18,46^*$

Примітки: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ – вірогідність показників порівняно з попереднім етапом спостереження.

При електронно-мікроскопічному дослідженні виявлялися порушення тонкої структури мієлінової оболонки, пов'язані з розшаруванням окремих ламел мієліну, в основному, по його проміжних лініях. Це

супроводжувалось варикозними розширеннями і звуженням аксону, зменшенням кількості мікротрубочок, порушенням структури крист в мітохондріях, розширенням периаksonального простору (рис. 3.13, 3.14).

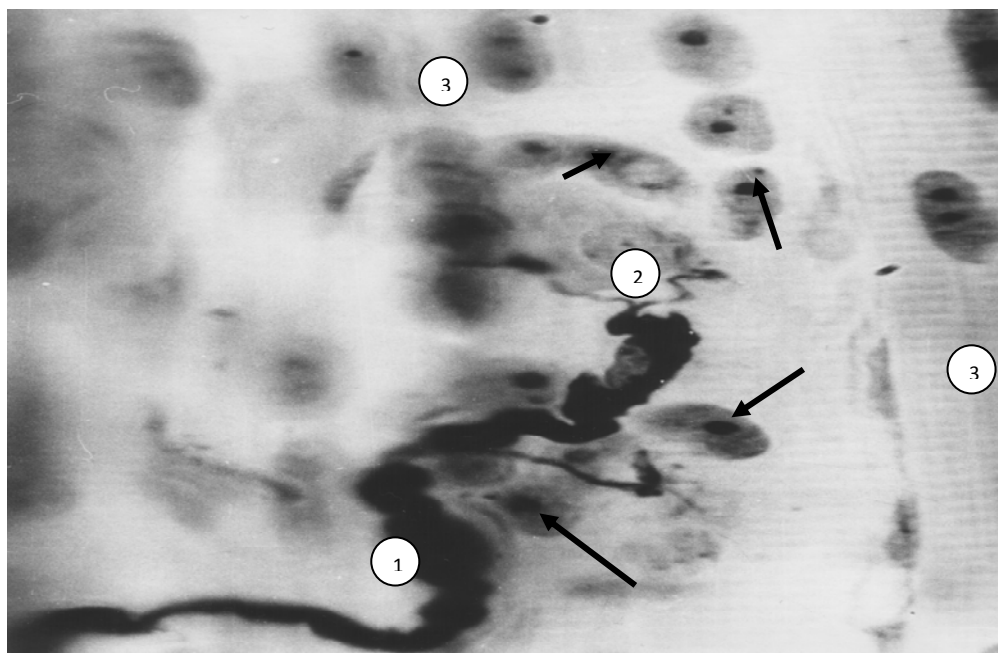


Рис. 3.13. Варикозне розширення претерміналей (1), зменшення довжини та площі розгалуження терміналей рухового аксону (2) м'язового волокна (3). Стрілкою відзначені ядра кінцевих нейролемоцитів. Імпрегнація за Більшовським-Грос. Об. 40, ок. 15. (Пацієнт М., 67 років, іст. хв. № 1866. Д-з: СДС II ст.).

При цьому цитоплазма нейролемоцитів мала понижену електронно-оптичну щільність, у внутрішньоклітинному просторі збільшувалась кількість вакуолізованих субклітинних компонентів, а в каріоплазмі спостерігалась маргінація хроматину.

В ультраструктурній організації аксом'язових синапсів відбувалася певна перебудова, яка пов'язана, із зменшенням площі поперечного перетину термінальних розгалужень аксону (табл. 3.4). Як видно з даних таблиці 3.4, вище зазначені зміни найбільш характерні для аксом'язових синапсів FOG та FG м'язових волокон. При цьому периметр окремих

терміналей в SO м'язових волокон зменшувався на 36,0 %, тоді як в FOG і FG м'язових волокнах цей показник становив відповідно 35,0% і 44,0 % ($p < 0,01$). У цих пацієнтів скорочувалась довжина синаптичного контакту: у FOG і FG м'язових волокнах відповідно на 43,9 % і 50,1 %, в SO м'язових волокнах тільки на 39,2 %

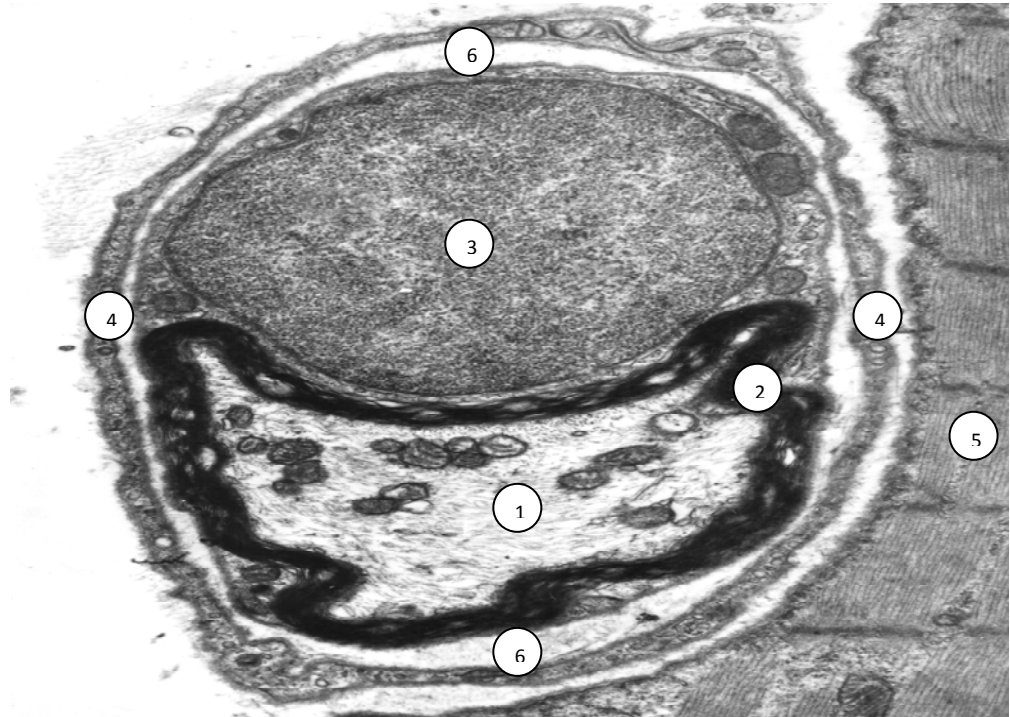


Рис. 3.14. набряк і розшарування мієлінової оболонки еферентних нервових волокон: 1 – аксон; 2 – мієлінова оболонка; 3 – ядро нейролемоцита; 4 – периневрій; 5 – сарколема; 6 – ендоневрій. Зб.: x 6000. (Пацієнт Л., 68 років, іст. хв. № 5137. Д-з: СДС II ст.).

Кількість складок постсинаптичної мембрани найбільше (42,0 %) зменшувалась у FG м'язових волокнах, а у FOG- і SO м'язових волокнах відповідно на 35,2 % і 26,8 % ($p < 0,05$).

Виражені зміни були виявлені у відстані між складками постсинаптичної мембрани, яка у FOG м'язових волокнах збільшувалась на 66,1 %, FG м'язових волокнах – на 100,0 % і в SO м'язових волокнах – на 50,0 % ($p < 0,05$). При цьому зменшення довжини окремої складки було виражено менш яскраво і становило відповідно 22,8 %, 21,6 % і 17,7 %.

Таблиця 3.4

Гістометрична характеристика аксом'язових синапсів м'язових волокон різного фенотипу у м'язах стопи у хворих на СДС II ст. за Meggit-Wagner (M±m)

Структурні елементи та їх параметри	Типи м'язових волокон		
	FOG	FG	SO
Площа поперечного перетину термінальних розгалужень аксону, мкм	4,3±0,21	4,0±0,29	4,1±0,42
Довжина синаптичного контакту, мкм	1,0±0,1	1,3±0,16	1,4±0,25
Кількість складок постсинаптичної мембрани	6,0±0,9	6,1±0,71	6,4±1,12
Відстань між складками, мкм	0,4±0,02	0,41±0,008	0,3±0,007
Довжина окремої складки, мкм	2,0±0,07	2,2±0,18	3,2±0,11
Ширина активної зони, мкм	0,1±0,03	0,1±0,001	0,2±0,001
Довжина активної зони, мкм	0,4±0,01	0,5±0,001	0,5±0,04
Кількість синаптичних пухирців на весь зріз через активну зону	103,4±6,8	102,0±11,85	132,0±15,8
Кількість синаптичних пухирців в ділянці активної зони	6,2±0,64	6,1±0,41	12,0±0,75

Ширина активних зон пресинаптичної мембрани FOG і FG м'язових волокон зменшувалась в однаковій мірі (в середньому на 50,0 %), в SO м'язових волокон – тільки на 12,4 % ($p < 0,05$). Довжина активної зони FOG- і FG- м'язових волокон ставала меншою відповідно на 33,4 % і 37,6 %, а в SO м'язових волокон – на 16,5 %.

Кількість синаптичних пухирців на весь зріз через активну зону зменшувалась приблизно однаково і становила у FOG м'язових волокон 34,3 %, FG м'язових волокон – 38,6 %, в SO м'язових волокон – 28,7 %. Проте

кількість синаптичних пухирців в ділянці активної зони зменшувалась більш значимо і становить у FOG- і FG м'язових волокнах відповідно 37,1 % і 41,6 %. В SO м'язових волокнах тільки 19,1 %.

Мітохондрії збільшувалися в розмірах, спостерігалось послаблення електронно-оптичної щільності їх матриксу, фрагментувалися кристи, зовнішній контур ставав нерівномірним, виявлялися окремі тільця підвищеної електронно-оптичної щільності. В постсинаптичній мембрані відбувалося зменшення кількості міжсинаптичних складок, збільшення відстані між ними, а також зниження їхньої висоти (рис. 3.15).

Цитоплазма кінцевих нейронеоцитів містила ядра з глибокими бухтоподібними утвореннями, в цитоплазмі зменшувалась кількість полірибосом, розширювались каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, з'являлась велика кількість вторинних лізосом (рис. 3.16).

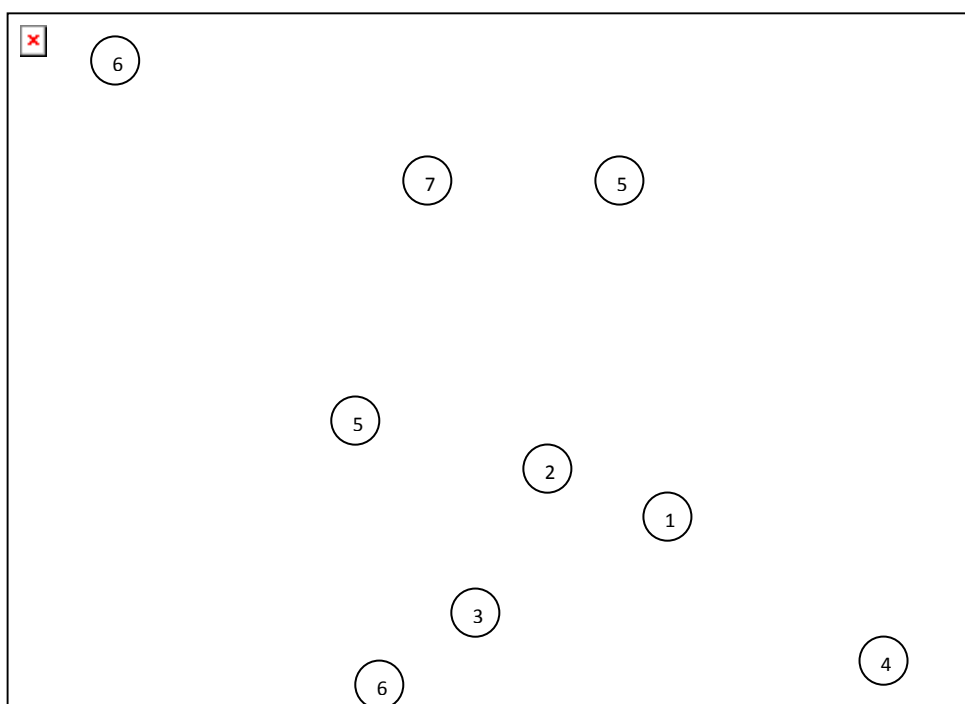


Рис. 3.15. Зменшення кількості синаптичних пухирців, просвітлення мітохондрій і розпад мембран постсинаптичних складок в аксом'язовому синапсі FG-м'язового волокна м'язів стопи: 1 – терміналь аксону; 2 – мітохондрія; 3 – синаптичні складки; 4 – міодро; 5 – нейронеоцит, 6 – саркоплазма, 7 – ендомізій. Зб.: х 20000. (Пацієнт М, 62 років, іст. хв. № 5691. Д-з: СДС II ст.).

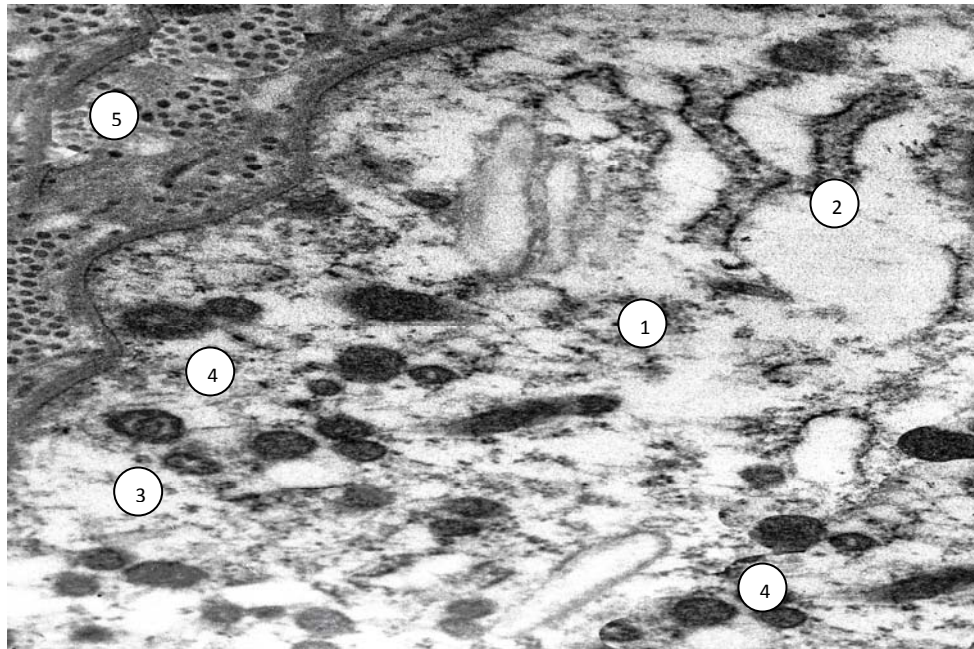


Рис. 3.16. Ультраструктурна організація кінцевого нейролемоциту в ділянці інервації FG-м'язового волокна м'язів стопи: 1 – цитоплазма нейролемоцита; 2 – каналці зернистої ендоплазматичної сітки; 3 – мітохондрії, 4 – лізосоми; 5 – колагенові волокна. Зб.: x 10 000 (Пацієнт М., 67 років, іст. хв. № 1866. Д-з: СДС II ст.).

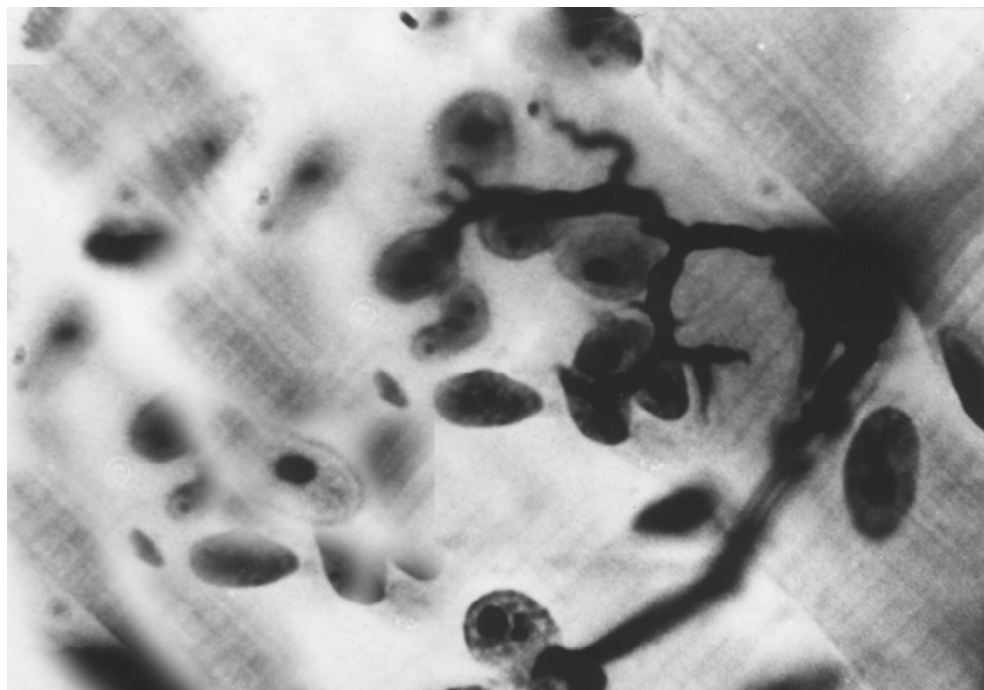


Рис. 3.17. Зменшення спраутингу термінальних гілок аксону Імпрегнація за Більшовським-Грос. Зб.: об. 40, ок. 20. (Пацієнт Н., 71 рік, іст. хв. № 1117. Д-з: СДС II ст.).

У хворих на II ст. СДС за Meggit-Wagner у яких тривалість ЦД була більше 3 років, на гістологічних препаратах в мієлінових волокнах різного діаметру та їх претермінальних відділах спостерігалась значна кількість потовщень і звужень різної величини, контури мієлінової оболонки набували нечітких обрисів, зменшувались явища спраутингу аксонів (див. табл. 3.4, див. рис. 3.17).

При електронно-мікроскопічному дослідженні виявлявся набряк та вакуолізація цитоплазми клітин фібробластичного ряду, які утворювали ендоневральну оболонку. В 34,3% мієлінових волокон спостерігали деструктивно-дистрофічні ознаки: ядра нейролемоцитів мали значну кількість складок каріолеми, містили маргінований хроматин, на фоні зниження осміофільності цитоплазми з'являлася значна кількість вакуолей, мітохондрії з матриксом слабкої електронної щільності, концентрувались в основному поблизу ядра. Периаксональний простір був розширений, містив локальні звуження наповнених безструктурними масами, в аксоплазмі збільшувалась кількість філаментів і зменшувалося число мікротрубочок. Мієлінова оболонка втрачала правильне чергування окремих ламел, вакуолізується і розшаровується вздовж аксона на значному протязі (рис. 3.18).

В аксом'язових синапсах FG-м'язових волокон виявлялися помірні дегенераційно-деструктивні явища. Аксоплазма містила зменшену кількість синаптичних пухирців, їх розміри були гетерогенними, з переважанням пухирців дрібного діаметру.

Кількість мітохондрій була зменшена, із матриксом слабкої електронної щільності, з деструкцією окремих крист, та порушенням цілісності їх зовнішньої мембрани (рис. 3.19).

Більшість складок постсинаптичної мембрани були дезінтегровані, синаптична щілина розширена, а в її просвіті локалізувалися окремі частини відростків цитоплазми нейролемоцитів.

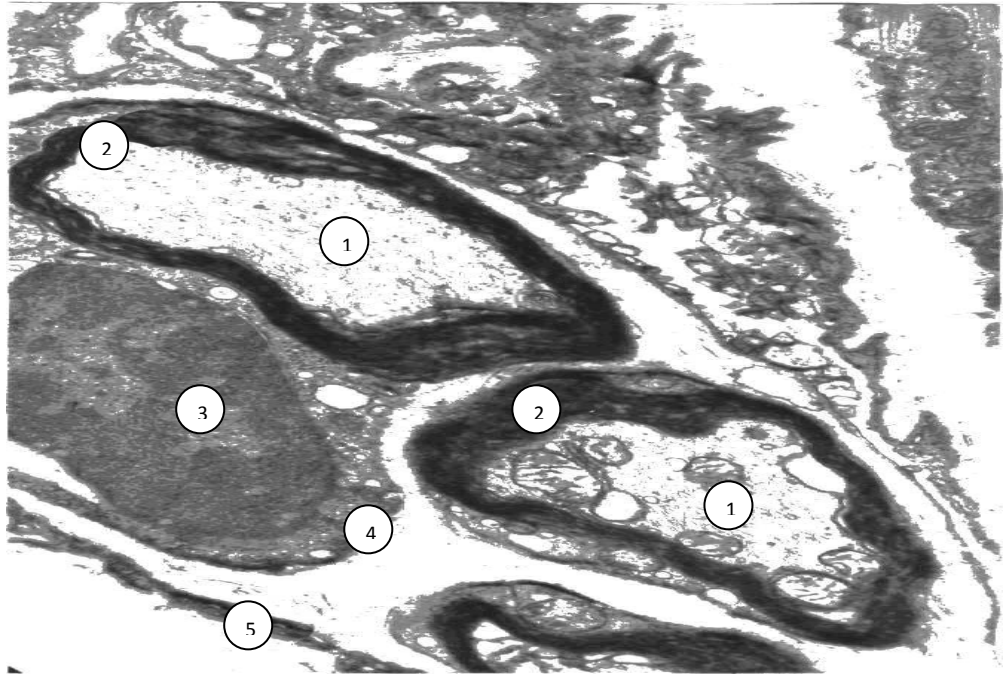


Рис. 3.18 Збільшення периаксонального простору, набряк мієлінової оболонки і вакуолізація цитоплазми нейролемоцитів еферентних нервових волокон м'язів стопи: 1 – аксони; 2 – мієлінова оболонка; 3 – ядро нейролемоциту; 4 – цитоплазма нейролемоцита; 5 – ендоневральна оболонка. Зб.: x 8000. 3.18. (Пацієнт, М., 67 років, іст. хв. № 1866. Д-з: СДС II ст.).

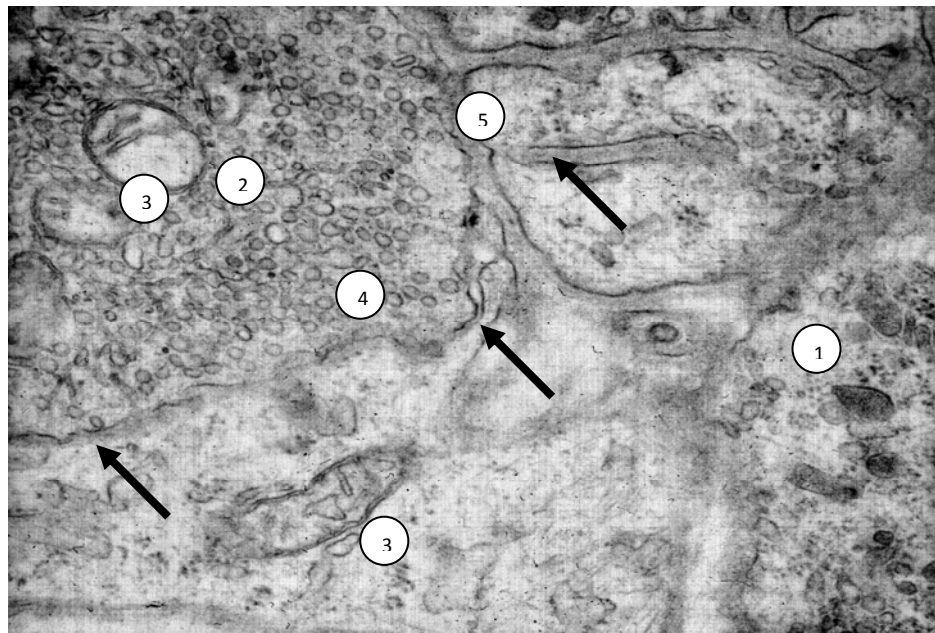


Рис. 3.19. Дезінтеграція складок постсинаптичної мембрани аксом'язового синапсу FG-м'язового волокна: 1 – цитоплазма кінцевого нейролемоцита; 2 – терміналь аксону; 3 – мітохондрія; 4 – синаптичні пухирці; 5 – синаптична щілина. Стрілками показана зона дезінтеграції постсинаптичних складок. Зб.: x 25000. (Пацієнт Л., 68 років, іст. хв. № 5137. Д-з: СДС II ст.).

Морфометричний аналіз вказував на зменшення периметру терміналей, величина якого залежить від типу м'язового волокна (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Гістометрична характеристика аксом'язових синапсів м'язових волокон різного фенотипу у м'язах стопи при II ст. СДС за Meggit-Wagner ($M \pm m$)

Структурні елементи та їх параметри	Типи м'язових волокон		
	FOG	FG	SO
Площа поперечного перетину термінальних розгалужень аксону, мкм	4,6±0,23*	4,2±0,3*	4,0±0,48*
Довжина синаптичного контакту, мкм	0,6±0,001*	0,8±0,01*	1,0±0,12*
Кількість складок постсинаптичної мембрани	5,1±0,62*	3,7±0,9*	5,2±1,01*
Відстань між складками, мкм	0,3±0,001	0,6±0,01	0,3±0,008
Довжина окремої складки, мкм	1,4±0,07	1,7±0,9	2,8±0,34
Ширина активної зони, мкм	0,1±0,001	0,1±0,002	0,2±0,003
Довжина активної зони, мкм	0,3±0,001	0,4±0,01	0,5±0,002
Кількість синаптичних пухирців на весь зріз через активну зону	85,5±10,72*	71,2±16,7*	160,4±18,27*
Кількість синаптичних пухирців в ділянці активної зони	5,2±0,12	4,3±0,23	10,6±0,97

Примітки: * $p < 0.05$ – вірогідність показників порівняно з 3-ох річним ЦД

В значній мірі зменшувалась площа поперечного перетину окремих термінальних розгалужень в SO м'язових волокнах, яка становила тільки 37,4 %. При цьому в FOG і FG м'язових волокнах периметр кожної терміналі зменшувався відповідно на 30,6% і 40,1 % ($p < 0,01$). У цей термін скорочувалась довжина синаптичного контакту: у FOG- і FG м'язових волокнах відповідно на 72,7 % і 73,2 %, в SO м'язових волокнах – на 61,6 % ($p < 0,01$). Кількість складок постсинаптичної мембрани найбільш виражено зменшувалась у FG м'язових волокнах і складало 61,3 %. У FOG- і SO м'язових волокнах цей показник становив відповідно 47,8 % і 35,1 %

($p < 0,05$). Виражені зміни спостерігалися у відстані між складками постсинаптичної мембрани, яка у FOG м'язових волокнах збільшувалась на 66,2 %, FG м'язових волокнах – у двічі, а в SO м'язових волокнах на 50,7 % ($p < 0,05$).

При цьому продовжувала зменшуватись довжина окремої складки, яка становила відповідно 35,8 %, 46,3 % і 28,4 %.

У цих пацієнтів спостерігалась найбільш виражене зменшення ширини активних зон пресинаптичної мембрани FOG-міонів, яке становило 75,7 %. При цьому зменшення цього показника у FG м'язових волокнах становило 65,8 %, тоді як в SO м'язових волокнах – тільки 8,9 % ($p < 0,05$). Довжина активної зони також найбільш виражено зменшувалася у FOG м'язових волокнах (62,6 %). У FG м'язових волокнах цей показник зменшувався на 45,5 %, а в SO м'язових волокнах – на 16,3 %.

Зменшення кількості синаптичних пухирців на весь зріз через активну зону був найбільше виражений у FG м'язових волокнах (на 66,1 %), дещо менше – у FOG м'язових волокнах (на 54,7 %), а в SO м'язових волокнах тільки 17,5 %. Проте кількість синаптичних пухирців в ділянці активної зони зменшувалася більш значимо і становила у FOG- і FG м'язових волокнах відповідно 50,2 % і 66,1 %. Однак в SO м'язових волокнах кількість синаптичних пухирців в ділянці активної зони зменшувалася тільки на 32,8 %.

В аксом'язових синапсах SO-м'язових волокон відносно добре зберігались синаптичні складки. В субсинаптичній зоні локалізувалась значна кількість мітохондрій. В зоні постсинаптичних складок зустрічалися синаптичні пухирці, які, очевидно, проникали через пошкоджені ділянки аксолеми. Периметр та довжина синаптичного контакту зменшувалися менше, ніж в аксом'язових синапсах FG-м'язових волокон (див. табл. 3.5). Це саме стосувалося активних зон і синаптичних пухирців. В термінальній аксоплазмі вони концентрувалися, в основному, вздовж пресинаптичної

мембрани. Центральна частина терміналей містила велику кількість агрегованих нейрофіламентів. В цитоплазмі нейролемоцитів з'являлися синаптичні пухирці, які інколи знаходилися в капсулах з двохмембранним контуром (рис. 3.20).

