

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) у світі кожен рік збільшується на 5-7 % і сягає на даний час близько 130 млн. чоловік, а в Україні цей показник становить більше 1 млн. (Шупер В. і співавт., 2005; Роговський В.М. і співав., 2006; Черняк В.А., 2006).

Типовим і одним із небезпечних для життя хірургічним ускладненням ЦД є розвиток гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок, які описуються в літературі як діабетична гангрена, трофічна виразка, гнійно-некротичне та виразково-некротичне ураження стопи, некротично-запальне ураження стопи, діабетична стопа, синдром стопи діабетика тощо (Ляпіс М.О., Герасимчук П.О., 2001; Иващенко В.В., Иващенко А.В., 2005; Шор Н.А. и соавт., 2006; Роговський В.М. і співавт., 2006).

Кількість хворих на синдром стопи діабетика (ССД) прогресивно збільшується і залежить від тривалості захворювання на ЦД. За останніми даними він розвивається у 70-80 % хворих на ЦД і в 30-70 % випадків ускладнюється гнійно-некротичними ураженнями стопи, яке у 25-50 % є причиною високих ампутацій нижніх кінцівок з післяопераційною летальністю до 20,4 %, а смертність протягом перших 5 років після ампутації сягає 39-68 %. Важливе значення має і той факт, що тривалість госпіталізації хворих на ЦД з гнійно-некротичними ураженнями стоп складає від 30 до 90 діб, а їх лікування поглинає 12-15 % коштів охорони здоров'я. Тому проблема ЦД визначається як медико-соціальна (Кранц Г. и соавт., 1992; Larsson J. et al., 1995; Ляпіс М.О., Герасимчук П.О., 2001; Иващенко В.В., Иващенко А.В., 2005; Куновський В.В. і співавт., 2006; Рогачов В.К., Пазынюк Б.О., 2006).

Незважаючи на певні успіхи у лікуванні хворих з тяжкими формами локалізованої ранової інфекції, результати хірургічного лікування не можуть бути визнаними задовільними. Тому багато питань діагностичного, тактичного і лікувального плану ще потребують поглибленого дослідження і доопрацювання. Причиною незадовільного стану проблеми лікування синдрому стопи діабетика є несвоєчасне виявлення початкових форм гнійно-некротичних уражень та недосконалість існуючих стандартів діагностики і тактики хірургічного лікування, а також невирішеність питань вибору засобів і методів місцевого оздоровчого впливу на осередки інфекції при цій патології (Ляпіс М.О., Герасимчук П.О., 2001; Зелинский Б.А., Зелинская Н.Б., 1995; Василюк С.М. і співавт., 2006.; Дужий І.Д., 2006).

Недостатньо вивченими залишаються питання впливу регіональної внутрішньоартеріальної озонотерапії поєднаної з локальним озонуванням ранової поверхні на перебіг репаративного процесу при ішемічно-гангренозній

формі синдрому стопи діабетика (ІГФССД). Розробка і впровадження в практику нових економічно обґрунтованих та ефективних методів лікування цієї патології з акцентом на фізичні фактори активації репаративного процесу, які б сприяли зменшенню частоти інвалідизації і летальності при комплексному лікуванні гнійно-некротичних осередків на стопі у хворих на цукровий діабет, є однією із актуальних проблем сьогодення (Ляпіс М.О., Герасимчук П.О., 2001; Бондар П.Н., Михальчишин Г.П., 2005; Лупальцов В.И. и соавт., 2006; Міхневич О.Е. і співавт., 2006).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках планової теми кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: "Профілактика та лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин та нагноєння післяопераційної рани після операцій на органах черевної порожнини" (№0197U003349 держреєстрації).

**Мета дослідження:** Поліпшити результати комплексного лікування хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому стопи діабетика шляхом застосування регіональної пролонгованої внутрішньоартеріальної озонотерапії та локального озонування ураженої ділянки.

**Завдання дослідження:**

1. Розробити метод регіональної пролонгованої внутрішньоартеріальної озонотерапії хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому стопи діабетика
2. Дослідити вплив розробленої методики озонотерапії на функціональну активність ранових макрофагів вогнища ураження на стопі
3. Визначити вплив регіональної внутрішньоартеріальної та локальної озонотерапії на перебіг ранового процесу, показники рівня цукру крові та інтоксикації у хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому стопи діабетика
4. Провести порівняльне дослідження клінічної ефективності запропонованого комплексу лікування хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому стопи діабетика з загальноприйнятою схемою

*Об'єкт дослідження* - хворі на ішемічно-гангренозну форму синдрому стопи діабетика.

*Предмет дослідження* – вплив регіональної внутрішньоартеріальної озонотерапії та локального озонування зони ураження на рівень цукру крові, ендогенної інтоксикації, активність ранових макрофагів та перебіг ранового процесу після "економних" оперативних втручань на стопі.

*Методи дослідження:* клінічні, лабораторні, мікробіологічні, електронномікроскопічні, морфологічні, математико-статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Запропоновано новий метод пролонгованої озонотерапії хворих на синдром стопи діабетика, який включає внутрішньоартеріальне введення озонвмісного 0,9 % розчину натрію хлориду з наступним місцевим застосуванням озону в замкнутому просторі.

Вперше вивчена дія озонотерапії на ультраструктуру ранових макрофагів та механізм їх активації при ішемічно-гангренозній формі синдрому стопи діабетика.

Вперше вивчений вплив регіональної пролонгованої внутрішньоартеріальної озонотерапії на перебіг ранового процесу, рівні глікемії та ендогенної інтоксикації у хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому стопи діабетика.

Патогенетично обґрунтована доцільність застосування регіональної пролонгованої озонотерапії в комплексному лікуванні хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому стопи діабетика.

На розроблений метод регіональної пролонгованої внутрішньоартеріальної озонотерапії з локальним озонуванням зони ураження ішемічно-гангренозної форми синдрому стопи діабетика отримано позитивне рішення на видачу деклараційного патенту на корисну модель (№ заявки U 2006 11728 від 08.11.2006 р.).

