

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Білел Кхоршані

Гриф

Прим. № _____

УДК616.12–008.331.1:616.34–008.87–092

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ІНДИВІДУАЛІЗОВАНЕ КОМПЛЕКСНЕ
ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ СТОПИ ДІАБЕТИКА**

222 – Медицина

(14.01.03 – хірургія)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

 Білел Кхоршані

Науковий керівник:

Польовий Віктор Павлович

доктор медичних наук, професор

Чернівці, 2022

АНОТАЦІЯ

Кхоршані Білел. Прогнозування та індивідуалізоване комплексне хірургічне лікування синдрому стопи діабетика. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.03 – хірургія (22 –Охорона здоров'я). – Буковинський державний медичний університет, Чернівці, 2022.

Поширеність цукрового діабету (ЦД) продовжує зростати у всьому світі, що своєю чергою, призводить до зростання захворюваності на синдром діабетичної стопи (СДС) або синдром стопи діабетика. ЦД є однією з основних причин хронічних захворювань, а СДС – нетравматичної ампутації кінцівок у всьому світі, на даний момент страждають близько 380 мільйонів осіб. ВООЗ прогнозує, що до 2035 р. кількість зареєстрованих хворих на цукровий діабет у світі зросте до 592 мільйонів [16, 214, 223].

СДС є найбільш небезпечним хірургічним ускладненням цукрового діабету 2-го типу. За даними міжнародних досліджень, СДС є причиною госпіталізації кожного четвертого пацієнта з діабетом, у кожного сьомого виконують високу ампутацію кінцівки, при цьому п'ятирічна виживаність після ампутації кінцівки, за різними даними – не перевищує половини випадків. Синдром стопи діабетика, пов'язаний з значними ускладненнями та інвалідизацією, що вимагає частих консультацій лікарів різних спеціальностей, щоденний догляд за ранами, проведення антимікробної терапії, хірургічні втручання, що супроводжується високими витратами на охорону здоров'я [8, 13, 21, 137].

Найбільш поширеним методичним підходом для реваскуляризаційних втручань у хворих з ішемічною формою СДС, зумовленого стенотично-оклюзійним ураженням артерій є відкрите хірургічне втручання – шунтування або ендартеректомія. Поряд з окремими перевагами, непоганими віддаленими

результатами, відпрацьованою технікою операцій, порівняно низькою вартістю витратних матеріалів, присутні також цілий ряд недоліків – порівняно велика операційна травма, підвищений ризик інтра- та післяопераційних ускладнень, необхідність загального знеболення, тривалий час операції, тощо [10, 29, 132, 144, 217].

Тому, враховуючи сучасний розвиток ендovasкулярної хірургії при СДС вимагає інших методичний підходів.

У зв'язку з вищевикладеним, **метою** дисертаційного дослідження є покращити результати комплексного хірургічного лікування хворих на синдром стопи діабетика шляхом поглибленого вивчення чинників ризику та патогенетичного обґрунтування індивідуалізованої корекції лікувальної тактики.

Для досягнення мети дослідження поставлені наступні **завдання**:

1. Проаналізувати та визначити основні передумови неефективності комплексного хірургічного лікування хворих на синдром стопи діабетика.

2. Дослідити динаміку патоморфологічних змін при виразково-некротичних ураженнях у хворих на синдром стопи діабетика.

3. Встановити основні патофізіологічні чинники, роль збудників та резистентності організму при синдромі стопи діабетика.

4. Визначити практично значущі діагностично-прогностичні критерії у даної групи хворих шляхом з'ясування патогенетичного взаємозв'язку між тяжкістю перебігу гнійно-некротичного процесу та наявністю мікробіологічних чинників, а також впливу коморбідності та змін імунної системи і неспецифічної резистентності.

5. Розробити новий комплексний хірургічний лікувальний підхід з урахуванням індивідуальних особливостей перебігу гнійно-запального процесу у конкретного хворого та оцінити його клінічну ефективність.

На виконання мети та завдань дослідження, у роботі було застосовано різні методи дослідження: клінічні (для визначення критеріїв включення та

виключення, клінічної оцінки динаміки перебігу захворювання, встановлення показів та протипоказів до оперативних втручань, обґрунтування та визначення ефективності проведених лікувальних заходів), морфологічні (для вивчення патоморфологічних змін при гнійно-некротичних ураженнях у хворих на синдром стопи діабетика), біохімічні, клінічно-лабораторні (для вивчення патофізіологічних механізмів розвитку захворювання), мікробіологічні (для визначення збудників, їхньої чутливості до антибактеріальних засобів), імунологічні (встановлення імунологічних механізмів резистентності організму хворих) та статистичні (для математичної обробки, оцінки та аналізу отриманих первинних даних, прогнозування створення відповідного алгоритму профілактики та лікування хворих на СДС).

У роботі узагальнений досвід лікування хворих на ЦД з хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок (ХКІНК) на тлі стенотично-оклюзійних уражень (СОУ) артерій переважно підколінно-гомількового-стопового сегменту та ВНУ стопи (ІФ СДС), яким виконувались відкриті, ендovasкулярні та гібридні хірургічні втручання на артеріях нижньої кінцівки та оперативні втручання на стопі. Вік пацієнтів у середньому $67,9 \pm 8,1$ років, чоловіків – 265 (60,4%), жінок – 174 (39,6%). Тривалість ЦД більше 10 років в анамнезі у 68,1% хворих, при госпіталізації у 59,5% – ЦД носив декомпенсований характер. Критеріями включення в дослідження були СОУ артерій підколінно-гомільково-стопового сегменту у хворих ЦД 2-го типу з ХКІНК і ВНУ стопи. Критеріями виключення були раніше перенесені операції на артеріях цієї ж кінцівки; неможливість відновлення опорної функції стопи унаслідок поширеної гангрені або контрактури; неможливість виконання артеріальної реконструкції зважаючи на тотальну оклюзію артерій кінцівки; неможливість виконання артеріальної реконструкції при важкому ступені серцевої, легеневої, ниркової недостатності, свіжому ІМ або ГПМК, деменції, новоутворення IV стадії IV клінічної групи, будь-якій патології з прогнозом життя до 6 міс.

За характером виконаних оперативних втручань досліджувані групи пацієнтів були стратифіковані на підгрупи, яким було виконано ізольоване шунтування поверхневої стегнової артерії (ПСА), незважаючи на наявність СОУ підколінно-гомількового сегменту; яким була виконана дворівнева відкрита реконструкція; яким була виконана гібридна реконструкція. У двох інших підгрупах виконувалися відкриті реконструкції артерій з формуванням дистальних анастомозів на рівні гомількових і стопових артерій; та яким виконували ендovasкулярне втручання (ЕВ) на артеріях підколінно-гомільково-стопового сегменту (у термін "формування дистального анастомозу на рівні гомількових артерій" включене формування його з тильною артерією стопи та інфрамалеолярним сегментом задньої великогомілкової артерії). Для оцінки тяжкості ВНУ стопи на усіх етапах дослідження нами використовувалася класифікації В. Meggitt – F.W. Wagner та PEDIS. Методи клінічного та інструментального обстеження хворих – відповідно до міжнародних рекомендацій [185, 188, 215, 221, 222].

Отримані нами результати засвідчують, що клініко-лабораторна характеристика хворих на СДС із ХКІНК вирізняється коморбідністю та високим ступенем хронічної артеріальної недостатності, вираженою неспроможністю колатеральної системи нижньої кінцівки, високим рівнем запальної відповіді, вираженою і наростаючою ендотеліальною дисфункцією із порушеною функціональною здатністю мікроциркуляторного русла, що є передумовами неефективності їх комплексного хірургічного лікування. У майже половини хворих на ішемічну форму (ІФ) СДС діагностовано такі ознаки синдрому системної запальної реакції (ССЗР), як тахікардія і тахіпное. Дві і більше ознак ССЗР спостерігали у 32,9%. З метою оцінки внеску ознак ХКІНК в формування синдрому системної запальної реакції нами було статистично проаналізовано їх сукупність. Точність діагностики за вирішальними правилами в середньому характеризувалася вірогідністю 93,5%. Була сформульована уніфікована діагностична таблиця, за допомогою

якої проводили оцінку критеріїв – остаточне значення, яке рівне або перевищує 2 бали, дозволяло трактувати наявність ССЗР. Використання для діагностики ССЗР поряд із класичними критеріями "малих" ознак, дозволило встановити наявність системного запалення у 82,4% пацієнтів з ІФ СДС. Отримані дані спонукали до перегляду системи лікувальних заходів у хворих з ІФ СДС, тому що корекція ССЗР має бути частиною комплексу лікувальних заходів у хворих з ІФ СДС. Запропоновані "малі" ознаки (клінічні і лабораторні) ССЗР дозволили більш повно оцінювати системне запалення при ІФ СДС.

Зміни патоморфологічної картини при СДС характеризуються ознаками гострої запальної реакції, появою в грануляційній тканині і в дермі прилеглої інтактної шкіри великої кількості опасистих клітин. Мікроциркуляторні розлади виражені у формі венулярного повнокрів'я, явищ стазу в капілярах, гемолізу еритроцитів і крайового стояння формених елементів у венулах і капілярах. Судинна мережа займала $11,7 \pm 1,0\%$, проте судинні петлі нерівномірно розташовувалися і помітно відрізнялися за розмірами.

Характерним для СДС є поява вогнищ деструкції і лізису новоутвореного епітелію, що не спостерігається при звичайному рановому процесі, ознаки порушення окисно-відновних, енергетичних процесів, деструкція ендотелію та стінки артерій. Утворення грануляційної тканини йде повільно, переважно у вигляді формування неоформленої сполучної тканини без формуванням класичних грануляцій. Кровоносні судини звужувались, їх внутрішній діаметр зменшувався внаслідок посиленого синтезу колагену, процесів склерозування та змін метаболізму в оболонках судин. При цьому відзначалось підвищення експресії VEGFR-1 внаслідок порушень метаболічних процесів та гіпоксії, а активація рецепторів VEGFR-1 в свою чергу викликала підвищення судинної проникності. У шкірі хворих на ЦД з ХКІНК при виявленні експресії Ki67 відзначалось зменшення проліферативної активності клітин епідермісу в залежності від ступеню тяжкості діабетичної мікроангіопатії (ДМАП).

Кількість імунопозитивних кератиноцитів в епідермісі шкіри знижувалась, індекс проліферації становив при 1-му ступені тяжкості ДМАП – $68,2 \pm 3,1$; при 2-му – 58,4 %; при 3-му – 25,8 %.

Основними збудниками гнійно-некротичних процесів при СДС є грампозитивні факультативно анаеробні та аеробні коки (73,33%), серед яких ключове місце посідає коагулазопозитивний *S. aureus*, який формує гнійно-некротичний процес у 31,78% хворих у монокультурі та у 8,41% пацієнтів в асоціації з *S. saprophyticus*, *P. vulgaris* і *P. magnus*. За патогенетичною значимістю у формуванні патологічного процесу при СДС, виявлені умовно патогенні бактерії можливо розташувати у такий знижувальний ряд: *S. aureus* → *S. epidermidis* → *S. intermedius* → *S. pyogenes* → *S. haemolyticus* → *P. vulgaris* → *P. aeruginosa* → *E. coli* → *B. fragilis*. Більше половини виділених та ідентифікованих штамів є резистентними стосовно ампіциліну, ванкоміцину, кліндаміцину, тетрацикліну, сульбактаму, стрептоміцину, метициліну, неоміцину. Умовно патогенні бактерії – збудники виразково-некротичних процесів при СДС проявляють супресивну дію на систему фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів, знижуючи фагоцитарну активність, фагоцитарне число і фагоцитарну ємність периферійної крові хворих.

Запропоновано систему профілактики та лікування СДС, яка заснована на патофізіологічно обґрунтованому комплексі заходів, у вигляді алгоритму, який включає: ліквідацію стенотично-оклюзійних ушкоджень судин, контролю системної запальної відповіді та розширенням показань до виконання балонної ангіопластики у випадках неможливості виконання відкритої реконструкції через тяжку супутню патологію, відсутності пластичного матеріалу або поширених трофічних змінах ураженої кінцівки та гібридних втручань при багаторівневих стенотично-оклюзійних ушкодженнях артерій у хворих з ішемічною формою СДС. Обмежити показання до судинних втручань можна за рахунок технічних труднощів та наявності ознак синдрому системної запальної відповіді, що суттєво підвищує ризики ускладнень.

Розроблений новий комплексний хірургічний лікувальний підхід з урахуванням індивідуальних особливостей перебігу виразково-некротичного процесу у хворих на СДС, показав ефективність відновлення кровотоку до рівня 25-30% остаточного стенозу у 94,3% випадків (97,3% – при стенотичних ураженнях та 86,4% – при оклюзії артерій). Аналіз результатів лікування пацієнтів терміном до 12 місяців показав, що прохідність артерій через 1, 6, 12 місяців становила відповідно – 90%; 64% та 40%. Ці дані свідчать про те, що ізольовані ураження артерій малого діаметра є несприятливим фактором, що впливає на результати реконструктивних втручань, а хворі першого року після ангіопластики за необхідності можуть підлягати превентивному ендоваскулярному втручанню.