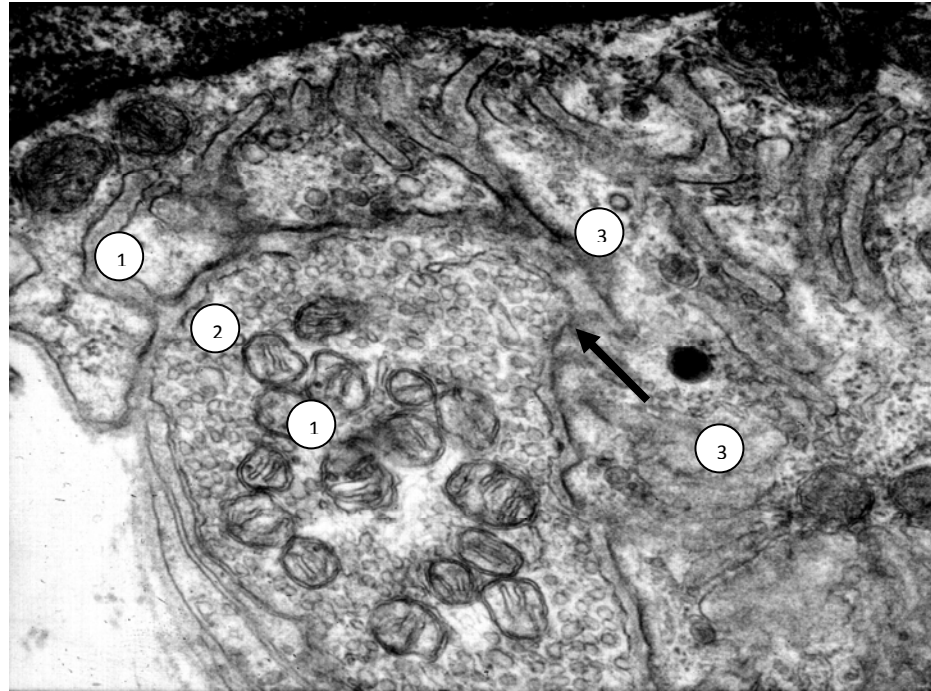


Рис. 3.20. Аксом'язовий синапс SO-м'язового волокна: 1 – мітохондрії; 2 – синаптичні пухирці в субсинаптичній зоні; 3 – синаптичні пухирці в цитоплазмі відростка нейролемоциту. Стрілкою показана синаптична щілина. Зб.: x 15000. (Пацієнт Л., 68 років, іст. хв. № 5137. Д-з: СДС II ст.).

Для аксом'язові синапси FOG-м'язових волокон характерною була поява постсинаптичних ділянок з малою кількістю або відсутністю синаптичних складок (рис. 3.21). В субсинаптичній зоні нерідко зустрічалися кристалоподібні включення.

Мітохондрії субсинаптичної зони і аксоплазми проявляли різні адаптаційні властивості. При цьому одні мали електроннощільний матрикс і добре контуровані кристи, а інші зазнавали просвітлення матриксу та дезінтеграції крист. В окремих нейролемоцитах відбувався каріопікноз.

Гістометричні дослідження показали, що в синапсах FOG-м'язових волокон найбільше зменшувалася довжина і ширина активних зон, а в ряді випадків відбувалася їх фрагментація. Репрезентативним показником було зменшення кількості синаптичних пухирців (див. табл. 3.5).

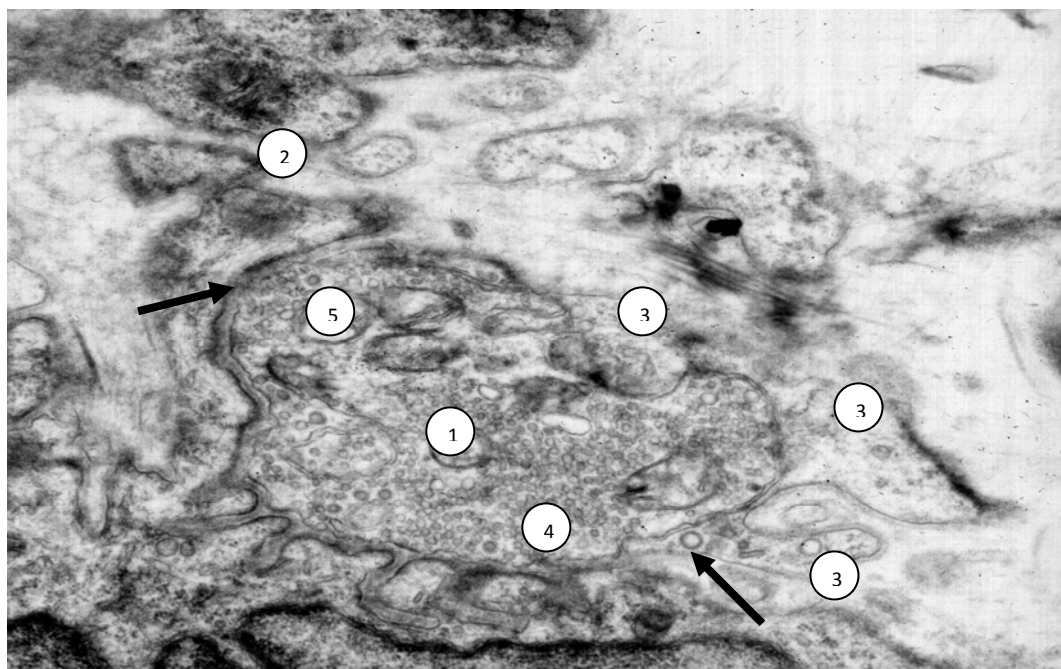


Рис. 3.21. Аксом'язовий синапс FOG-м'язового волокна: 1 – терміналь аксона; 2 – кристалопоороквине включення; 3 – відростки нейролемоцита; 4 – синаптичні пухирці; 5 – мітохондрії. Стрілками показані ділянки постсинаптичної мембрани без складок. Зб.: x 10000. (Пацієнт М., 67 років, іст. хв. № 1866. Д-з: СДС II ст.).

У пацієнтів з III ст. СДС за Meggit-Wagner $66,9 \pm 6,82\%$ мієлінових нервових волокон піддавалися деструкції.

Кінцеві розгалуження аксонів значно витончувалися, іноді втрачали цілісність, переривалися, або зовсім не виявлялися (рис. 3.22).

При цьому в ділянці нервово-м'язового контакту зростала кількість нейролемоцитів, їх цитоплазма слабо сприймала солі срібла, а їх ядра, навпаки, характеризувалися підвищеною спорідненістю до солей срібла при імпрегнації за Більшовським-Грос. Така структурна перебудова призводила

до зменшення середньої площі нервово-м'язового контакту в середньому на $32,1 \pm 4,25\%$ (див. табл. 3.4).

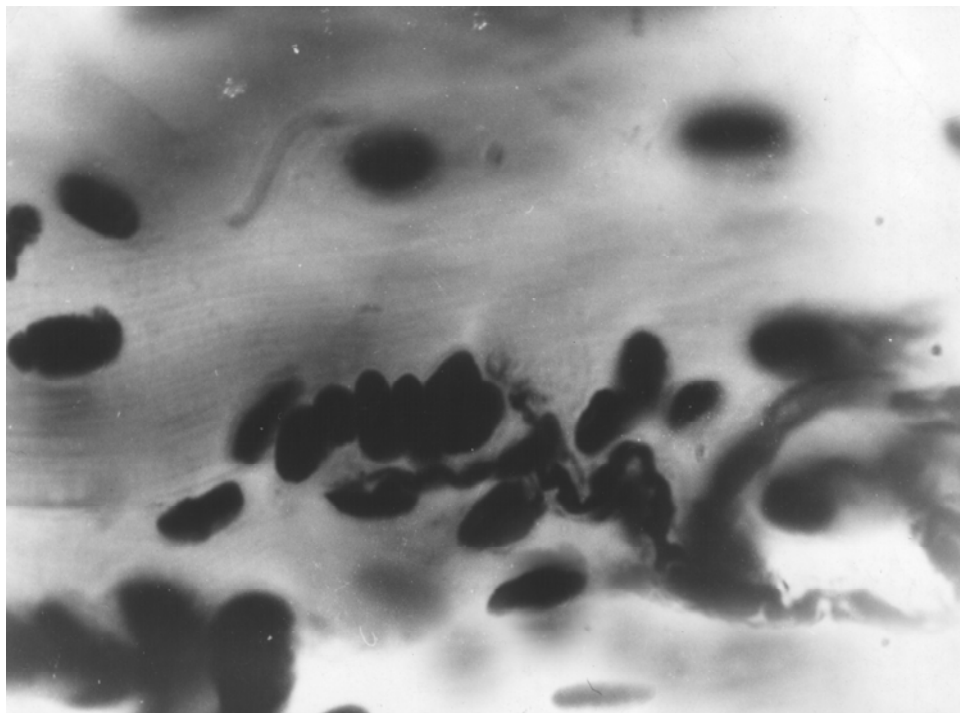


Рис. 3.22. Денервація м'язового волокна, збільшення кількості та зростання аргірофілії ядер кінцевих нейролемоцитів. Метод: імпрегнація за Більшовським-Грос. Зб.: ок. 15, об. 40. (Пацієнт З., 62 роки, іст. хв. № 5976. Д-з: СДС III ст.).

Еферентні нервові волокна зазнавали глибоких деструктивних змін. По-перше порушувалась бар'єрна функція ендоневральної оболонки в результаті пошкодження елементарних мембран в клітинах фібробластичного ряду. По-друге, суттєвих змін зазнавали аксоннейролемоцитні стосунки, що було обумовлено розпадом мієлінових пластин, гомогенізацією ядерної речовини в ядрах нейролемоцитів, зморщуванням аксонів та філаментозною деструкцією аксоплазми.

В аксом'язових синапсах FG-м'язових волокон в аксоплазмі термінальних відділів мієлінових нервових волокон накопичулось значна кількість синаптичних пухирців різного розміру (рис. 3.23). При цьому їх

кількість вірогідно ($p < 0,05$) зростала в середньому на $56,8 \pm 5,11$ % (див. табл. 3.5).

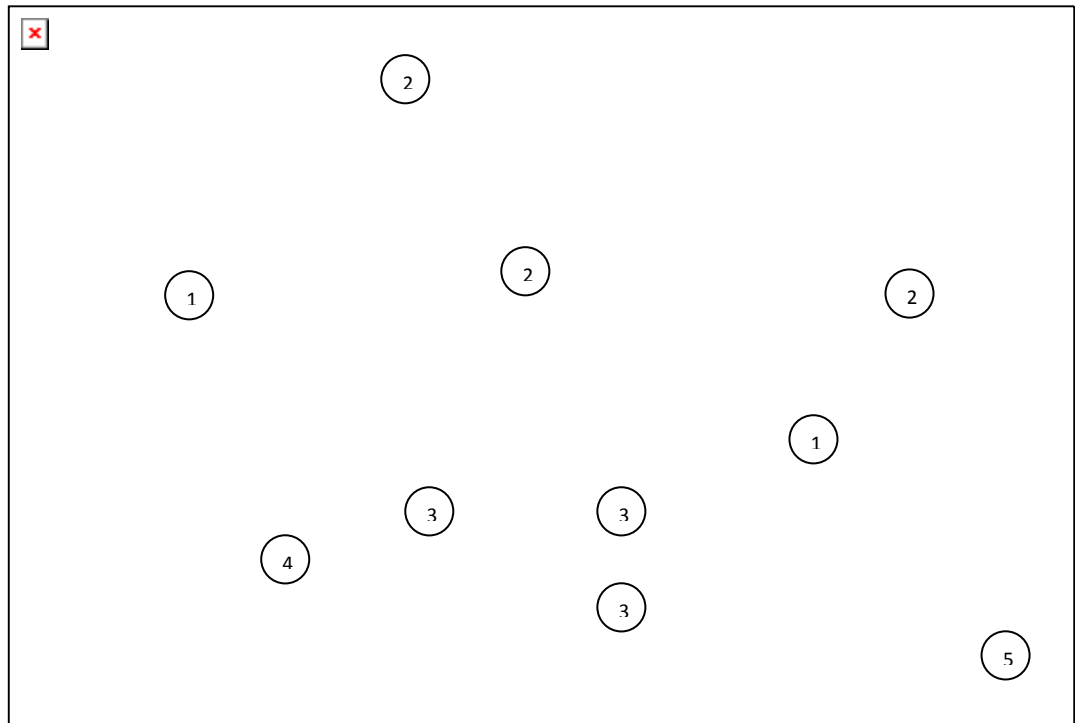


Рис. 3.23. Нагромадження синаптичних пухирців та зникнення синаптичних складок в аксом'язовому синапсі FG-м'язового волокна 1 – синаптичні пухирці; 2 – мітохондрії; 3 – фрагменти постсинаптичної мембрани, 4 – саркоплазма, 5 – міофібрили. Зб.: x 30000. (Пацієнт Г., 50 років, іст. хв. № 2581. Д-з: СДС III ст.).

Водночас відбувалося пошкодження постсинаптичної мембрани. В субсинаптичній зоні збільшувалось кількість субклітинних елементів, зокрема рибо- і полірибосом, розеткопороківних тілець, а також різного розміру піноцитозних пухирців.

При гістометричному аналізі та ультраструктурному дослідженні аксом'язових синапсів FOG м'язових волокон було встановлено, що в аксоплазмі термінальних нервових волоках спостерігалась незначна кількість піноцитозних пухирців, з різним діаметром (табл. 3.6). При цьому в ділянці активної зони кількість синаптичних пухирців зменшувалась, що в

значній мірі було обумовлено скороченням довжини активних зон та посиленням їх фрагментації.

Таблиця 3.6

Гістометрична характеристика аксом'язових синапсів м'язових волокон різного фенотипу м'язів стопи у хворих на III ст. СДС за Meggit-Wagner ($M \pm m$)

Структурні елементи та їх параметри	Типи м'язових волокон		
	FOG	FG	SO
Площа поперечного перетину термінальних розгалужень аксону, мкм	4,0±0,1	3,6±0,21	4,0±0,22
Довжина синаптичного контакту, мкм	0,4±0,01*	0,6±0,03*	0,8±0,03*
Кількість складок постсинаптичної мембрани	3,2±0,18**	1,5±0,2**	3,8±1,2**
Відстань між складками, мкм	0,8±0,003*	0,9±0,03*	1,8±0,02*
Довжина окремої складки, мкм	1,60±0,09	1,2±0,03	2,2±0,11
Ширина активної зони, мкм	0,1±0,001	0,1±0,003	0,1±0,001
Довжина активної зони, мкм	0,2±0,01*	0,2±0,01*	0,2±0,003
Кількість синаптичних пухирців на весь зріз через активну зону	282,4±42,40	319,5±53,42	295,2±43,7
Кількість синаптичних пухирців в ділянці активної зони	3,2±0,15*	2,8±0,33*	6,2±0,24*

Примітки: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ –вірогідність показників в порівнянні з попереднім етапом експерименту.

Дані викладені в таблиці 3.6 свідчили про те, що вищезазначені зміни в найбільшій мірі спостерігались в аксом'язових синапсах FG м'язових волокон. При цьому периметр термінальних розгалужень аксонів у FG МВ зменшувався на 47,1 %, тоді як в FOG і SO м'язових волокнах цей показник становив відповідно 38,3 % і 30,9 % ($p < 0,01$). У цей термін зменшувалась довжина синаптичного контакту: у FOG- і FG м'язових волокнах відповідно на 80,1 % і 78,7 %, в SO м'язових волокнах – на 66,5 %. Кількість складок

постсинаптичної мембрани найбільше зменшувалась у FG м'язових волокнах (на 84,2 %). Інтенсивність цього процесу у FOG і SO м'язових волокнах була дещо нижчою, кількість складок постсинаптичної мембрани зменшувалась відповідно на 64,2 % і 58,3 % ($p < 0,05$).

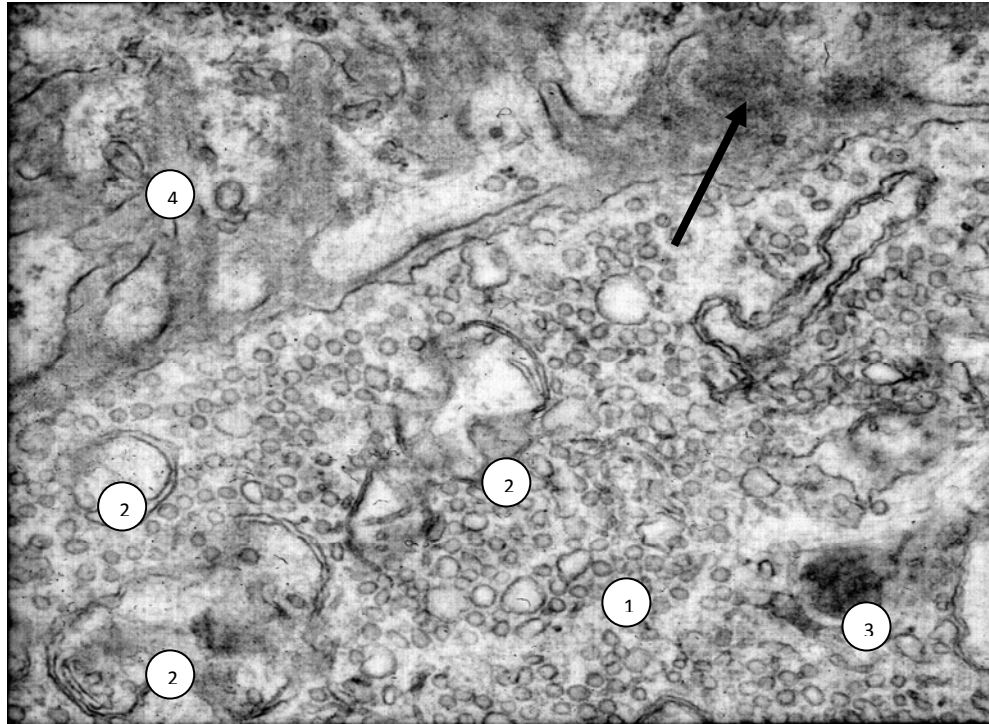


Рис. 3.24. Локальне розширення синаптичної щілини в аксо-м'язовому синапсі FOG-м'язового волокна (показано стрілкою): 1 – синаптичні пухирці; 2 – мітохондрія; 3 – кристалоподібне включення; 4 – постсинаптичні складки. Зб.: $\times 20000$. (Пацієнт Р., 31 рік, іст. хв. № 4870. Д-з: СДС III ст.).

Виражені зміни спостерігались у відстані між складками постсинаптичної мембрани, яка у FOG м'язових волокнах збільшувалась на 100,0 %, у FG MB – у двічі рази і в SO м'язових волокнах – в 3,2 рази ($p < 0,05$). При цьому зменшення довжини окремої складки було виражено менш яскраво і становило відповідно 33,2 %, 57,3 % і 42,3 %.

Ширина активних зон пресинаптичної мембрани FG і SO м'язових волокон зменшувалась майже однаково – 66,1 %, та 66,5 %. У FOG м'язових

волокнах ширина активних зон пресинаптичної мембрани зменшувалась тільки на 22,2 % ($p < 0,05$).

Довжина активної зони в м'язових волокнах всіх фенотипів звужувалась майже на однакову величину, що становило 75,1 % у FOG і FG м'язових волокнах та 66,5 % в SO м'язових волокнах.

За рахунок зневоднення аксоплазми кількість синаптичних пухирців на весь зріз через активну зону збільшувалася: у FOG м'язових волокнах на 51,7 %, FG м'язових волокнах – на 57,3 %, в SO м'язових волокнах – на 32,9 %. Проте кількість синаптичних пухирців в ділянці активної зони прогресивно зменшувалася. Більш значимо цей процес відбувався у FOG- і FG м'язових волокнах і становив відповідно 73,1 % і 73,5 %, в SO м'язових волокнах кількість синаптичних пухирців в ділянці активної зони зменшувалась на 53,9 %. Специфічним для синапсів FOG-міонів були локальні розширення синаптичної щілини, в якій можна було спостерігати відростки нейролемоцитів.

Постсинаптична мембрана мала $3,1 \pm 0,17$ складки на всю довжину синаптичного контакту, причому в окремих ділянках постсинаптичної мембрани складки відсутні, а ті, які залишилися, зазнавали дезінтеграції (див. рис. 3.24).

При морфометричному аналізі встановлено, що в аксом'язових синапсах SO-м'язових волокон зменшувалася ширина і довжина активних зон пресинаптичної мембрани, площа синаптичного контакту, синаптичні складки знижувалися, а проміжки між ними збільшувалися (див. табл. 3.6).

Термінальна аксоплазма містила велику кількість синаптичних пухирців (рис. 3.25).

Матрикс мітохондрій мав низьку електронно-оптичну щільність, при цьому кристи фрагментувались і вкорочувались. Спостерігалось зменшення кількості мікроторубочок на фоні збільшення кількості нейрофіламентів з високим ступенем їх агрегації. В цитоплазмі нейролемоцитів зменшувалась

кількість рибосом, розширювались каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, хроматин ядра зазнавав маргінальної конденсації.

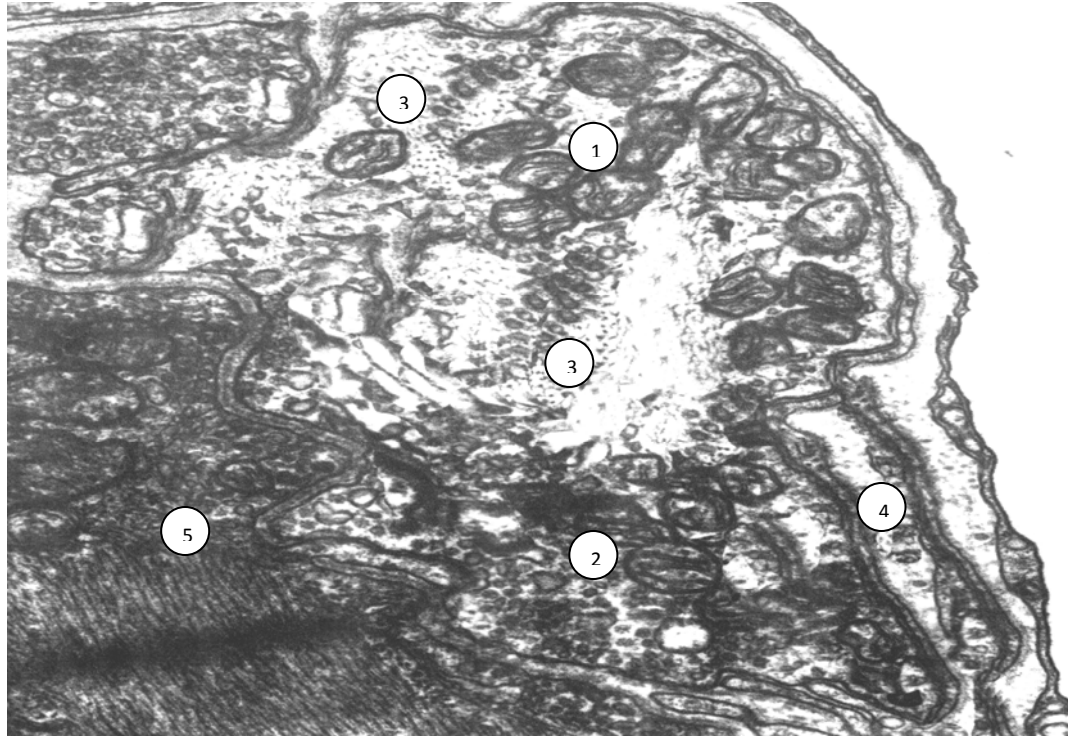


Рис. 3.25. Згладження синаптичних складок SO-м'язового волокна, нагромадження синаптичних пухирців в термінальній аксоплазмі, просвітлення матриксу мітохондрій, агрегація нейрофіламентів: 1 – мітохондрія; 2 – синаптичні пухирці; 3 – нейрофіламенти; 4 – відросток кінцевого нейролемоцита, 5 – міофібрили. Зб.: x 20000. (Пацієнт З., 62 роки, іст. хв. № 5976. Д-з: СДС III ст.).

У пацієнтів із IV ст. СДС за Meggit-Wagner виникало збільшення відстані між гемокапілярами в ділянці деструкції більшості нервово-м'язових закінчень. При імпрегнації за Більшовським-Грос виявлялися примітивної форми тонкі терміналі, які на нашу думку, необхідно відносити до, так званих, вторинних розгалужень рухових аксонів (рис. 3.26).

Їхня площа складала $156,1 \pm 18,54$ мкм², що на 59,0% менше за показники, які спостерігалися у пацієнтів, із II ст. СДС за Meggit-Wagner

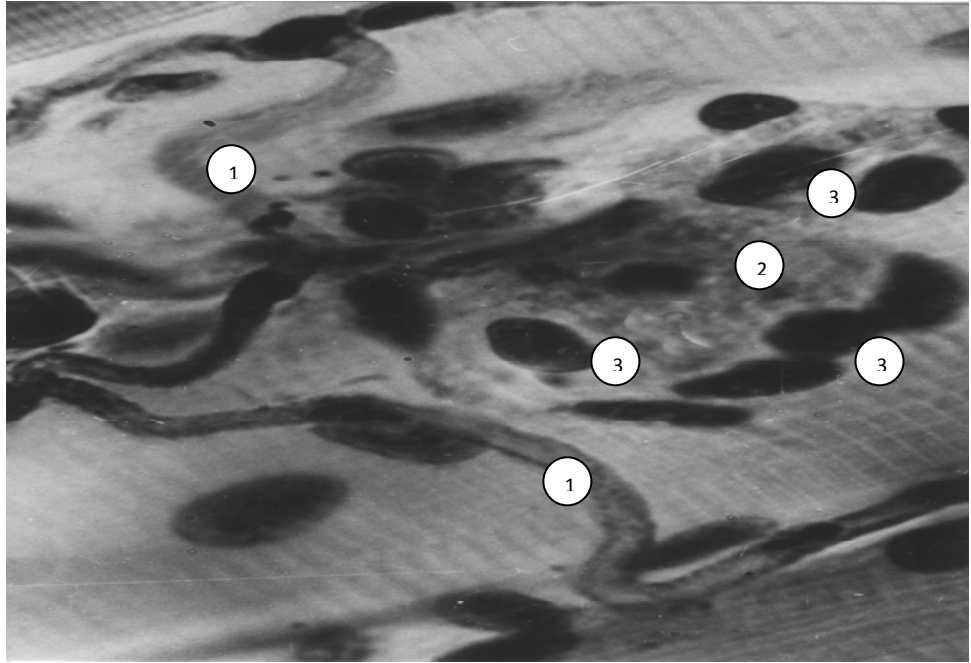


Рис. 3.26. Гемокапіляр (1) в зоні деструкції нервово-м'язового закінчення (2) в оточенні ядер нейролемоцитів (3) у м'язах стопи. Імпрегнація за Більшовським-Грос.Зб.: об. 7, ок. 40. (Пацієнт Я., 54 роки, іст. хв. № 5201. Д-з: СДС IV ст.).

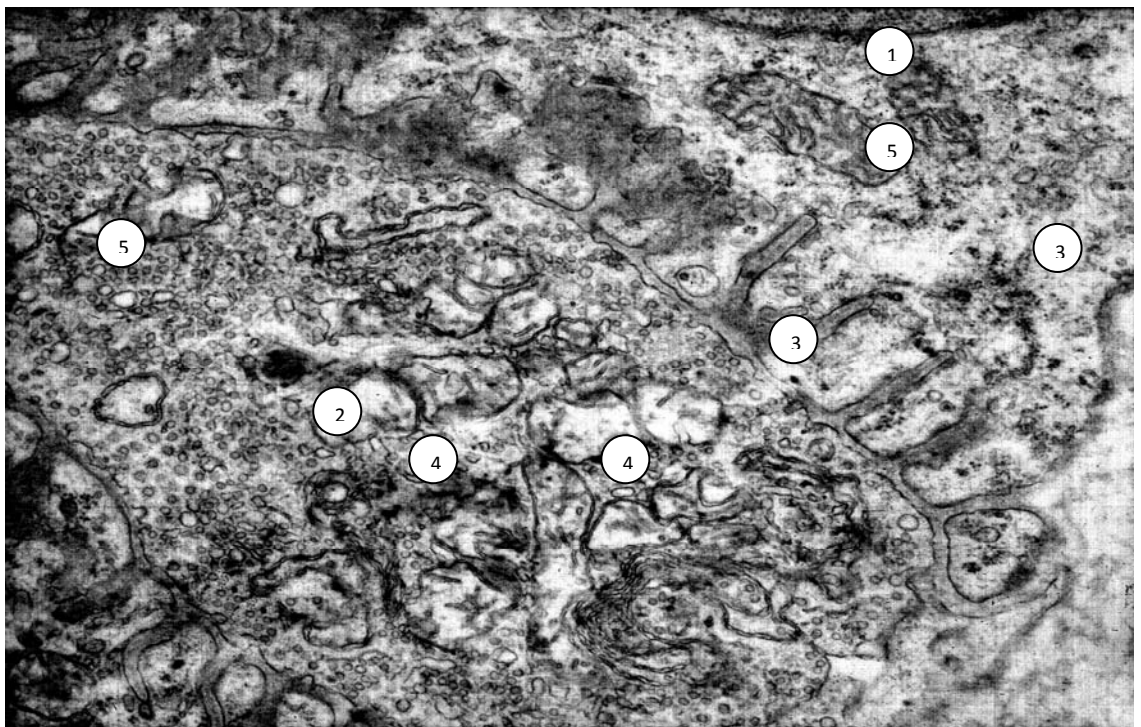


Рис. 3.27. Ультраструктурна організація аксо-м'язового синапса: 1 – міодро, 2 – пресинаптичний полюс, 3 – синаптичні складки, 4 – саркоплазма; 5 – мітохондрія. Зб.: х 8 000. (Пацієнт Д., 63 років, іст. хв. № 5197. Д-з: СДС IV ст.).



Рис. 3.28. Пацієнт Я., 54 роки, іст. хв. № 5201. Д-з: СДС IV ст. Деструкція аксом'язового синапсу FOG-м'язового волокна: 1 – аксоплазма, 2 – мітохондрії, 3 – постсинаптичні складки, 4 – саркоплазма, 5 – ядро нейролемоцита, 6 – відростки нейролемоцитів. Зб.: x 20000.

Виявляли масову атрофія аксонів та суттєва дезінтеграція мієлінової оболонки у внутрішньом'язових еферентних волокнах, особливо їх претермінальних відділів. Електронно-оптична щільність аксоплазми в

атрофованих аксонах різко знижувалась, при цьому виявлялися тільки поодинокі нейрофіламенти, мікротрубочки були відсутні.