**Практичне значення.** Впроваджено в практику метод регіональної внутрішньоартеріальної пролонгованої озонотерапії поєднаної з локальним озонуванням зони ураження, який застосовується в комплексному лікуванні гнійно-некротичних ускладнень стопи у хворих на цукровий діабет. Розроблений метод відрізняється своєю простотою і доступністю і може бути застосований в лікувальних закладах хірургічного профілю. Даний метод дає змогу швидше зменшувати рівень ендогенної інтоксикації, в більшості випадків запобігає розвитку вторинного інфекційного процесу в після операційній рані на стопі, стимулює місцевий неспецифічний захист. Також він дозволяє покращити функціональні результати лікування і суттєво зменшити термін перебування хворих на лікарняному ліжку і матеріальні витрати.

Метод впроваджено в практику хірургічного відділення базового військового госпіталю (в/ч А 1028) міста Чернівці та хірургічного відділення Кіцманської ЦРЛ Чернівецької області. Отримані у роботі результати використовуються у навчальному процесі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова при викладанні курсів загальної та госпітальної хірургії студентам і лікарям-інтернам.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант самостійно проаналізував наукову літературу і патентну інформацію з проблеми лікування гнійно-некротичних уражень діабетичної стопи, розробив методику регіональної

продовженої внутрішньоартеріальної озонотерапії поєднаної з локальним озонуванням гнійно-некротичного вогнища при ішемічно-гангренозній формі синдрому стопи діабетика, сформував групи хворих, виконав оперативні втручання і внутрішньоартеріальні інфузії озонованого фізіологічного розчину хворим основної групи, забір матеріалу для досліджень. Електронномікроскопічні дослідження ранових макрофагів виконані в Інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова АМН України і консультовані д.мед.н., професором Є.Б. Медведьким.

Особисто дисертантом проведена обробка первинної документації, її статистичний аналіз, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, забезпечено впровадження запропонованої методики в практику. В публікаціях результатів дослідження в наукових виданнях за участю співавторів дисертанту належить основна частина внеску.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та матеріали дисертації викладені та обговорені на: I Українсько-Російській науково-практичній конференції «Озон в біології та медицині» (м. Одеса, 28-30 квітня 2003 р.); II Українсько-Російській науково-практичній конференції «Озон в біології та медицині» (м. Одеса, 20-22 вересня 2004 р.); III Українсько-Російській науково-практичній конференції «Озон в біології та медицині» (м. Севастополь, 28-30 квітня 2006 року); I науково-практичній конференції Азіатсько-Європейського союзу озонотерапевтів і виробників медичного обладнання «Озон в біології та медицині» (м. Н. Новгород, 24-26 серпня 2006 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковані 4 статті у фахових виданнях, затверджених ВАК України та 1 наукова робота у вигляді тез.

**Об'єм та структура дисертації.** Дисертація викладена на 161 сторінці машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу аналізу результатів дослідження та їх обговорення, висновків та практичних рекомендацій. Бібліографічний покажчик містить 212 найменувань робіт, з них 147 кирилицею та 65 іноземних авторів. Робота ілюстрована 40 рисунками та 22 таблицями.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### Матеріали і методи дослідження

Дисертаційна робота пройшла біоетичну експертизу (протокол №1 від 3 січня 2007 року).

За період з 2003 по 2006 рік у Чернівецькому базовому військовому госпіталі спостерігались 105 хворих з синдромом стопи діабетика (ССД). Чоловіків було 62 (59,0 %), жінок – 43 (41,0 %). Досліджувані хворі були розподілені на дві групи. В основну групу увійшли 53 (50,5 %) хворих, в контрольну – 52 (49,5 %) пацієнта з ССД. Переважну більшість хворих (84 пацієнта – 80 %) склали пацієнти похилого віку. За віком, статтю, ступенем важкості цукрового діабету (ЦД), ступенем ураження стопи, стадією ішемії нижніх кінцівок хворі досліджуваних груп статистично не різнились. В обох групах чоловіки за кількісним складом майже вдвічі переважали над жінками. Найбільшу кількість склали хворі на цукровий діабет середнього ступеню важкості.

**Методика озонотерапії.** У пацієнтів основної групи поряд із стандартною терапією, аналогічною за складом у хворих контрольної групи, ми проводили пролонговане внутрішньоартеріальне введення озонованого фізіологічного розчину через катетер в *a. femoralis*, встановлений за Сельдінгером. Зазначений комплекс лікувальних заходів доповнювався місцевою дією озону завдяки застосуванню методики “озонового чобітка”. Озон отримували на автоматизованій озонувальній установці “Бозон” виробництва НПП “Еконіка” м. Одеса. Процедура локальної озонотерапії тривала 45 хвилин і виконувалась щоденно в поєднанні з внутрішньоартеріальним введенням озонованого фізіологічного розчину в кількості 200 мл. Концентрація озону в інфузійному розчині при цьому становила 2,5-3,0 мг/л та вводилась зі швидкістю 40-60 крапель за 1 хвилину. Курсова кількість процедур складала від 6 до 15 і залежала від перебігу ранового процесу в ділянці ураження стопи. В контрольній групі пацієнтів лікування включало в себе загальноприйнятий комплекс, який застосовується при ССД.

Тривалість захворювання на ЦД у досліджуваних хворих складала від кількох місяців до 27 років. Більшість хворих (89 осіб) корекцію вуглеводного обміну проводили за допомогою інсуліну, таблетовані цукрознижуючі препарати приймали до госпіталізації в клініку 16 пацієнтів. Ураження правої стопи гнійно-некротичним процесом спостерігалось у два рази частіше, ніж лівої.

Серед загалу досліджуваних з ССД підтверджено превалювання III та IV ступенів ураження стопи за Ф. Вагнером. Визначений значно нижчий відсоток присутності в хірургічному стаціонарі пацієнтів з II стадією захворювання та практично повна відсутність пацієнтів з 0-I та V ступенями ураження при ССД.