Ключові слова: синдром стопи діабетика, діагностика, хірургічна тактика, реваскуляризаційні оперативні втручання, алгоритм.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Прогнозування перебігу та хірургічна корекція критичної ішемії нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет. /монографія/ Польовий ВП, Сидорчук РІ, Гощинський ВБ. та ін.). Чернівці: Медуніверситет, 2021. 348. ISBN 978-966-697-924-0.
2. Польовий ВП, Кхоршані Білел, Сидорчук ІЙ, Кнут РП, Плегуча ІМ, Сидорчук РІ, Паляниця АС, Кифяк ПВ, Білик П. Антибіотикорезистентність та антифагоцитарна активність збудників гнійно-некротичних процесів м'яких тканин при синдромі стопи діабетика. Харківська хірургічна школа. 2019; 2 (95): 93-97. *(фахове видання)*
3. Польовий ВП, Кхоршані Білел, Сидорчук ІЙ, Кнут РП, Плегуча ІМ, Сидорчук РІ, Рак Г. Патогенетичне значення окремих збудників та їх асоціацій у гнійно-некротичних процесах при синдромі стопи діабетика. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 1(148): 153-156. *(фахове видання)*

4. Польовий ВП, Кхоршані Білел, Сидорчук ІЙ, Сидорчук РІ, Мишковський ЮМ, Кифяк ПВ. Імуносупресивна антифагоцитарна активність збудників гнійно-некротичних процесів м'яких тканин при синдромі діабетичної стопи. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019; 18(3): 100-104. *(фахове видання)*
5. Польовий ВП, Кхоршані Б, Петринич ВВ, Кифяк ПВ, Ткачук ОВ, Сидорчук РІ. Особливості ранового процесу при синдромі діабетичної стопи. Харківська хірургічна школа. 2020; 2(101): 21-25. *(фахове видання)*
6. Польовий ВП, Кхоршані Білел, Хомко ОЙ, Сидорчук РІ, Воляннюк ПМ, Білик П. Ендоваскулярні оперативні втручання для корекції критичної ішемії нижніх кінцівок при синдромі стопи діабетика. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2019; 4: 85-88. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2019.4.10716>. *(фахове видання)*
7. Польовий ВП, Кхоршані Б, Ротар ОВ, Плегуча ОМ, Воляннюк ПМ, Хомко ОЙ, Кифяк ПВ, Плегуча ПМ, Сидорчук РІ. Індивідуалізована хірургічна тактика при синдромі діабетичної стопи. Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука. 2020; 4: 47-51. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.4.11782>. *(фахове видання)*
8. Polyovyy V, Khorshani Bilel, Sydorчук R, Kyfiak P, Khomko O, Plehutsa I. The clinically relevant diabetic foot syndrome morphology. Journal of Education, Health and Sport. 2021; 11(05): 262-274. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.05.027>. *(видання Європейського союзу)*
9. Sydorчук RI, Sydorчук LP, Khorshani Bilel, Hrushko OI, Plehutsa OM, Sydorчук I, Plehutsa IM, Vakarchuk AV, Sydorчук AR, Ilaschuk II, Plehutsa N. Microbiota alleviates host resistance and causes septic complications in diabetic foot syndrome. Infection. 2019; 47(Suppl. 1): S57-S58.
10. Sydorчук LP, Fomin PD, Bilel Khorshani, Sydorчук RI, Hrushko OI, Sydorчук I, Sydorчук AR, Plehutsa OM, Plehutsa IM, Sydorчук OI,

Vakarchuk AV, Knut RP. Associating SIRS, sepsis, cardiovascular insufficiency and antiphospholipid syndrome in patients with diabetes type II complicated by diabetic foot syndrome. *Infection*. 2019; 47(Suppl. 1): S58.

- 11.Спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика (Польовий ВП, Білел Кхоршані, Сидорчук РІ, Паляниця АС) заявка u201911812 (11.12.2019), дата реєстрації 27.07.2020. Патент України №143293U. МПК G01N 33/50 (2006.01). Бюл. №4 від 27.07.2020.
- 12.Спосіб хірургічного лікування синдрому стопи діабетика (Польовий ВП, Білел Кхоршані, Сидорчук РІ, Паляниця АС) заявка u201911806 (11.12.2019), дата реєстрації 27.07.2020. Патент України №143289U. МПК А61В 17/00 (2020.01). Бюл. №4 від 27.07.2020.
- 13.Польовий ВП, Кхоршані Білел, Сидорчук РІ, Паляниця АС. Динаміка змін провідних збудників та асоціантів біоплівки гнійно-некротичних ускладнень цукрового діабету. Актуальні питання медичної теорії та практики: Зб. матер. міжнародної науково-практичної конференції (м.Дніпро, 7-8 грудня 2018 р.). Дніпро: організація наукових медичних досліджень "Salutem", 2018. 70-72.
- 14.Польовий ВП, Кхоршані Білел, Паляниця АС. Результати дослідження динаміки маркерів інтоксикації в перебігу гнійно-некротичних ускладнень діабетичної стопи. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини: Матер. міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса, 14-15 грудня 2018 р.). Одеса: ГО "Південна фундація медицини", 2018. 26-28.
- 15.Кхоршани Білел, Пастухова АИ. Определение степени тяжести течения гнойно-некротических процессов при синдроме диабетической стопы. Матер. 73-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных с международным участием "Актуальные проблемы современной медицины". Самарканд, 16-17 мая 2019. Проблемы биологии и медицины (Биология ва Тиббиёт Муаммолари). 2019; 1.1(91): 28.

SUMMARY

Khorchani Bilel. Forecasting and individualized multimodal surgical treatment of the diabetic foot syndrome. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for obtaining philosophy doctor degree in specialty 14.01.03 – Surgery (22 – "Medicine"). – Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, 2022.

The prevalence of diabetes mellitus (DM) continues to increase all over the world, which in turn leads to an increase in the incidence of diabetic foot syndrome (DFS). DM is one of the main causes of chronic diseases, and the DFS is a main cause of non-traumatic amputation of the limbs throughout the world. Currently, 382 million people suffered. WHO predicts that by 2035, the number of registered patients with diabetes in the world will increase to 592 million [16, 214, 223].

DFS is the most dangerous surgical complication of type 2 diabetes mellitus. According to international studies, the DFS is the reason for the hospitalization of each fourth patient with diabetes, each seventh undergoes a high amputation of the limb, with a five-year survival after amputation of the limb, according to various data, does not exceed half of the cases. The diabetic foot syndrome associates with significant complications and morbidity, requiring frequent consultations by physicians of various specialties, daily wound care, antimicrobial therapy, surgical intervention, accompanied by high costs of health care [8, 13, 21, 137].

The most common methodological approach for revascularization interventions in patients with an ischemic form of DFS, caused by stenotic-occlusive arteries are open surgical interventions – bypass or endarterectomy. Along with peculiar advantages, good output results, spent equipment operations, a relatively low cost of consumables, there are also a number of shortcomings – a relatively massive operating trauma, an increased risk of intra- and postoperative complications, the need for general anesthesia, a long time operation, etc. [10, 29, 132, 144, 217].

Therefore, taking into account the modern development of endovascular surgery at DFS requires other methodological approaches.

In connection with the foregoing, the **aim** of the dissertation study is to improve the results of complex surgical treatment of patients with diabetic foot syndrome by deep assessment of risk factors and pathogenetic substantiation of individualized correction of therapeutic tactics.

To achieve the research aim, the following **objectives** are set:

1. To analyze and determine the main prerequisites for the ineffectiveness of complex surgical treatment of patients with diabetic foot syndrome.
2. To investigate the dynamics of pathomorphological changes in purulent-necrotic lesions in patients with diabetic foot syndrome.
3. To establish the basic pathophysiological factors, the role of pathogens and resistance of the body with a diabetic foot syndrome.
4. To determine practically significant diagnostic-prognostic criteria in this group of patients by finding out the pathogenetic interconnection between the severity of the purulent-necrotic process and the presence of microbiological factors, as well as the influence of comorbidity and changes in the immune system and nonspecific resistance.
5. To develop a new comprehensive surgical treatment approach, taking into account the individual features of the course of purulent-inflammatory process in a particular patient and evaluate its clinical efficacy.

In carrying out the aim and objectives of the study, various research methods were used in the work: clinical (to determine the inclusion and exclusion criteria, clinical assessment of the dynamics of the course of the disease, establishment of indications and contraindications for surgical interventions, substantiation and determination of the effectiveness of conducted therapeutic measures), morphological (to study pathomorphological changes in purulent-necrotic lesions in patients with diabetic foot syndrome), biochemical, clinical-laboratory (for the study of pathophysiological mechanisms of disease development), microbiological (for

determination of pathogens, their sensitivity to antibacterial agents), immunological (establishing immunological mechanisms of the organism's resistance of patients) and statistical (for mathematical processing, assessment and analysis of received primary data, prediction of the creation of an appropriate algorithm for prevention and treatment of patients with DFS).

In this work, a generalized experience of treating patients with chronic lower limb critical ischemia (CLLCI) on the background of stenotic-occlusive lesions (SOL) of the arteries is mainly popliteal-thigh-foot segment and the ulcerative-necrotic lesions (UNL) in ischemic form of DFS (IF DFS), who underwent an open, endovascular and hybrid surgical interventions on the arteries of the lower limbs and operational interventions on the feet. Age of patients averaged 67.9 ± 8.1 years, men – 265 (60.4%), women – 174 (39.6%). Duration of diabetes for more than 10 years in anamnesis in 68.1% of patients, during hospitalization in 59.5% – diabetes mellitus (DM) was decompensated. The criteria for the inclusion in the study were the SOL of the arteries of the popliteal-thigh-foot segment in patients with type 2 DM with CLLCI and foot UNL. The exclusion criteria were: previously underwent operations on the arteries of the same limb; the inability of restoring the reference function of the foot as a result of widespread gangrene or contracture; the impossibility of performing arterial reconstruction, taking into account the total occlusion of the arteries of the limb; the impossibility of performing arterial reconstruction with severe degree of cardiac, pulmonary, renal failure, fresh myocardial infarction or stroke, dementia, neoplasms of IV stage or IV clinical group, any pathology with a life outlook less than 6 months.

By the nature of the performed surgical interventions, the studied groups of patients were stratified to subgroups who underwent isolated bypass of the superficial femoral artery (SFA), despite the presence of the popliteal-tibial segment SOL; those, who underwent a two-level open reconstruction; those, who underwent a hybrid reconstruction. In the other two subgroups, open reconstructions of arteries with the formation of distal anastomoses at the level of the tibial and pedal arteries

were performed; and which underwent endovascular interventions (EV) on the arteries of the popliteal-tibial-pedal segment (in the term "formation of distal anastomosis at the level of the tibial arteries" is included the formation of it with the dorsal pedal artery and the inframaleolar segment of the posterior tibial artery). In order to assess the severity of the foot UNL at all stages of research, we used the B. Meggitt – F.W. Wagner and PEDIS classifications. Methods of clinical and instrumental examination of patients in accordance to international recommendations [185, 188, 215, 221, 222].

The results we obtained witness that the clinical and laboratory characteristics of patients with DFS with CLLCI is characterized by comorbidity and high degree of chronic arterial insufficiency, pronounced inability of the collateral system of the lower extremity, high level of inflammatory response, expressed and growing endothelial dysfunction with impaired functional capacity of the microcirculatory channel, which is prerequisite of inefficiency of multimodal surgical treatment. In almost half of patients with ischemic form (IF) of SDS were diagnosed with signs of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) such as tachycardia and tachypnea. Two and more signs of SIRS were observed in 28 patients (32.9%). In order to assess the contribution of signs of CLLCI in the formation of a systemic inflammatory response syndrome, there were statistically analyzed their aggregate. The accuracy of the diagnosis according to decisive rules was characterized by a probability of 93.5%. A unified diagnostic table was formulated by means of evaluating criteria – the final value equal to or exceeding 2 points allowed to interpret the presence of the SIRS. The use of "small" (clinical and laboratory) signs for the diagnosis of SIRS, along with the classical criteria, allowed to establish systemic inflammation in 70 (82.4%) patients with IF DFS. The obtained data encouraged to review the system of therapeutic measures in patients with IF DFS, because the correction of the SIRS should be part of a complex of therapeutic measures in patients with IF DFS. The proposed "small" signs (clinical and

laboratory) of SIRS allowed to more fully evaluate systemic inflammation in the IF DFS.

Changes in the pathomorphological picture in DFS are characterized by signs of acute inflammatory reaction, appearance of granulation tissue and a large number of precipitate cells in the dermis adjacent to intact skin. Microcirculatory disorders are expressed in the form of venular hyperaemia, phenomena of stasis in capillaries, hemolysis of erythrocytes and marginal standing of uniform elements in veins and capillaries. The vascular network occupied $11.7\pm 1.0\%$, but vascular loops were unevenly located and differed significantly in size. Characteristic for DFS is the appearance of the centers of destruction and lysis of the newly formed epithelium, which is not observed in a conventional wound process, signs of disorders of oxidative-reducing, energy processes, destruction of endothelium and arterial walls. The formation of granulation tissue is slow, preferably in the form of formation of unformed connective tissue without the formation of classical granulation. The blood vessels were narrowed, their internal diameter decreased as a result of enhanced collagen synthesis, the processes of sclerosis and metabolism changes in the shells of the vessels. In this case, there was an increase in expression of VEGFR-1 as a result of violations of metabolic processes and hypoxia, and the activation of VEGFR-1 receptors in turn caused an increase in vascular permeability. In the skin of patients with DM with CLLCI, when detecting the expression of K67 there was a decrease in proliferative activity of epidermis cells, depending on the degree of severity of diabetic microangiopathy (DMAP). The number of immunopositive keratinocytes in the epidermis of the skin decreased, the proliferation index was at the 1st degree of severity of DMAP – 68.2 ± 3.1 ; at 2nd – 58.4% ; at 3rd – 25.8% .

The main pathogens of purulent-necrotic processes at DFS are gram-positive anaerobic and aerobic cocci (73.33%), among which the key place occupies coagulase-positive *S. aureus*, which forms a purulent-necrotic process in 31.78% of patients in monoculture and in 8.41% of patients in associations with *S. saprophyticus*, *P. vulgaris* and *P. magnus*. According to the pathogenetic

significance in the formation of the pathological process at DFS, it was found that conventionally pathogenic bacteria can be located in such a discount line: *S. aureus* → *S. epidermidis* → *S. intermedius* → *S. pyogenes* → *S. haemolyticus* → *P. vulgaris* → *P. aeruginosa* → *E. coli* → *B. fragilis*. More than a half of the allocated and identified strains are resistant to ampicillin, vancomycin, clindamycin, tetracycline, sulbactam, streptomycin, methicillin, and neomycin. Conditionally pathogenic bacteria, the pathogens of ulcerative-necrotic processes in DFS exhibit suppressive effect on the system of phagocytosis of neutrophilic granulocytes, lowering phagocytic activity, phagocytic index and phagocytic capacity of peripheral blood of the patients.

The system of prevention and treatment of DFS, which is based on a pathophysiologically substantiated complex of measures, in the form of an algorithm, which includes: the elimination of stenotic-occlusive lesions at the vessels, control of systemic inflammatory response and expansion of indications for carrying out balloon angioplasty in cases of the impossibility of open reconstruction due to severe concomitant pathology, the absence of plastic material or spread trophic changes in the affected limb and hybrid interventions with multilevel stenotic-occlusive lesions of arteries in patients with an ischemic form of DFS. Limiting the indications for vascular interventions can be due to technical difficulties and the presence of signs of a systemic inflammatory response syndrome, which significantly increases the risks of complications.

A new comprehensive surgical treatment approach is developed taking into account the individual characteristics of the ulcerative-necrotic process in DFS patients, showed the effectiveness of the restoring the blood flow to a level of 25-30% of the final stenosis in 94.3% of cases (97.3% in stenotic lesions and 86.4% at occlusion of arteries). An analysis of the results of treatment of patients with a term of up to 12 months showed that the passability of the arteries at 1, 6, 12 months was 90%; 64% and 40%, respectively. This data indicates that isolated lesions of small diameter arteries are an unfavorable factor that affects the results of reconstructive

interventions, and patients of the first year after angioplasty may be subject to preventive endovascular interference.

Key words: Diabetic foot syndrome, diagnostics, surgical tactics, revascularization surgical intervention, algorithm.