Мітохондрії зменшувалися в розмірах, їх матрикс ущільнювався, зовнішня мембрана піддавалася деструкцію і втрачала свою неперервність.

Водночас відбувалася деструкція термінальних розгалужень аксонів. При цьому нам не вдавалося виявити пресинаптичний полюс нервово-м'язових закінчень. В цих ділянках, як правило, спостерігались тільки окремі компоненти аксоплазматичних контактів (див. рис. 3.27).

При цьому постсинаптичні складки в аксо-м'язових синапсах FG- і FOG-м'язових волокон майже повністю розпалися (див. рис. 3.28).

3.3 Гістометрична та ультраструктурна організація

гемомікроциркуляторного русла м'язових волокон і нервово-м'язових закінчень у хворих на синдром діабетичної стопи

При аналізі отриманих даних нами був прослідкований взаємозв'язок між порушенням функції аксона та гемокапілярного русла у неуражених тканинах стопи.

Отож у хворих на СДС II ст. за Meggit-Wagner у яких тривалість цукрового діабету не перевищувала 3 років спостерігалось звуження просвіту артеріальних та розширення венозних судин, збільшення кількості функціонуючих артеріоло-венозних анастомозів. Через це відмічали зменшення кількості внутрішньом'язових гемокапілярів та їх сумарної ємкості відповідно на 46,9% ($p < 0,01$) та 24,6% ($p < 0,05$) (табл. 3.7).

На всьому протязі внутрішньом'язові артеріоли і передкапіляри набували звивистого характеру проходження, що було морфологічним відображенням напруження метаболічних процесів в умовах дефіциту глюкози. Просвіт багатьох гемокапілярів був повністю закритий

еритроцитами, а окремі мікросудини перетворюються в плазматичні. Через це збільшувались розміри петель гемокапілярної сітки НМЗ, розміри яких становлять 456,0 x 120,0 мкм, а локально виявляються безсудинні зони.

При електронно-мікроскопічному дослідженні встановлено, що в артеріолах структурні зміни полягали у зменшенні їх просвіту, затримці клітинних елементів крові, збільшенні електронно-оптичної щільності цитоплазми ендотеліоцитів і гладких міоцитів (рис. 3.29).

Таблиця 3.7

Гістометрична характеристика мікроциркулярного русла м'язів стопи у хворих на синдром діабетичної стопи різної ступені важкості за Meggit-Wagner ($M \pm m$)

Параметри мікрогемосудин	Ступінь тяжкості СДС			
	II <3 роки	II > 3 роки	III	IV
Діаметр просвіту артеріол, мкм	26,1±0,84	24,2±1,67*	18,1±1,02*	12,4±0,26*
Діаметр просвіту прекапілярів, мкм	11,5±0,47	10,9±0,46*	10,1±0,32*	8,2±0,21*
Діаметр просвіту гемокапілярів, мкм	5,9±0,35	5,0±0,27*	3,6±0,15*	2,8±0,11*
Діаметр просвіту посткапілярів, мкм	19,2±1,62	12,2±1,05	10,4±0,64	9,5±0,33
Діаметр просвіту збиральних венул, мкм	37,0±2,11	22,1±1,23*	20,3±1,01*	16,1±0,63*
Щільність гемокапілярів на 1мм ²	84,3±5,21	54,2±4,25*	34,2±2,12*	21,4±1,72*
Кількість гемокапілярів навколо НМЗ	3,6±0,31	3,0±0,28*	2,6±0,16*	2,1±0,11*

Примітки: $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – вірогідність показників, порівняно з легшим ступенем СДС.

В цитоплазмі гладких міоцитів спостерігалось розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки. При цьому зменшувалася кількість

фіксованих рибосом і полірибосом, відбувалася локальна дезагрегація міофіламентів.



Рис. 3.29. Ультраструктурна організація артеріоли м'язів стопи: 1 – ядро ендотеліоцита; 2 – ядро гладкого міоцита; 3 – еритроцити; 4 – тромбоцити; 5 – ядро адвентиціальної клітини, 6 – саркоплазма. Стрілками показані гладкі міоцити. Зб.: x 6000. (Пацієнт М., 67 років, іст. хв. № 1866. Д-з: СДС II ст.).

Матрикс мітохондрій ущільнювався, кристи були вкорочені, а контури зовнішньої мембрани нерівні. На протязі люменальної і базальної цитолемі спостерігалася підвищена кількість піноцитозних пухирців. Поряд із змінами гладких міоцитів структурна перебудова відбувалася також в ендотеліоцитах: цитоплазма окремих ендотеліоцитів мала значну електронно-оптичну щільність за рахунок зменшення цистерн

ендоплазматичної сітки і мішечків комплексу Гольджі, а також кількості та розмірів піноцитозних пухирців, майже повної відсутності цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. Виявлялись поодинокі мітохондрії поодинокі, з ущільненим матриксом і частково редукованими кристами. Базальна мембрана, як правило, втрачала чітку трьохконтурну структуру, локально розволокнювалася і гомогенізувалася.

В окремих гемокапілярах на люменальній поверхні ендотеліоцитів утворювалися багаточисельні цитоплазматичні відростки різної величини та конфігурації (рис. 3.30), що значно збагачувало їх мікрорельєф.



Рис. 3.30. Цитоплазматичні відростки ендотеліоцитів в гемокапілярі (показані стрілками): 1 – просвіт гемокапіляра; 2 – ендотеліоцит; 3 – перицит; 4 – м'язове волокно. Зб.: x 8000. (Пацієнт М., 67 років, іст. хв. № 1866. Д-з: СДС II ст.).

У цих пацієнтів просвіт більшості мікрогемосудин був переповнений еритроцитами (рис. 3.31). Стінки гемокапілярів різко витонщувались, в ядрах більшості ендотеліоцитів відбувалася маргінальна конденсація хроматину і нерівномірне збільшення перинуклеарного простору.

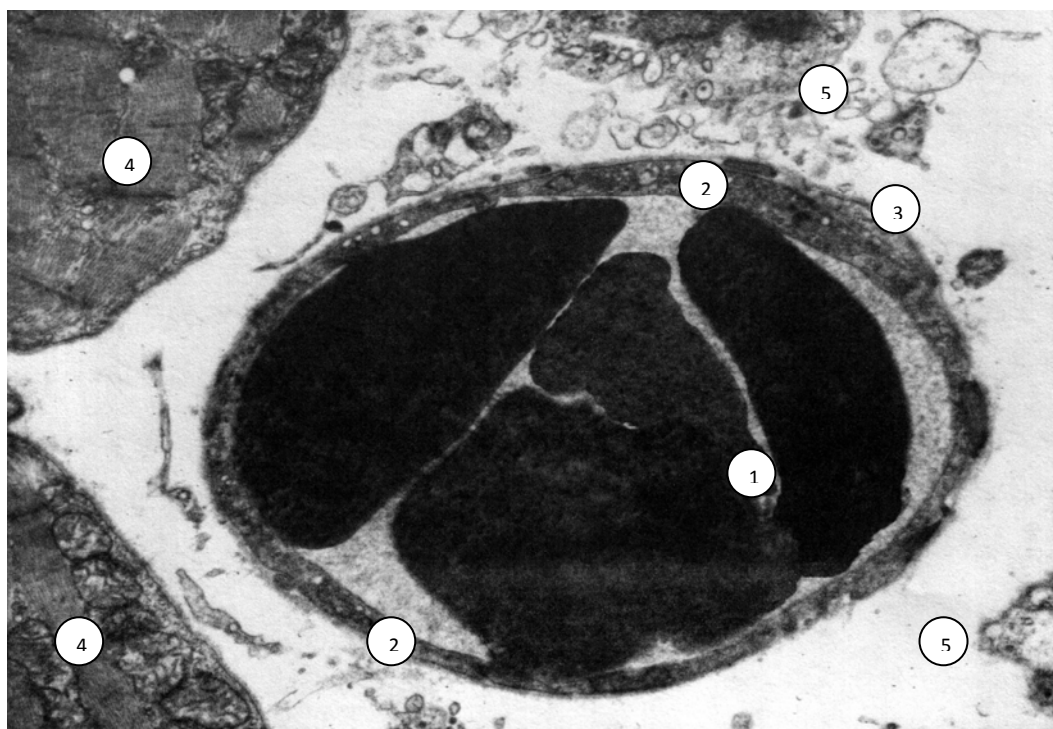


Рис. 3.31. Ультраструктурна організація гемокапіляра власних м'язів стопи: 1 – еритроцити; 2 – ендотеліоцит; 3 – перицит; 4 – м'язове волокно, 5 – паравазальний простір. Зб.: x 8000. (Пацієнт Л., 68 років, іст. хв. № 5137. Д-з: СДС II ст.).

З'являлися світлі ендотеліоцити з дегранульованими цистернами ендоплазматичної сітки та збільшеними в розмірах і вакуолеопороківними мітохондріями. В таких клітинах відбувалася маргінація хроматину в ядрах, мікровезикуляція цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки і комплексу Гольджі. В цитоплазмі різко зменшувалась кількість піноцитозних пухирців, особливо на протязі люменальної плазмолемі, були повністю відсутні трансендотеліальні канали та мультивезикулярні тільця. Така структурна перебудова цитоплазми ендотеліоцитів свідчила про пониження і

напруження транспортних процесів через стінку мікросудин обмінної ланки ГМЦР при ЦД. Базальна мембрана гемокапілярів нерівномірно потовщувалась, зберігаючи однак правильну трьохшарову будову. Поряд із структурними змінами стінки гемокапілярів появлявся незначний набряк периваскулярного простору, збільшення електронно-оптичної щільності цитоплазми перицитів і клітин фібробластичного ряду.

Для венозних мікросудин характерними змінами була затримка швидкості кровотоку, що проявлялася наявністю у їх просвіті великої кількості еритроцитів із зміненими тинкторіальними властивостями (рис. 3.32).

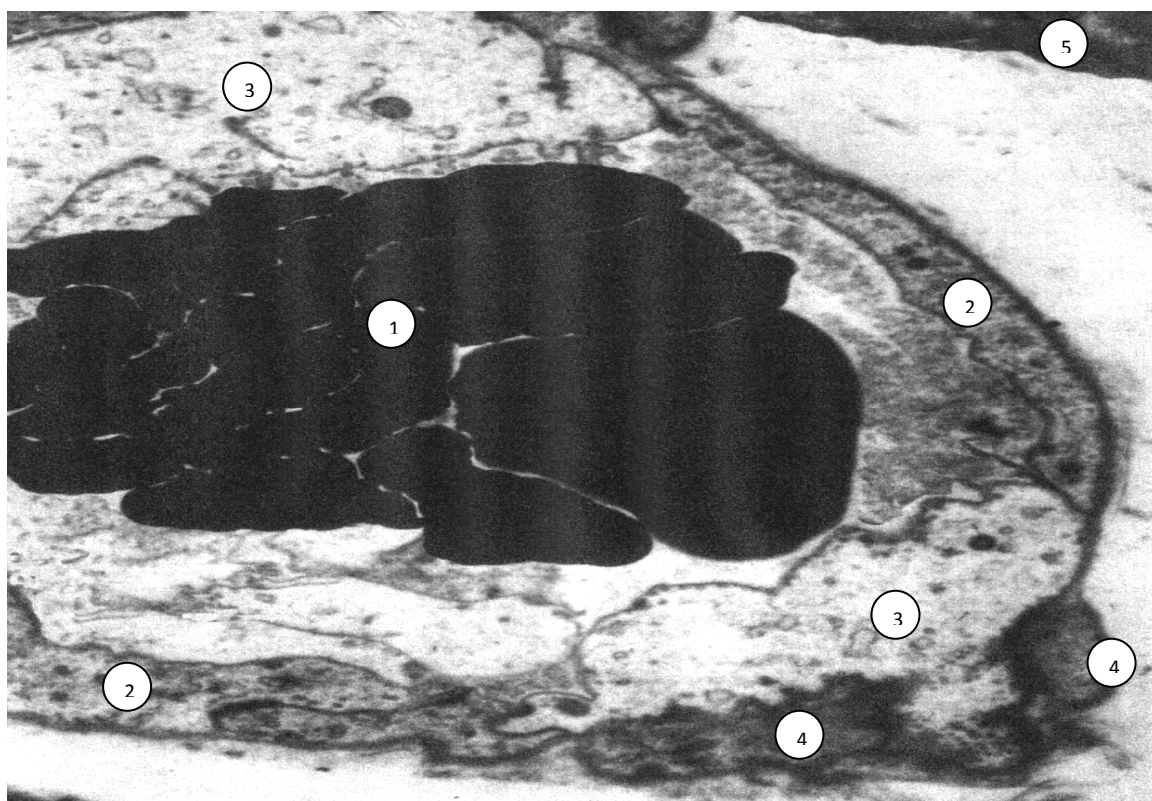


Рис. 3.32. Ультраструктура посткапілярної вени: 1 – еритроцити; 2 – темний ендотеліоцит; 3 – світлий ендотеліоцит; 4 – перицит; 5 – м'язове волокно. Зб.: x 8000. (Пацієнт М., 67 років, іст. хв. № 1866. Д-з: СДС II ст.).

Незначний набряк окремих ендотеліоцитів обумовлював чітку диференціацію ендотеліоцитів на клітини із світлою і темною цитоплазмою.

Ядра займали центральне положення, їх каріолема мала глибокі інвагінації. Виявлявся нерівномірний розподіл хроматину в каріоплазмі, з утворенням вакуолеподібних ядерець. Спостерігалось збільшення кількості піноцитозних пухирців, особливо за контуром люменальної поверхні ендотеліоцитів та нерівномірне ущільнення базальної мембрани. Поряд з цим, значна кількість мікросудин втрачала структурно-функціональні зв'язки з екзоскелетом м'язових волокон. Це проявлялося в руйнуванні колагенових структур і збільшенні перивазального простору. Така структурна перебудова беззаперечно призводила до послаблення мікровіброгемонасосної функції скелетних м'язів.

У хворих на СДС II ст. з тривалістю ЦД понад 3 роки спостерігали часткову редукцію ГМЦР м'язів стопи, гемокапілярні петлі збільшувалися у розмірах до 160,0 x 65,0 мкм, а кількість внутрішньом'язових гемосудин на 1 мм² поперечного перетину м'язу зменшувався на 56,0 % ($p < 0,05$). При цьому просвіт артеріол і прекапілярних артеріол звужувався відповідно на 16,3% і 15,8%. На відміну від попередньої групи пацієнтів з боку венозної ланки вірогідних змін не було виявлено (див. табл. 3.7).

Аналогічна тенденція спостерігалася з боку гемокапілярів, в яких відбувалося спіральне закручування вздовж окремих м'язових волокон. Така «спіралізація» відображала добре відомий феномен забезпечення максимального метаболізму клітин і тканин в умовах дефіциту поживних глюкози та рідини.

При електронно-мікроскопічному дослідженні в артеріолах ядра набували химерної форми, мали численні нерівномірні складки, хроматин переважно конденсувався вздовж внутрішньої поверхні каріолеми. В цитоплазмі ендотеліоцитів зменшувалася кількість мітохондрій, звужувались цистерни комплексу Гольджі і гранулярної ендоплазматичної сітки. Її мембрани втрачали фіксовані рибосоми. В цитоплазмі деяких ендотеліоцитів зменшувалась кількість піноцитозних пухирців, а в інших –

навпаки, їхня кількість збільшувалась, однак розміри цих пухирців були малими. При цьому в ендотеліоцитах спостерігалась концентрація пухирців переважно біля базальної плазми леми, що свідчило про суттєве метаболічне навантаження на судини ГМЦР. Базальна мембрана нерівномірно потовщувалась, локально гомогенізовалася, але зберігала правильну трьохшарову структуру.

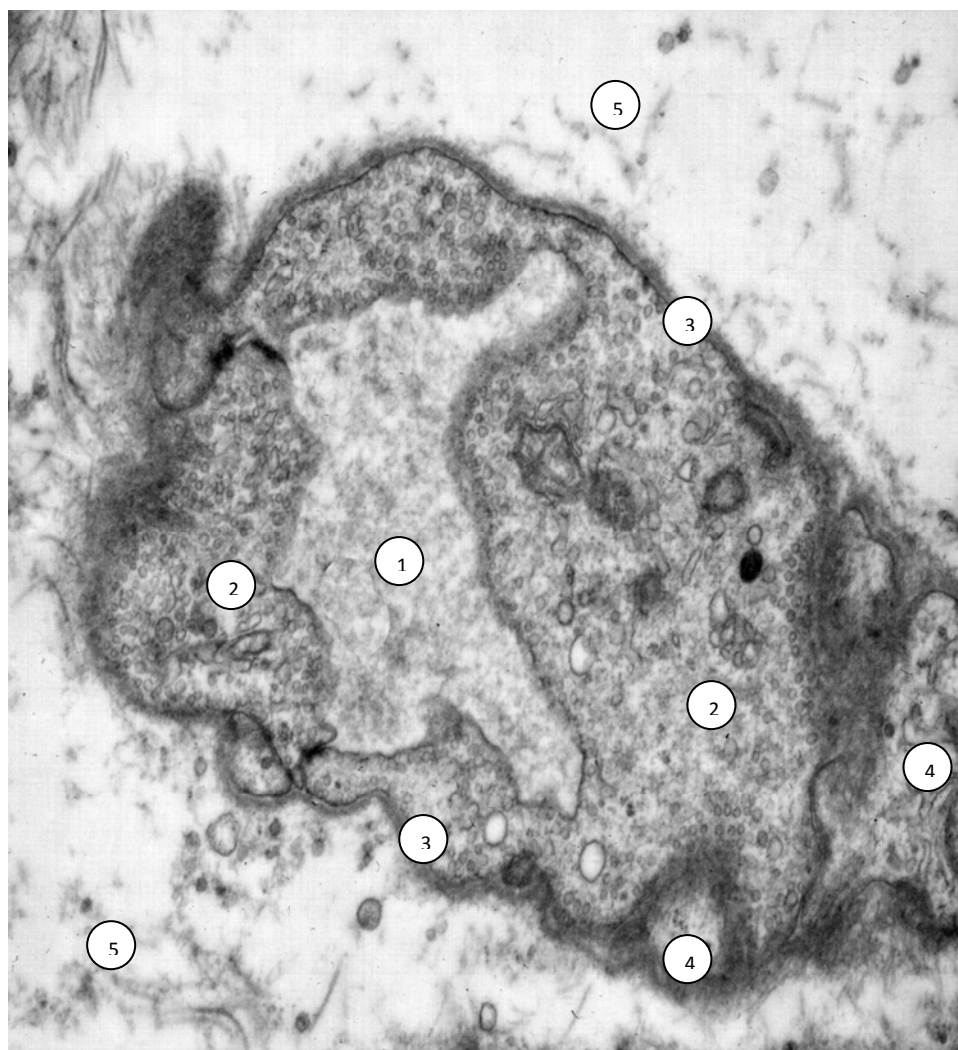


Рис. 3.33. набряк цитоплазми ендотеліоцитів плазматичного гемокапіляра: 1 – просвіт гемокапіляра; 2 – ендотеліоцит; 3 – базальна мембрана; 4 – відросток перицита; 5 – паравазальний простір. Зб.: x 15000. (Пацієнт К., 56 років, іст. хв. № 3473.).

В гемокапілярах виявлялись набряклі ендотеліоцити, які різко випинали у просвіт судини, їх люменальна поверхня мала нерівні контури,

утворювала пальцеподібні вип'ячування, окремі з яких відсепаровувалися від клітини, створюючи певні перешкоди для вільного кровотоку (див. рис. 3.33).

Ядра таких клітин займали центральне положення, утворювали значну кількість інвагінацій і містили маргінований хроматин. Їх цитоплазма мала низьку електронну щільність, містила збільшені в розмірах мітохондрії з вакуолізованим матриксом і деструктивно зміненими кристами, сепаровані цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, значну кількість мікропіноцитозних пухирців, локалізованих переважно на базальній поверхні цитолемі. Крім того, визначальною ознакою у будові судинної стінки було значне розширення міжклітинних контактів, наслідком чого підвищувалась її проникливість і спостерігався субендотеліальний набряк.

У венозних ділянках ГМЦР відмічали агрегацію тромбоцитів та їх пристінкову локалізацію. Такі мікротромби тісно контактували з ендотеліоцитами (рис. 3. 34).

У хворих на III ст. СДС за Meggit-Wagner характерною рисою кровоносного русла було помітне зменшення діаметру просвіту всіх складових компонентів його артеріальної та венозної частин, за рахунок чого судинний рисунок м'язу розріджується. Діаметр магістральних артерій зменшувався до $90,0 \pm 10,22$ мкм, що супроводжувалось звуженням судин, що оточують НМЗ. Відбувається перекалібрування гемокапілярів в напрямку збільшення кількості судин дрібного діаметру, до $110-230 \times 55-80$ мкм зростав розмір петель внутрішньом'язової гемокапілярної сітки, що забезпечувала живлення НМЗ, зменшувалась сумарна ємкість гемокапілярного русла до $10780,0$ ммЗ (див. табл. 3.7).

Ще більш вираженіше звужувалась венозна ланка ГМЦР, зокрема діаметр посткапілярів зменшувався до $5,4 \pm 0,72$ мкм, венул – до $6,3 \pm 0,84$ мкм. У зв'язку з цим судинний рисунок в ділянці НМЗ приймав вигляд великопетлистої сітки, розміри якої збільшувалися до $75,0-140,0 \times 50,0-80,0$

мкм. Такі зміни в ангіоархітектоніці призводили до зменшення кількості гемокапілярів, які припадають на одне НМЗ та забезпечують його васкуляризацію.

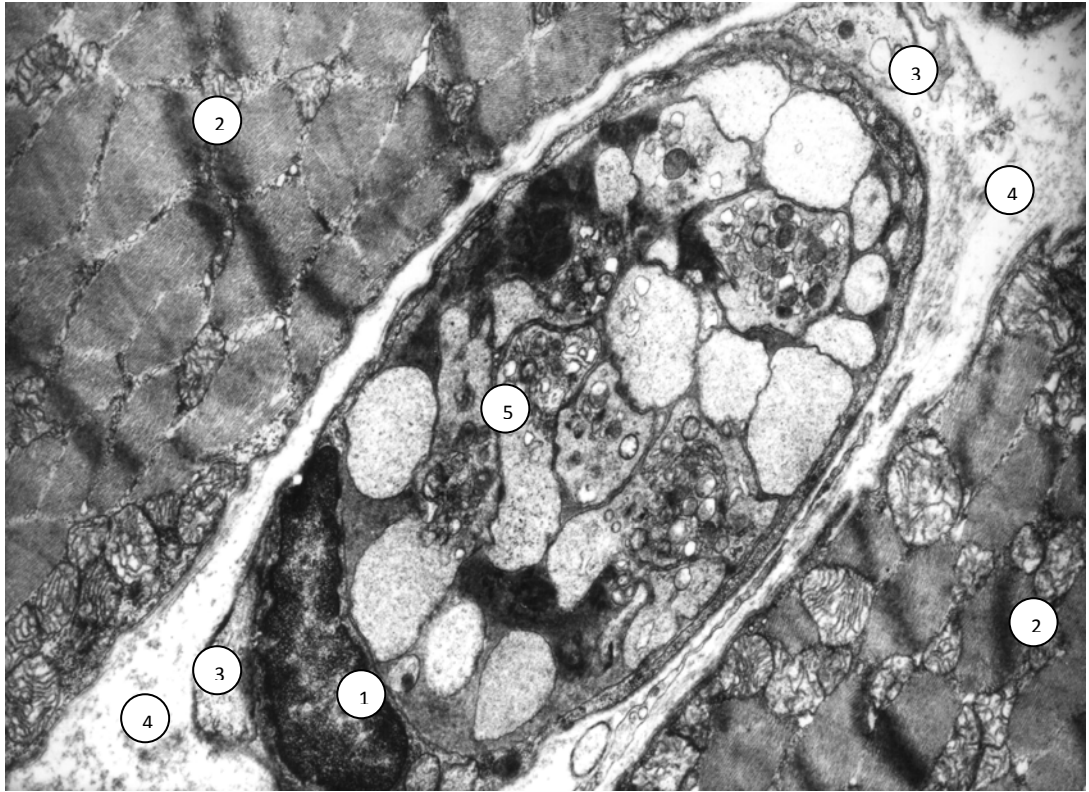


Рис. 3. 34. Ультраструктурна будова посткапіляра: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – міофібрили, 3 – відросток перицита; 4 – паравазальний простір, 5 –тромбоцити на різних стадіях дезагрегації. Зб.: x 15000. (Пацієнт К., 61 рік, іст. хв. № 3024. Д-з: СДС II ст.).

Встановлено, що у пацієнтів із III ст. СДС за Meggit-Wagner артеріоли мали нерівномірний просвіт, зумовлений підвищеним тонусом окремих гладких міоцитів (рис. 3.35). На ультраструктурному рівні цитоплазма ендотеліоцитів дещо ущільнювалась, різко розширюється субендотеліальний простір, ядра збільшувалися в розмірах, каріолема утворювала неглибокі і небагаточисленні інвагінації, перинуклеарний простір нерівномірно розширювався. При цьому цитоплазма гладких міоцитів мала низьку електронно-оптичну щільність, ядра з різко сегментованими контурами. Біля каріолеми концентрувалась більшість

субклітинних органел. Відбувалася дестабілізація та деструктуризація мембранних компонентів мітохондрій, гранулярної ендоплазматичної сітки і комплексу Гольджі. Досить часто виявляли великі піноцитозні пухирці і вакуолі.

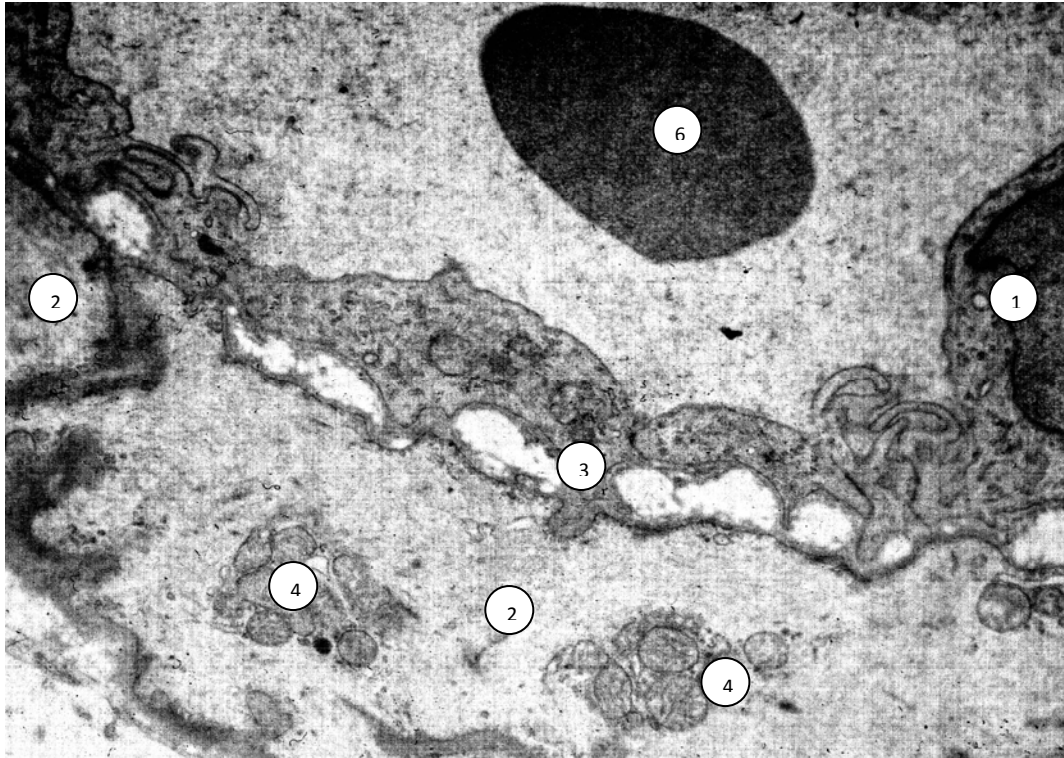


Рис. 3.35. Ультраструктурна будова стінки артеріоли: 1 – ядро ендотеліюцита, 2 – гладкий міоцит, 3 – міоендотеліальний контакт; 4 – мітохондрії, 5 – паравазальний простір, 6 – еритроцит. Зб.: x 20000. (Пацієнт Р., 31 рік, іст. хв. № 4870. Д-з: СДС III ст.).

В кровоносних капілярах посилювались процеси деструкції, які виражалися в зменшенні щільності капілярної сітки, звуженні просвіту всіх ланок ГМЦР, зміні їх контурів, появі ампулоподібних розширень. Відбувалося подальша деформація гемокапілярів і витончення їх стінок.

Цистерни ендоплазматичної сітки збільшувалися в розмірах, на їх мембранах зменшувалася кількість рибосом. Мітохондрії вакуолізувались, їх кристи частково фрагментувалися. В окремих гемокапілярах із-за набряку ендотелію частково або повністю перекривався просвіт.

Базальна мембрана нерівномірно потовщувалася, місцями розволокнювалася. Знижувалася електронна щільність цитоплазми перицитів. В ній збільшувалася кількість мікропіноцитозних пухирців, великих вакуолей, вакуолізованих і частково зруйнованих мітохондрій. При електронно-мікроскопічному дослідженні виявляли підвищення судинної проникливості, яка виражається у плазматичному просяканні стінок гемокапілярів, накопичені в них глікозаміногліканів та появи явищ перивазального набряку.