В обох групах найбільше було хворих з IV стадією ішемії ураженої нижньої кінцівки. У хворих обох груп оклюзійне ураження було в більшій мірі

визначено в гомілкових артеріях, в інших сегментах превалював стенотичний процес.

При визначенні кісточково-плечового індексу у досліджуваних хворих вірогідної різниці між цими показниками встановлено не було. В середньому цей показник дорівнював  $0,62 \pm 0,04$ , що давало змогу виконувати «малі» оперативні втручання.

В клініці всі досліджувані хворі з ІГФССД отримували комплексне лікування. Призначалась дієтотерапія (Стіл № 9). Незалежно від стану компенсації цукрового діабету корекція вуглеводного обміну проводилась інсулінами короткої і середньої тривалості дії. Дозували інсулін в залежності від рівня цукру в крові і сечі. Корекцію глікемії проводили сумісно з ендокринологом. Хворим призначали знеболюючу, антибактеріальну, антиоксидантну, детоксикаційну терапію.

При виконанні пацієнтам оперативного лікування акцентувалася особлива увага на органозберігаючому спрямуванні оперативно-технічних лікувальних заходів та максимальне видалення нежиттєздатних тканин.

Операції переважно виконували під спинномозковим знеболенням. Після оперативного втручання рану не зашивали. Місцеве медикаментозне лікування ран проводили препаратами на сучасній гідрофільній основі відповідно фази ранового процесу.

**Лабораторні методи дослідження.** При госпіталізації всім хворим визначали загальні аналізи крові та сечі, аналіз крові на цукор, аналіз сечі на ацетон, а також біохімічні показники крові: білірубін, АЛТ, АСТ, сечовину, креатинін, показники коагулограми. Дослідження виконували за загальноприйнятими методами.

Динамічний контроль рівня цукру крові поряд зі стандартним його визначенням здійснювали експрес-методом з використанням медичного тестеру “Глюкофорт II” ПВП “Норма” (м. Київ) з індикаторними смужками “Гемоплан”.

У 12 хворих (шістьох пацієнтів основної та шістьох контрольної груп) нами проведено вивчення ультраструктурних особливостей ранових макрофагів вогнища ураження на стопі з метою з'ясування динаміки та спрямованості деструктивно-некротичних процесів в цих клітинах при виникненні ІГФССД та впливу регіональної пролонгованої внутрішньоартеріальної озонотерапії поєднаної з локальним озонуванням ураженої ділянки на функціональну активність макрофагів. Взяття зразків біологічного матеріалу в основній та контрольній групах виконувалось при перев'язках на 3, 7 та 16 добу лікування.

**Для електронно-мікроскопічного дослідження** фрагменти тканини ранової поверхні фіксували в 2,5 % розчині глутаральдегіду на фосфатному

буфері (рН 7,2-7,4) і дофіксували в 1 % розчині OsO<sub>4</sub>. Матеріал зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та розміщували в аралдит. Морфологічні структури контрастували в процесі зневоднювання матеріалу насиченим розчином ураніацетату, а на зрізах – цитратом свинцю. Зрізи завтовшки 40-60 нм, отримані на ультратомі УМТП-3, вивчали в електронному мікроскопі ТЕСЛА БС-500.

*Для контролю перебігу ранового процесу* застосовані клінічні критерії (терміни очищення ран від гнійно-некротичних тканин, появи грануляційної тканини та початку крайової епітелізації).

*Мікробіологічний контроль* ефективності лікування ран проводили в динаміці в порівнянні з початковим показником (до початку лікування). Вивчали якісний склад мікрофлори рани і зміни його в процесі лікування, а також кількісну динаміку мікробних тіл в рані.

*Цитологічне дослідження ран* проводили шляхом мікроскопічного вивчення окрашених за Романовським-Гімзою їх мазків-відбитків. Аналіз цитограм проводили за методом М.П. Покровської та М.С. Макарова в модифікації Штейнберга (1948).

*Дослідження динаміки показників інтоксикації* проводили шляхом визначення специфічних маркерів: лейкоцитарного індексу інтоксикації за Я.Я.Кальф-Каліфом (1941), гематологічного показника інтоксикації за формулою В.С.Васильєва і співавт. (1983) та сорбційної здатності еритроцитів за методом А.А.Тогайбаєва і співавт. (1988).

*Статистичний аналіз* отриманих результатів досліджень проводили методами варіаційної статистики. Достовірність вибіркової різниці вимірювали довірчим критерієм точності за таблицею Стюдента. Різницю між середніми величинами, які порівнювалися, вважали достовірною при  $P \leq 0,05$ .

### **Результати досліджень та їх обговорення**

Вивчення ультраструктурних змін макрофагів з біологічного матеріалу вогнища запалення при ішемічно-гангренозній формі ССД у пацієнтів основної і контрольної груп на 3 добу лікування показало, що у даної категорії хворих частина макрофагів характеризувалася істотними дегенеративними змінами з боку багатьох органел і в першу чергу мітохондрій. Значна частина мітохондрій мала виражені ознаки деструкції. Відзначалася дезорганізація та фрагментація крист. Розширені цистерни пластинчастого комплексу або його редукція зустрічалися досить часто. У макрофагах часто виявлялися фагоцитовані інтактні мікроорганізми, що вказувало на незавершений фагоцитоз

Спостерігався локальний лізис цитоплазматичних мембран, що відображало неспроможність фагоцитарної активності. Клітинний детрит не

концентрувався, а розсіювався в міжклітинному просторі. Багато макрофагів мали ознаки набряку, в них розташовувалися деструктивно змінені мітохондрії, вакуолі, мікротрубочки та мікрофіламенти. Визначена деструкція значної частини макрофагів проявлялася при слабо організованому пластинчастому комплексі.

Зазначений характер змін при дослідженні ранових макрофагів основної та контрольної груп пацієнтів до 7 доби лікування не мав принципових відмінностей.