LIST OF THE WORKS PUBLISHED ON THE THESIS TOPIC

1. Forecasting the course and surgical correction of critical ischemia of the lower extremities in patients with diabetes mellitus. / Monograph / Polyovyy VP, Sydorhuk R, Goshchinsky WB. etc.). Chernivtsi: Meduniversity, 2021. 348. ISBN 978-966-697-924-0.
2. Polyovyy VP, Khorshani Bilel, Sydorhuk IY, Knut RP, Plehutsa IM, Sydorhuk R, Palianytsia AS, Kyfiak PV, Bilyk II. Antibiotic resistance and antiphagocytic activity of pathogens of purulent-necrotic processes of soft tissues in the diabetic foot syndrome. Kharkiv surgical school. 2019; 2 (95): 93-97.
3. Polyovyy VP, Khorshani Bilel, Sydorhuk IY, Knut RP, Plehutsa IM, Sydorhuk RI, Rak AG. Pathogenetic value of individual pathogens and their associations in purulent-necrotic processes with a diabetic foot syndrome. Bulletin of problems in biology and medicine. 2019; 1 (148): 153-156.
4. Polyovyy VP, Khorshani Bilel, Sydorhuk IY, Sydorhuk RI, Myshkovskii YM, Kyfiak PV. Immunosuppressive antiphagocytic activity of pathogens of purulent-necrotic processes of soft tissues with diabetic foot syndrome. Clinical anatomy and operative surgery. 2019; 18 (3): 100-104.
5. Polyovyy VP, Khorshani B, Petrynych VV, Kyfiak PV, Tkachuk OV, Sydorhuk RI. Features of the wound process in the diabetic foot syndrome. Kharkiv surgical school. 2020; 2 (101): 21-25.
6. Polyovyy VP, Khorshani Bilel, Khomko OY, Sydorhuk RI, Volyanyuk PM, Bilyk II. Endovascular surgical interventions for correction of critical ischemia of the lower extremities with Diabetic's foot syndrome. Hospital surgery. L.Ya.

- Kovalchuk Memorial Journal. 2019; 4: 85-88. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2019.4.10716>.
7. Polyovyy VP, Khorshani B, Rotar OV, Plehutsa OM, Volianiuk PM, Khomko OY, Kyfyak PV, Plehutsa IM, Sydorчук RI. Individual surgical tactics in diabetic foot syndrome. Hospital surgery. L.Ya. Kovalchuk Memorial Journal. 2020; 4: 47-51. <https://doi.org/10.11603/2414-453.2020.4.11.11782>. (professional Edition)
 8. Polyovyy V, Khorshani Bilel, Sydorчук R, Kyfiak P, Khomko O, Plehutsa I. The Clinically Relevant Diabetic Foot Syndrome Morphology. Journal of Education, Health and Sport. 2021; 11 (05): 262-274. Doi <http://dx.doi.org/10.12775/jehs.2021.11.05.027>.
 9. Sydorчук RI, Sydorчук LP, Khorshani Bilel, Hrushko OI, Plehutsa OM, Sydorчук I, Plehutsa IM, Vakarchuk AV, Sydorчук AR, Ilaschuk II, Plehutsa N. Microbiota alleviates host resistance and causes septic complications in diabetic foot syndrome. Infection. 2019; 47 (Suppl. 1): S57-S58.
 10. Sydorчук LP, Fomin PD, Bilel Khorshani, Sydorчук RI, Hrushko OI, Sydorчук I, Sydorчук AR, Plehutsa OM, Plehutsa IM, Sydorчук OI, Vakarchuk AV, Knut RP. Associating SIRS, sepsis, cardiovascular insufficiency and antiphospholipid syndrome in patients with diabetes type II complicated by diabetic foot syndrome. Infection. 2019; 47(Suppl. 1): S58.
 11. Method of forecasting septic complications of the diabetic foot syndrome (Polyovyy VP, Bilel Khorshani, Sydorчук RI, Palianytsia AS) Application U201911812 (11.12.2019), date of registration 27.07.2020. Patent of Ukraine №143293U. IPC G01N 33/50 (2006.01). Bull. №4 dated 27.07.2020.
 12. Method of surgical treatment of the diabetic foot syndrome (Polyovyy VP, Bilel Khorshani, Sydorчук R, Palianytsia AS) Application U201911806 (11.12.2019), date of registration 27.07.2020. Patent of Ukraine №143289U. IPC A61B 17/00 (2020.01). Bull. №4 dated 27.07.2020.
 13. Polyovyy VP, Khorshani Bilel, Sydorчук RI, Palyanitsa AS. Dynamics of changes in leading pathogens and associates of diabetes mellitus purulent-necrotic

- complications biofilm. Actual issues of medical theory and practice: Dig. of mater. of the International Scientific and Practical Conference (Dnipro, December 7-8, 2018). Dnipro: Organization of scientific medical research "Salutem", 2018. 70-72.
14. Polyovyy VP, Khorshani Bilel, Palianytsia AS. Results of the study of the dynamics of intoxication markers in the course of purulent-necrotic complications of diabetic foot. Modern views on topical issues of theoretical, experimental and practical medicine: Mater. of the International Scientific and Practical Conference (Odesa, December 14-15, 2018). Odesa: CO "Southern Foundation of Medicine", 2018. 26-28.
15. Khorshani Bilel, Pastukhova AY. Definition of the degree of severity of purulent-necrotic processes in diabetic foot syndrome. Mater. of the 73rd scientific-practical conference of medical students and young scientists with an international participation "Actual problems of modern medicine". Samarkand, 16-17 May 2019. Problems of biologists and medicines (Biologia va Tibbiaet Muammolari). 2019; 1.1 (91): 28.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	23
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СИНДРОМ СТОПИ ДІАБЕТИКА З КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК (огляд літератури)	32
1.1 Визначення, етіологія, епідеміологія і класифікація синдрому діабетичної стопи та його ішемічної форми	32
1.2 Патогенез ішемічної форми синдрому стопи діабетика, діабетична ангіопатія	37
1.3 Особливості кровообігу у хворих на цукровий діабет з критичною ішемією нижніх кінцівок	41
1.4 Сучасні погляди на ангіосомну концепцію кровопостачання стопи	43
1.5 Діагностика та лікування хворих на цукровий діабет з критичною ішемією нижніх кінцівок	44
1.6 Причини ранніх і пізніх тромботичних ускладнень після операцій з приводу хронічної критичної ішемії у хворих на цукровий діабет, повторні операції та їх результати	54
1.7 Лікування виразково-некротичних уражень нижньої кінцівки хворих на ішемічну форму синдрому стопи діабетика	57
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	63
2.1 Забезпечення вимог біоетики.	63
2.2 Загальна характеристика хворих	64

2.3	Методи клінічних та клінічно-лабораторних досліджень	70
2.3.1.	Методи клінічного обстеження	70
2.3.2.	Методи клінічно-лабораторних досліджень	72
2.3.3.	Метод ультразвукового дослідження судин	74
2.3.4.	Метод ангіографічного дослідження судин	75
2.4	Морфологічні та імуногістохімічні методи	77
2.5	Методика оцінки отриманих результатів лікування	78
2.6	Методи аналізу даних та оцінки отриманих даних	79
РОЗДІЛ 3 ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОЇ ФОРМИ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ		81
3.1	Патогенетичне значення окремих збудників та їх асоціацій у гнійно-некротичних процесах при синдромі стопи діабетика	81
3.2	Антибіотикорезистентність та антифагоцитарна активність збудників гнійно-некротичних процесів м'яких тканин при синдромі стопи діабетика	86
3.3	Результати дослідження судин мікроциркуляторного русла м'яких тканин у хворих на ЦД з ХКІНК	90
3.4	Результати дослідження ультраструктурних особливостей морфо-функціональних змін клітин при СДС	113
РОЗДІЛ 4 ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ		123

4.1	Результати дослідження синдрому системної запальної реакції у хворих на СДС	123
4.2	Розробка індивідуалізованої хірургічної тактики у хворих на синдром діабетичної стопи	133
4.3	Ендоваскулярні оперативні втручання для корекції критичної ішемії нижніх кінцівок при синдромі стопи діабетика	138
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ		146
ВИСНОВКИ		158
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		162
ДОДАТКИ		190

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

БАП – балонна ангіопластика

ВНУ – виразково-некротичні ураження

ВОР – власне опосередкована реваскуляризація

ГБО – гіпербарична оксигенація

ГМЦР – гемомікроциркуляторне русло

ГПІ – гомілково-плечовий індекс

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

ГРО – гібридні реконструктивні операції

ГСА – глибока стегнова артерія

ДІ – довірчий інтервал

ДМАП – діабетична мікроангіопатія

ЕВ – ендоваскулярне втручання

ЗАР – зона артеріальної реконструкції

ЗВГА – задня великогомілкова артерія

ЗСА – загальна стегнова артерія

ІМ – інфаркт міокарда

ІРСТ – індекс регіонарного систолічного тиску

ІФ СДС – ішемічна форма СДС

КІНК – критична ішемія нижніх кінцівок

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

ОР – опосередкована реваскуляризація

ОРК – опосередкована реваскуляризація через колатералі

ОШК – об'ємна швидкість кровотоку

ПВГА – передня великогомілкова артерія

ПІ – протромбіновий індекс

ПкА – підколінна артерія

ПР – пряма реваскуляризація

ПСА – поверхнева стегнова артерія
ПСДМ – показник ступеню діабетичної мікроангіопатії
ПСДМ – показник ступеню діабетичної мікроангіопатії
ПСШ – пікова систолічна швидкість
РСТ – регіонарний систолічний тиск
СДС – синдром стопи діабетика (синдром діабетичної стопи)
СОУ – стенотично-оклюзійні ураження
СРБ – С-реактивний білок
ССЗР – синдром системної запальної реакції (відповіді)
ТПС – тібіоперонеальний стовбур
УЗДГ – ультразвукова доплерографія
ФА – фагоцитарна властивість
ФТЛ – фізіотерапевтичне лікування
ФЧ – фагоцитарне число
ХКІНК – хронічна критична ішемія нижніх кінцівок
ЦД – цукровий діабет
BAI – brachial-ankle index
IFN- γ – інтерферон гамма
IL-1 – інтерлейкін-1
IL-10 – інтерлейкін-10
NPWT – negative pressure wound therapy
PI – pulsation index
SIRS – systemic inflammatory response syndrome
TNF- α – tumor necrosis factor alpha
VEGFR-1 – vascular endothelial growth factor receptor-1

ВСТУП

Актуальність теми. Хірургічне лікування синдрому стопи діабетика залишається вкрай тяжким завданням, особливо у випадку обтяження загального стану хворих дизметаболічними порушеннями, у тому числі на фоні дії факторів, що пригнічують регенеративні та репаративні процеси, сприяють розвитку інфекції [15, 69, 193].

За даними ВООЗ, хірургічна інфекція та ВНУ стопи при ЦД виникає у 20 разів частіше, ніж у здорових людей [66, 91, 95], а летальність при гангренах стопи сягає 50%. На сьогодні спостерігається глобальна тенденція до збільшення кількості хворих на даний нозологічний комплекс. У зв'язку із суттєвим обтяженням детоксикаційної функції та порушенням з боку різних органів у таких хворих, системне застосування багатьох лікарських засобів, зокрема антимікробних препаратів є обмеженим у таких хворих. З іншого боку, тривалість лікування ставить нові вимоги до планування та здійснення місцевого хірургічного лікування [13, 142].

Для хірургічного лікування синдрому стопи діабетика запропоновано велику кількість малоінвазивних механічних і фізичних втручань, різноманітних хімічних і біологічних препаратів та їх комбінацій, що спрямовані на санацію і загоєння виразок та ран. Адекватно підібране місцеве лікування має ключове значення для їх загоєння. Однак місцеві втручання і лікарські засоби місцевої дії, що сьогодні використовуються, не завжди забезпечують бажаний результат. У зв'язку з цим розробляються і впроваджуються в практику нові засоби хірургічного лікування [14, 19, 69, 113, 115].

Водночас, цілісних даних щодо досліджень клінічного характеру, які б дозволяли оцінити переваги, недоліки та перспективи застосування різних хірургічних тактик у конкретного хворого – недостатньо [15, 114, 131].

На сьогоднішньому етапі не вирішеними залишаються наступні завдання:

- не існує чіткого розуміння передумов неефективності хірургічного лікування хворих на синдром стопи діабетика;

- недостатньо зрозуміла динаміка патоморфологічних змін при гнійно-некротичних процесах м'яких тканин, змін параметрів локального фібринолізу та протеолізу, порушення макро- та мікроциркуляції, особливо при застосуванні різних лікувальних підходів;

- потребують розробки практично значущі діагностично- прогностичні критерії у даної групи хворих;

- не з'ясовано патогенетичний взаємозв'язок між тяжкістю перебігу гнійно-некротичних процесів та особливостями мікробіологічних чинників, їх змінами під впливом лікування;

- існує необхідність удосконалення хірургічної тактики, визначення етапності, виду та термінів проведення оперативних втручань у конкретного хворого..

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом НДР кафедри загальної хірургії Буковинської державного медичного університету та є основним фрагментом планової комплексної наукової теми "Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики та індивідуалізованого етапного лікування гнійно-септичних ускладнень гострої абдомінальної хірургічної патології" (№ держреєстрації: 0116U002936) (термін виконання 2017-2021 рр), співвиконавцем якої був здобувач.

Мета дослідження: покращити результати комплексного хірургічного лікування хворих на синдром стопи діабетика шляхом поглибленого вивчення чинників ризику та патогенетичного обґрунтування індивідуалізованої корекції лікувальної тактики.

Для досягнення мети дослідження необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Проаналізувати та визначити основні передумови неефективності комплексного хірургічного лікування хворих на синдром стопи діабетика.

2. Дослідити динаміку патоморфологічних змін при виразково-некротичних ураженнях у хворих на синдром стопи діабетика.

3. Встановити основні патофізіологічні чинники, роль збудників та резистентності організму при синдромі стопи діабетика.

4. Визначити практично значущі діагностично-прогностичні критерії у даної групи хворих шляхом з'ясування патогенетичного взаємозв'язку між тяжкістю перебігу гнійно-некротичного процесу та наявністю мікробіологічних чинників, а також впливу коморбідності та змін імунної системи і неспецифічної резистентності.

5. Розробити новий комплексний хірургічний лікувальний підхід з урахуванням індивідуальних особливостей перебігу гнійно-запального процесу у конкретного хворого та оцінити його клінічну ефективність.

Об'єкт дослідження: гнійно-некротичні процеси м'яких тканин на фоні цукрового діабету, хронічної венозної та артеріальної недостатності.