Зменшувалася кількість ендотеліальних клітин за рахунок їх підвищеної десквамації. В окремих гемокапілярах виявляли ділянки базальної мембрани позбавлені ендотеліцитів. В ядрах ендотеліоцитів виявлялися явища гіперхромії, а в окремих випадках пікноз.

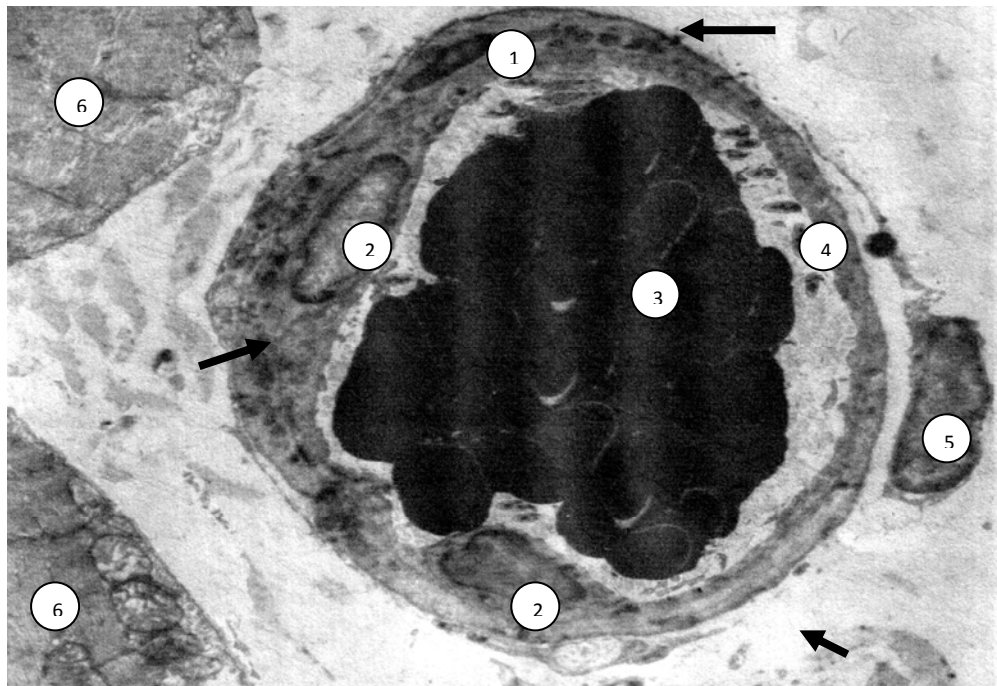


Рис. 3.36. Ультраструктурна організація артеріоли м'язів стопи: 1 – ядро гладкого міоцита; 2 – ядро ендотеліоцита; 3 – еритроцити; 4 – тромбоцити; 5 – ядро адвентиціальної клітини, 6 – саркоплазма. Стрілками показані гладкі міоцити. Зб.: x 6000. (Пацієнт Я., 54 роки, іст. хв. № 5201. Д-з: СДС IV ст.).

Однак, найбільш виражені деструктивні зміни в клінічно здорових тканинах були встановлені нами у хворих IV ст. за Meggit-Wagner. Отож

при електронно-мікроскопічному дослідженні встановлено, що в артеріолах часто спостерігалися еритроцитарні складжі (див. рис. 3.36).

В ділянці НМЗ спостерігався нерівномірний контур стінки артеріол, виявлялись різної довжини звуження і розширення їх просвіту. При цьому розширення могли бути поодинокими і множинними або груповими. Останні частіше зустрічалися у дрібних артеріолах.

Морфометричний аналіз артеріол, які супроводжують пучки мієлінових нервових волокон показав, що викало зменшення їх діаметру до $18,4 \pm 1,09$ мкм ($p < 0,05$) (див. табл. 3.7). При цьому на 34,6 % збільшувались розміри мікросудинних петель, діаметр гемокапілярів зменшувався на 32,9 %, а площа їх обмінної поверхні знижувалась в 2,57 раза ($p < 0,05$). Слід відзначити, що найбільше звужувалися ті артеріоли і гемокапіляри, поряд зі стінкою яких розташовувалися лаброцити. Поряд з вазоконстрикцією, на 16,71 % збільшувалась довжина гемокапілярів в радіусі 30 мкм від НМЗ, однак в радіусі 5-10 мкм різко зменшувалася їхня кількість, що викликало дегенеративні зміни і деструкції НМЗ.

Частина кровоносних капілярів була редукована, з'являлися безсудинні або малосудинні зони. Просвіт гемокапілярів і венул різко зменшувався, деформувалися їх стінки, порушувалась орієнтація судин відносно м'язових і сполучнотканинних пучків. Кровоносне русло м'язів стопи у цей термін ще більше розріджувалася, зменшувався діаметр просвіту судин, особливо артеріальної частини. Через це кількість дрібних внутрішньом'язових гемокапілярів, зростала відстань між сусідніми гемокапілярами та площа, яку вони васкуляризували, зростали розміри гемокапілярних петель, зменшувалась сумарна ємкість кровоносного русла.

При електронно-мікроскопічному дослідженні кровоносних мікросудин стопи при дистальному ураженні всіх її структур нами були виявлені досить поліморфні зміни (рис. 3.37).

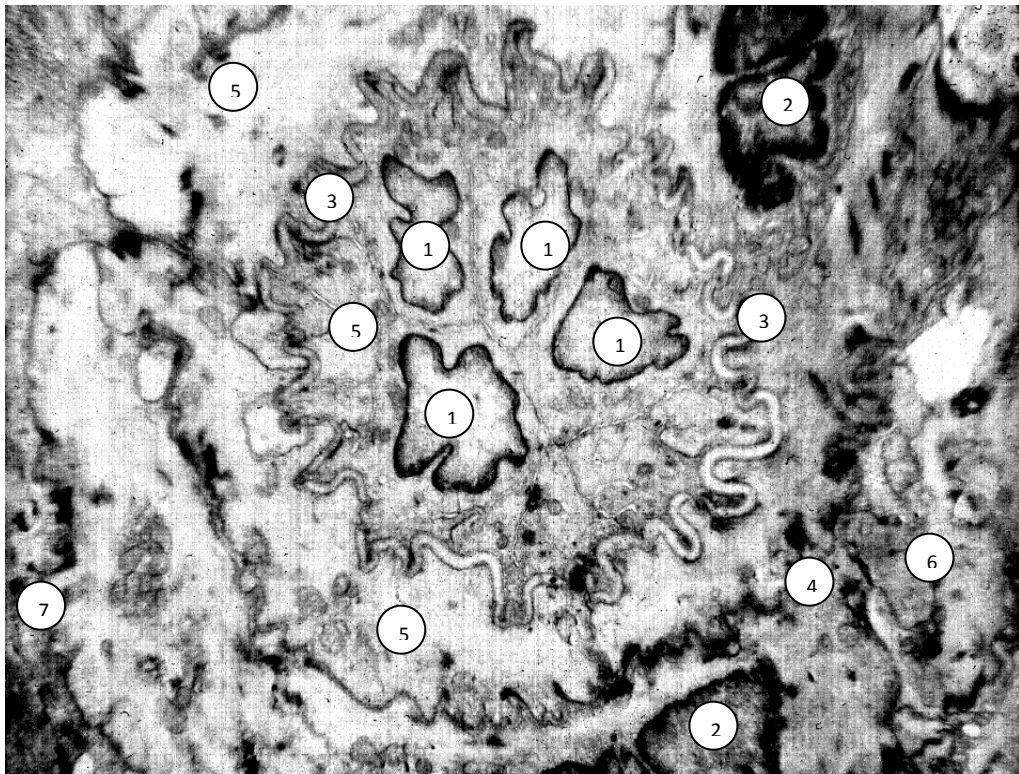


Рис. 3.37. Вазоконстрикція предкапілярної артеріоли в ділянці НМЗ: 1 – ядро ендотеліоцита; 2 – ядро гладкого міоцита, 3 – базальна мембрана, 4 – внутрішня еластична мембрана, 5 – цитоплазма гладкого міоцита, 6 – адвентиціальна клітина, 7 – саркоплазма. Зб.: x 10000. (Пацієнт Я., 54 роки, іст. хв. № 5201. Д-з: СДС IV ст.).

Матрикс деяких ендотеліоцитів гемокапілярів і посткапілярів був пониженої електронної щільності. По люмінальному і базальному краях цитолемі з'являлося багато мікропіноцитозних пухирців, місцями виявляються мультивезикулярні тільця.

Люменальна поверхня ендотеліоцитів мала нерівні контури і утворювала різної величини вип'ячування та інвагінації. Мітохондрії в таких клітинах були вакуолізовані з фрагментованими кристами. Цистерни ендоплазматичної сітки розширювались і втрачали гранули на своїх мембранах. Каріоплазма була пониженої електронної щільності. В деяких ендотеліоцитах, навпаки, виявляли цитоплазму звичайної електронної щільності.

Просвіт судин ГМЦР частіше повністю перекривався клітинними елементами крові або виявлявся у вигляді тонкої смужки (рис. 3.38).

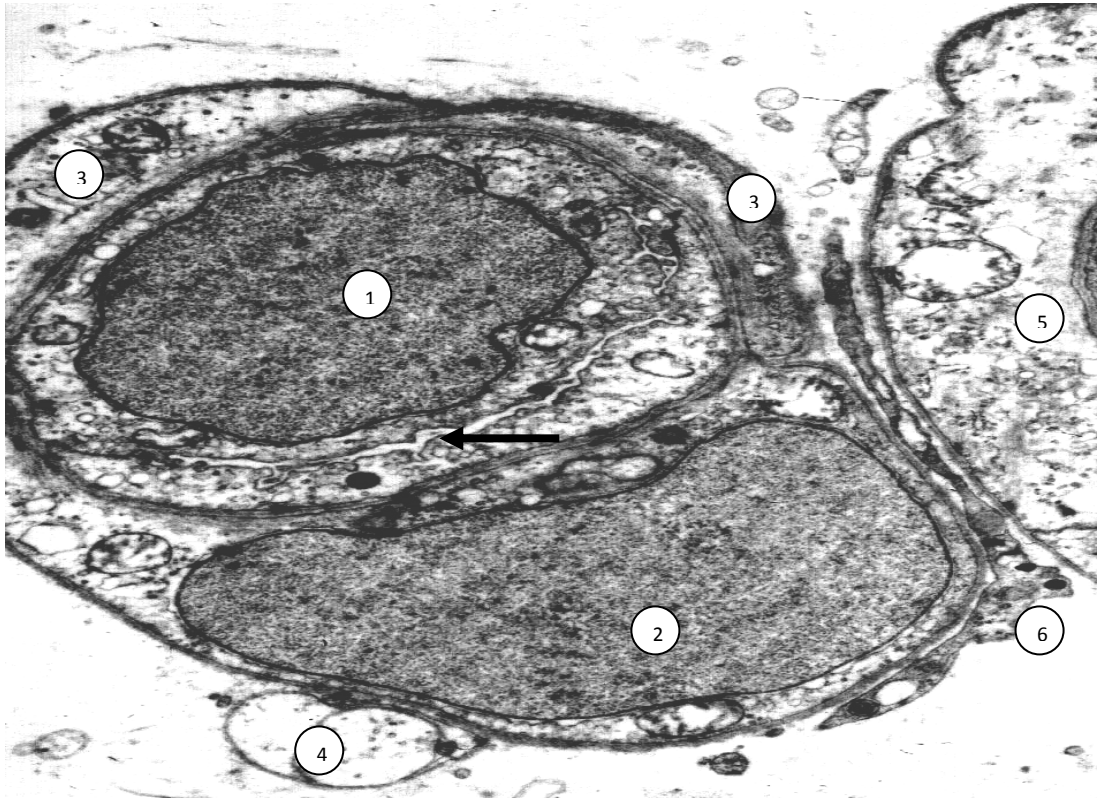


Рис. 3.38. Ультраструктурна організація гемокапіляра м'язів стопи: 1 – ядро ендотеліюцита, 2 – ядро перицита, 3 – відростки перицита, 4 – термінальні нервові закінчення, 5 – саркоплазма, 6 – фіброцит. (Стрілкою показаний різко звужений, щілинний просвіт гемокапіляра). Зб.: x 12 000. (Пацієнт Д., 63 років, іст. хв. № 5197. Д-з: СДС IV ст.).

Характерною була неоднорідна популяція мітохондрій. В одних із них відбувалося просвітлення матриксу і фрагментація крист, а в інших – дифузна гомогенізація. Дещо розширювалися цистерни ендоплазматичної сітки, підвищувалась кількість лізосом.

Мікропіноцитозні пухирці значних були розмірів і часто концентрувалися вздовж базальної поверхні клітини. Базальна мембрана була нерівномірно потовщена. В перицитах відбувалося деяке розширення цистерн ендоплазматичної сітки і вакуолізація мітохондрій, а також

зменшення кількості вільних і прикріплених рибосом. Для люменальної поверхні ендотеліоцитів характерною ознакою було ускладнення мікрорельєфу за рахунок утворення чисельних «стомат» і блебсів. Цитоплазма мала понижену електронно-оптичну щільність. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки збільшувалися в розмірах, розшаровувалися і фрагментувалися.

У пацієнтів з тяжким гнійно-некротичним процесом стопи (IV ст. за Meggit-Wagner) повністю порушувався конфігураційний мікрівіброгемонасосний взаємозв'язок між цитомембранами в ендотеліально-м'язових контактах (рис. 3.39).

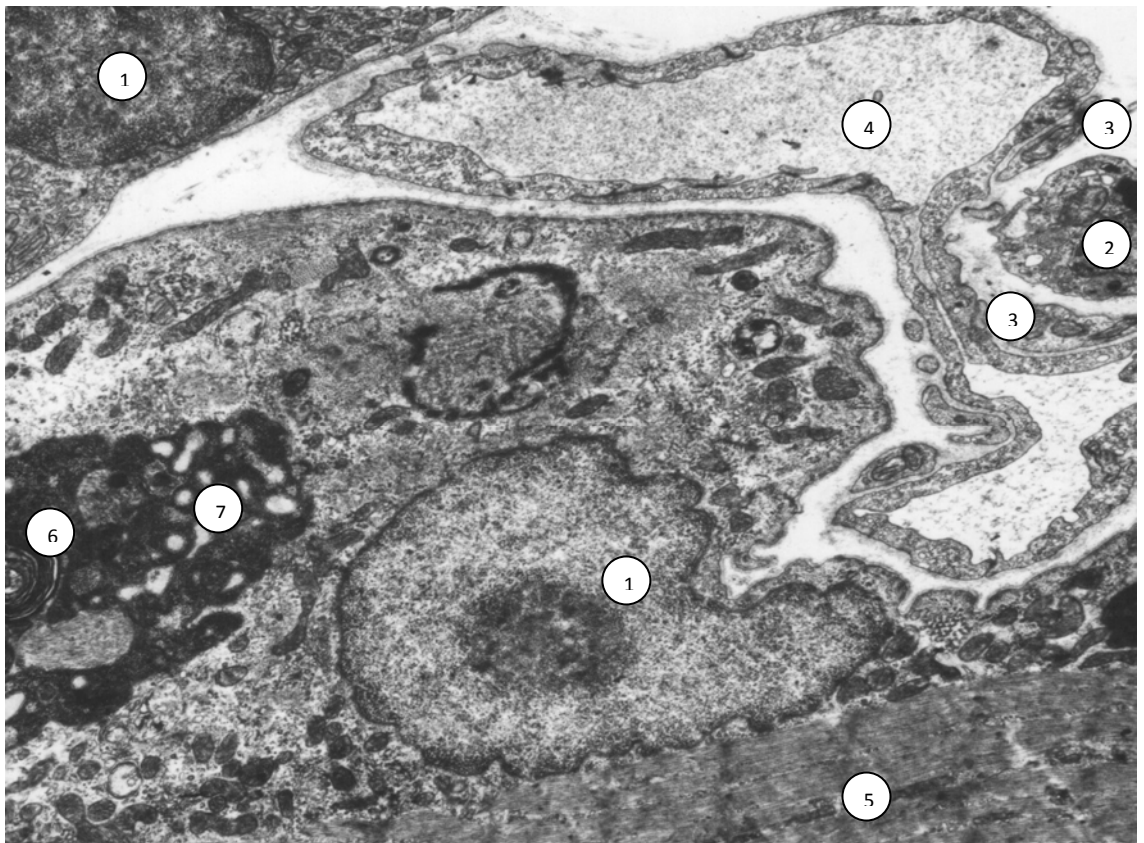


Рис. 3.39. Ультраструктурна організація мікрівіброгемонасосної структури м'язів стопи: 1 – міоядро, 2 – ядро фібробласта, 3 – відростки перицита, 4 – просвіт гемокapіляра, 5 – саркоплазма, 6 – мієліноподібне тільце, 7 – мультивезикулярне ліпідне включення. Зб.: x 12 000. (Пацієнт Д., 63 років, іст. хв. № 5197. Д-з: СДС IV ст.).

Як видно з даної мікрофотографії сарколема м'язових волокон і стінка кровоносного капіляра утворювали взаємно направлені бухтоподібні випинання. При цьому гемокапіляр був віддалений від базальної мембрани м'язових волокон на значну відстань. Зона вібронасосного контакту, яка постійно зустрічається в нормі, була відсутня.

Аналізуючи викладені в розділі матеріали, можна вказати, що поряд з характерними змінами для різного ступеня важкості ранового процесу при синдромі діабетичної стопи, нами були проаналізовані характерні зміни які виявляли при невропатичній та мішаних формах СДС.

Нейропатична форма СДС характеризувалася масовою атрофією аксонів та повною дегенерацією мієлінової оболонки в еферентних претермінальних нервових волокнах, в атрофованих аксонах різко знижувалась електронно-оптична щільність аксоплазми, в ній виявлялися тільки поодинокі нейрофіламенти, мікротрубочки були відсутні. Мітохондрії зменшувалися в розмірах, їхній матрикс ущільнювався, зовнішня мембрана піддавалась деструкції і втрачала свою цілісність. Термінальні розгалуження аксонів та аксо-м'язові синапси деструктуризувалися, пресинаптичний полюс нервово-м'язових закінчень не виявлявся, в цих ділянках спостерігались тільки залишки аксоплазматичних компонентів.

Для синдрому діабетичної стопи, незалежно від ступеня важкості ранового процесу характерними є фазні морфологічні зміни які свідчать про особливу чутливість скелетних м'язів до розладів вуглеводного обміну, що супроводжувалось відповідними змінами мікрогемосудин і нервово-м'язових закінчень. При узагальненні викладених у розділі даних, спільними характеристиками є :

1) первинно-компенсаторна стадія при якій структурним слідом адаптації є перебудова і незначна деструктивна зміна нервово-м'язових закінчень, але при вираженому порушенні умов мікроциркуляції;

2) стадія вторинно-гіпотрофічних реакцій, яка проявляється деструктивними змінами нервово-м'язових закінчень м'язових волокон на фоні різкого зниження кількості функціонуючих гемокапілярів;

3) стадія виснаження з порушенням тонкої архітекtonіки нервово-м'язових закінчень, різким зниженням просвіту гемокапілярів, їх тромботизацією.

Матеріали викладені в розділі опубліковані у роботах:

Василюк С. М. Гістологічна та ультраструктурна характеристика власних м'язів стопи та їх ангіоневрального забезпечення у хворих на синдром діабетичної стопи ускладнений інфікованими виразками / С. М. Василюк, С. А. Крimeць // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. - №1. – С. 46 – 50.

РОЗДІЛ 4

КОМПЛЕКСНЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ УСКЛАДНЕНИЙ ВИРАЗКАМИ НИЖНІХ КІНЦІВОК

4.1. Консервативна передопераційне лікування хворих на синдром діабетичної стопи

При поступленні хворих у стаціонар, і після їх лабораторного обстеження розпочинали терапію спрямовану на корекцію вуглеводного обміну. Виразка на стопі, інсулінорезистентність, гіперглікемія є взаємообтяжливими факторами. Медикаментозну терапію розпочинали із корекції рівня глюкози в крові шляхом призначення парантерального введення інсуліну.

Етапність комплексного хірургічного лікування хворих на синдром діабетичної стопи включала наступне:

- Передопераційна підготовка: інсулінокорекція, антибіотикотерапія (цефалоспорин III покоління та фторхінолони III покоління або терапія імепенемом), інфузійна терапія (сольові розчини, гемодинамічні та детоксикаційні препарати в об'ємі 1000 – 2000 мл на добу), корекція кислотно-лужної рівноваги (2,5 % - 300 мл розчин бікарбонату натрію), препарати α -ліпоєвої кислоти;

- Операційне лікування: при необхідності першим етапом проводилось розкриття гнійних запливів та флегмон; другим етапом – ощадні ампутації пальців та стопи; третім етапом при необхідності ліквідація тунельного синдрому та видалення нежиттєздатних сухожилків;

- Післяопераційна консервативна терапія.

В залежності від принципів проведення комплексного лікування всіх хворих було поділено на дві групи.

До першої групи (група порівняння) увійшли 89 пацієнтів, у якої застосовували вищенаведену терапію.

У основній групі (80 хворих) в перед і післяопераційне комплексне хірургічне лікування включали пентосан полісульфат внутрішньовенно крапельно, впродовж 4 – 5 діб у добовій дозі 100 мг (1,0 мл розчину) через 12 годин. Із 5 – 6 доби пацієнтів переводили на пероральний прийом у дозі 25 мг. Цей препарат визначається як сульфатировані мукополісахариди, подібний за структурою до гепарину, однак різниця від нього за багатьма властивостями дії. На даний час, це єдиний доступний для вітчизняної медицини антикоагулянт прямої дії, що має ін'єкційну і таблетовану форму випуску.

Механізм дії пентосан полісульфату полягає у пригніченні фактора Ха в ендогенній системі згортання попереджуючи таким чином надлишок тромбіну. Препарат активує ендогенний фібриноліз за допомогою звільнення тканинного активатора плазміногену із ендотелію у кров. Враховуючи виявлені нами глибокі зміни ультраструктурні зміни на рівні аксонної передачі та мікроциркуляції у стопі застосування пентосану полісульфату, на нашу думку, було патогенетично обгрунтованим. Це дозволяло знижувати ендогеніндуковану агрегацію тромбоцитів, внутрішньо судинну агрегацію еритроцитів, попереджуючи тим самим їхній стаз у капілярному руслі та зменшити в'язкість периферійної крові. Ще одним механізмом дії препарату, який схилив нас до призначення його хворим на синдром діабетичної стопи, було звільнення ліпопротеїнліпази, що знижує рівень загальних ліпідів, тригліцеридів і холестерину у крові.

Крім цього, при виборі методу оперативного лікування деструктивного процесу стопи, у пацієнтів основної групи поряд із застосуванням рутинного лабораторно-інструментального обстеження використовували магнітнорезонансне дослідження анатомічних структур стопи.

При лікуванні хворих основної групи та групи порівняння дотримувались хірургічної тактики наведеної на рис. 4.1.



Рис. 4.1. Схема хірургічної тактики у хворих на синдром діабетичної стопи

Проведення комплексної передопераційної підготовки дозволило дещо локалізувати гнійно-некротичні зміни на стопі, зменшити прояви лімфаденіту та лімфангоїту та перефокальних запальних явищ, досягнути формування більш чіткої демаркаційної лінії, зменшити набряк кінцівки, частково відновити чутливість стопи.

Пацієнти обох груп розподілялись рандомізовано і за основними фізіологічними параметрами, рановим процесом стопи та системними чинниками впливу цукрового діабету були однаковими (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Характеристика пацієнтів основної групи та групи порівняння

Параметери	Основна група	Група порівняння
Кількість	80	89
Чоловіки	36 (45,00 %)	37 (41,57%)
Жінки	44 (55,00 %)	52 (58,43 %)
Середній вік (роки)	62,1 (38 – 69)	64,3 (44 – 78)
Діабетичний анамнез (роки)	19,3 (9 – 28)	18,7 (1 – 28)
II ст.	10 (12,50 %)	14 (15,73 %)
III ст.	39 (48,75 %)	53 (59,55 %)
IV ст.	31 (38,75 %)	22 (24,72 %)
Рівень глюкози в крові ммоль\л	11,18±2,16	10,78±3,11
Надмірне вживання алкоголю	14 (17,50 %)	8 (8,99 %)
Куріння	42 (52,50 %)	52 (58,43 %)
Отримували антибіотики	67 (83,75 %)	76 (85,39 %)
ІМТ >25	45 (56,25 %)	56 (62,92 %)

Впродовж першої доби, поряд з комплексним лабораторно-інструментальним обстеженням та системною консервативною терапією у 12 пацієнтів (15,00 %) основної групи та у 15 (16,85 %) групи порівняння проводили невідкладні оперативні втручання: розкриття абсцесів та флегмон, гнійних запливів. До їх проведення були наступні покази: виражена інтоксикація, загроза розвитку бактеріально-токсичного шоку,

обширна флегмона стопи з поширенням гнійного запливу по тильній чи підошовній поверхні стопи.

Впродовж наступних чотирьох днів оцінювали локальні зміни та вирішували питання про необхідність проведення радикальної хірургічної санації інфікованої виразки чи гангрені. Після проведення радикальних операцій на стопі, важливе значення мала правильна місцева терапія, яка залежала від стадії ранового процесу:

- В першій фазі: мазі на поліетилен оксидній основі, розчини антисептиків, сорбенти;
- В другій фазі: гідроколоїдні мазі, піно та плівкоутворюючі аерозолі.
- В третій фазі: розчини антисептиків.

4.2. Значення магнітнорезонансної томографії стопи для вибору методу хірургічної санації гнійно-некротичного вогнища

Для інструментальної передопераційної діагностики, поряд з рентгенографією стопи у двох проекціях, нами у хворих основної групи була проведена магнітно-резонансна томографія (МРТ) стопи. При оцінці ефективності цього методу діагностики у виборі тактики і способу проведення економної ампутації враховували наступні показники: характеристику кістково-суглобового апарату стопи; стан апоневротичних структур стопи; кровопостачання стопи у проксимальних та дистальних відділах.

На рентгенограмі стопи остеолізис виявлявся у вигляді порушення контурів кістки, спостерігалось руйнування правильних співвідношень фаланг у межах суглобових з'єднань. Це дозволяло встановити наявність поширення гнійно-некротичного процесу на глибокі анатомічні утворення, однак виникали складнощі у встановленні топічних границь між здоровою і ураженою зонами кістки.

Поряд з цим, при проведенні МРТ стопи нами була отримана не тільки оцінка структури уражених кісток, а й встановлені чіткі межі її деструкції при поздовжньому скануванні (рис. 4.2).



Рис. 4.2 Деструкція метатарзальних кісток I, II пальців лівої стопи (Хвора В. 60 років, медична карта стаціонарного хворого № 5606. Діагноз: СДС IV ступеня за Meggit-Wagner).

Огляд місця хвороби у більшості хворих не дозволяв встановити межі деструкції глибоких тканин стопи. Некротичні зміни шкіри хза площею часто не відповідали поширення ураження кістково-суглобового апарату стопи (рис.4.3.)

При виборі методу ампутації з огляду на результати фізикального обстеження пацієнта та аналізу перебігу раневого процесу в стаціонарі під час першого етапу лікування, можна було визначитись тільки із термінами радикальної санації гнійного вогнища стопи. Як видно із наведених рисунків 4.2 та 4.3 у даної пацієнтки без проведення МРТ об'єм ощадної ампутації можна було визначити тільки інтраопераційно. Це створювало б певні технічні

труднощі: операційний розріз шкіри проводився б не раціонально, без врахування можливості накладання первинних швів, вибір рівня ампутації кісток стопи базувався б тільки на візуальних інтраопераційних даних. Такий підхід, на нашу думку, є неприйнятним з точки зору раціонального проведення радикальної санації гнійно некротичного вогнища стопи.



Рис 4.3. Зовнішній вигляд кінцівки із деструкцією метатарзальних кісток I, II пальців лівої стопи (Хвора В. 60 років, медична карта стаціонарного хворого № 5606. Діагноз: СДС IV ступеня за Meggit-Wagner).

Наявність доопераційної оцінки глибоких структур стопи за допомогою МРТ дозволяло нам раціонально обрати об'єм ампутації та формувати достатній шкірний клапоть для накладання первинних швів. Як свідчать наші спостереження, важливим чинником відсутності загоєння післяопераційної рани первинним натягом на фоні адекватної системної консервативної та

місцевої терапії, є виражений натяг шкіри у зоні післяопераційних швів. Аналіз МРТ тканин стопи дозволяв нам уникнути цього фактора.



Рис 4.4. таж хвора після виконання ампутації I, II пальців на рівні метатарзальних кісток.

У випадку сумнівів щодо правильної інтерпретації результатів поздовжнього сканування, порівнювали його з поперечними сканами, які були більш інформативними. На серії поперечних сканів ми звертали увагу не тільки на щільність кістки, яка прямо вказувала на її деструкцію, а й на стан окістя. У випадку деструктивних змін в окісті виникала зона пониженої щільності, яка у залежності від вираженості процесу знаходилася навколо кістки, латерально чи медіально від неї (рис. 4.5). Для оцінки деструктивних змін у кістці найбільш інформативним виявився режим ангіограми.

Проведення повздовжнього та поперечного магнітно-резонансного сканування стопи дозволяло нам обрати методику ощадної ампутації на прикінці першого етапу комплексного хірургічного лікування.