В обох досліджуваних групах у макрофагах, поряд з низькою функціональною активністю виявлялися внутрішньоклітинні некротичні зміни.

В контрольній групі хворих аналогічний характер змін спостерігався до 16 доби стаціонарного лікування.

В основній групі хворих, яким було проведено внутрішньоартеріальне введення курсової (5-7 сеансів) озонотерапії, цитоплазма багатьох клітин виглядала ущільненою, мікротрубочки та цитоплазматичні волоконця були збережені. Як правило, у цитозолі спостерігалися збережені жмутки більш-менш паралельних фібрил з чіткими контурами, що свідчило про високу рухову активність макрофага. Поверхня макрофагів, як правило, була нерівною, визначалися пальцеподібної форми відростки або псевдоподії, що свідчило про підвищену активність клітин.

Ядро, як правило, мало округлу, овальну або довгасту форму з наявністю інвагінацій. Хроматин розташовувався відносно рівномірно, однак, тенденція до пристінкового розташування хроматину у вигляді суцільних електроннощільних смуг була більше визначеною у порівнянні з аналогічним біологічним матеріалом в контрольній групі. Часто можна було бачити скупчення хроматину по периферії ядер, характерні для початкової фази апоптотичної дегенерації. Активація цих процесів при дослідженні тканинних макрофагів з біологічного матеріалу пацієнтів контрольної групи до 16 доби не спостерігалась.

Незважаючи на наявність деструктивних змін у клітині, мітохондрії часто зберігали свою структуру. Цитоплазма між зонами пластинчастого комплексу була зайнята дрібними мітохондріями, незначною кількістю полісомних розеток, цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки та різної величини фаголізосом з наявністю фагоцитованих і перетравлених мікроорганізмів, що вказувало на завершений фагоцитоз.

Значна кількість вторинних лізосом і захоплених бактерій вказували на визначену фагоцитарну активність макрофагів. Часто зустрічалися вторинні лізосоми з наявністю фрагментів перетравленого матеріалу, що вказувало на



збереження фагоцитарної функції клітин. Подекуди виявлялися макрофаги з ознаками клітинної деструкції.

Отже, більшість макрофагів ранової поверхні пацієнтів основної групи не мали характерних для некротичних змін морфологічних ознак.

Результати дослідження ультраструктури макрофагів при внутрішньо-артеріальній пролонгованій озонотерапії свідчать про роль алотропної форми кисню як стимулюючого фактора їхньої функціональної активності і сприятливої елімінації цих клітин переважно через генетично запрограмовану клітинну смерть (апоптоз), що має істотне значення в регуляторних механізмах запального процесу.

Під впливом озонотерапії часто (у порівнянні з контролем) виявлялися клітини, які перебували на різних стадіях апоптозу. Крім початкових ознак, можна було спостерігати й розгорнуту фазу апоптозу з вираженою конденсацією залишків ядра та органел клітини з початком формування апоптотичних тіл.

У зв'язку з тим, що імуногістохімічні дослідження апоптозу нами не проводилися, відсоток апоптотично змінених клітин не підраховувався. Однак зустрічалися такі клітини в препаратах досить часто. Реєструвався й мітохондріальний шлях запуску апоптозу, при якому, незважаючи на наявність деструктивних змін у клітині, мітохондрії зберігали свою активність.

Крім того, при озонотерапії в деструктивно змінених макрофагах визначалися ознаки зниження синтезу структурних білків – зменшення розмірів ядерця і відсутність в них гранулярного компоненту, мала кількість вільних рибосом і полісом, що характерно для запрограмованої смерті клітини.

За результатами клінічних спостережень було встановлено, що хворі, яким пролонговано проводилась озонотерапія, після 1-2 процедур відмічали зменшення болю, більш визначено порівняно з контрольною групою, де цей метод лікування не був застосований. У пацієнтів відмічались регрес набряку, інфільтрації та гіперемії навколо рани. Після 3-4 процедур спостерігали зниження температури, покращувались показники аналізу крові, сечі, зменшувалась частота серцевих скорочень, нормалізувалися сон, апетит. В контрольній групі ці показники стабілізувались лише на 12-14 день стаціонарного лікування.

У 10 хворих основної групи запальний процес регресував до рівня фаланг стопи з переходом у суху гангрену. Це дало змогу обмежитись економними ампутаціями. В 46 (86,8 %) випадках отримали задовільний результат, тобто після операції перебіг ранового процесу на стопі не ускладнювався утворенням некротично змінених тканин, розповсюдженням гнійно-некротичного процесу по піхвах сухожилків, розвитком остеомієліту кукс кісток плесна. Набряк на

стопі після оперативного втручання значно зменшувався вже на третю добу. Гіперемія шкіри стопи поступово зменшувалась і зникала на 3-4 добу після операції. Біль в післяопераційній рані мав помірну інтенсивність. У 39 (73,6 %) пацієнтів вже на другу добу після операції не виникало необхідності призначати наркотичні знеболюючі засоби. Отже, перебіг ранового процесу після оперативного втручання з приводу ІГФССД у хворих основної групи суттєво відрізнявся від перебігу ранового процесу у пацієнтів контрольної групи. Про це свідчить відсутність його ускладнень у переважній більшості хворих основної групи – 45 хворих (42,8 %), порівняно з аналогічним показником в контрольній групі – 23 хворих (21,9 %). Крім того, спостерігався нижчий відсоток виконання "високої" ампутації ураженої нижньої кінцівки (табл. 1).

Таблиця 1

**Перебіг ранового процесу у хворих після оперативного втручання**

Група хворих	n	Перебіг ранового процесу				Кількість високих ампутацій	
		Задовільний		Ускладнений			
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основна	53	45	42,8	4	3,8	4	3,8
Контрольна	52	23	21,9	20	19,1	9	8,6

Примітка. n – кількість хворих.