Предмет дослідження: етіологічні чинники механізми первинної і вторинної альтерації, імунна та неспецифічна резистентність, регуляція агрегатного стану крові, морфологічні зміни, клініка та хірургічне лікування гнійно-некротичних процесів м'яких тканин у хворих на СДС на фоні обтяженого загального стану та порушень периферійної гемоциркуляції.

Методи дослідження: клінічні (для визначення критеріїв включення та виключення, клінічної оцінки динаміки перебігу захворювання, встановлення показів та протипоказів до оперативних втручань, обґрунтування та визначення ефективності проведених лікувальних заходів), морфологічні (для вивчення патоморфологічних змін при гнійно-некротичних ураженнях у хворих на синдром стопи діабетика), біохімічні, клінічно-лабораторні (для вивчення патофізіологічних механізмів розвитку захворювання), мікробіологічні (для визначення збудників, їхньої чутливості до антибактеріальних засобів), імунологічні (встановлення імунологічних

механізмів резистентності організму хворих) та статистичні (для математичної обробки, оцінки та аналізу отриманих первинних даних, прогнозування створення відповідного алгоритму профілактики та лікування хворих на СДС.

Наукова новизна дослідження. Результатом проведеного дисертаційного дослідження є наукове обґрунтування та розробка науково-теоретичних положень стосовно формування нового розв'язання актуального наукового завдання сучасної хірургії – вирішення питань патогенезу, діагностики, прогнозування результатів лікування, профілактики ускладнень та комплексного лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет з виразково-некротичними ураженнями стопи.

Суттєво уточнено відомості про зміни мікробіологічних чинників гнійно-некротичних процесів у хворих на цукровий діабет, хронічну судинну недостатність. Показано, що у таких хворих мікробний спектр представлений грам-позитивною коковою флорою, серед яких провідне місце займають стафілококи, а також умовно-патогенною грамнегативною флорою, представниками якої є кишкова паличка, протей та синьогнійна паличка.

Вперше встановлено характер міжмікробних асоціацій у біоплівці виразково-некротичних уражень. Визначено спектр антибіотикорезистентності збудників та науково обґрунтовано вибір найбільш ефективних антимікробних препаратів при гнійно-некротичних процесах при СДС.

У роботі отримані нові дані про особливості специфічної імунної реактивності та неспецифічної резистентності організму при СДС залежно від збудників патологічного процесу та їх асоціацій, показано антифагоцитарну та антикомплементарну активність різних мікроорганізмів, що суттєво обтяжує стан пацієнта.

Отримані нові дані морфологічного дослідження показують накопичення CD31, колагену IV типу та VEGFR-1 у стінках судин, що вказує на їх пошкодження та недостатній неоваскулогенез при СДС.

Вперше, за даними електронної ультрамікроскопії показано механізми змін окисно-відновних процесі в у мітохондріях та порушення процесу фагоцитозу макрофагами за СДС.

Суттєво доповнено існуючі відомості про значення окремих ланок патогенезу та клінічно-лабораторних ознак у прогнозуванні СДС, на підставі чого науково обґрунтовано та запропоновано алгоритм хірургічної тактики при СДС залежно від його форми та згідно існуючих класифікацій. Здійснено оцінку ефективності застосування різних оперативних втручань залежно від типу, об'єму та локалізації, що створює наукове підґрунтя для розробки індивідуалізованої лікувальної тактики та покращання результатів лікування таких хворих. Пріоритет наукових досліджень закріплено деклараційними патентами на корисну модель.

Результати проведеного комплексного дослідження та системного аналізу дозволили обґрунтувати та розробити лікувальну тактику, яка ефективно застосована у хворих на синдром стопи діабетика.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведеного комплексного дослідження та системного аналізу чинників ризику, дозволили розробити індивідуалізовану лікувальну тактику, яка показала достатню ефективність при застосуванні у хворих на СДС.

Практичне значення підтверджується розробленим практично-орієнтованим способом прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика (Патент України № 143293U), який дозволяє попередити розвиток септичного процесу у хворих на СДС. Також, розроблений власний спосіб хірургічного лікування синдрому стопи діабетика (Патент України № 143289U), який дозволяє досягти покращання результатів хірургічного лікування хворих на СДС.

Застосування розробленої програми (алгоритму) комплексного хірургічного лікування хворих на СДС сприяло покращанню результатів хірургічного лікування, зменшенню частоти ускладнень серед даної категорії пацієнтів.

Впровадження результатів дослідження. Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації за результатами досліджень впроваджено й використовуються у лікувальний процес хірургічних відділень КНП "Сокирянська лікарня" Сокирянської міської ради, ОКНП "Лікарня швидкої медичної допомоги" Чернівецької області, КНП "Городоцька міська багатoproфільна лікарня" Городоцької міської ради, КНП "Багатoproфільна центральна районна лікарня" Слобідсько-Кульчієвецької с/р Хмельницької області, та навчальному процесі кафедри хірургії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України, кафедри загальної хірургії Буковинського державного медичного університету МОЗ України, кафедри хірургії №1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені професора Л.Я. Ковальчука Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено клінічні дослідження, аналіз літературних джерел. Здобувач самостійно виконав набір і обробку фактичного матеріалу, написав усі розділи дисертації, сумісно з науковим керівником сформулював основні наукові положення, висновки та рекомендації. У наукових працях, опублікованих із співавторами його внесок є основним, пошукачем самостійно зібрано матеріал, здійснено огляд літератури за темою, проведено узагальнення та формулювання висновків. При підготовці праць, які опубліковані у співавторстві, використано експериментальний і клінічний матеріал, огляд літератури та статистичні дані автора. Автор особисто провів обстеження та виконав основну частину оперативних втручань, проаналізував і систематизував отримані результати.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертації обговорені на науково-практичних конференціях різних рівнів: Міжнародній науково-практичній конференції "Актуальні питання медичної теорії та практики" (Дніпро, 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції "Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини" (Одеса, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні питання невідкладної хірургії" (Харків, 2019), Науково-практичній конференції з міжнародною участю "Перший Галицький хірургічний форум" (Тернопіль, 2019), Науково-практичній конференції з міжнародною участю "II Буковинський хірургічний форум" (Чернівці, 2019), Научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием "Актуальные проблемы современной медицины" (Самарканд, 2019), 9th International Congress "Sepsis and Multiorgan Dysfunction" (Weimar, 2019), Науково-практичній конференції з міжнародною участю "Актуальні питання невідкладної хірургії" (Харків, 2020)

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 праць, з них: одна монографія, 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, одна стаття у виданні Європейського Союзу, 5 тез доповідей на конференціях різного рівня та 2 патенти на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 197 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і списку використаних джерел літератури, який включає 229 найменувань (53 – кирилицею та 176 латиницею), додатків, ілюстрована таблицями та рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СИНДРОМ СТОПИ ДІАБЕТИКА
З КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК
(огляд літератури)

Число хворих на цукровий діабет (ЦД) серед дорослого населення в світі становить понад 250 млн., при цьому відзначається чітка тенденція до неухильного зростання абсолютної кількості хворих на ЦД у майбутньому [158, 172]. Згідно прогнозу ВОЗ, кількість хворих ЦД на планеті до 2025 року сягатиме біля понад 365 млн. осіб, з них приблизно 85% складатимуть пацієнти з ЦД II типу [175]. Останнім часом в країнах північної Європи відмічають зменшення кількості високих ампутацій нижніх кінцівок у хворих з ЦД, проте в країнах центральної, східної та південної Європи навпаки – зростає число ампутацій на рівні гомілки й стегна [14, 81, 225]. Непрацездатність через інвалідизацію та висока смертність серед хворих із синдромом діабетичної стопи (СДС) лягають важким тягарем на суспільство та економіку [90, 92, 115].

1.1. Визначення, етіологія, епідеміологія і класифікація синдрому діабетичної стопи

В Україні щороку реєструється біля 1,8 млн. хворих на цукровий діабет, але наведена цифра не включає пацієнтів, у яких ЦД не є діагностованим та хворих, які лікуються самостійно не відвідуючи ендокринолога; таким чином, реальна кількість хворих на ЦД може бути суттєво більшою. Дані медичної статистики розвинених країн Європи показують, що річна захворюваність на СДС сягає 23-25% серед хворих на цукровий діабет [15, 161, 171, 172, 174]. Незважаючи на те, що в Україні немає чітких статистичних даних про

захворюваність на СДС можна екстраполювати, що на СДС в Україні хворіють сотні тисяч пацієнтів з ЦД [6, 11, 77, 90, 133].

СДС азначається, як пов'язана з ЦД інфекція, виразка та/або деструкція глибоких тканин, пов'язана з неврологічними порушеннями і зниженням магістрального кровотоку в артеріях нижніх кінцівок різного ступеня тяжкості [185, 186, 204].

Термін "синдром діабетичної стопи", або "синдром стопи діабетика" (залежно від особливостей перекладу – diabetic foot syndrome), як зміни нижньої кінцівки у хворих на ЦД, зумовлені ендокринно-метаболічними, судинними і неврогенними розладами [69, 83, 208, 222]. СДС є одним з найтяжчих пізніх ускладнень ЦД, у половині випадків закінчується ампутацією однієї або обидвох кінцівок, виникає у 80% пацієнтів через 15-20 років від початку захворювання на ЦД [86, 89].

Пацієнтам з СДС виконують до 70% від усіх нетравматичних ампутацій, що ставить СДС на перше місце з причин ампутації нетравматичного походження. Упродовж року на 1000 хворих на ЦД високу ампутацію проводять у 5-8%. Ще у 6-30% хворих, упродовж двох років виконують реампутацію або ампутацію контралатеральної нижньої кінцівки. Ймовірність високої ампутації єдиної кінцівки в даній групі хворих зростає до 28-50% через 5 років. Упродовж наступних трьох років після високої ампутації летальність сягає 57%, а за 5 років зростає до 75% [90].

Лікування хворих на СДС є не тільки медичною, але й серйозною економічною проблемою навіть для розвинених країн. За статистичними даними останніх років, у США витрати на досягнення первинного загоєння куки після великої ампутації становлять 7-10 тисяч доларів. Якщо ампутація призводить до тривалої госпіталізації, реабілітації та додаткових витрат, пов'язаних із доглядом вдома та соціальним обслуговуванням то наведена цифра збільшується в багато разів. Безпосередня вартість ампутації внаслідок СДС складає від 30 до 60 тисяч доларів США. Віддалена вартість (3 роки) такої операції може сягати 400-600 тисяч доларів та включає насамперед додаткові

витрати на домашній догляд і соціальні виплати. Додатково треба враховувати непрямі витрати, пов'язані з втратою працездатності, особистими витратами пацієнта та зниженням якості життя. Загальна вартість лікування хворих з СДС, за розрахунками у США, складає 4 мільярди доларів щороку. Окрім того, смертність після ампутації достовірно вища, ніж в цілому в популяції хворих [90, 94].

Стаціонарне лікування пацієнта із СДС і патологією периферичних артерій триває в середньому вдвічі довше, ніж у пацієнта з патологією периферичних артерій без діабету [13, 69, 137].

Згідно результатів дослідження European Diabetes Policy Group, які відомі як UKPDS (Британське перспективне дослідження ЦД 2 типу), оптимальний показник корегованої глікемії у хворих дорівнює 6 ммоль/л. За даними UKPDS загальна частота судинних ускладнень зменшується на 25% у пацієнтів, які отримували агресивну цукрознижувальну терапію в порівнянні з пацієнтами, які отримували традиційне лікування та контролювали рівень глікемії епізодично. Доведений зв'язок між ризиком розвитку мікросудинних уражень та рівнем глікемії. При зростанні рівня гліколізованого гемоглобіну на 1%, рівень загальної летальності, пов'язаної з діабетом зростає на 21%; частота виникнення уражень периферичних артерій – на 43%, мікросудинних ускладнень – на 37%, інфаркту міокарду – на 14%. Окрім терапії, спрямованої на зниження рівню глікемії, важливим є лікування супутньої хірургічної і терапевтичної патології та зменшення надлишкової ваги тіла, тому що ожиріння є основним предиктором інсулінорезистентності периферичних тканин [9, 144, 158].

Основними етіологічними факторами розвитку стенотично-оклюзійного ураження периферичних артерій є облітеруючий атеросклероз в поєднанні з дісліпідемією і артеріальною гіпертензією та ЦД II типу в поєднанні з метаболічним синдромом (гіперглікемією, гіперінсулінемією, ожирінням). У

переважної більшості хворих на ішемічну форму СДС (ІФ СДС) – нормальні або підвищені показники рівню інсуліну в плазмі крові. Вплив гормону на основні тканини-мішені, такі як м'язова, жирова та печінкова відбувається завдяки зв'язуванню інсуліну з специфічними рецепторами клітинних мембран. При активації рецептору починається серія внутрішньоклітинних реакцій: пришвидшення процесів фосфорилування, посилення тирозинкіназної активності тощо. Таким чином, інсулінрезистентність тканин може реалізуватися на рецепторному або пострецепторному рівні [9, 22, 33].

В етіології ІФ СДС важливе значення має поєднання багатьох факторів, серед яких переважаючими є: декомпенсація та важкий перебіг ЦД, некорегована впродовж тривалого часу гіперглікемія; порушення кровообігу в стопі як на рівні мікроциркуляції, так і за рахунок стенотично-оклюзійного ураження магістральних артерій нижньої кінцівки; зміни реології і гемодинаміки в мікроциркуляторному руслі нижніх кінцівок; розвиток периферичної сенсомоторної полінейропатії, яка призводить до втрати больових відчуттів при ішемії; інфекція в ділянці виразок та некрозів стоп [36, 48, 54].

Існує точка зору про доцільність розподілу СДС за характером кровообігу в нижній кінцівці на два типи: СДС за збереженого магістрального кровообігу в стопі (невропатична форма) та СДС за порушеного магістрального кровообігу в стопі (ішемічна або нейроішемічна форма). Розподіл пацієнтів з СДС на такі групи зумовлений кардинально різною тактикою лікування [53, 60, 137].

Переважає більшість сучасних класифікацій СДС описує особливості патогенезу, клінічного перебігу та характер ускладнень. Класифікація СДС за Meggit-Wagner, яка враховує поширеність та глибину ранового процесу, достатньо широко застосовується практичними хірургами [61, 90, 152]. Проте, ця класифікація має окремі недоліки, а саме – не враховує випадки поширення

гнійно-некротичного процесу за межі стопи та недостатньо чітко висвітлене місце ішемії в генезі деструктивних процесів при СДС.

Класифікація СДС Lavery-Armstrong (Техаського університету) як і попередня, базується на визначенні глибини та розповсюдженості ураження тканин стопи та включає чотири стадії [152].