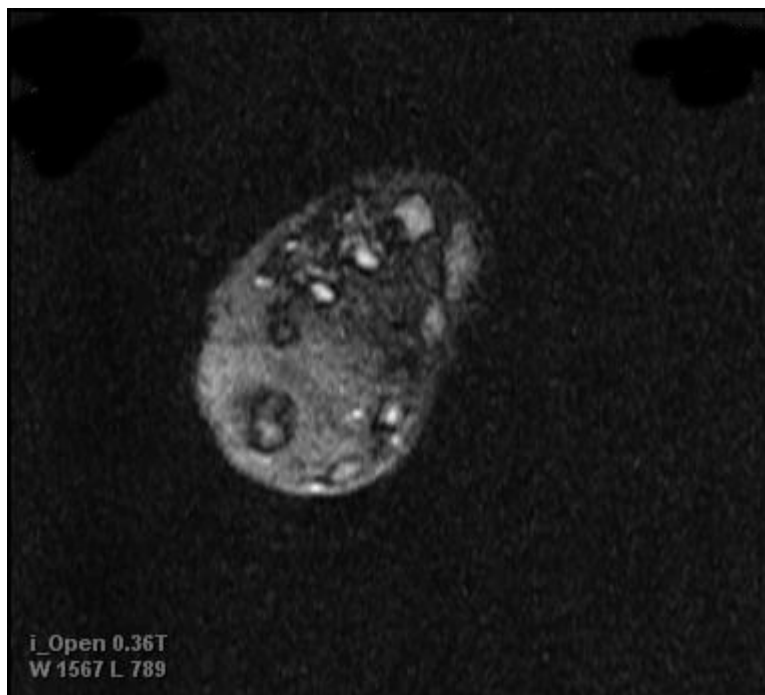


Рис. 4.5. Таж хвора. Поперечне сканування. Спостерігається деструкція I, II метатарзальних кісток із зоною деструкції у м'яких тканинах.

Не менш важливим було встановлення стану апоневротичних структур стопи, по яких часто формувалися гнійні запливи. На рентгенограмі стопи існують тільки непрямі ознаки поширення гнійного процесу: розширення міжпальцевих проміжків, набряк шкіри і підшкірної основи та ін. Проведення МРТ дозволяло охарактеризувати сухожилковий апарат тилу і підшовної поверхні стопи. Неуражені сухожилки виявлялися у вигляді анатомічного утворення середньої щільності, яка рівномірно розподілялася (рис. 4.6).

На поперечних сканах діагностувалися апоневротичні піхви. При наявності гнійних заплівів за ходом сухожилка виявлялися ділянки пониженої щільності, які локалізувалися у залежності від поширення гнійного процесу (рис 4.7).

Провести ретельну інтраопераційну ревізію апоневротично-сухожилкового апарату підшови не завжди вдається. При виконанні ощадної ампутації відшарування підшовного шкірного клаптя призводить до крайового некрозу в зоні швів. В цьому випадку МРТ сканування стопи

залишається єдиним інформативним методом дослідження, який дозволяє оцінити доцільність ревізії підшви стопи.

При оцінці кровопостачання стопи в двохмірному ангіографічному режимі встановлювали характер кровоплину у передній та задній великогомілкових артеріях. При його збереженні судини виявлялися вигляді звивистих утворень підвищеної щільності (рис. 4.8).



Рис. 4.6 Вигляд неуражених сухожилків підшовної поверхні правої стопи (Хворий К. 61 рік історія хвороби № 2522 Діагноз: СДС II ст. за Meggit-Wagner).

При подальшому поперечному скануванні стопи вдавалося оцінити стан кровоплину у її дистальних відділах. При його збереженні на рівні проксимальних голівок метатарзальних кісток судини стопи виявлялися у вигляді 3 – 4 точкових ділянок з підвищеною щільністю. В дистальних відділах кількість цих ділянок зростала до 7 – 8, однак вони зменшувалися в розмірах, що викликало певні труднощі у їхній верифікації (рис 4.9).



Рис. 4.7. Гнійні запливи за ходом сухожилка. Гангрена IV – V пальців лівої стопи (Хвора Ш. 65 років історія хвороби № 5711 СДС IV за Meggit-Wagner).

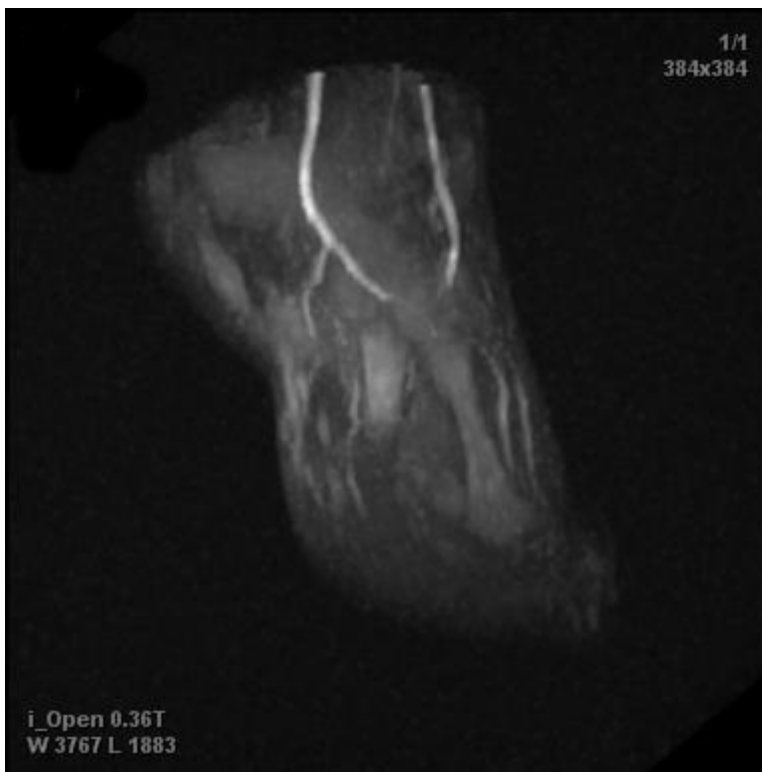


Рис. 4.8. Судинний малюнок в агіографічному режимі (Хвора З. 64 роки історія хвороби № 587 СДС II ст. за Meggit-Wagner).

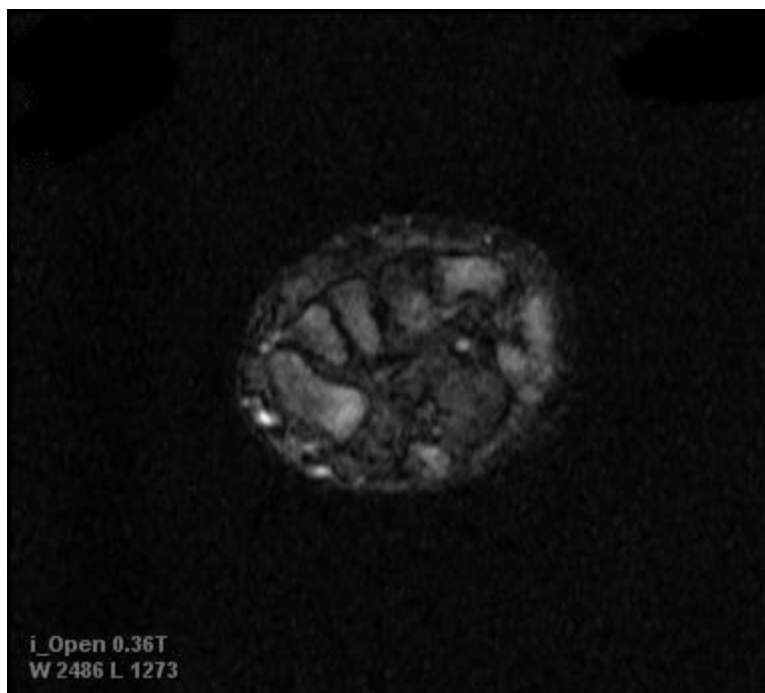


Рис. 4.9. Кровоносні судини у дистальних відділах стопи (Хвора Н. 54 роки історія хвороби № 1117 СДС III за Meggit-Wagner).

Таким чином, МРТ стопи є високоінформативним методом діагностики поширення гнійно-некротичного процесу у хворих на синдром діабетичної стопи. При застосуванні цього методу вдається оцінити не тільки стан кістково-суглобового апарату стопи, а й цілісність сухожилково-апоневротичних утворень, стан кровотоку у проксимальних та дистальних ділянках стопи.

В межах доби після поступлення хворого в стаціонар, у 7 пацієнтів основної групи та у 9 – групи порівняння було проведено видалення нежиттєздатних тканин, які погіршували відтік ранового ексудату, тим самим підтримували прояви запалення стопи (табл. 4.2).

У п'яти пацієнтів основної групи та у 6 хворих групи порівняння при локальному огляді були виявлені ознаки абсцесу чи флегмони стопи. Цим пацієнтам було проведено розкриття гнійних запливів з кількох контрапертур, їх санація та дренування.

Таблиця 4.2

Оперативні втручання на стопі, проведені хворим на СДС як перший етап хірургічного лікування

Вид операційного втручання	Основна група (n=80)	Група порівняння (n=89)
Некректомія	7 (8,75 %)	9 (10,11 %)
Розкриття гнійних запливів	5 (6,25 %)	6 (6,74 %)

Проведення ургентних операційних втручань, на фоні системної консервативної терапії дозволило уникнути проведення подальших операцій у 18 хворих (8 – основної групи, 10 – групи порівняння). Доцільність першого етапу хірургічного лікування не викликала сумнівів з точки зору гнійної хірургії. Це дозволяло зупинити прогресування гострого гнійного процесу, перевести інфіковану рану стопи в рану контаміновану та механічно очистити ранову поверхню від нашарувань, які гальмували перехід ранового процесу в другу фазу.

Другий етап хірургічного лікування виконували в межах 2 – 4 діб (у основній групі після проведення МРТ), з настанням стабілізації гнійно-некротичного процесу в рані. Прагнули до виконань ощадних ампутацій, які мали відновно-реконструктивний характер. Методом вибору ощадної ампутації вважали таку, яка поряд з санацією гнійного вогнища дозволяла сформувати достатній шкірний клапоть для накладання первинних швів. Тільки в окремих випадках, коли раневий дефект мав значну площу, операцію завершували без їх накладання. При наявності ранової поверхні не вкритої шкірним клаптем, в післяопераційному періоді відбувається її інфікування назокоміальною флорою. Це сповільнює відповідь ранової поверхні на антимікробну терапію, формує грануляційну тканину і сповільнює загоєння рани вторинним натягом.

Оперативні втручання другого етапу проводили під спиномозковою анестезією.

Показанням до ампутації пальців була їхня гангрена. Ця операція була виконана у 28 хворих основної групи (35,00 %) та у 36 пацієнтів (40,45 %) групи порівняння.

Ампутацію одного чи кількох пальців проводили із формуванням шкірного клаптя, прагнучи до накладання швів таким чином, щоб вони не знаходились в зоні посиленого плантарного тиску. Серед цих пацієнтів у 14,29 % в основній групі виникла неспроможність швів, і рана гоїлась вторинним натягом. У групі порівняння таких випадків було 27,78 % (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Оперативні втручання на стопі, проведені хворим на СДС як другий (радикальний) етап хірургічного лікування

Вид операційного втручання	Основна група (n=80)	Група порівняння (n=89)
Ампутація окремих пальців стопи	28 (35,00 %)	36 (40,45 %)
Ампутація метатарзальних голівок плеснових кісток	13 (16,25 %)	21 (23,59 %)
Трансметатарзальна ампутація стопи	6 (7,50 %)	10 (11,23 %)
Ампутація за Лісфранком	4 (5,00 %)	4 (4,49 %)
Атипові ощадні ампутації	21 (26,25 %)	8 (8,98 %)

Ампутації метатарзальних голівок плеснових кісток виконали у 13 хворих основної групи, спираючись на результати отримані при проведення МРТ. Враховуючи чітку доопераційну оцінку рівня ампутації у всіх цих пацієнтів вдавалося сформувати шкірний клапоть із накладанням первинних швів. У 21 пацієнта вибір ампутації метатарзальних голівок плеснових кісток базувався на даних рентгенографії. Це призводило до, що часто інтраопераційно виявляли недиагностовані гнійні вогнища та некротизовані

сухожилки. Лише у 66,67 % цих хворих вдавалося сформувати шкірний клапоть із накладанням первинних швів. У решти пацієнтів цієї групи накладали навідні шви або післяопераційну куксу залишали відкритою.

Найбільш ефективними швами для закриття ранового дефекту вважали вузлові шви, розцінюючі їх як такі, що не викликають значної ішемії в дистальних відділах шкірних клаптів. Фіксували тільки краї шкіри, без захопленням швом мязових та апоневротичних структур дна рани. Ммала площа тиску шва на шкіру не порушувала мікроциркуляції, а можливі точкові некрози в місці вузлів суттєво не впливали на процеси репарації. Фіксація шкірних швів до дна рани не дозволяла у повній мірі досягнути у короткі терміни загоєння післяопераційної рани через значні зміщення шкірних клаптів один відносно одного при навантаженні на кінцівку.

Функціональний спокій прооперованої кінцівки в ранньому післяопераційному періоді був одним із найважливіших чинників загоєння рани первинним натягом. З цією метою застосовували накладання гіпсових лонгет, та обмежували статичне та динамічне навантаження на нижню кінцівку аж до повного загоєння рани.

Трансметатарзальну ампутацію стопи виконували у 6 хворих основної групи і 10 пацієнтів групи порівняння. У всіх цих пацієнтів не вдавалося сформувати повноцінний шкірний клапоть, післяопераційна рана залишалась частково відкритою та гоїлась вторинним натягом. У 4 пацієнтів основної групи і 4 групи порівняння була виконана ампутація в суглобі Лісфранка. У всіх цих пацієнтів післяопераційну куксу залишали відкритою, однак, у хворих основної групи рана загоїлась вторинним натягом вже після виписки хворого із стаціонару в амбулаторних умовах, а у двох пацієнтів групи порівняння спостерігалось прогресування запального процесу і в межах 10 – 14 діб їм були виконані ампутації на рівні стегна.

Таблиця 4.4

Оперативні втручання на стопі, проведені хворим на СДС як третій (радикальний) етап хірургічного лікування

Вид операційного втручання	Основна група (n=80)	Група порівняння (n=89)
Некректомії	4 (5,00 %)	9 (10,11 %)
Реампутації кісток	0 (0,00 %)	1 (1,12 %)
Ампутації на рівні стегна	0 (0,00 %)	2 (2,24)

Атипові ощадні ампутації були виконані у 21 хворого основної групи та 8 хворих групи порівняння. В першу чергу вибір такого методу базувався на можливості закриття післяопераційної рани шкірним клаптем. Як показав наш аналіз, доопераційна магнітнорезонансна томографія стопи дозволяла чітко оцінити об'єм видалення кісткового апарату стопи та провести найбільш раціональний розтин, який дозволяв сформувати достатній шкірний клапоть.

В ряді випадків первинні шви на рану при таких ампутаціях накладалися із натягом шкіри. У цих пацієнтів виникали паравульнарні некрози з виникненням постнекротичних ранових дефектів. Однак ці дефекти не були великими за площею, швидко вкривались грануляціями і загоєння рани проходило частково вторинним натягом.

Основними принципами післяопераційного місцевого лікування було створення умов для вологого загоєння (особливо для післяопераційних дефектів, що гоїлись вторинним натягом), інфекційної ізоляції пов'язками, відсутності накопичення ранового ексудату. При застосуванні розчинів антисептиків дотримувались принципу їх чергування короткими курсами 5 – 6 діб. Для ран із значною ексудацією антисептики застосовували шляхом пульсового промивання рани.

Проведення третього етапу оперативних втручань ми розцінювали, як незадовільний результат лікування. Аналізуючи дані які викладені в таблиці

4.4, ми відмітили, що відсоток таких операцій був набагато вищим у групі порівняння.

Таким чином доопераційна магнітнорезонансна томографія у хворих на синдром діабетичної стопи є неінвазивним і високоінформативним методом інструментальної діагностики, який дозволив обрати раціональний вид радикальної санації гнійного процесу стопи та покращити безпосередні результати операційного лікування.

4.3. Оцінка ефективності комплексного хірургічного лікування хворих основної групи та групи порівняння

На час виписки із стаціонару, після проведеного лікування, більшість пацієнтів обох груп відмічали зникнення та зменшення болю в ділянці стоп, зникнення парестезії, зниження частоти судом литкових м'язів.

При порівнянні термінів ліквідації больового синдрому, нормалізації температури тіла та зникнення гострих проявів запалення в основній групі ці показники достовірно ($p < 0,01$) перевищували показники групи порівняння.

У хворих основної групи повна відсутність больового синдрому після проведеного радикального оперативного втручання відмічалась у середньому на $4,4 \pm 1,1$ доби, тоді як у хворих групи порівняння – на $5,2 \pm 1,0$ доби. Цей показник мав важливе значення для соціальної та фізичної реабілітації пацієнтів. У хворих з'являвся апетит, стабілізувався артеріальний тиск, зменшувались тахікардія та тахіпноє. Як правило, хворі основної групи потребували тільки 1 – 2 разового введення наркотичних анальгетиків. Швидший регрес больової симптоматики у основній групі можна пов'язати із кращою ліквідацією стазу формених елементів в мікроциркуляторному руслі за рахунок дії пентосану полісульфату. Покращення мікроциркуляції в стопі дозволяє знизити симптоматику

периферичної діабетичної поліневропатії, що клінічно проявляється в першу чергу зменшенням болевого синдрому. Нормалізація температури тіла у пацієнтів основної групи відбувалась на $4,2 \pm 0,8$ доби, проти $5,1 \pm 0,8$ доби у хворих групи порівняння. Безумовно, підвищена температура тіла є системним проявом на вогнище запалення в організмі. Поряд з цим нормалізація мікроциркуляції у прооперованій стопі забезпечувала краще очищення рани від тканинних та мікробних пірогенних впливів. Важливим локальним показником ефективності проведеного лікування був паравульнарний набряк та набряк гомілки. Набряк впродовж перших трьох післяопераційних днів вважали безпечним з точки зору подальшого прогнозу лікування. З четвертої доби в обох групах хворих з позитивним наслідком лікування периферичний набряк прооперованої кінцівки починав прогресуючи зменшуватись. У хворих основної групи остаточними термінами регресії набряку був термін $8,5 \pm 0,9$ днів, а у хворих групи порівняння – $9,8 \pm 1,1$ доби. Оцінка набряку кінцівки була дуже важливою з клінічної точки зору. Прогресування набряку в терміни більше ніж чотири доби свідчило про не ефективну санацію ранового вогнища, прогресування інфекційного процесу і вимагало ревізії рани.

При аналізі показників неврологічного статусу хворих обох груп, нами було відмічено покращення за основними параметрами шкали TSS. У основній групі показник болю достовірно ($p < 0,05$) знижувався у порівнянні з показником при поступленні в стаціонар. Аналогічна динаміка відмічалась і у хворих групи порівняння, однак кількість балів у них була вищою ($1,52 \pm 0,09$), порівняно із пацієнтами основної групи у цей же період спостереження ($1,17 \pm 0,09$) (табл. 4.5).

Подібна динаміка нами була відмічена і при аналізі показників пекучості, парестезії та оніміння. Загальна кількість балів за шкалою TSS на час виписки із стаціонару достовірно знижувалась в обох групах, проте у

хворих основної групи була нижчою ($1,27 \pm 0,11$), ніж у групі порівняння ($1,51 \pm 0,11$).

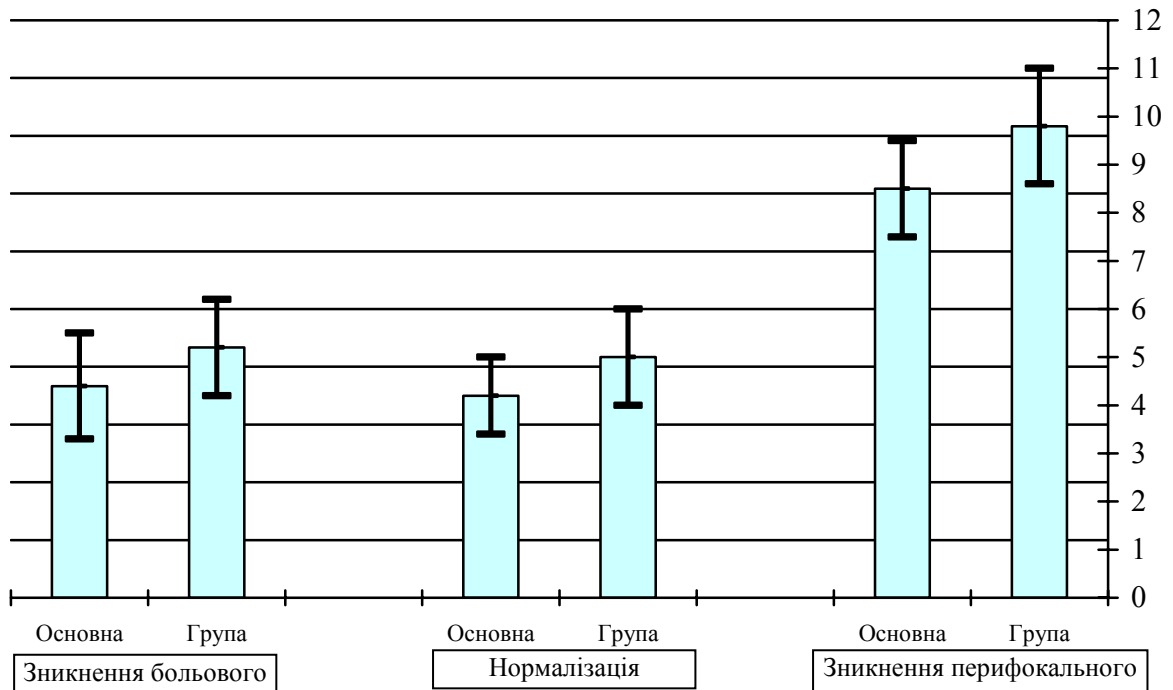


Рис. 4.10. Усереднені терміни (доби) нормалізації температурної реакції, зникнення болювого синдрому та перифокального запалення у хворих основної групи та групи порівняння ($p < 0,01$).

Таку різницю у динаміці показників у першу чергу забезпечило включення у схему комплексного лікування пентосану полісульфату, за рахунок його відмінного дезагрегантного ефекту. Крім того, обґрунтований підхід до вибору методу радикальної санації вогнища стопи у хворих основної групи дозволив уникнути у більшості пацієнтів санації рани у пізні терміни лікування.

Затихання основних ознак запалення (набряку та гіперемії) у хворих основної та контрольної груп було статистично недостовірно (табл. 4.6). Однак, як показали отримані дані ці терміни були нижчими серед пацієнтів основної групи.

Таблиця 4.5

Динаміка регресії неврологічної симптоматики за шкалою TSS у
хворих основної групи та групи порівняння

Параметр	Основна група		Група порівняння	
	При поступленні	На час виписки	При поступленні	На час виписки
Біль	2,31±0,11	1,17±0,09*	2,22±0,12	1,52±0,09*
Пекучість	2,09±0,11	1,14±0,08*	2,17±0,14	1,48±0,10
Парестезії	2,52±0,12	1,33±0,09*	2,43±0,13	1,46±0,09
Оніміння	2,28±0,12	1,25±0,10*	2,31±0,12	1,50±0,10
TSS	2,33±0,15	1,27±0,11*	2,28±0,16	1,51±0,11

Примітка:* - $p < 0,01$ – вірогідність показників

У хворих основної групи, в яких спостерігалась II стадія СДС за Meggit-Wagner термін протікання першої фази протікання ранового процесу складав $10,7 \pm 2,2$ діб, що було меншим, ніж у хворих групи порівняння ($11,9 \pm 1,8$). При III стадії СДС тільки у 12 пацієнтів рана загоїлась первинним натягом. У інших хворих в терміни 5 – 6 діб виникала неспроможність швів шкіри і рана гоїлась вторинним натягом. Поряд з цим, середній термін ексудативної фази загоєння рани становив $13,1 \pm 2,0$ діб, на відміну від $14,4 \pm 2,3$ діб у хворих групи порівняння. Достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись терміни першої фази ранового процесу у пацієнтів з IV ступенем СДС. У основній групі цей показник склав $15,2 \pm 2,0$ діб, у групі порівняння – $18,5 \pm 2,5$ діб.

У хворих основної і порівняльної груп спостерігались значні відмінності в термінах другої фази ранового процесу. При СДС II ступеня за Meggit-Wagner він складав $12,2 \pm 2,1$ і $13,8 \pm 1,5$ діб відповідно.

У пацієнтів із III ступенем СДС цей термін був довшим і достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся у основній групі ($17,3 \pm 2,8$) діб і у групі порівняння ($21,5 \pm 1,8$) діб.

Таблиця 4.6

Динаміка репаративних змін ранової поверхні у хворих на синдром діабетичної стопи основної групи та групи порівняння в залежності від ступеня ураження за Meggit-Wagner

Показник	II		III		IV	
	Основна група	Група порівняння	Основна група	Група порівняння	Основна група	Група порівняння
Зникнення набряку, доба	2,5±0,8	2,6±0,9	3,2±1,1	3,5±1,0	6,2±1,6	6,8±2,0
Зникнення гіперемії, доба	2,7±1,0	2,9±1,2	3,9±1,5	3,8±1,6	7,8±1,5	9,3±1,6
Тривалість першої фази ранового процесу, доба	10,7±2,2	11,9±1,8	13,1±2,0	14,4±2,3	15,2±2,0	18,5±2,5
Тривалість другої фази ранового процесу, доба	12,2±2,1	13,8±1,5	17,3±2,8	21,5±1,8	25,3±3,9	27,8±3,1
Повне загоєння або епітелізація рани до 50 %, доба	20,8±3,5	25,7±3,8	29,7±4,0	36,4±4,4	40,8±3,9	45,6±4,0

Найдовшими цей термін був у хворих основної групи із IV ступенем СДС ($25,3 \pm 3,9$) доби та у пацієнтів групи порівняння ($27,8 \pm 3,1$) діб.

Таким чином середній термін загоєння рани у хворих із II ступенем СДС в основній групі склав $20,8 \pm 3,5$ доби, у хворих групи порівняння - $25,7 \pm 3,8$ доби, із III ступенем СДС за Meggit-Wagner – $29,7 \pm 4,0$ і $36,4 \pm 4,4$ доби відповідно. У пацієнтів із IV ступенем СДС цей термін сягав $40,8 \pm 3,9$ доби в основній групі хворих та $45,6 \pm 4,0$ доби у групі порівняння.

Таким чином відсоток пацієнтів основної групи у яких післяопераційні рани загоїлись первинним натягом склав 73,75 %. У групі порівняння цей показник був нижчим у 1,8 разів, становлячи 41,57 %. Загоєння рани вторинним натягом у основній групі було відмічено у 21 хворого (26,25 %), тоді як у групі порівняння – у 50 (56,18%) (рис. 4.11).

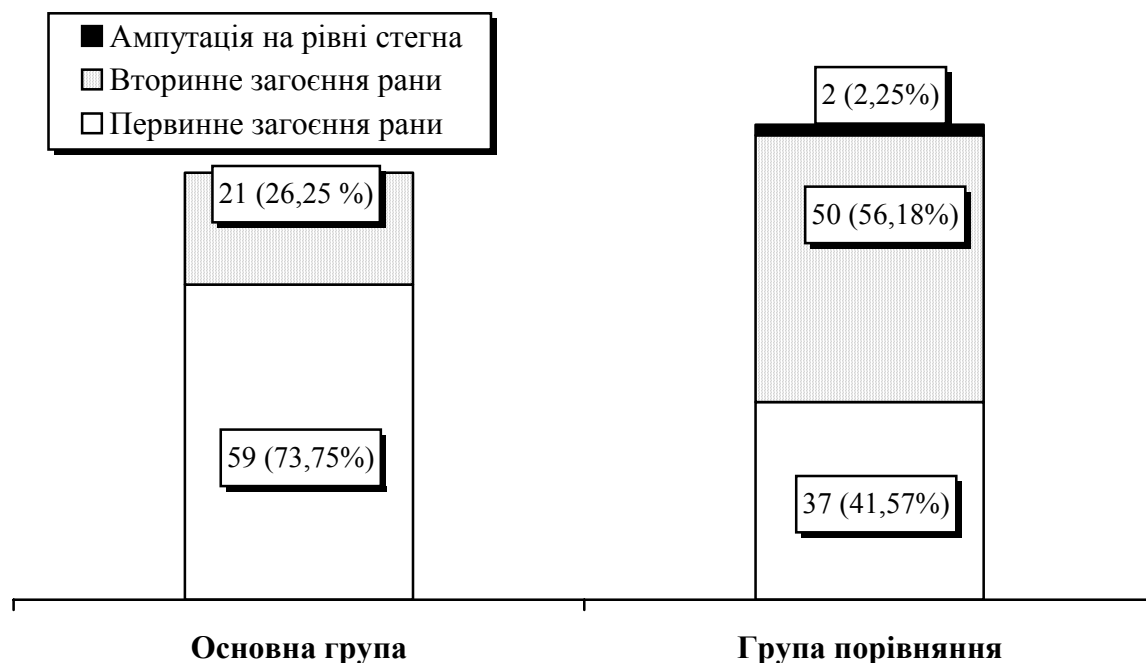


Рис. 4.11. Аналіз безпосередніх результатів лікування (відсотки подані до кількості хворих у кожній групі).