В мазках-відбитках на 7 добу у цієї групи хворих відзначалось переважання нейтрофілів без ознак деструкції із завершеним фагоцитозом. Мікрофлора в помірній кількості і в більшості була розташована внутрішньоклітинно тобто цитограми відповідали характеристикам 4-го – запально-регенераторного типу.

На 16 добу після операції цитограми вже відповідали 5-6 типам (регенераторно-запальному і регенераторному типам) – в мазках-відбитках переважали молоді клітини грануляційної тканини: фібробласти, макрофаги та ендотелій.

У 12 (23,1 %) хворих контрольної групи на 7-му добу спостерігали ускладнений перебіг ранового процесу. У них мали місце утворення некротичних тканин в післяопераційній рані, виділення гною, що вимагало виконання етапних некретомій під час перев'язок. Рани очищувались повільно, незважаючи на проведений комплекс місцевого і загального лікування.

Загалом, розвиток гнійно-некротичного ураження на стопі не вдалось припинити у 13 (12,4 %) хворих обох груп. При цьому, з числа пацієнтів

контрольної групи ампутація на рівні стегна була виконана 5 (4,8 %) пацієнтам, з основної групи – 2 (1,9 %). З аналогічних причин ампутація на рівні верхньої третини гомілки була виконана 4 (3,8 %) хворим контрольної групи та 2 (1,9 %) пацієнтам, які входили до складу основної групи (табл. 2).

Таблиця 2

**Розподіл хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому стопи діабетика за оперативними втручаннями**

Об'єм хірургічних втручань		Група хворих				Всього	
		Основна (53 хворих)		Контрольна (52 хворих)			
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хірургічна обробка гнійно-некротичного вогнища		15	14,3	13	12,5	28	26,8
Екзартикуляція одного або декількох пальців стопи з резекцією головок відповідних плеснових кісток		19	18,0	19	18,0	38	36,0
Ампутація на рівні стопи	Трансметатарзальна та на рівні суглоба Шопара	8	7,6	7	6,7	15	14,3
	На рівні суглоба Лісфранка	6	5,7	5	4,8	11	10,5
Високі ампутації	На рівні гомілки	2	1,9	4	3,8	6	5,7
	На рівні стегна	2	1,9	5	4,8	7	6,7

В основній групі хворих середні терміни очищення післяопераційної рани на стопі, появи грануляційної тканини та початку крайової епітелізації були достовірно меншими, ніж в контрольній групі (рис. 1).

У пацієнтів основної та контрольної груп рівень глікемії на початку лікування знаходився приблизно на однаковому рівні та не мав вірогідної різниці ( $P > 0,05$ ). Однак пізніше – з 7 доби лікування – у пацієнтів основної групи визначалося достовірне зменшення рівня цукру в крові порівняно з контрольною групою ( $P \leq 0,05$ ).

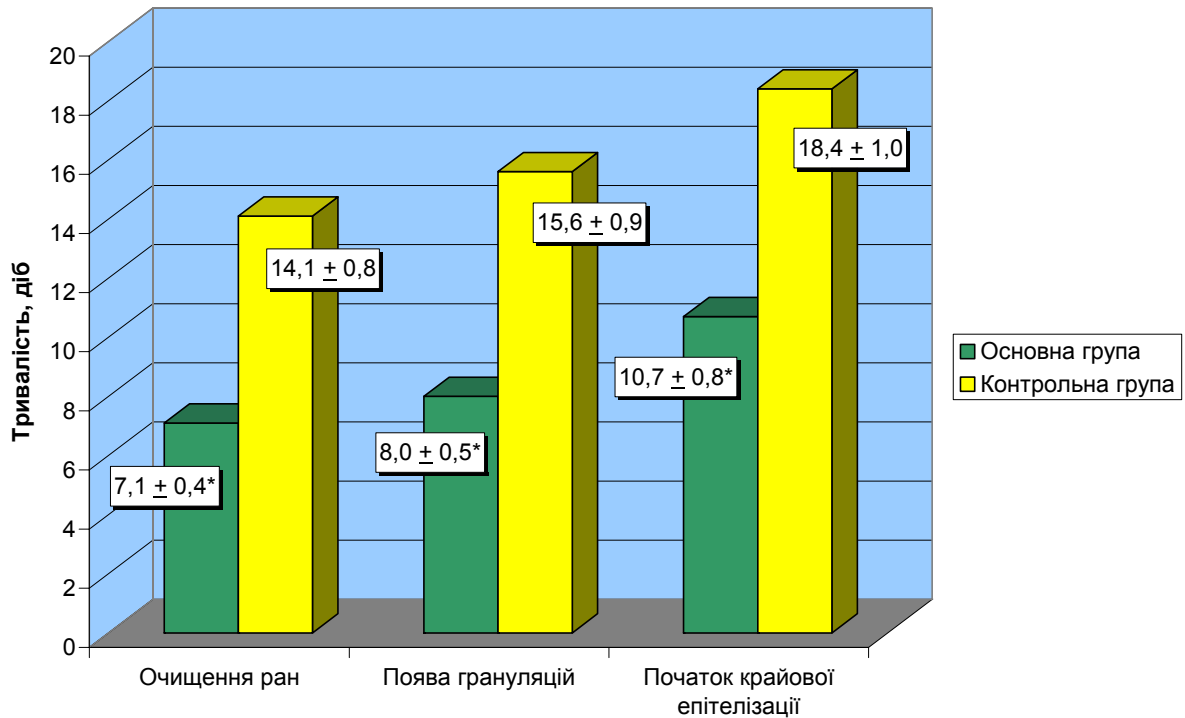


Рис. 1. Характеристика перебігу ранового процесу за клінічними критеріями.

Примітка. \* – достовірна різниця відносно контрольної групи ( $P \leq 0,001$ ).

У досліджуваних пацієнтів в мікробному спектрі, локалізованому в гнійно-некротичному осередку на стопі, переважали стафілококи. Із грамнегативної аеробної мікрофлори частіше за інших зустрічалась *Pseudomonas aeruginosae*. На 7 та 16 добу післяопераційного періоду кількість бактеріологічно санованих ран переважала в основній групі хворих.