Міжнародний консенсус з СДС рекомендує використовувати так звану класифікацію PEDIS. Додаючи до кожної літери цифровий індекс можна конкретизувати ступінь усіх важливих ланок патогенезу СДС. Р (perfusion) – зміни кровообігу в кінцівці; критерії оцінки – наявність переміжної кульгавості, гомілково-плечового індексу – ГПІ, T_{cpO_2} , Е (extent/size) – розміри дефекту тканин стопи; критерії оцінки – після некректомії в межах здорових тканин проводять вимірювання розмірів дефекту за допомогою сітчастих трафаретів та розраховують його площу з використанням комп'юної програми, D (depth/tissue loss) – глибина ураження анатомічних структур стопи; оцінку проводять після некректомії в межах здорових тканин.

Критерієм оцінки є розповсюдження некротичного процесу в межах шкіри та підшкірної клітковини; залучення сухожилків, м'язів та фасцій; ураження суглобів та кісток, І (infection) – ступінь розповсюдження інфекційного процесу; критерії оцінки – глибина ураження анатомічних структур стопи та генералізація процесу, S (sensation) – порушення чутливості; оцінюють за допомогою 10 г монофіламенту, камертону 128 Гц, проби на температурну, больову та м'язево-суглобову чутливість [14, 147, 152].

Найбільш поширеною класифікацією ішемії серед судинних хірургів Європи є класифікація за Fontaine. Також застосовують пізнішу і менш популярну класифікацію за Rutherford. Враховуючі ідентичність багатьох моментів клініки і патогенезу облітеруючого атеросклерозу та діабетичної макроангіопатії, проявів ішемії нижньої кінцівки при цих захворюваннях наведені класифікації часто застосовуються до хворих з ІФ СДС [152].

Існують доповнення до цих класифікацій, що стосуються хворих на ЦД. Вони базують на додатковому вимірюванні тиску на артеріях стопи і пальцевих артеріях та визначенні ГПІ, але не зважаючи на простоту та інформативність цього методу, він є "операторозалежним" а результати його не завжди корелюють з клінічною картиною що найчастіше пов'язано з кальцінозомартеріальної стінки та медіасклерозом.

Застосовуючи наведені класифікації до пацієнтів з ІФ СДС треба враховувати, що чиста ішемія стопи без нейропатичного компоненту у даної категорії хворих майже не зустрічається. Тому необхідно мати на увазі ланку нейропатії, а інколи і остеоартропатії в патогенезі СДС у кожного конкретного пацієнта [74, 75, 134].

Підсумовуючи, можна констатувати, що ідеальної класифікації синдрому стопи діабетика та його ішемічної форми на даний час не створено. Це можна пояснити мультифакторністю етіології, складністю патогенезу і клінічних проявів та частим атиповим перебігом цієї патології [14, 18, 69].

1.2. Патогенез ішемічної форми синдрому стопи діабетика, діабетична ангіопатія

Основною ланкою патогенезу ІФ СДС є розвиток діабетичної ангіопатії з порушенням макрогемодинаміки та мікроциркуляції. Діабетична ангіопатія – генералізоване ураження артерій у хворих на ЦД, що розповсюджується як на дрібні судини (мікроангіопатія) так і на судини середнього і крупного калібру (макроангіопатія). Зміни в артеріях крупного калібру часто розглядають як ранній генералізований атеросклероз, патологія середніх та дрібних артерій має специфічні ознаки, притаманні лише для хворих на ЦД [1, 10, 71].

Погляди на переважну роль мікро- або макроангіопатії в патогенезі ІФ СДС змінювались. Якщо в 80-90-х роках ХХ сторіччя переважна більшість авторів акцентувала увагу на значенні мікроангіопатії в розвитку СДС, то на початку ХХІ сторіччя і в теперішній час актуальна думка про поєднання ролі

мікро- та макроангіопатії в патогенезі синдрому стопи діабетика та його ішемічної форми [11, 14, 22, 35, 72, 102, 177].

Необхідно підкреслити, що незважаючи на тотожність характеру ураження артерій у хворих на "чистий" атеросклероз та ЦД, певні відмінності існують. Атеросклеротичний процес у хворих на ЦД починається на 10-15 років раніше, відрізняється більш агресивним перебігом, мультифокальним характером з залученням більшості артеріальних басейнів: каротидного, коронарного, периферичного русла. Для діабетичної ангіопатії притаманна тенденція до ураження периферичних артерій дрібного та середнього калібру, таких як артерії стопи та гомілки [37, 51, 114, 208]. Ураження артерій стегново-підколінного сегменту більш характерно як для хворих на атеросклероз так і для хворих з ЦД приблизно в рівній мірі. Також треба підкреслити, що ураження периферичних артерій у хворих на ІФ СДС носить симетричний та полісегментарний характер, що суттєво ускладнює виконання традиційних реконструктивних операцій на артеріях з метою відновлення кровообігу в стопі. Чоловіки та жінки хворіють на ІФ СДС майже однаково часто, а при атеросклеротичному ураженні периферичних артерій співвідношення захворюваності становить біля 2:1 [13, 156, 173].

Діабетична полінейропатія може як маскувати ішемію стопи, так і симулювати нічний біль у спокої. Хворі на ІФ СДС за вираженої нейропатії часто не відчують біль та дискомфорт при ході за II-III стадій ішемії та звертаються за медичною допомогою лише при появі трофічних розладів у вигляді ішемічних некрозів. Має значення те, що при ураженні артерій гомілкового сегменту, класичної переміжної кульгавості часто не спостерігають, тому що кровопостачання м'язів гомілки може лишатися достатнім через колатералі колінного суглобу та литкові артерії [35, 46, 51, 67, 161, 162, 172, 193].

Діабетична мікроангіопатія уражує усі життєвоважливі органи і визначає різні ускладнення ЦД – ретінопатію, нефропатію, кардіоміопатію та ін..

Підвищення рівню глікемії є важливим чинником який спричиняє розвиток хронічних ускладнень ЦД [165, 173].

Зниження мікроциркуляторної ауторегуляції первинно спов'язане із потовщенням базальної мембрани в стінках термінальних артеріол (на 88% при ЦД порівняно з 23% у не діабетиків). При мікроскопічному дослідженні діабетичної мікро-макроангіопатії знаходять потовщення базальної мембрани артеріальних судин з розвитком реактивної проліферації ендотелію, набряком ендотеліоцитів і зменшенням кількості їх органел, набряк капілярів і їх оклюзію та збіднення мікроциркуляторного русла. Перешкоджанню кровообігу в капілярах сприяє збільшення кількості цитоплазматичних виростів ендотеліоцитів і мікрворсинок, які пролабують у просвіт капілярів, що призводить до їх облітерації. Це значно погіршує оксигенацію тканин та процеси транскапілярного обміну речовин [22, 27, 29, 74, 133]. Саме зміни роботи клітин ендотелію судин, тобто ендотеліальна дисфункція, є патофізіологічною основою діабетичної мікро-макроангіопатії, що й маніфестує на ранніх стадіях захворювання. Унаслідок ендотеліальної дисфункції змінюється ауторегуляція тонуусу мікросудин, пригнічується продукція ендотелієм вазодилітаторів (простацикліну, NO), збільшується утворення вазоконстрикторів і прокоагулянтів [165, 173, 196].

Рівень інсуліну плазми крові також створює вплив на перебіг атеросклеротичного процесу та формування атеросклеротичної бляшки. Гіперінсулінемія активує гіпогенні ферменти, потенціює проліферацію клітин судинної стінки, збільшує рівень тригліцеридів та ліпідів, тучних макрофагів та інших компонентів, що формують атеросклеротичну бляшку.

Інсулінорезистентність є однією з основних причин дисліпідемії. Від рівня інсулінової недостатності залежить кількісне і якісне співвідношення ліпідів та ліпропротеїнів плазми [77, 208].

У хворих на ЦД відмічено порушення синтезу медіаторів, які відповідають як за вазоконстрикцію, так і за вазодилітацію, що обумовлено,

насамперед, пошкодженням ендотелія судин на фоні декомпенсації ЦД. Внутрішньосудинна активація тромбоцитів, зниження антиагрегаційної активності стінки судин веде до виникнення в судинному руслі тромбоцитарних агрегатів і порушенню мікроциркуляції. Деендотелізація судин із оголенням базальної мембрани і накопиченням продуктів руйнування клітин, фібрину, еритроцитарних складів, продуктів гемолізу еритроцитарних речовин та інших факторів, які підвищують внутрішньосудинну агрегацію тромбоцитів, призводить до розвитку хронічного ДВЗ крові [7, 19, 135, 140].

Велику роль у регуляції запальної реакції при ЦД належить цитокінам, які секретують макрофаги, нейтрофіли, моноцити та ендотеліальні клітини. Прозапальні цитокіни відіграють захистну роль, за допомогою рекрутування у вогнище додаткової кількості ефекторних клітин, стимулюють її фагоцитарну активність, індукують систему вторинного імунітету. Захистна роль прозапальних цитокінів проявляється коли вони працюють в осередку запалення. Для запобігання негативних проявів цього стану, в організмі включаються механізми від'ємного контролю, які опосередковані продукцією протизапальних цитокінів (IL-10, IL-4, TNF- β) та інгібіторів (TNF-LR, IL-13, IL-13A) [22, 153, 199, 226].

У зв'язку з тим, що морфологія шкіри, підшкірної клітковини та скелетних м'язів при ЦД може відображати деструктивні зміни і в інших тканинах, а також з огляду на їх відносну простоту біопсії, перспективно її використання в якості маркера ускладнень ЦД, що загрожують іншим тканинам та органам. Класичні морфологічні методи не повністю відповідають таким задачам в умовах діабетичної ангіопатії. Найбільш повну інформацію при патологічних змінах в шкірі, підшкірній клітковині та скелетних м'язах виявляються в імуногістохімічних дослідженнях [22, 31, 226].

Морфологічні прояви змін судинної стінки сітківки ока, нирок, серця вивчені досить докладно: в артеріолах і капілярах відмічають потовщення базальної мембрани, проліферацію перицитів, гладком'язових клітин, плазматичне просочування і гіаліноз судинної стінки аж до повної облітерації

просвіту судини, а також проліферацію і набухання ендотеліальних клітин. Прийнято вважати, що цілком перспективним для діагностики діабетичної мікроангіопатії є проведення імуногістохімічних досліджень біоптатів шкіри, підшкірної клітковини та скелетних м'язів [16, 22, 59, 79].

1.3. Особливості кровообігу у хворих на цукровий діабет з критичною ішемією нижніх кінцівок

На думку більшості дослідників, топографія стенотично-оклюзійних уражень (СОУ) артерій нижніх кінцівок у хворих на облітеруючий атеросклероз та на ЦД суттєво відрізняється. Характерним для хворих на ЦД є медіакальціноз інфраінгвінальних артерій, особливо різко виражений в артеріях гомілки і стопи. Для хворих з ЦД притаманне ураження інфраінгвінальних артерій, особливо підколінно-гомілково-стопового сегменту. Артеріальні оклюзії при ЦД, зазвичай, мають полісегментарний, двосторонній і дифузний характер [35, 51, 61, 133, 173, 231].

У пацієнтів без ЦД ураження артерій частіше носять монолатеральний характер та охоплюють проксимальні артеріальні сегменти, такі як аорта, клубові або стегнові артерії [126, 185, 186, 294, 336, 337].

Розвиток колатерального русла кровообігу при СОУ є природним компенсаторним механізмом кровопостачання. Формування ефективного колатерального кровотоку відбувається протягом певного проміжку часу паралельно прогресуванню СОУ із існуючої мережи артеріальних судин з мінімальним кровотоком. Це дозволяє підтримувати перфузію тканин нижче зони СОУ магістральних артерій [177, 252, 259, 334].

При порушеннях вуглеводного обміну розвиток колатерального русла ускладнюється на всіх рівнях, що призводить до декомпенсації кровообігу в стопі, уповільненню загоєння ран та підвищення ризику розвитку некротичних та гангренозних процесів [38, 52, 53, 141].

Аналіз показників регіонарної гемодинаміки при різних типах уражень периферичних артерій та при їх поєднаннях дозволяє розглядати кровопостачання нижньої кінцівки як систему, в якій порушення кровообігу при оклюзії магістральної артерії компенсується шляхом формування колатерального кровообігу [11, 27, 93].

У порівнянні з аорто-клубових і стегнової-підколінних сегментами, можливості колатеральної компенсації в гомілково-стоповому сегменті (ГСС) менш виражені. Тому, особливо важливим є вивчення анатомо-фізіологічних механізмів компенсації кровопостачання стопи на тлі СОУ артерій гомілки, що притаманно для діабетичної ангіопатії. Глибокостегново-підколінне шунтування крові спостерігається у хворих з оклюзією ПСА до входу в гунтеров канал, тотальною оклюзією ПСА, та розповсюдженим ураженням артерій стегново-підколінно-гомілкового сегменту [25, 37, 51, 102].

Досліджено значення артеріальної дуги стопи в загоєнні трофічних дефектів і збереженні кінцівки. Досвід показує, що відновити кровотік на стопі пацієнтів з ІФ СДС у більшості випадків вдається лише по одній гомілкової артерії. При цьому може виникати ситуація, коли відновлена прохідність ПВГА, а дефект розташований в ділянці, яка кровопостачається ЗВГА, або навпаки. У цих випадках колатеральне кровопостачання трофічної виразки може здійснюватися через артеріальну дугу стопи за допомогою глибокої перфорантної гілки, що локалізується в першому міжплезновому проміжку [100, 177, 227].

Таким чином, на підставі аналізу літературних джерел можна констатувати, що вивчення особливостей колатерального кровообігу при СОУ артерій нижньої кінцівки у хворих на ЦД з ХКІНК необхідно для планування артеріальної реконструкції з метою відновлення або покращення кровопостачання нижньої кінцівки, а в сукупності з урахуванням ангіосомної теорії дозволяє досягти оптимального загоєння ішемічних трофічних уражень стопи з відновленням її опорної функції.

1.4. Сучасні погляди на ангіосомну концепцію кровопостачання стопи

Найбільш вірогідною причиною відсутності тенденції до загоєння ішемічних виразок і втрати кінцівки є відсутність адекватного кровопостачання зони трофічного дефекту [14, 143, 164, 218].

Нерідко СОУ у пацієнтів з ІФ СДС поширюється на артерії стопи. Але на сьогоднішній день відсутні достовірні дані про частоту і характер ураження артерій стопи у даної категорії хворих. Дифузне ураження артерій нижче коліна в багатьох випадках ускладнює або унеможлиблює пряму реваскуляризацію зони трофічного дефекту. У зв'язку з цим у літературі активно обговорюється питання про роль поліпшення колатерального кровопостачання стопи в збереженні кінцівки [23, 35, 37, 84].