Аналізуючи чинники, які погіршували перебіг загоювання післяопераційної рани нам вдалося встановити наступне (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Аналіз деяких чинників у хворих на синдром діабетичної стопи з
незадовільними результатами лікування

Чинник	Показник
Вік, роки	62,3±3,88
Співвідношення чоловіків до жінок	2,7
Тривалість ЦД, роки	17,5±4,12
HbA1c, %	8,8±1,0
Виразковий анамнез до ушпиталення, доби	65,87±4,3
Компенсований ЦД до операції, %	53,3
Інфекція, %	95,6
Площа виразкового дефекту, включно з гіперемією шкіри, мм ²	451,9±95,9
Деформація стоп, %	100,0
Набряк стопи, %	84,5
Набряк гомілки, %	88,9
Поширення дефекту до апоневротично-кісткових структур, %	64,4
Відсутність іммобілізації у післяопераційному періоді, %	84,4

Як видно із наведеної таблиці, інфекція рани із вираженим перифокальним запаленням мала чи не найважливіше значення в процесі загоєння. Серед пацієнтів з тривалим терміном загоєння переважали чоловіки більш старшого віку ($p=0,011$) з значною ішемією стопи на час поступлення в стаціонар ($p=0,001$), після тривалого неефективного лікування в інших стаціонарах ($p=0,033$), та з вираженою деформацією стоп ($p=0,011$). Наявність на час поступлення в стаціонар набряку стопи та гомілки не мала важливого значення для прогнозу ефективності хірургічного лікування. Крім цього важливими місцевими чинниками була площа ранового дефекту, глибина ураження на стопі і застосування іммобілізаційних лонгет ($p=0,033$).

Рівень гліколізованого гемоглобіну у пацієнтів із незадовільними результатами лікування складав $8,8\pm 1,0$ %, а компенсований ЦД до операції

був відмічений у 53,3 % хворих.

Це дозволило нам виділити групу пацієнтів із СДС у яких комплексне хірургічне лікування гнійно-некротичних дефектів потенційно може мати незадовільний ефект з високим ризиком ампутації кінцівки на рівні стегна. До цієї групи слід відносити пацієнтів:

- чоловічої статі старшого віку;
- із некомпенсованим ЦД (глікемія з рівнем гліколізованого гемоглобіну більше 8,8 %);
- із мішаною формою СДС з глибокими порушеннями мікроциркуляції;
- із тривалим виразковим анамнезом;
- із великою інфікованою площею раневого дефекту.

Таким чином, задовільним результатом комплексного хірургічного лікування вважали стабільний перехід рани у другу фазу ранового процесу, ефективний результат радикальної санації гнійного вогнища (навіть за умови загоєння рани вторинним натягом), утворення неінфікованої трофічної виразки або нориці в місці післяопераційних швів при збереженні опорної функції стопи.

Незадовільним вважали результат, коли незважаючи на системну консервативну терапію та радикальну санацію деструктивного процесу стопи, спостерігалось прогресування запального процесу, яке потребувало подальших некретомій, видалення сухожилків, реампутацій або ампутацій на рівні стегна

Виходячи з цього прогноз позитивного наслідку лікування в основній групі 95,0 %, прогноз позитивного наслідку лікування в групі порівняння 86,52 %. Застосування у пацієнтів в комплексному хірургічному лікуванні пентосану полісульфату та МРТ стопи для вибору методу операційного лікування дозволило досягнути зниження абсолютного ризику на 8,48 %. При оцінці шансів одужання ми виявили, що на одного пацієнта групи

порівняння у лікуванні якого ми спостерігали позитивний результат припадає приблизно 3 хворих (2,96) основної групи.

Аналізуючи викладені у розділі результати можна зробити висновки:

- Лікування хворих на інфіковані виразки при синдромі діабетичної стопи повинне бути етапним. В межах першого етапу лікування слід проводити ургентну санацію ранового дефекту з метою ліквідації гнійних запливів абсцесів та флегмон стопи на фоні адекватної та індивідуальної корекції вуглеводного обміну, інтоксикаційного синдрому та синдрому системної запальної відповіді. Це дозволяє досягнути добрих безпосередніх та віддалених результатів лікування другого етапу – радикальної санації гнійного вогнища шляхом виконання ощадних ампутацій стопи на фоні системної консервативної терапії.

- Вибір методу оперативного лікування під час другого етапу повинен базуватися на результатах магнітно-резонансного сканування стопи. Отримані під час цього дослідження результати дозволяють в повній мірі оцінити стан кістково-суглобового апарату стопи, апоневротичних структур підошви та якісні характеристики кровопостачання дистальних структур стопи, що дозволяє виконати ощадну ампутацію з максимальним видаленням деструктивно змінених тканин та сформувати достатній клапан для закриття рани з первинним накладанням швів.

- В комплексне хірургічне лікування хворих на інфіковані виразки при синдромі діабетичної стопи слід включати парентеральне введення пентосану полісульфату впродовж 4 – 5 діб у дозі 100 мг через 12 годин, з подальшим переведенням на його пероральний прийом у дозі 25 мг на добу. Це дозволяє знизити вязкість крові, попередити розвиток тромбозів у мікроциркуляторному руслі і забезпечити якісну перфузію на рівні капіляр-клітина.

- У пацієнтів основної групи, в яких вибір методу ощадної ампутації базувався на результатах магнітно-резонансної томографії стопи, а корекція кровопостачанням забезпечувалась включенням в лікування пентосану полісульфату, відмічали швидше зникнення больового синдрому, набряку кінцівки, покращення показників неврологічного статусу за шкалою TSS, зменшення тривалості першої та другої фаз ранового процесу та повного загоєння та епітелізації рани до 50 %.

Основними чинниками незадовільного загоєння післяопераційної рани є чоловіки більш старшого віку ($p=0,011$), з значною ішемією стопи на час поступлення в стаціонар ($p=0,001$), після тривалого неефективного лікування в інших стаціонарах ($p=0,033$), та з вираженою деформацією стоп ($p=0,011$). площа ранового дефекту, глибина ураження на стопі і застосування іммобілізаційних лонгет ($p=0,033$), що дозволяє виділити пацієнтів групи ризику.

- У основній групі прогноз позитивного наслідку лікування складав 95,0 %, із зниженням абсолютного ризику на 8,48 % та зростання шансів одужання до 2,96.

Матеріали викладені у розділі висвітлені у роботах:

Василюк С. М. Хірургічне лікування інфікованих виразок хворих із синдромом діабетичної стопи / Василюк С. М., Крimeць С.А. // Український журнал хірургії. – 2013. - №1. – С. 110 – 114.

Крimeць С. А. Оцінка ефективності комплексного хірургічного лікування інфікованих виразок нижніх кінцівок у хворих при синдромі діабетичної стопи / С. А. Крimeць // Клінічна хірургія. – 2013. - №8 - С. 45 – 47.

Аналіз причин незадовільного загоєння ран при синдромі діабетичної стопи / С. М. Василюк, А. Г. Шевчук, В. М. Федорченко, С. А. Крimeць // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. –Т.11, № 3 – С. 85 – 87.

Василюк С. М. Значення рівня гіперглікемії в перебігу гнійних ран стопи у хворих на цукровий діабет / С. М. Василюк, С. А. Кримець // Галицький лікарський вісник. – 2012 - № 3. – С. 113 – 115

Василюк С. М. Оцінка периферійної полінейропатії у хворих на гнійно-некротичні ураження синдрому діабетичної стопи / С. М. Василюк, А. Г. Шевчук, С. А. Кримець: матеріали конференції «Актуальні питання хірургії» [Чернівці 21 червня 2013]. – Чернівці: Медуніверситет. – 2013. – С. 160.

Василюк С. М. Інсулінорезистентність у хворих на гнійні ураження при синдромі діабетичної стопи / С. М. Василюк, С. А. Кримець: матеріали XIV Конгресу СФУЛТ. – [Донецьк. – 04 - 06 жовтня 2012 року]. – № 561. – С. 290.

Shevchuk A. Surgical treatment of patients with the diabetic foot syndrome / A. Shevchuk, S. Krimets: матеріали конференції «Лапараскопска/відеоасистирана торакоскопска или конвенционална хирургия – препорекъ подкрепни с доказателства» [Варна 11 – 14 жовтня 2012]. МЕДАРТ: Софія, - 2012. – С. 725.

Оцінка показників периферичної поліневропатії у пацієнтів з синдромом діабетичної стопи, ускладненого гнійно-некротичними ранами / С. М. Василюк, С. А. Кримець, В. А. Гриб [та інш.]: матеріали XII з'їзду ВУЛТ. – [Київ. – 05 – 07 вересня 2013 року]. - № 352. – С. 221.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Зростання частоти пізніх ускладнень цукрового діабету, одним з яких є синдром діабетичної стопи, є результатом покращення лікування та збільшення тривалості життя хворих на цю недугу. Синдром діабетичної стопи зустрічається у 10 – 30 % хворих на цукровий діабет, і зумовлений розвитком остеоартропатії, ангіопатії та поліневропатії. Більше ніж у 35%-70% хворих на цукровий діабет виникають гнійно-некротичні процеси на стопі. Через високу частоту розвитку інфікованих виразок, які погано гояться, прогноз у цієї категорії хворих є несприятливим, що в свою чергу стає причиною ампутації нижньої кінцівки та інвалідизації пацієнта. В половині випадків синдром діабетичної стопи закінчується ампутацією однієї чи обох кінцівок, виникаючи у 80 % пацієнтів через 15 – 20 років від початку захворювання на цукровий діабет. Кількість хворих на цукровий діабет у світі до 2030 року зростає до 366 млн. осіб, 80 – 90% з яких складатимуть пацієнти з діабетом II типу [6, 56, 72, 117, 129].

Саме хворі на синдром діабетичної стопи із інфікованими виразками нижніх кінцівок завжди мають високий ризик ампутацій пальців чи ступні, а при неадекватному лікуванні і високої ампутації на рівні стегна. У світі хворим на синдром діабетичної стопи проводиться до 70 % всіх нетравматичних ампутацій. За рік серед 1000 хворих на цукровий діабет ампутацію проводять у 5 – 8 %. У 6 – 30 % пацієнтів впродовж 1 – 3 років виконують повторну ампутацію. Частота ампутації єдиної кінцівки в цієї ж групи хворих зростає через 5 років до 28 – 50 %. На протязі послідуєчих 3-х років після високих ампутацій летальність сягає 57 %, а на протязі послідуєчих 5-ти років зростає до 75 % [22].

Ефективність хірургічного лікування синдрому діабетичної стопи на даний час є доволі низькою. Це пояснюється мультифакторністю генезу

захворювання, що ускладнює контроль за перебігом ранового процесу, медикаментозний та операційний вплив на нього [86, 100].

В лікуванні синдрому діабетичної стопи існує багато невирішених і суперечливих питань, продовжується пошук ефективних заходів впливу на його патогенетичні ланки.

Недостатньо, на сьогоднішній час, вивчене питання діагностики глибини ураження деструктивним процесом структур та тканин нижніх кінцівок у хворих із синдромом діабетичної стопи. Рутинним діагностичним методом, який дозволяє оцінити рівень ампутації стопи залишається рентгенологічне дослідження, яке, не зважаючи на доступність, володіє недостатньою інформативністю, що вимагає пошуку нових, більш інформативних інструментальних методів дослідження.

Важливим залишається питання вибору методу ощадної ампутації, як раціонального підходу до збереження функціональної здатності нижньої кінцівки.

Виходячи з вищевикладеного, метою дисертаційної роботи було покращити результати хірургічного лікування інфікованих виразок різного ступеня тяжкості у хворих на синдром діабетичної стопи шляхом патогенетичнообґрунтованого доповнення до системної консервативної терапії та впровадження оптимального вибору методу радикальної санації гнійно-деструктивного вогнища стопи. Для досягнення даної мети були сформульовані адекватні завдання.

Нами було проведено комплексне обстеження та лікування 169 хворих на синдром діабетичної стопи II –IV ст. за Meggit-Wagner, які знаходились на лікуванні в клініці кафедри хірургії №1 ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» 2010 – 2012 р. р.

Пацієнтам проводили фізикальне обстеження, комплексне лабораторне та інструментальне дослідження, яке включало загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рівень глюкози в крові, біохімічний аналіз

крові, коагулограмму, ультрасонографію магістрального кровотоку в кінцівці, рентгенографію стопи.

Критеріями включення у дослідження були: ЦД типу 2, наявність виразкового дефекту тканин стопи. Критеріями виключення: ЦД типу 1, критична ішемія кінцівки, гострі ускладнення цукрового діабету, туберкульоз, СНІД.

Серед обстежених хворих було 76 чоловіків (44,97 %) та 93 жінки (55,03 %).

Глибока виразка, з пошкодженням шкіри, підшкірної основи, м'яких тканин, сухожилків, з остеомієлітом або септичним артритом (II ст. за Meggit-Wagner) зустрічалась у 24 (14,20 %) хворих, III ст. (глибока виразка з пошкодженням сухожилків, кісток, обмеженою гангrenoю) діагностували у 92 хворих (54,44 %). Виразковий дефект із локальною гангrenoю, яка уражала палець чи дистальну 1/3 стопи (IV ст.) діагностували у 53 (31,36 %) випадків. В дослідження не включали пацієнтів V ст. поширеності гнійно-некротичної виразки, оскільки вони потребували виконання ампутацій кінцівки на рівні гомілки чи стегна.

Глибокі виразки підошви без гангрен стопи відмічались у 10,06 % випадків.

Дещо рідше зустрічалися глибокі виразки тилу стопи – 4,14 %. У 51 хворого (30,18 %) гнійно-некротичний процес локалізувався на I пальці стопи, у 41 пацієнта (24,26 %) відмічали суху або вологу гангрену II – V пальців стопи.

Гангрена дистальних відділів стопи із поширенням на тил та підошвену поверхню відмічалась у 28 (16,57%) та 25 (14,79 %) хворих відповідно.

Частота розвитку СДС у хворих, тривалість ЦД у яких була до 20 років суттєво не відрізнялася і становила 23,66 %, в групі з тривалістю

захворювання 5 – 9 років – 26,03 %, з тривалістю 10 – 14 років становила 23,66 % та 23,6 % - з тривалістю від 15 до 20 років.

При підрахунку пунктів за шкалою TSS нами було встановлено, що обстежені пацієнти оцінили біль у $2,25 \pm 0,12$ пунктів, пекучість стоп – $2,13 \pm 0,13$, «симптом шкарпеток» – $2,47 \pm 0,11$ пунктів та оніміння стоп – $2,29 \pm 0,12$ пунктів. Загальна кількість пунктів за шкалою TSS склала $2,29 \pm 0,14$ пунктів (медіана 2,27). Сумарний бал за шкалою NIS-LL склав $48,26 \pm 8,59$ (медіана 46,0).

Однак при аналізі ми відмітили, що ступінь неврологічних розладів за шкалою NIS-LL в більшій мірі залежав від тяжкості ранового процесу на стопі. Глибина порушень нервової провідності чітко залежала від поширеності ранового процесу на стопі. У пацієнтів з II ст. за Meggit-Wagner становила $31,61 \pm 2,81$ (медіана – 32,0), у хворих із III ст. $43,26 \pm 8,21$ (медіана 42,0) та у хворих з IV ст. – $63,17 \pm 6,62$ (медіана 64,0).

Всебічне клінічне обстеження пацієнтів на етапі включення в дослідження дозволило виявити деякі закономірності. У 95 пацієнтів (56,21 %) відмічалась декомпенсація цукрового діабету, порушення ліпідного обміну (підвищення рівня загального холестерину, тригліцеридів ЛПВЩ). Тільки 26 пацієнтів (15,38 %) приймали пероральні цукрознижуючі препарати.

Кількісний аналіз м'язових волокон у пацієнтів з II ст. СДС за Meggit-Wagner показав, що у м'язах стопи середній діаметр FOG м'язових волокон зменшувався на 19,2 %, FG м'язових волокон – на 14,0 % і в SO м'язових волокон – на 11,1 %. Що стосується загальної кількості м'язових волокон, то в м'язах стопи вона зменшувалась на 14,9 % ($p < 0,05$). При цьому найбільший дефіцит спостерігався з боку FG м'язових волокон (46,0 %), тоді як SO м'язові волокна зменшувались тільки на 2,6 %. На ультраструктурному рівні деструктивні зміни характеризувалися фрагментацією міофібрил.

В цілому ряді FOG- і FG- м'язових волокон найбільш вразливими структурами були мітохондрії, в яких майже повністю руйнувалися кристи, просвітлювався матрикс, що свідчило про розбалансування системи енергозабезпечення м'язових волокон.

Стереологічний аналіз показав, що відносний об'єм міофібрил продовжував зменшуватися, в залежності від тяжкості ранового процесу стопи. Поверхнева щільність міофібрил зменшувалась на 18,1 %. Непропорційні зміни поверхнево-об'ємних характеристик міофібрил призводили до зменшення їхнього поверхнево-об'ємного відношення на 28,6%. Відносний об'єм і поверхнева щільність мітохондрій знижувалась відповідно на 17,4 % і 28,9 %

Поверхнево-об'ємне відношення мітохондрій при цьому зменшувалось на 14,0 %, що свідчило про набухання цих органел. Непропорційні зміни об'ємної щільності мітохондрій, відносного об'єму міофібрил обумовлювали зниження об'ємного відношення мітохондрій до міофібрил на 28,4%.

У хворих із III ст. синдрому діабетичної стопи за Meggit-Wagner відбувалось посилення репресивного впливу гіперглікемії на м'язові волокна. Так, в м'язах стопи дефіцит діаметру м'язових волокон був більший, ніж на попередньому етапі захворювання і складав 38,6% у FOG м'язових волокнах, 24,5 % у FG м'язових волокнах, та тільки 7,5 % в SO м'язових волокнах ($p < 0,05$). Абсолютна кількість м'язових волокон зменшувалась на 11,2 %. При гістохімічному дослідженні FOG м'язові волокна виявляється на 5,5 % менше, FG м'язові волокна – на 37,8 % ($p < 0,05$). Зменшення кількості SO м'язових волокон становила тільки 0,75 % ($p > 0,05$).

Виявлялися м'язові волокна, які зазнали коліквацийного некрозу. Виникали множинні розриви сарколеми та, інколи, частковий вихід мітохондрій в інтерстиціальний простір. Просвітлена набрякла саркоплазма

була позбавлена глікогену, рибосом. Поодинокі мітохондрії знаходилися на різних стадіях дегенерації, з фрагментами міофібрил, які розпадалися.

Розпад м'язових волокон завершувався, в основному, за участю макрофагів, однак при коліквацийному некрозі волокна, макрофагальна реакція строми м'язів була відсутня. При морфометричному дослідженні скелетних м'язів після у пацієнтів з IV ст. синдромом діабетичної стопи за Meggit-Wagner загальна кількість м'язових волокон зменшувалась до критичних показників. При цьому, в м'язах стопи найбільшою мірою (66,9 %) зменшувалась кількість FG м'язових волокон.

Відмічається також інтенсивна атрофія м'язових волокон інших фенотипів. В м'язах стопи діаметр FG- і SO м'язових волокон зменшувався відповідно на 20,1 % та 6,5 %. У цієї категорії хворих практично у всіх м'язових волокнах відбувалося розрихлення протофібрил, пов'язане з масовим розпадом Z-ліній. Однак головною патологічною ознакою був лізис великих ділянок міофібрилярного апарату в FOG і FG- м'язових волокон, внаслідок чого відбувається «оголення» саркоплазматичного матриксу. В ультраструктурній організації аксом'язових синапсів відбувалася певна перебудова, яка пов'язана, із зменшенням площі поперечного перетину термінальних розгалужень аксону.

Вище зазначені зміни найбільш характерні для аксом'язових синапсів FOG та FG м'язових волокон. При цьому периметр окремих терміналей в SO м'язових волокон зменшувався на 36,0 %, тоді як в FOG і FG м'язових волокнах цей показник становив відповідно 35,0 % і 44,0 % ($p < 0,01$). У цих пацієнтів скорочувалась довжина синаптичного контакту: у FOG і FG м'язових волокнах відповідно на 43,9 % і 50,1 %, в SO м'язових волокнах тільки на 39,2 %. Еферентні нервові волокна зазнавали глибоких деструктивних змін. По-перше порушувалась бар'єрна функція ендоневральної оболонки в результаті пошкодження елементарних мембран в клітинах фібробластичного ряду. По-друге, суттєвих змін зазнавали

аксоннейролемоцитні стосунки, що було обумовлено розпадом мієлінових пластин, гомогенізацією ядерної речовини в ядрах нейролемоцитів, зморщуванням аксонів та філаментозною деструкцією аксоплазми.

У пацієнтів із IV ст. синдрому діабетичної стопи за Meggit-Wagner виникало збільшення відстані між гемокапілярами в ділянці деструкції більшості нервово-м'язових закінчень.

При імпрегнації за Більшовським-Грос виявлялися примітивної форми тонкі терміналі, які на нашу думку, необхідно відносити до, так званих, вторинних розгалужень рухових аксонів. Їхня площа складала $156,1 \pm 18,54$ μm^2 , що на 59,0% менше за показники, які спостерігалися у пацієнтів, із II ст. синдрому діабетичної стопи за Meggit-Wagner. Виявляли масову атрофію аксонів та суттєва дезінтеграція мієлінової оболонки у внутрішньом'язових еферентних волокнах, особливо їх претермінальних відділів. Електронно-оптична щільність аксоплазми в атрофованих аксонах різко знижувалась, при цьому виявлялися тільки поодинокі нейрофіламенти, мікротрубочки були відсутні.

У хворих на синдром діабетичної стопи II ст. за Meggit-Wagner у яких тривалість цукрового діабету не перевищувала 3 років спостерігалось звуження просвіту артеріальних та розширення венозних судин, збільшення кількості функціонуючих артеріоло-венозних анастомозів. Через це відмічали зменшення кількості внутрішньом'язових гемокапілярів та їх сумарної ємкості відповідно на 46,9% ($p < 0,01$) та 24,6% ($p < 0,05$).

При електронно-мікроскопічному дослідженні встановлено, що в артеріолах структурні зміни полягали у зменшенні їх просвіту, затримці клітинних елементів крові, збільшенні електронно-оптичної щільності цитоплазми ендотеліоцитів і гладких міозитів. Просвіт більшості мікрогемосудин був переповнений еритроцитами. Стінки гемокапілярів різко витонщувались, в ядрах більшості ендотеліоцитів відбувалася

маргінальна конденсація хроматину і нерівномірне збільшення перинуклеарного простору.

У хворих на III ст. синдрому діабетичної стопи за Meggit-Wagner характерною рисою кровоносного русла було помітне зменшення діаметру просвіту всіх складових компонентів його артеріальної та венозної частин, за рахунок чого судинний рисунок м'язу розріджується. Діаметр магістральних артерій зменшувався до $90,0 \pm 10,22$ мкм, що супроводжувалось звуженням судин, що оточують нервово-м'язові закінчення. Відбувається перекалібрування гемокапілярів в напрямку збільшення кількості судин дрібного діаметру, до $110-230 \times 55-80$ мкм зростає розмір петель внутрішньом'язової гемокапілярної сітки, що забезпечувала живлення нервово-м'язові закінчення, зменшувалась сумарна ємкість гемокапілярного русла до $10780,0 \text{ мм}^3$.

Зменшувалась кількість ендотеліальних клітин за рахунок їх підвищеної десквамації. В окремих гемокапілярах виявляли ділянки базальної мембрани позбавлені ендотеліцитів. В ядрах ендотеліоцитів виявлялися явища гіперхромії, а в окремих випадках пікноз.

У пацієнтів з тяжким гнійно-некротичним процесом стопи (IV ст. синдрому діабетичної стопи за Meggit-Wagner) повністю порушувався конфігураційний мікровіброгемонасосний взаємозв'язок між цитомембранами в ендотеліально-м'язових контактах.

Для синдрому діабетичної стопи, незалежно від ступеня важкості раневого процесу характерними є фазні морфологічні зміни які свідчать про особливу чутливість скелетних м'язів до розладів вуглеводного обміну, що супроводжувалось відповідними змінами мікрогемосудин і нервово-м'язових закінчень. При узагальненні викладених у розділі даних, спільними характеристиками є :

1) первинно-компенсаторна стадія при якій структурним слідом адаптації є перебудова і незначна деструктивна зміна нервово-м'язових закінчень, але при вираженому порушенні умов мікроциркуляції;

2) стадія вторинно-гіпотрофічних реакцій, яка проявляється деструктивними змінами нервово-м'язових закінчень м'язових волоконна фоні різкого зниження кількості функціонуючих гемокапілярів;

3) стадія виснаження з порушенням тонкої архітекtonіки нервово-м'язових закінчень, різким зниженням просвіту гемокапілярів, їх тромботизацією.

При поступленні хворих у стаціонар, і після їх лабораторного обстеження розпочинали терапію спрямовану на корекцію вуглеводного обміну. Виразка на стопі, інсулінорезистентність, гіперглікемія є взаємообтяжливими факторами. Медикаментозну терапію розпочинали із корекції рівня глюкози в крові шляхом призначення парантерального введення інсуліну.

До першої групи (група порівняння) увійшли 89 пацієнтів, у якої застосовували базову терапію.

У основній групі (80 хворих) в перед і післяопераційне комплексне хірургічне лікування включали пентосан полісульфат внутрішньовенно крапельно, впродовж 4 – 5 діб у добовій дозі 100 мг (1,0 мл розчину) через 12 годин. Із 5 – 6 доби пацієнтів переводили на пероральний прийом у дозі 25 мг.

Цей препарат визначається як сульфатировані мукополісахариди, подібний за структурою до гепарину, однак різниця від нього за багатьма властивостями дії. На даний час, це єдиний доступний для вітчизняної медицини прямий коагулянт, що має ін'єкційну і таблетовану форму випуску.

Крім цього, при виборі методу оперативного лікування деструктивного процесу стопи, у пацієнтів основної групи поряд із

застосуванням рутинного лабораторно-інструментального обстеження використовували магнітнорезонансне дослідження анатомічних структур стопи.

Впродовж першої доби, поряд з комплексним лабораторно-інструментальним обстеженням та системною консервативною терапією у 12 пацієнтів (15,00 %) основної групи та у 15 (16,85 %) групи порівняння проводили невідкладні оперативні втручання: розкриття абсцесів та флегмон, гнійних заплівів. Впродовж наступних чотирьох діб оцінювали локальні зміни та вирішували питання про необхідність проведення радикальної хірургічної санації. Важливе значення мала місцева терапія яка залежала від стадії ранового процесу.

Поряд з рентгенографією стопи у двох проекціях, нами у хворих основної групи була проведена магнітно-резонансна томографія (МРТ) стопи. При оцінці ефективності цього методу діагностики у виборі тактики і способу проведення економної ампутації враховували наступні показники: характеристику кістково-суглобового апарату стопи; стан апоневротичних структур стопи; кровопостачання стопи у проксимальних та дистальних відділах.

Магнітнорезонансне дослідження стопи дозволяло оцінити структуру уражених кісток і встановити чіткі межі їх деструкції і встановити їх межі при повздовжньому та поперечному скануванні.

Проведення магнітнорезонансної томографії дозволяло охарактеризувати сухожилковий апарат тилу і підшовної поверхні стопи. Неуражені сухожилки виявлялися у вигляді анатомічного утворення середньої щільності, яка рівномірно розподілялася. На поперечних сканах діагностувалися апоневротичні піхви. При наявності гнійних заплівів за ходом сухожилка виявлялися ділянки пониженої щільності, які локалізувалися у залежності від поширення гнійного процесу. При оцінці кровопостачання стопи в двохмірному ангіографічному режимі

встановлювали характер кровоплину у передній та задній великогомілкових артеріях. При його збереженні судини виявлялися вигляді звивистих утворень підвищеної щільності.

Проведення ургентних операційних втручань, на фоні системної консервативної терапії дозволило уникнути проведення подальших операцій у 18 хворих (8 – основної групи, 10 – групи порівняння). (табл. 5.1).

Ампутація пальців була виконана у 28 хворих основної групи (35,00 %) та у 36 пацієнтів (40,45 %) групи порівняння. Ампутації метатарзальних голівок плеснових кісток виконали у 13 хворих основної групи, спираючись на результати отримані при проведення магнітнорезонансної томографії.

Враховуючи чітку доопераційну оцінку рівня ампутації у всіх цих пацієнтів вдавалося сформувати шкірний клапоть із накладанням первинних швів.

Трансметатарзальну ампутацію стопи виконували у 6 хворих основної групи і 10 пацієнтів групи порівняння. У всіх цих пацієнтів не вдавалося сформувати повноцінний шкірний клапоть, післяопераційна рана залишалась частково відкритою та гоїлась вторинним натягом. У 4 пацієнтів основної групи і 4 групи порівняння була виконана ампутація в суглобі Лісфранка. У всіх цих пацієнтів післяопераційну куксу залишали відкритою, однак, у хворих основної групи рана загоїлась вторинним натягом вже після виписки хворого із стаціонару в амбулаторних умовах, а у двох пацієнтів групи порівняння спостерігалось прогресування запального процесу і в межах 10 – 14 діб їм були виконані ампутації на рівні стегна.

Загальна характеристика виконаних оперативних втручань у обох групах хворих представлена у табл. 5.1.

Атипові ощадні ампутації були виконані у 21 хворого основної групи та 8 хворих групи порівняння. В першу чергу вибір такого методу базувався на можливості закриття післяопераційної рани шкірним клаптем. Як показав наш аналіз, доопераційна магнітнорезонансна томографія стопи дозволяла

чітко оцінити об'єм видалення кісткового апарату стопи та провести найбільш раціональний розтин, який дозволяв сформувати достатній шкірний клапоть.

Проведення третього етапу оперативних втручань ми розцінювали, як незадовільний результат лікування. Аналізуючи дані які викладені ми відмітили, що відсоток таких операцій був набагато вищим у групі порівняння.