При визначенні чутливості мікроорганізмів до антибіотиків виявлено, що в основній і контрольній групах хворих мікроорганізми максимально були чутливі до цефалоспоринів III покоління, фторхінолонів IV покоління, карбапенемів, в той час як до більшості найбільш широко вживаних антибіотиків відзначалась їх стійкість.

Вихідні рівні кількості мікробних тіл в біоптаті ран як в контрольній, так і в основній групах хворих статистично не відрізнялись один від одного ( $P > 0,05$ ). Аналогічний показник на 7 та 16 добу в обох групах значно зменшувались відносно вихідних рівнів ( $P \leq 0,001$ ). В основній групі це зменшення було більш суттєвим, і вже на 7 добу після операції рівень інфікування післяопераційної рани був нижче “критичного”. В контрольній групі на 7 добу обсіменіння післяопераційної рани мікрофлорою було вище “критичного” і лише на 16 добу відзначене його зменшення нижче “критичного”. Показники в основній групі на

7 та 16 добу після оперативного втручання були достовірно меншими за відповідні показники в контрольній групі ( $P \leq 0,001$ ).

Середні показники лейкоцитарного індексу інтоксикації, гематологічного показника інтоксикації та сорбційної здатності еритроцитів перед оперативним втручанням у досліджуваних хворих суттєво не різнились ( $P > 0,05$ ). У хворих основної групи на 7 добу після операції ці показники достовірно знижувалися відносно вихідного рівня. В контрольній групі хворих, навпаки, на 7 добу після операції відмічалась тенденція до підвищення маркерів інтоксикації, достовірне зниження спостерігалось на 16 добу.

При включенні регіонарної пролонгованої внутрішньоартеріальної озонотерапії в поєднанні з локальним озонуванням ураженої ділянки в програму комплексного лікування хворих на ІГФССД загоєння ран відбувається достовірно швидше, ніж при застосуванні традиційного лікування. Зменшення мікробного забруднення в рані на стопі після оперативного втручання у хворих основної групи пояснюється більш ефективною дією комплексу місцевого та загального лікування на фоні виконаної озонотерапії. Вагомим компонентом такого ефекту є бактерицидна, бактеріостатична та активуюча дія озонотерапії в запропонованому варіанті на репаративні процеси в біологічних тканинах.

З метою вивчення якісних показників лікування хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому стопи діабетика був проведений аналіз віддалених результатів їх комплексного оздоровлення. Оцінку віддалених результатів здійснили завдяки повторному огляду та опитуванню пацієнтів в амбулаторних умовах, після їх виписки з клініки в терміни від 6 місяців до 2 років. Достовірну інформацію про стан обстежуваного в амбулаторних умовах отримали від 95 із 105 раніше прооперованих хворих з ІГФССД, що склало 90,5%.

В процесі проведення амбулаторного лікування хворі регулярно оглядались ендокринологом. В амбулаторних умовах догляд та місцеве лікування післяопераційних ран на стопі у всіх досліджуваних здійснювалися згідно отриманих рекомендацій, наданих їм при завершенні лікування в хірургічній клініці.

Середній термін остаточного загоєння ран в основній групі хворих склав  $17,4 \pm 1,6$  діб, в контрольній групі –  $28,6 \pm 2,8$ . У 91 хворого (95,8 %) загальна оцінка якості життя після перенесеного оперативного втручання оцінена як задовільна і за груповим розподілом склала: в основній групі – 49 пацієнтів (51,6 %), в контрольній – 42 пацієнта (44,2%). Із основної групи досліджуваних всі пацієнти не мали потреби у сторонній допомозі при своєму побутовому обслуговуванні. В контрольній групі, сторонньої допомоги у побутовому

обслуговуванні потребувало 7 (7,4 %) хворих, 15 (15,8%) пацієнтів для пересування користувались палицею, 8 (8,4 %) застосовували милиці.

Повторно звернулись за медичною допомогою в річний термін з часу їх виписки 3 (3,1 %) хворих з числа пацієнтів основної групи. При цьому, у 46 (48,4 %) пацієнтів основної групи, які знаходились на диспансерному обліку, рецидиву гнійно-запального процесу в ділянці оперованої стопи не було відмічено. В зазначений термін необхідність у наданні хірургічної допомоги пацієнтам контрольної групи була визначена у 8 (8,4 %) пацієнтів, що у 2,7 рази перевищувало аналогічний показник в основній групі. Одному з їх числа виконана ампутація нижньої кінцівки на рівні середньої третини стегна.

Таким чином, застосування регіонарної пролонгованої внутрішньо-артеріальної озонотерапії в поєднанні з локальним озонуванням ураженої гнійно-некротичним процесом ділянки стопи в комплексному лікуванні хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому стопи діабетика мають виражену лікувальну дію та запобігають розвитку рецидиву та ускладнень захворювання, що сприяє значному покращенню безпосередніх та віддалених результатів лікування даної патології.

## ВИСНОВКИ

У роботі представлено теоретичне і клінічне обґрунтування вирішення актуального завдання – покращання результатів комплексного лікування хворих з ішемічно-гангренозною формою синдрому стопи діабетика шляхом оптимізації методів місцевої терапії.