Ангіосомна концепція передбачає поділ тіла людини на тривимірні анатомічні одиниці тканин (шкіра, підшкірна клітковина, фасції, м'язи і кістки), кровопостачання яких здійснюється певними артеріями. Визначено на стопі шість ангіосом, три з яких кровоснабжаються з системи ЗВГА, одна – гілками ПВГА та дві – гілками МГА. Три головні гілки ЗВГА кровопостачають окремі ділянки підошви: внутрішня п'яткова гілка живить внутрішню частину п'яти, внутрішня підошова гілка – внутрішню частину підошви, зовнішня підошова гілка – зовнішню частину стопи. ПВГА і її безпосереднє продовження - тильна артерія стопи (ТАС) кровопостачають передній відділ гомілковостопного суглоба і тил стопи. Передня перфорантна гілка МГА живить передньо-зовнішню ділянку гомілковостопного суглоба, зовнішня п'яткова гілка – зовнішню частину п'яти, а також зовнішній ділянку підошви заднього відділу стопи [13, 88, 97].

За показником збереження кінцівки статистично значущих відмінностей між групами прямої реваскуляризації (ПР) і непрямой реваскуляризації (НР) отримано не було. Проте виразок що загоїлись через 1, 3 і 6 місяців після втручання було достовірно більше в разі відновлення кровотоку по цільових

артеріях в порівнянні з відновленням кровопостачання стопи по колатераліях: 7,9% і 5%, 57,6% і 12,5 %, 96,4% і 83,3% відповідно [11, 83].

Лише в окремих роботах не було виявлено впливу дотримання ангіосомного принципу кровопостачання на результат реваскуляризації у хворих з КІНК та ІФ СДС. Не знайдено достовірних відмінностей ні за часткою трофічних дефектів що повністю загоїлися (73,3% проти 72,2%, $p=0,43$), ні за терміном загоєння, ні за частотою виконання великих ампутацій [46, 90, 184].

Більшість авторів, які вивчають та застосовують на практиці ангіосомну концепцію реваскуляризації, доводять, що відновлення пульсуючого кровотоку по цільовій артерії – один з найбільш важливих факторів, який необхідно брати до уваги при плануванні втручання у хворих на ІФ СДС з ішемічними трофічними ураженнями стопи. Однак, порівнювалися результати всього лише двох видів відновлення кровотоку до зони трофічного дефекту: ПР і НР. Друга група є досить гетерогенною, так як в неї потрапляють як пацієнти з добре розвиненими колатераліями стопи, так і хворі, у яких кровотік на стопу відновлювався за відсутності колатералей до ушкодженого ангіосома. Таким чином, стан колатерального кровообігу в стопі та особливості її ангіосомного кровопостачання потребують ретельної уваги при плануванні реваскуляризації стопи та подальшого поглибленого вивчення [12, 128, 203].

1.5. Діагностика та лікування хворих на цукровий діабет з критичною ішемією нижніх кінцівок

Згідно рекомендацій, лікування хворих на СДС з критичною ішемією нижніх кінцівок повинно бути комплексним та базуватися на мультидисциплінарному підході [6, 36, 90, 137]. Основними складовими комплексного лікування хворих з ІФ СДС є сучасна та своєчасна діагностика; реваскуляризація нижньої кінцівки за допомогою відкритих, ендovasкулярних

або гібридних хірургічних втручань; лікування ішемічних виразково-некротичних уражень нижньої кінцівки; медикаментозне супроводження хірургічного лікування та терапія супутньої патології; лікування та спостереження хворих в післяопераційному періоді [138, 150].

Основною складовою комплексного мультидисциплінарного підходу до лікування хворих з ІФ ССД є відновлення кровообігу в нижній кінцівці. Вибір методу реваскуляризації нижньої кінцівки залежить від багатьох факторів:

- локалізація та протяжність ураження артерій;
- наявність двох- або багаторівневого ураження;
- характер ураження у вигляді стенозу, субоклюзії або оклюзії;
- вік хворого та вираженість супутньої патології;
- наявність обладнання та розхідних матеріалів для виконання певного варіанту хірургічного втручання;
- досвід та кваліфікація хірурга.

У хворих на СДС з ХКІНК діагноз може бути встановлений за допомогою сучасних методів дослідження гемодинаміки артерій нижніх кінцівок та вивчення особливостей мікроциркуляції [78, 125, 211].

Неінвазивні дослідження дозволяють об'єктивно оцінити стан нижньої кінцівки і розробити план лікування хворого, контролювати його стан в процесі і після лікування. Неінвазивні дослідження, такі як визначення регіонарного систолічного тиску (РСТ) та індексу регіонарного систолічного тиску (ІРСТ), відносно недорогі і прогностично досить цінні. Дані ультразвукової доплерографії (УЗДГ) дозволяють об'єктивно поставити діагноз; кількісно оцінити ступінь ураження; визначити локалізацію СОУ артеріального русла; контролювати перебіг захворювання і відповідь на терапію [139, 198].

УЗДГ є найбільш важливим неінвазивним методом діагностики і дозволяє поряд з визначенням РСТ та ІРСТ проводити кількісні та якісні виміри кровотоку. Якісні вимірювання засновані на спектральному аналізі форми і морфології доплерівської кривої. УЗДГ дає можливість візуалізувати

внутрішньопросвітну структуру артерії і визначити протяжність та ехоструктуру [9, 17, 119].

Ультразвукові методи при необхідності доповнюються більш складними методами візуалізації, такими як комп'ютерна томографічна ангиографія, магнітно-резонансна ангиографія. Метою цих методів є: підтвердити наявність і ступінь тяжкості СОУ артерій; визначити локалізацію і гемодинамічну значимість артеріальних уражень; розробити детальний план в разі необхідності втручання [119, 138].

Можливості УЗДГ, цифрової субстракційної ангиографії, комп'ютерної томографічної ангиографії, магнітно-резонансної ангиографії артерій підколінно-гомілково-стопового сегменту часто не дозволяють в повній мірі визначити поширеність і ступінь тяжкості ураження цього сегмента, що в свою чергу не дозволяє визначитися з вибором методу реваскуляризації. Фактично з усіх методів візуалізації тільки рентгеноконтрастна ангиографія в переважній більшості випадків може дати достатню інформацію про анатомічному і функціональному стані артерій підколінно-гомілково-стопового сегменту та при багатопверхових ураженнях артерій нижніх кінцівок у хворих на ЦД з ХКІНК [14, 188].

На даний час стандартним методом реконструктивної операції з метою реваскуляризації нижньої кінцівки у хворих з ІФ СДС, зумовленою СОУ інфраінгвінальних артерій є відкрите хірургічне втручання – шунтування або ендартеректомія. Поряд з певними перевагами, такими як позитивні віддалені результати, відпрацьована технологія втручань, відносно низька вартість розхідних матеріалів, відсутність необхідності застосування дороговартісної апаратури такі операції мають ряд недоліків: велика операційна травма, високий ризик інтра- та постопераційних ускладнень, потреба загальної або регіонарної анестезії, тривалий час втручання тощо [207, 215].

Ендартеректомія може бути виконана обмеженій частці хворих. Умовами застосування цього способу відновлення прохідності ураженої артерії є відсутність кальцінозу атеросклеротичних бляшок та локалізація ураження в артеріях достатньо великого калібру, що рідко зустрічається у хворих з ЦД [14, 61, 79, 114, 124].

Застосування шунтування також має певні обмеження: відсутність придатної вени для використання її в якості шунта (венектомія в анамнезі, малий діаметр, розсипний тип будови), небезпека інфікування зони реконструкції за наявності виразково-некротичних уражень, неможливість використання синтетичних протезів для дистального та ультрадистального шунтування, технічна складність та довготривалість шунтуючих операцій при багаторівневих СОУ артерій. Усі наведені фактори призводять до того, що 30 - 40% хворим з ІФ СДС відмовляють у проведенні відкритої артеріальної реконструкції [40, 49, 56, 163, 166].

Обмежені показання до застосування відкритих хірургічних методів реваскуляризації та наведені недоліки цих методів спонукають до перегляду існуючих стандартів в судинній хірургії. Протягом останнього часу бурхливий розвиток ендоваскулярних технологій зумовив стрімке зростання кількості ендоваскулярних втручань з метою реваскуляризації нижньої кінцівки [47, 56, 57,].

Ендоваскулярним втручанням, на відміну від відкритих реваскуляризуючих операцій притаманна менша травматичність, менший відсоток ранніх післяопераційних ускладнень, можливість виконання під місцевою анестезією. У випадку прогресування стенотично-оклюзійного процесу є можливість виконання відкритого хірургічного втручання або повторного ЕВ. За результатами сучасних досліджень безпосередні та середньострокові результати ЕВ та відкритих втручань є зіставними. Але, поряд з певними перевагами ЕВ мають і недоліки: віддалені результати гірші ніж після відкритих операцій, при повних та протяжних оклюзіях артерій

відновлення кровообігу не завжди можливе, втручання пов'язане з опромінюванням хворого та персоналу, дорогі розхідні матеріали, складна та дороговартісна апаратура [12, 47, 56, 68, 92, 94, 155, 167].

У матеріалах TASC II (Trans Atlantic Inter-Society Consensus, 2007) наведені рекомендації по вибору методу відновлення прохідності артеріального русла відповідно протяжності та анатомічної локалізації СОУ. Згідно наведених критеріїв виділені чотири типи ураження: А, В, С, D. Для СОУ типу А показане відновлення прохідності артеріального русла за допомогою ЕВ. При ураженні типу В і С вибір методу залежить від загального стану хворого, важкості супутніх захворювань та ризику запланованого втручання. При низькому ризику перевага віддається відкритій операції, при високому ризику – ЕВ. Також треба брати до уваги досвід хірурга та його особисті результати при застосуванні відкритих та ендоваскулярних методик. Ураження типу D зазвичай потребує відкритої хірургічної операції [3, 83, 87, 102, 195, 218].

Стрімкий прогрес ендоваскулярної хірургії спонукає до перегляду деяких стандартів наведених в матеріалах TASC II, проте більшість національних товариств не підтримали проект TASC III, запропонований робочою групою у 2018 році. Розвиток відповідних технологій таких як субінтимальна ангіопластика, застосування стентування після ангіопластики раніше повністю оклюзованих артерій, використання низькопрофільних ділатаційних балонів та балонів з лікувальним покриттям, нових моделей стентів для периферичних артерій дозволяє шляхом виконання ЕВ вирішувати завдання, які раніше можна було вирішити лише за допомогою відкритої операції [11, 209, 212].

Систематичний огляд ряду досліджень, що включав декілька тисяч хворих з ураженнями артерій типу С і D за TASC II показав технічну успішність ЕВ, що досягає 86-100% і 5-річну прохідність, що склала 60-86% [134, 197, 210]. В інших дослідженнях, в яких ретроспективно порівнювали

результати ендоваскулярних та відкритих реконструктивних операцій при ураженнях артерій типу С і D за TASC II, віддалена первинна прохідність після EV була значно нижче, ніж після відкритих реконструктивних операцій, 69% проти 93% [148, 205, 222].

СОУ ЗСА відіграють значну роль у розвитку важкої ішемії нижніх кінцівок у хворих на ЦД з ХКІНК. На даний час стандартними методами лікування уражень ЗСА є відкрита хірургічна ендартеректомія або протезування синтетичним кондуітом. Відкриті хірургічні операції при ураженнях ЗСА дозволяє досягти хороших безпосередніх і віддалених результатів і забезпечує 5-річну первинну прохідність, що досягає 90% [41, 76, 79, 156].

Стандартним хірургічним втручанням на артеріях стегново-підколінного сегменту з приводу ураження типу С і D (TASC II) є операція шунтування. За даними мета-аналізу цілого ряду досліджень, первинна прохідність після стегново-підколінного шунтування аутовеною у хворих з ЦД та ХКІНК через 1 і 5 років становить в середньому 84 і 69%. Результати стегново-підколінного шунтування синтетичними протезами гірше і аналогічні показники прохідності складають в середньому 76 і 48% [159, 169, 201]. На думку деяких авторів, оптимальним пластичним матеріалом для стегново-підколінного шунтування є велика підшкірна вена. При відсутності придатного як трансплантата аутологічного матеріалу використання синтетичних протезів є розумною альтернативою. За даними більш сучасних досліджень були отримані результати, зіставні з результатами попередніх досліджень. Кількість тромбозів після стегново-підколінного шунтування вище колінного суглоба в найближчому післяопераційному періоді становить 9-10%, нижче коліна - 8-15%, а при використанні синтетичних протезів становить в середньому 37% [205, 210, 223].

Альтернативою відкритим реконструктивним операціям у хворих на ЦД з ХКІНК, обумовленої ураженням артерій стегново-підколінного сегменту, є

ЕВ. Після ЕВ при ураженнях типу А і В (TASC II) прохідність артерій стегново-підколінного сегменту в віддаленому періоді практично не відрізняється від відкритої хірургії. Тому ЕВ вважається методом вибору при подібних ураженнях.

При ураженнях типу С і D (TASC II) первинна прохідність в віддаленому періоді після ЕВ значно менша і становить 30-60%, [197, 205]. Головною проблемою ендovasкулярного лікування розповсюдженого СОУ артерій стегново-підколінного сегменту є висока ймовірність розвитку рестенозу в віддаленому періоді після ангіопластики. Особливості кровотоку в артеріях стегново-підколінного сегменту, зумовлені великою довжиною артерії і різноманітними механічними впливами на неї під час руху, призводять до великої кількості рестенозов і реоклюзій в віддаленому періоді після БАП [101].

Застосування балонних катетерів з антипроліферативними покриттям в артеріях стегново-підколінного сегменту також дозволяє покращити результати ЕВ. Цей метод має наступні переваги: дозволяє не залишати в артерії металевий імплантат, створює високу концентрацію паклітакселу в стінці артерії після БАП, простота процедури і можливість її повторення [175, 183].

Поряд з традиційною транслюмінальною ангіопластиком при складних поширених ураженнях інфраінгвінальних артерій реваскуляризація може бути виконана методом субінтимальної ангіопластики [67, 180]. Після успішної субінтимальної ангіопластики у хворих з ІФ СДС через 1 рік збереження кінцівки становить 85-90%, незважаючи на первинну прохідність тільки в 50%. Зазвичай вважалося, що ефективність субінтимальної ангіопластики поступається традиційній інтралюмінальної ангіопластики. Але, останнім часом з'явилися дані, що прохідність артерії через рік після субінтимальної ангіопластики перевищує аналогічний показник після транслюмінальної ангіопластики. Результати досліджень по ефективності

субінтимальної ангіопластики показують, що технічна успішність втручань становила 80 і 84%, а збереження кінцівки через 12 місяців, відповідно 85 і 88% [52, 153]. У дослідженні Irish trial було проведено порівняння віддалених результатів реваскуляризації 206 пацієнтів за допомогою субінтимальної ангіопластики з результатами інфраінгвінального шунтування у 128 хворих. У всіх хворих були ураження типу С і D (TASC II). За даними, отриманим в результаті цього дослідження, достовірної різниці в клінічному поліпшенні, 5-річної виживаності, виживання без ампутації, кількості рестенозов і повторних інтервенціях не було виявлено [168, 176, 180, 199].