Таблиця 5.1

Види операційних втручань
виконаних хворим основної групи та групи порівняння

Вид операційного втручання	Основна група (n=80)	Група порівняння (n=89)
Перший етап хірургічного лікування		
Некректомія	7 (8,75 %)	9 (10,11 %)
Розкриття гнійних запливів	5 (6,25 %)	6 (6,74 %)
Другий (радикальний) етап хірургічного лікування		
Ампутація окремих пальців стопи	28 (35,00 %)	36 (40,45 %)
Ампутація метатарзальних голівок плеснових кісток	13 (16,25 %)	21 (23,59 %)
Трансметатарзальна ампутація стопи	6 (7,50 %)	10 (11,23 %)
Ампутація за Лісфранком	4 (5,00 %)	4 (4,49 %)
Атипові ощадні ампутації	21 (26,25 %)	8 (8,98 %)
Третій етап хірургічного лікування		
Некректомії	4 (5,00 %)	9 (10,11 %)
Реампутації кісток	0 (0,00 %)	1 (1,12 %)
Ампутації на рівні стегна	0 (0,00 %)	2 (2,24 %)

Магнітнорезонансна томографія у хворих на синдром діабетичної стопи є неінвазивним і високоінформативним методом інструментальної діагностики, який дозволив обрати раціональний вид радикальної санації гнійного процесу стопи та покращити безпосередні результати операційного лікування.

При порівнянні термінів ліквідації больового синдрому, нормалізації температури тіла та зникнення гострих проявів запалення в основній групі ці показники достовірно ($p < 0,01$) перевищували показники групи порівняння. При аналізі показників неврологічного статусу хворих обох груп, нами було відмічено покращення за основними параметрами шкали TSS. У хворих основної групи, в яких спостерігалась II стадія синдрому діабетичної стопи за Meggit-Wagner термін протікання першої фази протікання ранового процесу складав $10,7 \pm 2,2$ діб, що було меншим, ніж у хворих групи порівняння ($11,9 \pm 1,8$). При синдромі діабетичної стопи III стадії тільки у 12 пацієнтів рана загоїлась первинним натягом.

У інших хворих в терміни 5 – 6 діб виникала неспроможність швів шкіри і рана гоїлась вторинним натягом. Поряд з цим, середній термін ексудативної фази загоєння рани становив $13,1 \pm 2,0$ діб, на відміну від $14,4 \pm 2,3$ діб у хворих групи порівняння. Достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись терміни першої фази ранового процесу у пацієнтів з синдромом діабетичної стопи IV ступенем. У основній групі цей показник склав $15,2 \pm 2,0$ діб, у групі порівняння – $18,5 \pm 2,5$ діб.

У хворих основної і контрольної груп спостерігались значні відмінності в термінах другої фази ранового процесу. При синдромі діабетичної стопи II ступеня за Meggit-Wagner він складав $12,2 \pm 2,1$ і $13,8 \pm 1,5$ діб відповідно. Таким чином середній термін загоєння рани у хворих із II ступенем синдрому діабетичної стопи в основній групі склав $20,8 \pm 3,5$ доби, у хворих групи порівняння – $25,7 \pm 3,8$ доби, із III ступенем СДС за Meggit-Wagner – $29,7 \pm 4,0$ і $36,4 \pm 4,4$ доби відповідно. У пацієнтів із синдромом діабетичної стопи IV ступеня цей термін сягав $40,8 \pm 3,9$ доби в основній групі хворих та $45,6 \pm 4,0$ доби у групі порівняння.

Аналізуючи безпосередні результати комплексного хірургічного лікування було встановлено, що прогноз позитивного наслідку лікування в основній групі 95,0 %, прогноз позитивного наслідку лікування в групі

порівняння 86,52 %. Застосування у пацієнтів в комплексному хірургічного лікуванні пентосану полісульфату та магнітнорезонансної томографії стопи для вибору методу операційного лікування дозволило досягнути зниження абсолютного ризику на 8,48 %. При оцінці шансів одужання ми виявили, що на одного пацієнта групи порівняння у лікуванні якого ми спостерігали позитивний результат припадає приблизно 3 хворих (2,96) основної групи.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені теоретичні узагальнення і нове вирішення завдання – покращення діагностики та лікування синдрому діабетичної стопи, ускладненого інфікованими виразками II – IV ст. за Meggit-Wagner, яке включає обґрунтування діагностично-лікувальної тактики, на основі вивчення ультраструктурних і морфометричних змін м'язових волокон, нервово-м'язових закінчень та гемокапілярів, результати яких дозволять удосконалити хірургічне лікування та покращити його безпосередні результати.

1. Найбільш часто інфіковані виразки у хворих на синдром діабетичної стопи виникають після 21 року захворювання на цукровий діабет, протікають у вигляді глибоких дефектів підошви (10,06 %), сухої або вологої гангрени пальців (54,44 %), та гангрени дистальних відділів стопи (31,36 %), з однаковою частотою зустрічаються у чоловіків та жінок.

2. У хворих на синдром діабетичної стопи ускладнений інфікованою виразкою, наявні ультраструктурні ознаки деструкції м'язових волокон різного фенотипу, які проявляються фрагментацією міофібрил, руйнуванням крист мітохондрій, просвітленням матриксу із зменшенням відносного об'єму міофібрил та зниженням їхньої поверхневої щільності, на фоні масової атрофії аксонів, повної дегенерації мієлінової оболонки в еферентних претермінальних нервових волокнах, деструкції термінальних розгалужень аксонів та аксом'язових синапсів, які залежали від тяжкості ранового процесу стопи.

3. Ультраструктурні зміни мікроциркуляторного русла у хворих на синдром діабетичної стопи залежать від тяжкості гнійно-інфекційного процесу і характеризуються збільшенням розмірів мікросудинних петель, зменшенням діаметру гемокапілярів та площі їх обмінної поверхні на фоні деформації їх стінки, порушенням орієнтації судин відносно м'язових і

сполучнотканинних пучків, перекриванням просвіту клітинними елементами крові, повним порушенням конфігураційного мікрівіброгемонасосного взаємозв'язку між цитомембранами в ендотеліально-м'язових контактах.

4. Включення в комплексне лікування пентосану полісульфату дозволяє, за рахунок покращення мікроциркуляції у тканинах стопи достовірно ($p < 0,05$) зменшити основні неврологічні показники за шкалою Total symptom score, зменшити тривалість першої та другої фаз ранового процесу в 1,2 рази та досягнути повного загоєння або епітелізації рани до 50 % на 5 – 7 діб швидше.

5. Доопераційна МРТ у хворих на синдром діабетичної стопи є неінвазивним і високоінформативним методом інструментальної діагностики, який дозволяє оцінити ступінь деструкції тканин та обрати раціональний метод ощадної ампутації, що запобігає проведенню повторних оперативних втручань із 13,47 % у групі порівняння до 5,0 % у основній групі.

6. Включення в системну консервативну терапію пентосану полісульфату та вибору методу ампутацій на основі аналізу результатів МРТ стопи дозволяє досягнути загоєння післяопераційної рани первинним натягом у 73,75 % проти 41,57 % у групі порівняння, уникнути реампутацій на рівні стегна, підвищити прогноз позитивного наслідку лікування в основній групі до 95,0 % проти 86,52 % в групі порівняння, знизити абсолютний ризик на 8,48 % та підвищити відношення шансів одужання до 2,96.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано при фізикальному обстеженні хворих на синдром діабетичної стопи II – IV ст. за Meggit-Wagner застосовувати шкали оцінки тяжкості периферійної поліневропатії Total symptom score та Neuropathy Impairment Score Lower Limbs.

2. Рекомендовано в системну консервативну терапію включати пентосан полісульфат внутрішньовенно крапельно, впродовж 4 – 5 діб у добовій дозі 100 мг (1,0 мл розчину) через 12 годин, а з 5 – 6 доби пацієнтів переводити на пероральний прийом у дозі 25 мг на добу впродовж 4 – 6 тижнів.

3. При виборі методу радикальної санації гнійно-некротичного вогнища стопи рекомендовано застосовувати оцінку кісткових, м'язово-апоневротичних та васкулярних порушень за допомогою магнітнорезонансного повздовжнього та поперечного сканування стопи і обирати об'єм операційного втручання виходячи з наведених даних.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Активные методы стимуляции регионарного кровообращения в комплексном лечении синдрома диабетической стопы/ М. А. Алиев, С. Ю. Сафаров, У. З. Загиров // *Анналы хирургии.* – 2010.- №1.– С. 35 – 38.
2. Аналіз причин незадовільного загоєння ран при синдромі діабетичної стопи / С. М. Василюк, А. Г. Шевчук, В. М. Федорченко, С. А. Кримець // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* – 2012. –Т.11. № 3– С. 85 – 87.
3. Аникин А. И. Кожно-пластические вмешательства при синдроме диабетической стопы / А. И. Аникин, С. В. Горюнов, С. Ю. Жидких // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2009.-№5.– С. 17 – 24.
4. Афанасьева Е. А. Алгоритмизация процессов ранней дифференциальной диагностики синдрома диабетической стопы // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2009. - №1.– С. 67 – 71.
5. Баринов Э. Ф. Изменение метаболизма L-аргинина в моноцитах крови при синдроме диабетической стопы / Э. Ф. Баринов, О. Н. Сулаева, М. Э. Баринова // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2010. №5.– С. 16 – 19.
6. Баринова М. Э. Зональная характеристика сосудистого русла кожи при синдроме диабетической стопы // *Медицина сьогодні і завтра.* – 2009. - №1.– С. 35 – 38.
7. Безпосередні і віддалені результати лікування гнійно-некротичних процесів синдрому діабетичної стопи / М. Д. Желіба, М. І. Бурковський, Ю. С. Царюк, [та інш.] // *Укр. журн. хірург.* – 2009. – № 4. – С. 55–59.
8. Бенсман В. М. Дискуссионные вопросы классификации синдрома диабетической стопы / В. М. Бенсман, К. Г. Триандафилов // *Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова.* – 2009.- №4.– С.37 – 41.

9. Біляєва О. О. Вплив аплікаційних сорбентів нового покоління на результати комплексного лікування хворих з синдромом діабетичної стопи / О. О. Біляєва, В. В. Нешта, В. П. Курилишин // Клінічна хірургія. – 2009.- №5.– С. 35 – 37.
10. Бойко В. В. Комплексное лечение синдрома диабетической стопы / В. В. Бойко, Р. Ш. Ибрагимов // Харківська хірургічна школа. – 2009. - №3.– С. 90 – 93.
11. Бондарев В. І. Сучасні підходи до лікування гнійно-септичних ускладнень синдрому діабетичної стопи / В. І. Бондарев, Р. В. Бондарев, О. А. Орехов // Український медичний альманах. – 2009. - №4 (додаток).– С. 20 – 21.
12. Варіанти шкірно-пластичних оперативних втручань у хворих на ускладнені форми синдрому діабетичної стопи / П. О. Герасимчук, В. О. Шідловський, А. В. Павлишин // Шпитальна хірургія. – 2012. - №3. – С. 44 – 47.
13. Василюк С. М. Алгоритми хірургічного лікування синдрому діабетичної стопи у гнійно-некротичній стадії // Клінічна хірургія. – 2003. - № 11 (729). – С. 41 – 42.
14. Василюк С. М. Взаємозв'язок білковосинтезувальної функції печінки і тяжкості перебігу гнійно-некротичного процесу у хворих на синдром діабетичної стопи // Буковинський медичний вісник. – 2005. – т. 9, № 2. – С. 29 – 30.
15. Василюк С. М. Гістологічна та ультраструктурна характеристика власних м'язів стопи та їх ангіоневрального забезпечення у хворих на синдром діабетичної стопи ускладнений інфікованими виразками / С. М. Василюк, С. А. Кримець // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. - №1. – С. 46 – 50.

16. Василюк С. М. Значення рівня гіперглікемії в перебігу гнійних ран стопи у хворих на цукровий діабет / С. М. Василюк, С. А. Крimeць // Галицький лікарський вісник. – 2012 - № 3. – С. 113 – 115.
17. Василюк С. М. Інсулінорезистентність у хворих на гнійні ураження при синдромі діабетичної стопи / С. М. Василюк, С. А. Крimeць: матеріали XIV Конгресу СФУЛТ. – [Донецьк. – 04 - 06 жовтня 2012 року]. – № 561. – С. 290.
18. Василюк С. М. Комплексне хірургічне лікування синдрому діабетичної стопи у хворих літнього віку / С. М. Василюк: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції “Актуальні питання геріатричної хірургії”. Тернопіль, 2004. – С. 22-24.
19. Василюк С. М. Оцінка периферійної полінейропатії у хворих на гнійно-некротичні ураження синдрому діабетичної стопи / С. М. Василюк, А. Г. Шевчук, С. А. Крimeць: матеріали конференції «Актуальні питання хірургії» [Чернівці 21 червня 2013]. – Чернівці: Медуніверситет. – 2013. – С. 160.
20. Василюк С. М. Роль трансплантації клітин підшлункової залози новонароджених поросят в корекції глікемії у хворих на синдром діабетичної стопи / С. М. Василюк: матеріали XXI з'їзду хірургів України. Донецьк. – 2005. – т. 2. – С. 199-201.
21. Василюк С. М. Синдром діабетичної стопи і ксенотрансплантація клітин підшлункової залози / С. М. Василюк // Трансплантологія. – 2003. – т. 4, № 1. – С. 132-134.
22. Василюк С. М. Синдром діабетичної стопи. / С. М. Василюк. – Івано-Франківськ, 2005. – 210 с.
23. Василюк С. М. Хірургічне лікування інфікованих виразку хворих із синдромом діабетичної стопи / С. М. Василюк, С. А. Крimeць // Український журнал хірургії. -2013. - №1. – С. 110 – 114.

24. Влияние критической ишемии конечностей на течение раневого процесса и частоту высоких ампутаций при гнойно-некротических формах диабетической стопы / О. Е.Тараканова, А. С. Мухин, Н. Ф. Смирнов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009.-т.15, - №4. – С.15-18.

25. Герасимчук П. О. Аналіз стану про-та протизапальних цитокінів при хірургічному лікуванні хворих із синдромом діабетичної стопи / П. О. Герасимчук, П. В. Кісіль, А. В. Павлишин // Вісник наукових досліджень. – 2013. - №1.– С.56 – 58.

26. Герасимчук П. О. Оцінка ефективності алгоритмів диференційованого хірургічного лікування синдрому стопи діабетика/ П. О. Герасимчук, Р. Я. Кушнір, І. Б. Романів // Шпитальна хірургія. – 2010.-№1.– С. 54 – 56.

27. Герасимчук П. О. Рання автодермопластика в комплексному лікуванні ранових дефектів у хворих із синдромом стопи діабетика // Шпитальна хірургія. – 2009. - №2.– С. 69 – 71.

28. Герасимчук П.О. Медико-соціальна адаптація та якість життя хворих на синдром стопи діабетика / П.О. Герасимчук, І. Б. Романів //Вісник наукових досліджень. – 2010.-№1.– С. 13 – 16.

29. Грачева Т. В. Качество жизни и отдаленные результаты хирургического лечения больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы / Т. В. Грачева, А. М. Мкртумян // Медицина критических состояний. – 2009.-№3.– С. 49 – 54.

30. Гурьева И. В. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия. Патогенез, клиника и диагностика. / И. В. Гурьева, Е. Ю. Комелягина, И. В. Кузина. – М., 2000. – 23 с.

31. Деякі аспекти хірургічного лікування синдрому стопи діабетика: 15-річний досвід / І. Б. Вихопень, В. І.Березюк, І. Р. Бичківський [та ін.]: матеріали XXI з'їзду хірургів України: Запоріжжя, 2005. – т. 2. - С. 203-205.

32. Дибиров М. Д. Результаты реконструктивных операций при синдроме диабетической стопы у геронтологических больных / М. Д. Дибиров, Р. У. Гаджимурадов, А. А. Дибиров // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2011.-т.17,-№1.– С. 145 – 150.

33. Діагностика та лікування нейропатичної форми синдрому діабетичної стопи / Д. Г. Дем'янюк, В. І. Ляховський, О. М. Безкоровайний // *Хірургічна перспектива*. – 2011.-№1.– С. 37 – 40.

34. Досвід лікування синдрому діабетичної ступні (СДС) з урахуванням його форми і стадії / І. А. Криворучко, В. Н.Шаддуга, Д. Х. Карпович [та інш.]: матеріали XXI з'їзду хірургів України. Запоріжжя, 2005. – т. 2. - С. 236 – 238.

35. Ендокринокорегувальний ефект трансплантації клітинної культури підшлункової залози при алоксановому цукровому діабеті / [В. К. Гринь, В. Ю.Михайліченко, А. Г. Попандопуло [та ін.] // *Трансплантологія*. – 2003. – Том 4, № 1. – С. 74-78.

36. Ерошкин И. А. Рентгенохирургическая коррекция поражений артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом и ее роль в комплексном лечении синдрома диабетической стопы / И. А. Ерошкин // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2011.-№4.– С.139 – 148.

37. Етіологічна структура та чутливість до антибіотиків збудників інфекцій стопи у хворих на цукровий діабет / О. І. Поліщук, О. В. Покас, В. В. Венгловська [та інш.] // *Лабораторна діагностика*. – 2009.-№4.– С.42 – 47.

38. Єльський М. Кінетика кератиноцитів епідермісу шкіри хворих на синдром діабетичної стопи / М. Єльський, М. Е. Барінова // *Патологія*. – 2009.-т.6,-№3.– С. 56 – 58.

39. Загородній О. В. Частота великої ампутації нижніх кінцівок при хірургічних ускладненнях стопи хворих на цукровий діабет/ О. В. Загородній, В. П. Федоренко// *Львівський медичний часопис*. – 2009.-№2.– С. 85 – 88.

40. Заремба В. С. Автодермопластика гранулюючих ран із застосуванням перфорованої фольги та масляного екстракту насіння амаранту у хворих з мішаною та ішемічною формами синдрому діабетичної стопи/ В. С. Заремба, А. В. Миськів // Архів клінічної медицини. – 2011.- №1.– С. 29 – 31.

41. Заремба В. С. Вплив комплексного лікування з використанням водорозчинної форми кверцетину (корвітину) на показники ендотеліальної функції та ліпідного спектру крові у хворих на синдром діабетичної стопи/ В. С. Заремба, А. В. Миськів, Н. І. Чорняк // Практична медицина. – 2011.- т.ХVII, - №3.– С.13 – 20.

42. Заремба В. С. Дискусійні питання класифікації синдрому діабетичної стопи/ В. С. Заремба, А. В. Миськів // Сімейна медицина. – 2010. - №4.– С. 75 – 78.

43. Иващенко В. В. Некоторые вопросы патогенеза, прогноза и профилактики сепсиса у больных с синдромом диабетической стопы / Иващенко В. В., Иващенко А. В: збірник наукових праць Запорізького Державного інституту удосконалення лікарів. Запоріжжя. – 2003. - Книга 1., вип. 64. - С. 51 – 55.

44. Игнатович И. Н. Влияние реваскуляризации на результаты лечения хронической критической ишемии при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы/ И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко, Г. А. Сергеев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011.-т.17,-№1.– С.71 – 76.

45. Игнатович И. Н. Результаты лечения пациентов с хронической критической ишемией при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко, Г. А. Сергеев // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2011.-№6.– С. 51 – 55.

46. Кисляков В. А. Хирургическая классификация язвенных, гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / В. А.

Кисляков // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009.-№6.– С. 72 – 76.

47. Клиническая классификация осложненного синдрома диабетической стопы / С. Д. Шаповал, Д. Ю. Рязанов, И. Л. Савон, [и др.]// Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2011.-№6.– С. 70 – 74.

48. Клініко-морфологічна характеристика склероза Манкеберга у хворих на цукровий діабет 2 типу / В. С. Вернигородський, Т. М. Войцеховська, С. В. Вернигородський [та інш.] // Вісник морфології 2012. - Т. 18, №1. – С. 171 – 174.

49. Комелягина Е. Синдром диабетической стопы: Патогенез, диагностика, современные подходы к терапии / Е. Комелягина, А. Волковой, М. Анциферов // Врач. – 2009. - №5.– С. 6 – 9.

50. Комелягина Е. Ю. Синдром диабетической стопы :патогенез,диагностика,современные подходы к терапии / Е. Ю. Комелягина, М. Б. Анциферов // Ліки України, 2010.-№10.– С. 52-57.

51. Комплексное лечение больных с синдромом «диабетической стопы» / М. Н. Башмаков, А. И. Матвиенко, С. К. Джеломанов [и др.] : матеріали XXI з'їзду хірургів України. – Запоріжжя, 2005. – т. 2. - С. 191 – 192.

52. Комплексное лечение гнойно-некротических осложнений диабетической стопы/ В. И. Бондарев, Р. В. Бондарев, А. А. Орехов [и др.]// Хірургія України. – 2010.-№4.– С. 72 – 76.

53. Косульников С. О. Выбор способа иммобилизации у больных с синдромом диабетической стопы / С. О. Косульников, А. М. Беседин, К. В. Кравченко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010.-№1.– С. 82-84.

54. Крimeць С. А. Оцінка ефективності комплексного хірургічного лікування інфікованих виразок нижніх кінцівок у хворих при синдромі діабетичної стопи / С. А. Крimeць // Клінічна хірургія. – 2013. - №8 - С. 45 –

47.

55. Курбанов Э. Ю. Микроциркуляторные нарушения в выборе тактики лечения синдрома диабетической стопы / Э. Ю. Курбанов, В. Г. Сергеев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. - т.152,-№8.– С. 235 – 237.

56. Ляпіс М. О. Синдром стопи діабетика. / М. О. Ляпіс, П. О. Герасимчук. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 283 с.

57. Михальчук Д. С. Особливості комплексного лікування гнійно-некротичних процесів у хворих на цукровий діабет / Д. С.Михальчук, А. В. Симчич / Харківська хірургічна школа. – 2013.-№1.– С.65 – 69.

58. Мікробна характеристика гнійно-некротичних уражень при синдромі діабетичної стопи/ В. І. Лахоцький, Д. Г. Дем'янюк, Г. А. Оксак // Вісник проблем біології і медицини. – 2011.-т.1,-№2.– С. 135 – 136

59. Мішалов В. Г. Сравнительная оценка применения нефракционированого гепарина и пентосан полисульфата SP54 в профилактике тромболитических осложнений после плановых и ургентных абдоминальных операций / В. Г. Мишалов, Л. Ю. Маркулан, В. Л. Валецкий // Хірургія України. – 2008. - №1. – С. 57.

60. Нарчаев Ж.А. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при синдроме диабетической стопы / Ж. А. Нарчаев // Клінічна хірургія. – 2009.-№10.– С. 33 – 35.

61. Онучин С.Г. Распространенность артериальной гипертонии у женщин с сахарным диабетом 2-го типа и синдромом диабетической стопы/ С. Г. Онучин, О. С. Елсукова, Е. Л. Онучина // Клиническая медицина, 2009.-№1.– С. 45 – 49.

62. Опыт применения методов непрямой реваскуляризации у больных с синдромом диабетической стопы / С. О. Косульников, А. М. Беседин, К. В. Кравченко [и др.] // Сучасні медичні технології. – 2010.-№3.– С. 81 – 84.

63. Опыт применения простагландинотерапии у больных с синдромом диабетической стопы / С. О. Косульников, С. И. Карпенко, К. В. Кравченко [и др.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010.-№4.– С. 49 – 51.

64. Оригинальная клиническая классификация осложненного синдрома диабетической стопы/ С. Д. Шаповал, Д. Ю. Рязанов, И. Л. Савон [и др.] // Клінічна хірургія. – 2011.-№1.– С. 44 – 48.

65. Осадець В. С. Сучасна хірургічна тактика у хворих із синдромом діабетичної стопи / В. С. Осадець, В. І. Боцюрко // Архів клінічної медицини. – 2013. - №1.– С. 21 – 24.

66. Оцінка показників периферичної поліневропатії у пацієнтів з синдромом діабетичної стопи, ускладненого гнійно-некротичними ранами / С. М. Василюк, С. А. Крimeць, В. А. Гриб [та інш.]: матеріали XII з'їзду ВУЛГ. – [Київ. – 05 – 07 вересня 2013 року]. - № 352. – С. 221.

67. Павлишин А. В. Автодермопластика ранових дефектів ступні у лікуванні синдрому стопи діабетика/ А. В. Павлишин, В. О. Шідловський // Шпитальна хірургія. – 2011.-№2.– С. 82 – 85.

68. Павлишин А. В. Хірургічне лікування ранових дефектів у хворих на синдром стопи діабетика шляхом дермальної автопластики/А. В. Павлишин, В. О. Шідловський//Шпитальна хірургія. – 2011.-№3.– С. 78 – 81.

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

70. Паламарчук В. І. Антибактеріальна терапія хворих при синдромі діабетичної стопи / В. І. Паламарчук, В. Г. Сіряченко, К. В. Марков // Клінічна хірургія. – 2011.-№1.– С.49 – 52.

71. Пауткин Ю. Лечебная тактика у боль ных пожилого и старческого возраста с синдромом диабетической стопы/ Ю. Пауткин, М. Хохлова, М. Березко // Врач. – 2009.-№5.– С. 78 – 80.

72. Пластическое закрытие ран и трофических язв рельефным аутодермотрансплантатом у больных с синдромом диабетической стопы / А. В. Павлышин, В. А. Шидловский, П. А. Герасимчук // Вестник РАМН. – 2013. - №1. – С. 72 – 75.

73. Поліпшення результатів хірургічного лікування гнійно-некротичних форм синдрому діабетичної стопи / С. С. Ксенофонов, О. М. Білозерцев, М. М. Башмаков [та інш.] // Львівський медичний часопис. – 2010. - № 3.– С. 58 – 60.

74. Польовий В. П. Сучасні методи лікування гнійно-запальних ускладнень хворих на цукровий діабет Огляд літератури / В. П. Польовий, Б. Ю. Мільков, С. В. Каратаєва // Буковинський медичний вісник 2009. –Т. 13, №2. – С. 104 – 107.

75. Потемкин В. В. Роль цитокинов в развитии синдрома диабетической стопы/ В. В. Потемкин, Л. В. Ковальчук, Д. А. Воеводин // Российский медицинский журнал. – 2011.-№3.– С. 14 – 17.

76. Прийменко Д. С. Факторы риска язвообразования у больных с синдромом диабетической стопы / Д. С. Прийменко //Харківська хірургічна школа. – 2011.-№4.– С. 124 – 127.

77. Приступюк О. М. Синдром діабетичної стопи:сучасна концепція діагностики та лікування / О. М. Приступюк // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. - №4.– С. 68 – 70.

78. Реваскуляризація стопи в лікуванні критичної ішемії у хворих на цукровий діабет / С. Є. Подпрятков, Ю. М. Гупало, С. М. Діденко [та інш.] // Український бальнеологічний журнал. – 2004. – № 2. – С. 74 – 75.

79. Руководство по клинической хирургии / Дифференциальная диагностика и лечение хирургических болезней / Под ред. проф. П. Г. Кондратенко. – Донецк, 2005. – 751 с.

80. Рязанов Д. Ю. Размышления о предложенной С. Д. Шаповалом и соавторами классификации осложненного синдрома диабетической стопы / Д. Ю. Рязанов // Клінічна хірургія. – 2011. - №1.– С. 69 – 70.
81. Савон И. Л. Иммунологические нарушения и их коррекция у больных с осложненным синдромом диабетической стопы / И. Л. Савон // Сучасні медичні технології. – 2011. - №2.– С. 66 – 70.
82. Савон И. Л. Коррекция иммунных нарушений у больных сахарным диабетом II типа с осложненным синдромом диабетической стопы / И. Л. Савон // Клінічна хірургія. – 2011. - №8.– С. 55 – 58.
83. Савон И. Л. Роль про-и противовоспалительных цитокинов у больных с осложненным синдромом диабетической стопы / И. Л. Савон // Сучасні медичні технології. – 2010. - №3.– С. 73 – 80.
84. Самойленко Г. Е. Использование ацеллюлярного дермального матрикса в лечении тяжелого гнойно-некротического поражения при синдроме диабетической стопы на фоне критической ишемии конечности / Г. Е. Самойленко // Хірургія України. – 2010. - №3.– С. 49 – 53.
85. Синдром диабетической стопы в клинической практике / В. Н. Оболенский, Т. В. Семенова, П. Ш. Леваль [и др.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. - №3.– С. 32 – 42.
86. Синдром діабетичної стопи: остеомієлітичні ураження / І. Д. Герич, Р. В. Яремкевич, Д. Л. Романчак, [та інш.] // «Хірургія України». – 2009. - № 3. – С. – 27 – 33.
87. Скрипко В. Д. Ефективність використання антигіпоксантів у комплексному хірургічному лікуванні хворих з гангренозно-ішемічною формою синдрому діабетичної стопи / В. Д. Скрипко // Львівський медичний часопис. – 2010.-т.16,-№2.– С. 71 – 74.
88. Скрипко В. Д. Клінічно-морфогістохімічна діагностика життєздатності кінцівки у хворих на синдром діабетичної стопи з

критичною ішемією та його лікування / В. Д. Скрипко //Буковинський медичний вісник. – 2010. - т.14, - №3.– С. 79 – 83.

89. Стандарти протоколів лікування ускладненого синдрому діабетичної стопи/ С. Д. Шаповал, І. Л. Савон, Д. О. Смирнова // Харківська хірургічна школа. – 2013. - №3.– С.119 – 123.

90. Стряпухин В. В. Хирургическое лечение диабетической стопы / В. В. Стряпухин, А. Н. Лищенко // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2011. - №2.– С. 73 – 78.

91. Ступин В. А. Метаболическая терапия у больных при синдроме диабетической стопы / В. А. Ступин, С. В. Горюнов, А. И. Привиденцев // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2013. - №10.– С.25 – 31.

92. Уніфіковані принципи формування клінічного діагнозу при цукровому діабеті – шлях до розробки клінічних протоколів та стандартів / С. Д. Шаповал, Я. С. Березницький, І. Л. Савон [та інш.] // Сучасні медичні технології. – 2010. - № 1. – С. 63 – 66.

93. Хіміч С. Д. Чи є зв'язок між деякими морфологічними особливостями будови м'яких тканин стопи у хворих з цукровим діабетом на фоні ожиріння та частотою гнійно-некротичних змін? / С. Д. Хіміч, А. В. Багрій, В. І. Корчистий: матеріали XXI з'їзду хірургів України. Запоріжжя, 2005. – т. 2. - С. 267-268.