1. Однією з причин незадовільних результатів лікування хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому стопи діабетика є низька функціональна активність ранових макрофагів, яка, за даними електронно-мікроскопічних досліджень, зумовлена внутрішньоклітинними некротичними змінами

2. Стимулююча дія озону на функціональну активність ранових макрофагів зумовлена тим, що він викликає деструктивні зміни у цих клітинах без некротизуючих ушкоджень і сприяє їх елімінації переважно через генетично запрограмовану клітинну смерть (апоптоз), що має істотне значення в регуляторних механізмах запального процесу

3. Застосування регіонарної пролонгованої внутрішньоартеріальної озонотерапії в комплексному лікуванні ішемічно-гангренозної форми синдрому стопи діабетика сприяє нормалізації загальних показників гомеостазу, зниженню показників ендотоксикозу і рівню цукру крові

4. Розроблена методика регіонарної пролонгованої внутрішньо-артеріальної озонотерапії, поєднаної з локальним озонуванням ураженої

ділянки шляхом застосування “озонового чобітка” при ішемічно-гангренозній формі синдрому стопи діабетика сприяє достовірному скороченню термінів очищення ран з  $14,1 \pm 0,8$  до  $7,1 \pm 0,4$  доби, появи грануляційної тканини з  $15,6 \pm 0,9$  до  $8,0 \pm 0,5$  діб, початку крайової епітелізації з  $18,4 \pm 1,0$  до  $10,7 \pm 0,8$  діб, зниженню рівнів бактеріального забруднення ран з  $6,3 \pm 0,3$  до  $4,2 \pm 0,2$  Log КУО/г тканини

5. Застосування запропонованого комплексу лікування хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому стопи діабетика дозволило зменшити кількість “високих” ампутацій з 8,6 до 3,8 % і покращенню якості життя хворих

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для місцевого лікування гнійно-некротичних уражень стопи у хворих з ішемічно-гангренозною формою синдрому стопи діабетика показано, поряд із стандартною терапією, проведення пролонгованого внутрішньо-артеріального введення озонованого фізіологічного розчину в кількості 200 мл.

2. Концентрація озону в інфузійному розчині при цьому повинна становити 2,5-3,0 мг/л. Розчин вводити зі швидкістю 40-60 крапель за 1 хвилину. Курсова кількість процедур складає від 6 до 15 і залежить від перебігу ранового процесу в ділянці ураження стопи.

3. Зазначений комплекс лікувальних заходів слід доповнити місцевим озонуванням ділянки ураження стопи шляхом застосування методики “озонового чобітка”. Звільнену від одягу кінцівку з ознаками локально визначених трофічних змін на стопі чи проявами гнійно-некротичного процесу, після її попередньої санації з використанням антисептичних засобів, вмістити всередину зазначеної конструкції та герметизувати. Концентрація газу у сформованому замкнутому просторі повинна становити 15-40 мкг/мл. Процедура локальної озонотерапії повинна тривати 45 хвилин і виконуватись щоденно в поєднанні з внутрішньоартеріальним введенням озонованого фізіологічного розчину.

### **СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, НАДРУКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Царюк Ю.С. Лікування ішемічно-гангренозної форми синдрому стопи діабетика з використанням локальної та загальної озонотерапії // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2005. – №5. – С. 65-67.

2. Царюк Ю.С. Застосування регіонарної пролонгованої озонотерапії в комплексному лікуванні гнійно-некротичних уражень стопи у хворих на цукровий діабет // Український медичний альманах. – 2006. – №3. – С. 180-182.

3. Царюк Ю.С. Мікроструктурні зміни в тканинних макрофагах під дією озонотерапії в комплексному лікуванні гнійно-некротичних уражень стопи у хворих на цукровий діабет // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2006. – № 7. – С. 65-68.

4. Царюк Ю.С. Лікування гнійно-некротичних уражень стопи у хворих на цукровий діабет із використанням озонотерапії // Буковинський медичний вісник. – 2007. – № 1. – С. 88-91.

5. Царюк Ю.С., Ротар М.І., Сірий В.М. Системна та локальна озонотерапія гнійно-запальних захворювань м'яких тканин // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2004. – №5. – С. 49 (*дисертантом проведені оперативні втручання та місцеве лікування післяопераційних ран у досліджуваних хворих, участь у оформленні статті*).

6. Царюк Ю.С. Спосіб лікування синдрому стопи діабетика // Позитивне рішення на видачу патенту на корисну модель від 06.02.2007 р. № заявки U 2006 11728. МПК (2007) А61М 5/00.

## АНОТАЦІЯ

**Царюк Ю.С. Комплексне лікування хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому стопи діабетика.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – Хірургія – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України. – Вінниця, 2007.

Дисертація присвячена вирішенню актуального наукового завдання у галузі хірургії – покращенню результатів лікування хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому стопи діабетика на основі застосування регіонарної пролонгованої внутрішньоартеріальної озонотерапії та локального озонування ураженої ділянки.

За допомогою електронно-мікроскопічних досліджень встановлена роль алотропної форми кисню як стимулюючого фактора функціональної активності макрофагів, що зумовлена включенням механізму апоптозу.

Застосування регіонарної пролонгованої внутрішньоартеріальної озонотерапії та локального озонування вогнища ураження в комплексному лікуванні хворих на ішемічно-гангренозну форму синдрому стопи діабетика сприяє достовірному скороченню термінів загоєння ран та зменшенню кількості “високих” ампутацій з 8,6 до 3,8 %.



**Ключові слова:** ішемічно-гангренозна форма синдрому стопи діабетика, рановий процес, регіональна пролонгована внутрішньоартеріальна озонотерапія, локальне озонування, макрофаг, апоптоз.

## АННОТАЦІЯ

**Царюк Ю.С. Комплексное лечение больных на ишемически-гангренозную форму синдрома стопы диабетика. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – Хирургия – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины. – Винница, 2007.

Диссертация посвящена решению актуального научного задания в хирургии – улучшению результатов лечения больных ишемично-гангренозной формой синдрома стопы диабетика путем применения региональной пролонгированной внутриаrтериальной озонотерапии и локального озонирования пораженного участка.

Разработан и внедрен в клиническую практику метод региональной внутриаrтериальной пролонгированной озонотерапии дополненной локальным озонированием зоны поражения, который применяется в комплексном лечении больных ишемично-гангренозной формой синдрома стопы диабетика.