Результати дистальних та ультрадистальних відкритих реконструкцій у хворих з ІФ СДС на тлі СОУ артерій підколінно-гомільково-стопового сегменту гірші ніж результати втручань на артеріях здухвинного та стегового сегментів [70, 76, 130]. Вдосконалення оперативної техніки протягом останніх десятиліть суттєво не вплинуло на відсоток періопераційних ускладнень і тромбозів шунтів, кількість яких залишається значною. Відсоток тромбозів дистальних шунтів в ранньому післяопераційному періоді становить 28-48 [19, 33, 48,

50, 113, 122]. Загальна кількість ускладнень в ранньому післяопераційному періоді становить 18-32%, серцево-судинних ускладнень – 5-11%, гнійно-септичних ускладнень – 15-25%, кровотеч і гематом - 3-6%, повторних операцій - 5-10%. Періопераційне летальність становить 2-6%. За даними літератури, первинна прохідність після аутовенозного підколінно-тибіального або підколінно-стопного шунтування з ІФ СДС на тлі СОУ артерій підколінно-гомільково-стопового сегменту через 1 і 5 років становить в середньому 81 і 63%, збереження кінцівки становить відповідно в середньому 88 і 78% [69, 153, 201]. За даними більш сучасних досліджень через рік після дистального шунтування первинна прохідність становить 60%, при цьому збереження кінцівки значно вище – 88-92% [19, 33, 48, 50, 89, 156]. Велике значення має тип кондуїта, які використовуються при дистальному шунтуванні. На думку більшості дослідників, ефективність синтетичних протезів при дистальних

операціях шунтування значно поступається ефективності аутовенозного трансплантатів [89, 101, 109, 118,].

В останні 3-5 років частота успішно виконаних БАП на артеріях гомілки вище, ніж це було раніше, і це пов'язано з поліпшенням технологічних властивостей провідників і балонів та застосуванням новітніх ендоваскулярних технологій. Це дозволяє проводити ангіопластику артерій гомілки без вираженої диссекції судини, яка раніше спостерігалася набагато частіше при використанні менш досконалих балонних катетерів та новітніх доступів. Крім того, адекватна медикаментозна підтримка до, під час і після операції вносить свій вклад в успішний результат лікування [13, 69].

Враховуючи те, що для більшості хворих з ІФ СДС патогномонічними є багатоперехові СОУ, дуже перспективним в реваскуляризації нижніх кінцівок у цих пацієнтів виглядають гібридні реконструктивні операції (ГРО), що поєднують одночасне виконання відкритої хірургічної операції та ендоваскулярного втручання. Головними перевагами цих операцій є зменшення ступеня операційної травми, можливість одночасної корекції шляхів припливу та відтоку в ході однієї операції, а також можливість використання найбільш придатних хірургічних або ендоваскулярних методів для кожного конкретного клінічного випадку згідно локалізації та характеру СОУ [7, 20, 30, 31, 43, 45, 66, 123, 151, 189, 288].

Гібридні операції можна виконувати як в спеціалізованій ангіографічній лабораторії, так і в звичайній операційній, що обладнана мобільними ангіографічними установками. У 60-75% випадків гібридні операції у хворих з ІФ СДС на тлі СОУ артерій підколінно-гомілково-стопового сегменту включають відкриту реконструкцію стегового сегменту та ЕВ на інфрапоплітеальних артеріях [32, 49, 72, 80, 129, 131, 154].

Технічний успіх ГРО досягає 90-100% і не поступається аналогічним показникам традиційних хірургічних реконструктивних операцій, а інколи і перевершують їх. Збереження кінцівок у хворих з ІФ СДС в віддаленому

періоді після ГРО, також не поступається аналогічним показникам після відкритих реконструктивних операцій [49, 68, 155]. Недоліками ГРО вважають тривалий час втручання та анестезії та підвищення ризику інфікування в зв'язку зі збільшенням часу операції та експозиції операційних ран.

Аналізуючи результати реваскуляризуючих операцій у хворих з ІФ СДС треба зазначити, що на даний час відсутня єдина точка зору на вибір оптимального методу хірургічного лікування при СОУ артерій нижніх кінцівок. Бурхливий розвиток ендovasкулярних технологій спонукає до проведення подальших досліджень клінічної ефективності різних методів реваскуляризації та їх комбінацій і змін загальноприйнятих стандартів оперативного лікування хворих з критичною ішемією. Більш широке використання ендovasкулярних та гібридних методів дасть можливість значно покращити результати хірургічного лікування хворих на ЦД з ХКІНК, обумовленої ураженням артерій стегново-підколінно-гомільково-стопового сегменту та зменшити кількість ампутацій при цій патології [49, 60, 89, 98, 213].

Однією з найбільш складних проблем клінічної ангіології є лікування хворих з оклюзіями артерії гомілки та стопи в стадії критичної ішемії кінцівки при відсутності умов для реваскуляризації. При цих формах ураження в 68-72,4% спостережень хірург вимушено виконує первинну ампутацію нижньої кінцівки. Деякі автори в зв'язку із цим пропонують операції профундопластики, вказують на позитивний ефект поперекової сімпатектомії, реваскуляризуючої остеотрепанції як самостійного методу лікування та в сполученні із артеріалізацією глибокої венозної системи гомілки та стопи, застосування клітинних технологій [28, 110, 112, 122]. Віддалені результати до 3,5 років після реваскуляризуючої остеотрепанції вказували на стабілізацію процесу у 63% хворих, однак ці ж автори вважають метод малоефективним у хворих з критичною ішемією кінцівки [52]. Консервативна терапія, поряд із паліативними втручаннями, залишається єдиним засобом врятування кінцівки у хворих з дистальними

формами ураження і розвитком критичної ішемії при відсутності умов для реконструктивного втручання, при відсутніх адекватних артеріальних шляхів відтоку.

Однак, існує світова статистика про те, ампутація кінцівки при критичній ішемії не є "легкою" операцією і в 15-50% випадків супроводжується смертю хворого, через п'ять років після операції вмирають 70% пацієнтів, к десятому року - практично усі оперовані [5, 10, 46]. Спостереження у віддаленому періоді після ампутації показали, що хворі похилого і старечого віку практично не використовують протези й не можуть адаптуватися до нової життєвої ситуації.

Таким чином, до теперішнього часу залишаються важливими питання обрання методики реваскуляризації кінцівок у хворих ЦД з ХКІНК, обумовленої ураженням артерій підколінно-гомільково-стопового сегменту, існуючі методики потребують удосконалення і уточнення показань до їх виконання. Також потребує подальшого розвитку питання обрання лікувальної тактики у хворих з високим хірургічним ризиком і при відсутності умов для реваскуляризації кінцівки та при поєднаному СОУ артерій стегнового сегменту.

1.6. Причини ранніх і пізніх тромботичних ускладнень після операцій з приводу хронічної критичної ішемії у хворих на цукровий діабет, повторні операції та їх результати

Необхідність повторної операції в ранньому післяопераційному періоді виникає, передусім, в результаті раннього тромбозу зони артеріальної реконструкції (від 5 до 10%). Головними причинами тромбозу в безпосередньому та ранньому післяопераційному періоді зазвичай є: незадовільний стан шляхів відтоку, технічні помилки при виконанні оперативного втручання, такі як невірний вибір місця формування анастомозів, перекут шунта, неадекватна вальвулотомія, дисекція інтими при

БАП тощо [21, 115, 135]. У окремих випадках тромбоз виникає без явної причини, зазвичай на тлі вродженої або набутої патології згортаючої системи крові. Частіше ідіопатичний тромбоз спостерігається в синтетичних протезах, рідше в аутовені і розвивається на тлі транзиторних знижень серцевого викиду, гіпотензії, гіперкоагуляційних станів [71, 190]. У деяких випадках необхідність в ранній повторній реконструкції виникає і без тромбозу, у випадках недостатнього ефекту первинної операції при багаторівневому ураженні і наявності трофічних змін, для відновлення прямого кровообігу в ішемізованих дистальних відділах кінцівки [21, 88, 95, 102, 147].

Пізні тромбози виникають на тлі патологічних змін в зоні артеріальної реконструкції (ЗАР), шляхах відтоку і припливу, що зменшують перфузійний тиск і швидкість кровотоку в області реконструкції. Найбільш частою причиною є неоінтимальна гіперплазія, яка зазвичай призводить до тромбозу через 12-18 місяців після первинної операції і може локалізуватися у будь-якій ділянці шунта, анастомозах, ділянках проведеної БАП локально або дифузно. Пізніше 18 місяців причиною тромбозу зазвичай є прогрес атеросклерозу в артеріях шляхів відтоку і притоку [160, 170, 187, 194].

При виникненні ранніх тромбозів, які не є наслідком технічних помилок при первинній операції, необхідно спробувати відновити кровотік в ЗАР – виконати тромбектомію або тромболізіс та, за потреби, переглянути схему антикоагулянтної терапії. Проте, після тромболізісу прохідність ЗАР у таких хворих впродовж 1 року складає в середньому 15 - 20% [105, 210].

Результати хірургічної тромбектомії при ранніх тромбозах, навіть у поєднанні з реконструкцією анастомозів, незадовільні. По даним ряду авторів, однорічна кумулятивна вторинна прохідність після ранніх тромбектомій склала 47%, при цьому 26% хворих ампутації виконані впродовж 1 місяця після тромбектомії і 41% – через 1 рік [159, 178, 187, 192].

При проведенні тромболізісу час, що пройшов від первинної операції до тромбозу ЗАР, є предиктором успіху: чим більше проміжок часу від первинної

операції до виникнення тромбозу, тим більше вірогідність успішного тромболізу і більше вторинна прохідність [115, 135]. Після відновлення прохідності артерій за допомогою тромболізу необхідність в ендovasкулярній або хірургічній корекції зберігається у 85% хворих, при цьому можливе проведення як балонної ангіопластики ЗАР, так і відкритої пластики області анастомозів або інтерпозиції венозного шунта [205].

Гірші результати повторних гомілкових реконструкцій порівняно з первинними обумовлені, передусім, їх травматичністю, тенденцією до повторних тромбозів у зв'язку із запальною реакцією в ЗАР, поширеним ураженням артерій, дефіцитом пластичного матеріалу, а також труднощами діагностики причин тромбозу, оскільки часто операції виконуються в екстреному порядку в умовах гострої ішемії. Виходячи з цього, необхідно докладати усіх зусиль для ранньої діагностики пізніх ускладнень після первинних операцій і їх превентивної хірургічної корекції до настання тромбозу [25, 142].

Неінвазивні методи діагностики широко використовуються для динамічного контролю стану артеріального русла у пацієнтів, що піддалися раніше артеріальної хірургічної корекції. За допомогою ультразвукової доплерографії і дуплексного сканування можна надійно виявляти поступовий прогрес атеросклерозу і неоінтимальної гіперплазії ЗАР, що призводять до їх стенозів і своєчасно виконати хірургічну профілактику ускладнень задовго до моменту повної оклюзії ЗАР [9, 17, 78, 119, 121, 211].

Майже половина усіх уражень, що ведуть надалі до тромбозу ЗАР, локалізується в самій зоні, в інших випадках причинами тромбозів є прогрес атеросклерозу в шляхах відтоку або припливу. Зазвичай зміни в ЗАР або артеріях оперованої кінцівки до виникнення тромбозу протікають безсимптомно і лише іноді призводять до повернення або посилення симптомів хронічної ішемії [21, 135, 187]. Хірургічна реконструкція є методом вибору в корекції скомпрометованих ЗАР [108], хоча одиничні, такі, що не

перевищують по довжині 1,5 см стенози ЗАР, можна коригувати ендovasкулярно.

Таким чином, для поліпшення результатів виконаного хірургічного лікування хворих на ЦД з ізольованими СОУ артерій підколінно-гомільково-стопового сегменту та в поєднанні з СОУ ПСА після відкритих дистальних реконструкцій, ЕВ або ГРО потрібне постійне спостереження, з періодичним виконанням дуплексного сканування ЗАР. Своєчасне виявлення патологічних змін, здатних викликати тромбоз шунта, дозволяє виконати попереджуваче тромбоз втручання, при цьому спостерігати пацієнтів необхідно впродовж усього післяопераційного періоду. Невиконання цих умов, особливо відсутність динамічного спостереження з обов'язковим дуплексним скануванням реконструйованих артеріальних сегментів, призводить до розвитку бессимптомних стенозів і як наслідок тромбозів ЗАР у ранньому або віддаленому післяопераційному періоді.

1.7. Лікування виразково-некротичних уражень нижньої кінцівки хворих на ішемічну форму синдрому стопи діабетика

Комплексне лікування виразково-некротичних уражень (ВНУ) у хворих з ІФ СДС на тлі СОУ інфраінгвінальних артерій має проводитись з урахуванням етіології та патогенетичних механізмів їх формування. Формулювання лікувальної тактики у даній категорії хворих зумовлюється наявністю ішемії тканин нижньої кінцівки, нейропатії, мікроангіопатії, остеоартропатії, інфекції або поєднання даних факторів [6, 11, 22, 23, 51, 61, 161].

Адекватна оцінка питомої ваги кожного патогенетичного чинника у конкретного пацієнта дозволяє визначити першочергові та другорядні дії, спрямовані на збереження опорної функції кінцівки та уникнення ампутації [38, 172, 174, 201]. На думку багатьох авторів, комплекс лікувальних заходів для хворих повинен містити наступні ланки:

1. Консервативне лікування:

- Нормалізація глікемії за допомогою адекватної інсулінотерапії;
- Патогенетично обґрунтована антибіотикотерапія;
- Лікування діабетичної нейропатії;
- Корекція порушень мікроциркуляції та покращення реологічних властивостей крові;
- Місцеве лікування виразкових дефектів та гнійних ран.

2. Хірургічне лікування:

- Хірургічна реваскуляризація нижньої кінцівки;
- Розкриття гнійних осередків в стопи;
- Малі ампутації та некректомії;

Пластичні операції на стопі, з метою остаточного загоєння ранових дефектів та відновлення опорної функції стопи.