94. Хірургічне лікування хворих з приводу синдрому діабетичної стопи / С. М. Василюк, М. Д. Василюк, А. Г. Шевчук [та інш.] //Клінічна хірургія. – 2009. - № 11 – 12.– С. 22 – 23.

95. Храмин В. Н. Роль местных средств в профилактике и лечении инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы / В. Н. Храмин // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2011. - №10.– С. 78 – 81.

96. Чернов В. Н. Показания к ампутации нижней конечности и определение ее уровня при "диабетической стопе" / В. Н. Чернов, А. Б.

Анисимов, С. А. Гусарев // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2009. - №7.– С 38 – 42.

97. Шаповал С. Д. Микроциркуляция нижних конечностей у больных с нейропатической формой осложненного синдрома диабетической стопы/ С. Д. Шаповал, И. Л. Савон, Е. Л. Зинич // Харківська хірургічна школа. – 2011.-№3.– С. 151-154.

98. Шаповал С. Д. Ускладнений перебіг синдрому діабетичної стопи. Спроба створення нової класифікації з огляду на тяжкість гнійно-некротичних / С. Д. Шаповал, І. Л. Савон, О. Л. Зініч // Клінічна хірургія. — 2010. - №4 С. 34 – 39.

99. Шідловський В. О. Медико-соціальна адаптація та якість життя хворих на синдром стопи діабетика / В. О. Шідловський, П. О. Герасимчук, І. Б. Романів // Сучасні медичні технології. – 2010.-№1.– С. 32-36.

100. Шідловський В. О. Проблемні питання в лікуванні хворих із синдромом діабетичної стопи / В. О. Шідловський, П. О. Герасимчук, І. Б. Романів // Вісник наукових досліджень. – 2009.-№4.– С.62 – 63.

101. Шлапак І. П. Досвід застосування Тивортину в комплексі лікування синдрому діабетичної стопи / І. П. Шлапак, О. А. Галушко // Клінічна хірургія. – 2011. - №2. – С. 61 – 64.

102. Шор Н. А. Клиническая классификация синдрома диабетической стопы / Н. А. Шор // Клінічна хірургія. – 2011. - №9. – С. 55 – 57.

103. Штильман М. Комбинированное лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / М. Штильман, И. Чумбуридзе, О. Явруян // Врач. – 2009. - №5.– С. 86 – 87.

104. Штильман М. Способ ампутации при синдроме диабетической стопы / М. Штильман, И. Чумбуридзе // Врач. – 2009.-№6.– С. 72 – 73.

105. Эффективность использования в комплексном хирургическом лечении больных с гангренозно-ишемической формой синдрома диабетической стопы антигипоксантами / В. Д. Скрипко, Е. И.

Дельцова, М. Г. Гончар [та інш.] // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2013. - №6. – С. 59 – 64.

106. Aksenov I. V. Neuropathic diabetic foot ulcers. / I. V. Aksenov // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351, № 16. – P. 1694 – 1695.

107. Aleem M. A. Factors that precipitate development of diabetic foot ulcers in rural India / M. A. Aleem // Lancet. – 2003. – № 29. – P. 1858.

108. Anand P. Neurotrophic factors and their receptors in human sensory neuropathies / P. Anand // Prog. Brain Res. – 2004. – Vol. 46. – P. 477-492.

109. Andersen H. Atrophy of foot muscles: a measure of diabetic neuropathy / H. Andersen, M. D. Gjerstad, J. Jakobsen // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27, № 10. – P. 2382 – 2385.

110. Andros G. Diagnostic and therapeutic arterial interventions in the ulcerated diabetic foot / G. Andros // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2004. – Vol. 20. № 1. – P. 29 – 33.

111. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of cephalosporines with chinolones / R. Lobmann, A. Ambrosch, M. Seewald [et all] // Diabetes Nutr. Metab. – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 156 – 162.

112. Aring A. M. Information from your family doctor. Diabetic neuropathy / A. M. Aring, D. E. Jones, J. M. Falko // Am. Fam. Physician. – 2005. – Vol. 71, № 11. – P. 2129 – 2130.

113. Armstrong D. G. Efficacy of fifth metatarsal head resection for treatment of chronic diabetic foot ulceration / D. G. Armstrong, M. A. Rosales, A. Gashi // J. Am. Podiatr. Med. Assoc. – 2005. – Vol. 95, № 4. – P. 353 – 356.

114. Assessment of the quality of ambulatory care in type 2 diabetes mellitus / L. Majkowska, K. Tejchman, P. Slozowski [et all] // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2004. – Vol. 111, № 5. – P. 579 – 587.

115. Atindas M. Promoting primary healing after ray amputations in the diabetic foot: the plantar dermo-fat pad flap / M. Atindas, C. Cinar // Plast. Reconstr. Surg. – 2005. – Vol. 116, № 4. – P. 1029 – 1034.

116. Bacteriological study of diabetic foot infections / A. Abdulrazak, Z.I. Bitar, A.A. Al-Shamali [et all] // *J. Diabetes Complications*. – 2005. – Vol. 19, №3. – P. 138 – 141.

117. Beckman T. J. Regular screening in type 2 diabetes. A mnemonic approach for improving compliance, detecting complications / T. J. Beckman // *Postgrad. Med.* – 2004. – Vol. 115, №4. – P. 19 – 20.

118. Berendt A.R. Is this bone infected or not? Differentiating neuro-osteoarthropathy from osteomyelitis in the diabetic foot. / A.R. Berendt, B. Lipsky // *Curr. Diab. Rep.* – 2004. – Vol. 4, № 6. – P. 424 – 429.

119. Bone mineral density during total contact cast immobilization for a patient with neuropathic (Charcot) arthropathy / M. K. Hastings, D. R. Sinacore, F. A. Fielder [et all] // *Phys. Ther.* – 2005. – Vol. 85, № 3. – P. 249 – 256.

120. Boulton A. J. Therapeutic footwear in diabetes: the good, the bad, and the ugly? / A. J. Boulton, E. B. Jude // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, № 7. – P. 1832 – 1833.

121. Broersma A. Preventing amputations in patients with diabetes and chronic kidney disease / A. Broersma // *Nephrol. Nurs. J.* – 2004. – Vol. 31, № 1. – P. 53 – 62.

122. Busch K. Effectiveness of a new brand of stock diabetic shoes to protect against diabetic foot ulcer relapse. A prospective cohort study / K. Busch, E. Chantelau // *Diabet. Med.* – 2003. – Vol. 20, № 8. – P. 665 – 669.

123. Casting of recurrent diabetic foot ulcers: effective and safe? / M. H. Nabuurs-Franssen, M. S. Huijberts, R. Slegers [et all]. // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28, № 6. – P. 1493 – 1494.

124. Characteristics of Type 2 diabetic patients cared for by general practitioners either with medical nutrition therapy alone or with hypoglycaemic drugs / A.V.Ciardullo, M. Brunetti, M. M. Daghigho [et all] // *Diabetes Nutr. Metab.* – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 120 – 123.

125. Chatha D. S. MR imaging of the diabetic foot: diagnostic challenges / D. S. Chatha, P. M. Cunningham, M. E. Schweitzer // *Radiol. Clin. North. Am.* – 2005. – Vol. 43, № 4. – P. 747 – 749.

126. Church J.C. Ischemia and the diabetic foot / J. C. Church // *Int. J. Low Extrem. Wounds.* – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 132.

127. Clinical efficacy, tolerability, and cost savings associated with the use of open-label metronidazole plus ceftriaxone once daily compared with ticarcillin/clavulanate every 6 hours as empiric treatment for diabetic lower-extremity infections in older males / P. G. Clay, M. R. Graham, C. C. Lindsey [et all] // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 2, № 3. – P. 181 – 189.

128. Computed tomography to visualize and quantify the plantar aponeurosis and flexor hallucis longus tendon in the diabetic foot / N. R. Bolton, K. E. Smith, T. K. Pilgram [et all.] // *Clin. Biomech.* – 2005. – Vol. 20, № 5. – P. 540 – 546.

129. Dalas S. The plantar fat pad and the diabetic foot – a review / S. Dalas, A. D. Widgerow, G. R. Evans [et all] // *Int Wound J.* – 2013. – Vol. 17, P. 121 – 173.

130. De Zeeuw J. Diabetes mellitus and diabetic foot syndrome / J. De Zeeuw H. T. Baberg // *Med. Klin.* – 2004. – Vol. 99, № 12. – P. 747 – 748.

131. Delaying the reverse sural flap provides predictable results for complicated wounds in diabetic foot / Z. Tosun, A. Ozkan, Z. Karacor [et all] // *Ann. Plast. Surg.* – 2005. – Vol. 55, № 2. –P. 169 – 173.

132. Dellon A. L. Diabetic neuropathy: review of a surgical approach to restore sensation, relieve pain, and prevent ulceration and amputation / A. L. Dellon // *Foot Ankle Int.* – 2004. – Vol. 25, № 10. – P. 749 – 755.

133. Diabetic foot care: multilingual translation of a patient education leaflet / E. Trepman, A. Bracilovic, K. K. Lamborn [et all] // *Foot Ankle Int.* – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 64 – 107.

134. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections / B. A. Lipsky, A. R. Berendt, H. G. Deery [et al] // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39, № 7. – P. 885 – 910.

135. Dinh T. A review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot / T. L. Dinh, A. Veves // *Int. J. Low Extrem. Wounds.* – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 154 – 159.

136. Dinh T. Microcirculation of the diabetic foot / T. Dinh, A. Veves // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11., № 18. – P. 2301 – 2309.

137. Disparities in lipid management for African Americans and Caucasians with coronary artery disease: a national cross-sectional study / M. W. Massing, K. A. Foley, L. Carter-Edwards [et al] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2004. – Vol. 18, №2 – P. 415.

138. Do clinical examination variables predict high plantar pressures in the diabetic foot? / J. S. Wrobel, N. J. Birkmeyer, J. L. Dercoli [et al] // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* – 2003. – Vol. 93, № 5. – P. 367 – 372.

139. Does the thickening of Achilles tendon and plantar fascia contribute to the alteration of diabetic foot loading? / C. Giacomozzi, E. D'Ambrogio, L. Uccioli [et al] // *Clin. Biomech.* – 2005. – Vol. 20, № 5. – P. 532 – 539.

140. Dual-system utilization affects regional variation in prevention quality indicators: the case of amputations among veterans with diabetes / C. L. Tseng, J. D. Greenberg, D. Helmer [et al] // *Am. J. Manag. Care.* – 2004. – № 10-11. – P. 886 – 892.

141. Dutch W.M. Digital artery flaps for closure of soft tissue defects of the forefoot / W. M. Dutch, M. Arnz, G. P. Jolly // *J. Foot Ankle Surg.* – 2003. – Vol. 42, № 4. – P. 208 – 214.

142. Eddy J. J. Topical honey for diabetic foot ulcers / J. J. Eddy, M. D. Gideonsen // *J. Fam. Pract.* – 2005. – Vol. 54, № 6. – P. 533 – 535.

143. Edmonds M. Infection in the neuroischemic foot / M. Edmonds // *Int. J. Low Extrem. Wounds.* – 2005. – Vol. 4, № 3. – P. 145 – 153.

144. Educational techniques in diabetes treatment / L. Selli, L. K. Papaleo, S. N. Meneghel [et all] // *Cad. Saude Publica.* – 2005. – Vol. 21, № 5. – P. 1366 – 1372.
145. Effect of glycaemic control on apoptosis in diabetic wounds / N. K. Rai, M. Ansari, M. Kumar [et all] // *J. Wound Care.* – 2005. – Vol. 14, № 6. – P. 277 – 281.
146. Evaluating diabetic foot infection with magnetic resonance imaging: Kuwait experience. / H. A. Al-Khawari, O. M. Al-Saeed, T. H. Jumaa [et all] // *Med. Princ. Pract.* – 2005. – Vol. 14, № 3. – P. 165 – 172.
147. Farnsworth J. Diabetic foot ulcer and poor compliance: How would you treat? / J. Farnsworth, P. Paulman // *J. Fam. Pract.* – 2005. – Vol. 54, № 9. – P. 768 – 776.
148. Flyvbjerg A. Diabetic angiopathy: new experimental and clinical aspects / A. Flyvbjerg, H. Orskov // *Horm. Metab. Res.* – 2005. – Vol. 37, № 1. – P. 1 – 3.
149. Foot small muscle atrophy is present before the detection of clinical neuropathy / R. L. Greenman, L. Khaodhiar, C. Lima [et all] // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28, № 6. – P. 1425 – 1430.
150. Foot ulcer risk is lower in South-Asian and african-Caribbean compared with European diabetic patients in the U.K.: the north-west diabetes foot care study / C. A. Abbott, A. P. Garrow, A. L. Carrington [et all.] // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28, № 8. – P. 1869 – 1875.
151. Forefoot structural predictors of plantar pressures during walking in people with diabetes and peripheral neuropathy / M. J. Mueller, M. Hastings, P. K. Commean [et all] // *J. Biomech.* – 2003. – Vol. 36, № 7. – P. 1009 – 1017.
152. Fritsch C. Significance of pedography in the diagnosis and treatment of the diabetic foot syndrome / C. Fritsch, M. Haslbeck // *MMW Fortschr. Med.* – 2004. – Vol. 24. – P. 51-54.

153. Fungal infection in diabetic foot ulcers/E.Mlinaric Missoni, M.Vukelic, D.De Soy [et all]//Diabet. Med. – 2005.-Vol. 22, № 8.- P. 1124-1125.
154. Gibbons G. W. Lower extremity bypass in patients with diabetic foot ulcers / G. W. Gibbons // Surg. Clin. North. Am. – 2003. – Vol. 83, № 3. – P. 659 – 669.
155. Glycemic control, hypertension and chronic complications in type 2 diabetic subjects attending a tertiary care centre / A. Basit, M. Z. Hydrie, R. Hakeem [et all.] // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. – 2005. – Vol. 17, № 2. – P. 63 – 68.
156. Gottrup F. Management of the diabetic foot: surgical and organisational aspects / F. Gottrup // Horm. Metab. Res. – 2005. – Vol. 37, № 1. – P. 69 – 75.
157. Guidelines for diabetic foot care: recommendations endorsed by the Diabetes Committee of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society. / M. S. Pinzur, M. P. Slovenkai, E.Trepman [et all] // Foot Ankle Int. – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 113 – 119.
158. Health-related quality of life of diabetic foot ulcer patients and their caregivers / M. H. Nabuurs-Franssen, M. S. Huijberts, A. C. Nieuwenhuijzen Kruseman [et all] // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48, № 9. – P. 1906 – 1910.
159. Heller G. The frequency of lower limb amputations in Germany / G. Heller, C. Gunster, E. Swart // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2005. – Vol. 28-29. – P. 1689-1690.
160. Hemoglobin Glycosylation Index is not related with blood glucose / J. F. Merino-Torres, C. Fajardo-Montanana, J. C. Ferrer-Garcia [et all] // J. Diabetes Complications. – 2003. – Vol. 17, № 5. – P. 249 – 253.
161. High plantar pressure and callus in diabetic adolescents. Incidence and treatment / A. C. Duffin, R. Kidd, A. Chan [et all] // J. Am. Podiatr. Med. Assoc. – 2003. – Vol. 93, № 3. – P. 214 – 220.

162. Home monitoring of foot skin temperatures to prevent ulceration / L. A. Lavery, K. R. Higgins, D. R. Lanctot [et all] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, № 11. – P. 2642 – 2647.

163. How effective is intensive nonoperative initial treatment of patients with diabetes and Charcot arthropathy of the feet? / C. L. Saltzman, M. L. Hagy, B. Zimmerman [et all] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2005. – Vol. 435. – P. 185-190.

164. Idris I. Does close glycaemic control promote healing in diabetic foot ulcers? Report of a feasibility study / I. Idris, F. Game, W. Jeffcoate // *Diabet Med.* – 2005. – Vol. 22, № 8. – P. 1060 – 1063.

165. Jeffcoate W. J. Off-loading in trials in neuropathic diabetic foot ulceration: no, it's not time for a paradigm shift / W. J. Jeffcoate, F. L. Game, P. E. Price // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, № 2. – P. 635 – 636.

166. Jeffcoate W. J. The incidence of amputation in diabetes / W. J. Jeffcoate // *Acta Chir. Belg.* – 2005. – Vol. 105, № 2. – P. 140 – 144.

167. Jolly G. P. External fixation in the management of Charcot neuroarthropathy / G. P. Jolly, T. Zgonis, V. Polyzois // *Clin. Podiatr. Med. Surg.* – 2003. – Vol. 20, № 4. – P. 741 – 756.

168. Kennedy M. S. Put feet first –prevent amputations / M. S. Kennedy // *Am. J. Nurs.* – 2005. – Vol. 105, № 8. – P. 21.

169. Khammash M. R. Prevalence of ischemia in diabetic foot infection, / M. R. Khammash, K. A. Obeidat // *World J. Surg.* – 2003. – Vol. 27, № 7. – P. 797 – 799.

170. Koller A. Radiological and clinical aspects of diabetic-neuropathic osteoarthropathy / A. Koller, J. Fuhner, H. H. Wetz // *Orthopade.* – 2004. – Vol. 33, № 9. – P. 972 – 982.

171. Lavery L. Disease management for the diabetic foot: Effectiveness of a diabetic foot prevention program to reduce amputations and hospitalizations / L.

A. Lavery, R. P. Wunderlich, J. L. Tredwell // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 70, № 1. – P. 31 – 37.

172. Lawrence A. Foot care education in renal patients with diabetes / A. Lawrence // *EDTNA ERCA J.* – 2004. – Vol. 30, № 3. – P. 153-156.

173. Lioupis C. The role of distal arterial reconstruction in patients with diabetic foot ischemia / C. Lioupis // *Int. J. Low Extrem. Wounds.* – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 45 – 49.

174. Lipsky B. A. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections / B. A. Lipsky, U. Stoutenburgh // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2005. – Vol. 55, № 2. – P. 240 – 245.

175. Lobmann R. Proteases and the diabetic foot syndrome: mechanisms and therapeutic implications / R. Lobmann, G. Schultz, H. Lehnert // *Diabetes. Care.* – 2005. – Vol. 28, № 2. – P. 461 – 471.

176. 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.

177. Macrovascular complications and their associated factors among persons with type 2 diabetes in Karachi, Pakistan – a multicenter study / A. K. Khuwaja, G. Rafique, F. White [et all] // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2004. – Vol. 54, № 2. – P. 60 – 66.

178. Maji D. Prevention of microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus. / D. Maji // *J. Indian. Med. Assoc.* – 2004. – Vol. 102, № 8. – P. 426 – 430.

179. Major limb amputations: an audit of indications in a suburban surgical practice. / O. Akiode, A. M. Shonubi, A. Musa [et all] // *J. Natl. Med. Assoc.* – 2005. – Vol. 97, № 1. – P. 74 – 78.

180. Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy / B. T. Ngo, K. D. Hayes, D. J. Di Miao [et all] // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 225-237.

181. Margolis D. J. Epidemiology of foot ulceration and amputation: can global variation be explained? / D. J. Margolis, W. Jeffcoate // *Med. Clin. North. Am.* – 2013. – Vol 97, №5. – P. 791 – 805.

182. Microvascular steal syndrome in the in the pedal bypass and free muscle transfer? / P. Tosenovsky, B. Zalesak, L. Janousek [et all] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 26, № 5. – P. 562 – 564.

183. Mortality in patients with diabetic neuropathic osteoarthropathy (Charcot foot) / A. Gazis, N. Pound, R. Macfarlane [et all] // *Diabet. Med.* – 2004. – Vol. 21, № 11. – P. 1243 – 1246.

184. Mousley M. Diabetes and its effect on wound healing and patient care / M. Mousley // *Nurs. Times.* – 2003. – Vol. 21-27. – P. 73 – 74.

185. Necrotizing fasciitis in the lower extremity secondary to diabetic wounds / B. Demirag, A. O. Tirelioglu, B. Sarisozen [et all] // *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* – 2004. – Vol. 38, № 3. – P. 195 – 199.

186. Neuropatic and ischemic changes of the foot in Brazilian patients with diabetes / E. C. Muniz, R. M. Rocha, M. L. Reis [et all] // *Ostomy Wound Manage.* – 2003. – Vol. 49, № 8. – P. 60 – 73.

187. Nutritional factors and diabetic foot: a role for vitamin E? / V. Rigalleau, M. Barbe, F. Garuz [et all] // *Diabet. Med.* – 2004. – Vol. 21, № 8. – P. 951 – 952.

188. Optimization of amoxicillin/clavulanate therapy based on pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters in patients with diabetic foot infection / J. Sedivy, V. Petkov, A. Jirkovska [et all] // *Klin. Mikrobiol. & Infekc. Lek.* – 2004. – Vol. 4. – P. 167 – 175.

189. Peters E. J. Diabetic lower extremity infection: influence of physical, psychological, and social factors / E. J. Peters, L. A. Lavery, D. G. Armstrong // *J. Diabetes Complications*. – 2005. – Vol. 19, № 2. – P. 107 – 112.

190. Piaggese A. Research development in the pathogenesis of neuropathic diabetic foot ulceration / A. Piaggese // *Curr. Diab. Rep.* – 2004. – Vol. 4, № 6. – P. 419 – 423.

191. Pinzur M. The association between body mass index and foot disorders in diabetic patients / M. Pinzur, R. Freeland, D. Juknelis // *Foot Ankle Int.* – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 375 – 377.

192. Plantar pressure distribution in Type 2 diabetic patients without peripheral neuropathy and peripheral vascular disease / Z. Pataky, J. P. Assal, P. Conne [et all] // *Diabet. Med.* – 2005. – Vol. 22, N 6. – P. 762 – 767.

193. Posthauer M. E. Diet, diabetes, and wound management: how important is glycemic control? / M. E. Posthauer // *Holist. Nurs. Pract.* – 2004. – Vol. 18, № 6. – P. 318 – 320.

194. Prevalence and major risk factors of reduced flow volume in lower extremities with normal ankle-brachial index in Japanese patients with type 2 diabetes / E. Suzuki, K. Egawa, Y. Nishio [et all] // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26, № 6. – P. 1764 – 1769.

195. Preventive foot-care practices among adults with diabetes in North Carolina, 1997 to 2001. / J. C. White, R. A. Bell, C. D. Langefeld [et all] // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* – 2004. – Vol. 94, № 5. – P. 483 - 491.

196. Quality of life and clinical correlates in patients with diabetic foot ulcers / P. Valensi, I. Girod, F. Baron [et all] // *Diabetes Metab.* – 2005. – Vol. 31, № 1. – P. 263 – 271.

197. Randomized clinical trial comparing OASIS Wound Matrix to Regranex Gel for diabetic ulcers / J. A. Niezgoda, C. C. Van Gils, R. G. Frykberg, [et all] // *Adv. Skin Wound Care.* – 2005. – Vol. 18, № 1. – P. 258 – 266.

198. Rathur H. M. Pathogenesis of foot ulcers and the need for offloading / H. M. Rathur, A. J. Boulton // *Horm. Metab. Res.* – 2005. – Vol. 37, № 1. – P. 61 – 68.

199. Rauwerda J. A. Acute problems of the diabetic foot / J. A. Rauwerda // *Acta Chir. Belg.* – 2004. – Vol. 104, № 2. – P. 140 – 147.

200. Reddy K. V. Antimicrobial peptides: premises and promises / K. V. Reddy, R. D. Yedery, C. Aranha // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2004. – Vol. 24, № 6. – P. 536 – 547.

201. Reduction in diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands: 1991-2000 / W. H. Van Houtum, J. A. Rauwerda, D. Ruwaard [et all] // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27, № 5. – P. 1042 – 1046.

202. Reduction of plantar peak pressure by limiting stride length in diabetic patients / B. Drerup, Ch. Kolling, A. Koller [et all] // *Orthopade.* – 2004. – Vol. 33, № 9. – P. 1013 – 1019.

203. Rheopheresis in patients with ischemic diabetic foot syndrome: results of an open label prospective pilot trial / R. Kingel, C. Mumme, T. Fassbender, [et all] // *Therap. Apher Dial.* – 2003. – Vol. 7, № 4. – P. 444 – 455.

204. Risk factors for major limb amputations in diabetic foot gangrene patients / S. Miyajima, A. Shirai, S. Yamamoto [et all] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 30.

205. Sane S. Diabetic Foot Ulcers / S. Sane // *J. Indian Med. Assoc.* – 2003. – Vol. 101. – P. 326.

206. Satterfield K. Amputation considerations and energy expenditures in the diabetic patient / K. Satterfield // *Clin. Podiatr. Med. Surg.* – 2003. – Vol. 20, № 4. – P. 793 – 801.

207. Scheffler N. M. How to shop for shoes. If you have diabetes, footwear is more than a fashion statement. Here are some tips for buying the right pair of shoes / N. M. Scheffler // *Diabetes Forecast.* – 2004. – Vol. 57, № 3. – P. 70 – 73.

208. Schellhase K. G. Glycemic control and the risk of multiple microvascular diabetic complications. / K. G. Schellhase, T. D. Koepsell, N. S. Weiss // *Fam. Med.* – 2005. – Vol. 37, № 2. – P. 125 – 130.

209. Schinabeck M. K. Osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Prompt diagnosis can avert amputation / M. K. Schinabeck, J. L. Johnson // *Postgrad. Med.* – 2005. – Vol. 118, № 1. – P. 11 – 15.

210. Seaman S. The role of the nurse specialist in the care of patients with diabetic foot ulcers / S. Seaman // *Foot Ankle Int.* – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 19 – 26.

211. Serum lipoprotein (a) levels in patients with diabetic foot lesions / K. Unluhizarci, S. Muhtaroglu, S. Kabak [et.all] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 22. P. 254 – 261.

212. Sheppard S. J. Antibiotic treatment of infected diabetic foot ulcers / S. J. Sheppard // *J. Wound Care.* – 2005. – Vol. 14, № 6. – P. 260 – 263.

213. Shevchuk A. Surgical treatment of patients with the diabetic foot syndrome / A. Shevchuk, S. Krimets: матеріали конференції «Лапараскопска/відеоасистирана торакоскопска или конвенционална хирургия – препорекъ подкрепни с доказателства» [Варна 11 – 14 жовтня 2012]. МЕДАРТ: Софія, - 2012. – С. 725.

214. Steeper R. A. Critical review of the aetiology of diabetic neuropathic ulcers / R. A. Steeper // *J. Wound Care.* – 2005. – Vol. 14, № 3. – P. 101 – 103.

215. Strauss M. B. The orthopaedic surgeon's role in the treatment and prevention of diabetic foot wounds. / M. B. Strauss // *Foot Ankle Int.* – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 5 – 14.

216. Surgical Education and Self-Assessment Program (SESAP). Foot ulcers in the diabetic patient // *Can. J. Surg.* – 2004. – №8. – P. 292.

217. Syme ankle disarticulation in patients with diabetes / M. S. Pinzur, R. M. Stuck, R. Sage [et all] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2003. – Vol. 85, № 9. – P. 1667 – 1672.

218. The epidemiology of lower-extremity disease in veterans with diabetes / J. A. Mayfield, G. E. Reiber, C. Maynard [et all] // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27, № 2. – P. 39 – 44.

219. The prevalence of symptoms of sensorimotor and autonomic neuropathy in Type 1 and Type 2 diabetic subjects / T. Kastenbauer, P. Irsigler, S. Sauseng [et all] // *J. Diabetes Complications.* – 2004. – Vol. 18, № 1. – P. 27 – 31.

220. Tissue and serum levofloxacin concentrations in diabetic foot infection patients / K. Oberdorfer, S. Swoboda, A. Hamann [et all] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2004. – Vol. 54, № 4. – P. 836 – 839.

221. Total contact casting of the diabetic foot in daily practice: a prospective follow-up study / M. H. Nabuurs-Franssen, R. Slegers, M. S. Huijberts [et all] // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28, № 2. – P. 243 – 247.

222. Van Damme H. The diabetic foot / H. Van Damme, R. Limet // *Rev. Med. Liege.* – 2005. – Vol. 60, № 5-6. P. 516 – 525.

223. Van Schie C. H. A review of the biomechanics of the diabetic foot / C. H. Van Schie // *Int. J. Low Extrem. Wounds.* – 2005.-Vol.4, №3.-P. 160 – 170.

224. Walker R. Diabetes and peripheral neuropathy: keeping people on their own two feet / R. Walker // *Br. J. Community Nurs.* – 2005. – Vol. 10, № 1. – P. 33 – 36.

225. Walsh S. R. Clindamycin-resistant *Streptococcus pyogenes*: report of a case, / S. R. Walsh, M. J. Ferraro, M. L. Durand // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 49, № 3. – P. 223 – 225.

226. Waspadji S. Antibiotic choices in the infected diabetic foot/ulcer / S. Waspadji // *Acta Med. Indones.* – 2005. – Vol. 37, № 2. – P. 94 – 101.

227. Wertheimer E. Diabetic skin complications: a need for reorganizing the categories of diabetes-associated complications / E. Wertheimer // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2004. – Vol. 6, № 5. – P. 287 – 289.

228. What is the role of the podiatrist in the discovery of diabetes? / A. Bodard, M. L. Crenn, C. Denizot [et all] // Soins. – 2005. – Vol. 694, № 2. – P. 21 – 22.

229. Wieman T. J. Principles of management: the diabetic foot / T. J. Wieman // Am. J. Surg. – 2005. – Vol. 190, № 2. – P. 295 – 299.

230. Zucchi P. Diabetic foot: from diagnosis to therapy / P. Zucchi, P. Ferrari, M. L. Spina // G. Ital. Nefrol. – 2005. – Vol. 22, № 31. – P. 20 – 22.