Результаты исследования ультраструктуры раневых макрофагов при внутриаrтериальной пролонгированной озонотерапии свидетельствуют о роли аллотропной формы кислорода как стимулирующего фактора функциональной активности макрофагов и благоприятной элиминации этих клеток преимущественно через генетически запрограммированную клеточную смерть (апоптоз). Кроме того, при озонотерапии в деструктивно измененных макрофагах определялись признаки снижения синтеза структурных белков – уменьшение размеров ядрышек и отсутствие в них гранулярного компонента, уменьшение количества свободных рибосом и полисом, что характерно для программируемой смерти клетки.

Анализ непосредственных результатов комплексного лечения исследуемых больных показал, что у пациентов основной группы, в комплекс лечения которых была включена предложенная методика, в 46 (86,8 %) случаях получили удовлетворительный результат, то есть течение раневого процесса на стопе не осложнялось образованием некротически измененных тканей, распространением гнойно-некротического процесса по сухожильным влагалищам, развитием остеомиелита культей костей плюсны. Осложнение со стороны послеоперационной раны возникло у 4 больных (3,8 %) основной

группы. В контрольной группе на седьмые сутки лечения осложненное течение раневого процесса наблюдали у 12 (20,1 %) больных. Развитие гнойно-некротического поражения на стопе не удалось остановить у 13 (12,4 %) больных обеих групп. При этом, из 52 пациентов контрольной группы ампутация на уровне бедра была выполнена 5 (4,8 %) пациентам, из 53 больных основной группы – двум (1,9 %). По аналогичным причинам ампутация на уровне верхней трети голени была выполнена 4 (3,8 %) больным контрольной группы и 2 (1,9 %) пациентам основной группы.

Применение региональной пролонгированной внутриартериальной озонотерапии и локального озонирования очага поражения в комплексном лечении больных ишемично-гангренозной формой синдрома стопы диабетика способствует достоверному укорочению сроков очищения ран с  $14,1 \pm 0,8$  до  $7,1 \pm 0,4$  суток, появления грануляционной ткани с  $15,6 \pm 0,9$  до  $8,0 \pm 0,5$  суток, начала краевой эпителизации с  $18,4 \pm 1,0$  до  $10,7 \pm 0,8$  суток, снижению на 7 сутки после операции уровней бактериального обсеменения ран с  $6,3 \pm 0,3$  до  $4,2 \pm 0,2$  Log КОЕ/г ткани, уровня сахара крови с  $11,9 \pm 1,3$  до  $9,4 \pm 1,1$  ммоль/л и маркеров интоксикации.

Разработанный метод отличается своей простотой и доступностью и может быть применен в лечебных заведениях хирургического профиля. Данный метод дает возможность быстрее снизить уровень эндогенной интоксикации, в большинстве случаев предотвращает развитие вторичного инфицирования послеоперационной раны на стопе, стимулирует местную неспецифическую защиту. Кроме того, он позволяет улучшить функциональные результаты лечения больных ишемично-гангренозной формой синдрома стопы диабетика путем уменьшения количества “высоких ампутаций” с 8,6 до 3,8 % и существенно уменьшает срок пребывания больных в стационаре и материальные расходы.

**Ключевые слова:** ишемично-гангренозная форма синдрома стопы диабетика, раневой процесс, региональная пролонгированная внутриартериальная озонотерапия, локальное озонирование, макрофаг, апоптоз.

## ANNOTATION

**Tsaryuk Yu.S. Complex treatment of ischemical and gangrenous form of diabetic foot patients. – Manuscript.**

Dissertation on gaining of scientific degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.03 – Surgery – Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Ukrainian Ministry of Public Health. – Vinnytsya, 2007.

Dissertation is devoted to the decision of actual scientific task in industry of surgery – to the improvement of results of medical treatment of patients with the ischemic-gangrenous form of syndrome of foot of diabetic on the basis of application of regional prolonged endarterial ozonotherapy and local ozonization of the staggered area.

By electronic-microscopic researches the role of allotropic form of oxygen is set as a stimulant factor of functional activity of macrophage. Stimulation of functional activity of macrophage under act of ozone, and also presence of destructive changes in these cages without the necrotic damages can be explained by the inclusion of mechanism of apoptosis, as a positive factor in adjusting of local homeostasis on completion of inflammatory phase of wound process.

Application of regional prolonged endarterial ozonotherapy and local ozonization of hearth of defeat in complex medical treatment of patients with the ischemic-gangrenous form of diabetic foot syndrome is instrumental in the reliable shortening of terms of healing of wounds and to decrease the quantity of “high amputations” from 8,6 to 3,8 %.

**Keywords:** ischemic-gangrenous form of diabetic foot syndrome, wound process, regional prolonged endarterial ozonotherapy, local ozonization, macrophage, apoptosis.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ІГФССД	– ішемічно-гангренозна форма синдрому стопи діабетика
ССД	– синдром стопи діабетика
ЦД	– цукровий діабет

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. М.І.ПИРОГОВА**

**ЦАРЮК ЮРІЙ СТЕПАНОВИЧ**

УДК: 616.379-008.64-071-089: 546.284-02

**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ  
ІШЕМІЧНО-ГАНГРЕНОЗНОЇ ФОРМИ  
СИНДРОМУ СТОПИ ДІАБЕТИКА**

**14.01.03 – Хірургія**

**АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Вінниця – 2007**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім.М.І.Пирогова МОЗ України.

**Науковий керівник:** Доктор медичних наук, професор **Желіба Микола Дмитрович**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри загальної хірургії.

**Офіційні опоненти:** Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Годлевський Аркадій Іванович**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри факультетської хірургії;

Доктор медичних наук, професор **Шідловський Віктор Олександрович**, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, завідувач кафедри загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією, ортопедією та травматологією.

**Провідна установа:** Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра хірургії та проктології, м. Київ.

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2007 р. о 15 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул.Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м.Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2007 р.

**Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, професор**

**С.Д. Хіміч**

---

Підписано до друку 3.05.2007 р. Замовл. № 1029.  
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.  
Тираж 100 примірників.

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І.Пирогова, Пирогова, 56.