За думкою багатьох дослідників хворі на ІФ СДС, ускладнену ВНУ потребують термінового переведення з терапії таблетованими цукрознижуючими препаратами та інсулінів пролонгованої дії на підшкірне, а інколи і доведення введення інсуліну короткого терміну дії під контролем глікемії 4-6 разів на добу. Згідно з рекомендаціями Американської асоціації клінічних ендокринологів, цільовий рівень HbA1C у хворого на ЦД 2 типу повинен складати менше 6,5%. Раціональне використання інсулінотерапії дозволяє досягти цієї мети без додаткових ризиків. Частота важкої гіпоглікемії при діабеті 2 типу в умовах інсулінотерапії надзвичайно низька, а приріст ваги мінімальний. Інсулінотерапія зменшує токсичність глюкози та підвищує ефективність пероральних засобів для корекції глікемії. Завдяки гнучкості дозування препаратів інсуліну короткої дії можливе досягнення прийнятних показників глікемії у більшості хворих [2, 185, 186].

Важливим фактором передопераційної підготовки і післяопераційного ведення хворих на ІФ СДС, ускладнену ВНУ, є раціональна антибіотикотерапія. Підхід до вибору антибіотиків і шляху їх введення

повинен бути індивідуальним. При лікуванні інфікованих виразок у хворих на ІФ СДС найбільш доцільними середниками є антибіотики з широким спектром дії та низьким рівнем антибіотикорезистентності [91].

З метою імунокорекції застосовують препарати з групи імуномодуляторів – Т-активін, інтерферон, поліоксідоній, гіперімунна антистафілококова плазма і т.п. Квантову гемотерапію проводять у вигляді ультрафіолетового та внутрішньосудинного лазерного опромінення крові [13, 14].

Хворі на ІФ СДС потребують препаратів для корекції кровотоку на рівні мікроциркуляторного русла, та покращення реологічних властивостей крові. Особливе значення в генезі ангіопатій відводиться гемореологічним порушенням, корекцію яких проводять шляхом застосування антикоагулянтів, ангіопротекторів, спазмолітиків. Найбільшу групу з останніх складають ангіопротектори, які сприяють проникності судинної стінки, підвищенню еластичності мікросудин, зняттю їх спазму, покращенню трофіки ендотелія і судинної стінки в цілому. Це пармідин, доксіум, діамікрон, нікотинова кислота та її похідні, солкосерил, актовегін, серміон та інш. Багато з цих препаратів одночасно впливають на гемостаз та реологічні властивості крові. Поряд з ними використовуються антикоагулянти (гепарин, фраксипарин), антиагреганти (трентал, аспірин, курантил, тіклід), статини та препарати простаноїдів [14, 84, 187].

Утвердився позитивний ефект використання сулодексиду, що супроводжується зменшенням клінічних симптомів ішемії у хворих на ІФ СДС, збільшенням дистанції безболісної ходьби, антитромботичним ефектом, а також покращенням ліпідного обміну [206, 217]. У хворих на ІФ СДС з ВНУ і критичною ішемією нижніх кінцівок, яким із різних причин не було виконано хірургічну ревазуляризацію, відсоток збережених від ампутації кінцівок склав 54% за 1 рік спостереження. Цей результат є значно меншим,

ніж у розглянутому вище систематичному огляді з реваскуляризації, де відповідний показник склав 70-85% за даними більшості публікацій.

ВНУ у хворих на ІФ СДС протікає за чотирма основними типами:

- сухий некроз тканин стопи з чіткою лінією демаркації без явних ознак інфікування;
- некробіоз тканин стопи з ознаками інфікування без чіткої межі зі здоровими тканинами;
- абсцес або флегмона стопи;
- волога гангрена стопи [11, 90, 209].

Зважаючи на тип ВНУ стопи доцільні наступні варіанти хірургічної тактики.

- за наявного сухого некрозу без явних ознак інфікування показане хірургічне втручання з метою відновлення кровообігу в стопі з відкладеною некротомією та подальшим лікуванням ранового дефекту;

- при наявності некробіозу тканин стопи з ознаками інфікування показане хірургічне втручання (перевага віддається ЕВ або відкритому хірургічному втручанням без використання синтетичного протезу або заплати) з метою відновлення кровообігу в стопі з одномоментною некротомією для запобігання розповсюдження інфекції на зону артеріальної реконструкції та подальшим лікуванням ранового дефекту;

- абсцес або флегмона стопи є показаннями для виконання невідкладного хірургічного втручання з метою евакуації гною та локалізації гнійного процесу; реваскуляризуюча операція виконується другим етапом (перевага віддається ЕВ або відкритому хірургічному втручанням без використання синтетичного протезу або заплати), терміни її залежать від ступеню ішемії кінцівки та ефективності боротьби з гнійною інфекцією [161, 171, 172, 174].

Провідна роль у комплексному хірургічному лікуванні ВНУ у хворих на ІФ СДС належить хірургічній обробці вогнища ВНУ, оскільки ефективна хірургічна обробка і післяопераційне загальне і місцеве лікування створюють оптимальні умови для переходу ранового процесу з альтеративної фази в фазу регенерації [53, 55, 146].

Окремим питанням лікування ВНУ у хворих на ІФ СДС слід розглядати застосування методів пластичного закриття дефектів тканин стопи після ревазуляризації та первинної нефректомії. Необхідно застосовувати вже існуючі [111, 202] та розробляти нові методики та технології етапного загоєння ран у випадках, коли загоєння первинним натягом неможливо. Загоєння ран стопи після некретомій та малих ампутацій з приводу ВНУ є остаточною метою лікування хворих з наведеною патологією та обов'язковою умовою відновлення опорної функції кінцівки [8, 25, 44, 52, 55, 141, 179].

Альтернативою відновлювальних операцій розглядається застосування різних місцевих препаратів та полімерних ранових покриттів, що впливають на регенерацію шкіри і забезпечують загоєння рани вторинним натягом. Такий підхід найбільш часто застосовується у пацієнтів у віці 60 років і старше. Так, у 10 хворих з тривало існуючими виразками було застосовано синтетично реконструйоване шкірне покриття [24, 25, 44, 153, 179].

Розглянувши наведені у розділі дані літературних джерел, можна зробити висновки, що незважаючи на успіхи у вивченні та лікуванні, ІФ СДС на тлі СОУ артерій залишається частим та тяжким ускладненням ЦД, яке часто закінчується ампутацією. Розробка нових технологій і методів дозволило в останні десятиріччя покращити результати лікування ВНУ при ІФ СДС.

Однак, при аналізі джерел літератури визначено, що тактика хірургічного лікування представлена розрізненим набором технік та методик без чітких критеріїв єдиного підходу до лікування ВНУ хворих на ЦД з ХКІНК та СОУ інфраінгвінальних артерій. Незважаючи на накопичений досвід хірургічного

лікування СОУ артерій у хворих на ЦД, залишається відкритою велика кількість питань пов'язаних з тактикою лікування, термінами, показаннями і вибору методів первинних, а також повторних і попереджуючих тромбоз ЗАР оперативних втручань, а також патогенетично обґрунтованого лікування ВНУ при ІФ СДС.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Забезпечення вимог біоетики

Дисертаційна робота є комплексним клінічним дослідженням, що за всіма ознаками відповідає паспорту спеціальності "Хірургія". Дослідження виконувались відповідно до положень Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину, основних положень ІСН, GCP (1996 р.), Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 р.р.), Гельсінської декларації "Рекомендації для лікарів із проведення біомедичних досліджень із залученням людини" (1964 р.), рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АНМ України (2002 р.), наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. "Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісії з питань етики", з урахуванням змін внесених наказом МОЗ України №304 від 06.05.2014, а також внесених змін Європейського Парламенту та Ради ЄС від 16 квітня 2014 р (Постанова ЄС №536/2014) щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини.

При виконанні роботи керувалися загальними положеннями про порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань відповідно до статей 7 та 8 Закону України "Про лікарські засоби" з урахуванням вимог Директиви 2001/20/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС.

Формуляр інформованої згоди та карта обстеження пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України. Це передбачало дотримання концепції інформованої згоди, з урахуванням переваг користі над ризиком шкоди,

принципу конфіденційності та поваги до особистості пацієнта за його особистим підписом.

2.2. Загальна характеристика хворих

У роботі узагальнений досвід лікування 439 хворих на ЦД з ХКІНК на тлі СОУ артерій підколіно-гомількового-стопового сегменту та ВНУ стопи (ІФ СДС), яким виконувались відкриті, ендovasкулярні та гібридні хірургічні втручання на артеріях нижньої кінцівки та оперативні втручання на стопі з приводу ВНУ на базі хірургічних клінік Буковинського державного медичного університету (БДМУ) та відділення гострих захворювань магістральних судин ДУ "ІЗНХ ім. В.Т. Зайцева НАМН України"

(згідно Договору про співробітництво між БДМУ та ІЗНХ ім. В.Т. Зайцева НАМН України). Частина даних, у тому числі контрольних, отримана в результаті ad hoc аналізу даних статистичної звітності (історії хвороби тощо).

Вік пацієнтів становив від 56 до 88 років, в середньому $67,9 \pm 8,1$ років. Чоловіків було 265 (60,4%), жінок – 174 (39,6%). В анамнезі ЦД більше 10 років у 68,1%. При госпіталізації у 59,5% пацієнтів ЦД носив декомпенсований характер. Розподіл хворих за тривалістю ЦД наведено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Розподіл пацієнтів за тривалістю ЦД

Тривалість ЦД	Кількість / %	
Вперше встановлений ЦД	10	2,3
до 10 років	92	20,9
11-20 років	177	40,3
>20 років	160	36,4
Всього	439	100

Встановлені характерні для ЦД ускладнення (табл. 2.2). Тяжкий перебіг ЦД часто поєднувався із супутніми захворюваннями: ішемічною хворобою

серця (ІХС), гіпертонічною хворобою (ГХ), інсультом або інфарктом в анамнезі тощо (табл. 2.3).

Таблиця 2.2 – Ускладнення ЦД

Тип ускладнення	Кількість / %	
Макроангіопатія	439	100,0
Остеоартропатія	110	25,1
Нефропатія	71	16,2
Полінейропатія	189	43,1

Таблиця 2.3 – Частота супутніх захворювань

Захворювання	Кількість / %	
ІХС	315	71,8
ГХ	293	66,7
Інфаркт міокарда в анамнезі	106	24,1
Серцева недостатність	55	12,5
Інсульт в анамнезі	139	31,7
Пієлонефрит	34	7,7

Діагностовано різноманітні варіанти ВНУ, з приводу яких 327 (74,5%) хворих раніше лікувались в інших медичних закладах, однак, у зв'язку з неефективністю лікування було госпіталізовано повторно. Тривалість ВНУ в 92,1% перевищувала один місяць (табл. 2.4).

Критерії включення в дослідження: наявність СОУ артерій підколіно-гомільково-стопового сегменту у хворих ЦД 2-го типу з ХКІНК та ВНУ стопи.

Критерії виключення: раніше перенесені операції на артеріях цієї ж кінцівки; неможливість відновлення опорної функції стопи унаслідок поширеної гангрені або контрактури; неможливість виконання артеріальної реконструкції зважаючи на тотальну оклюзію артерій кінцівки; неможливість

виконання артеріальної реконструкції при важкому ступені серцевої, легеневої, ниркової недостатності, свіжому ІМ або ГПМК, деменції, онкопатології IV стадії IV клінічної групи, будь-якій патології з прогнозом життя до 6 міс.

Таблиця 2.4 – Розподіл за тривалістю ВНУ на стопі

Тривалість	Кількість хворих / %	
до 1 міс.	31	7,1
від 1 до 3-х міс.	199	45,3
від 3 до 6 міс.	120	27,3
>6міс.	89	20,3
Всього	439	100

Згідно з поставленими завданнями досліджувані хворі були розподілені на дві групи: групу А склали 164 пацієнти з ураженням артерій підколінно-гомільково-стопового сегменту у поєднанні з СОУ поверхневої стегнової артерії (ПСА); у групу Б були включені 275 пацієнтів, у яких було діагностовано ізольоване СОУ артерій підколінно-гомільково-стопового сегменту.

За характером виконаних оперативних втручань досліджувані групи були розподілені на підгрупи (табл. 2.5). У групі А виділені три підгрупи: в підгрупу А1 включений 61 пацієнт, яким було виконано ізольоване шунтування ПСА (незважаючи на наявність СОУ підколінно-гомількового сегменту); підгрупу А2 склали 38 пацієнтів, яким була виконана дворівнева відкрита реконструкція; у підгрупу А3 включені 65 пацієнтів, яким була виконана гібридна реконструкція.

Група Б була розподілена на дві підгрупи (табл. 2.5): підгрупу Б2 склали 126 пацієнтів, яким виконувалися відкриті реконструкції артерій з формуванням дистальних анастомозів на рівні гомількових і стопових артерій;

у підгрупу Б2 було включено 149 пацієнтів, яким виконували ендovasкулярне втручання (ЕВ) на артеріях підколінно-гомільково-стопового сегменту (в термін "формування дистального анастомозу на рівні гомількових артерій" включене формування його з тильною артерією стопи і інфрамалеолярним сегментом задньої великогомілкової артерії).

Таблиця 2.5 – Дизайн дослідження

Групи	Підгрупи Хар	актер оперативних втручань	Кількість хворих
А (n=164)	А 1	Ізольоване шунтування ПСА	61
	А 2	Дворівнева відкрита реконструкція	38
	А 3	Гібридна реконструкція	65
Б (n=275)	Б 1	Відкрита реконструкція артерій підколінно-гомільково-стопового сегменту з формуванням дистального анастомозу на рівні гомількових артерій	126
	Б 2	БАП артерій підколінно-гомількового сегмента	149

Окклюзія як мінімум однієї артерії стопи була виявлена в 381 спостереженнях (86,8%). Дві артерії стопи були оклюдовані майже в половині спостережень – 204 (46,5%). Окклюзія артерії, що кровопостачала зону ВНУ, спостерігалась у 346 (78,8%) спостереженнях (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – Характеристика уражень артерій стопи (n=439)

Характеристика ураження	Кількість / %
Окклюзія однієї артерії стопи	381 / 86,7%
Окклюзія обох артерій стопи	204 / 46,5%
Окклюзія ангіосомної артерії на стопі	346 / 78,8%

Для оцінки тяжкості ВНУ стопи на усіх етапах дослідження нами використовувалася класифікації В. Meggitt – F.W. Wagner та PEDIS, що враховують глибину ураження і наявність інфекції [147, 152, 172]. У зв'язку з неможливістю зберегти стопу у пацієнтів з ураженням стопи 5 ступеня за В. Meggitt – F.W. Wagner, ця категорія хворих не включалася в дослідження.

Важливим проявом ХКІНК є поширеність та локалізація ВНУ стопи. (табл. 2.7).

Таблиця 2.7 – Варіанти локалізацій ВНУ стопи (n=439)

Область ураження	Кількість хворих / %	
Один палець	86	19,6
Декілька пальців	135	30,8
Палець з переходом на стопу	34	7,7
Декілька пальців з переходом на стопу	48	10,9
Дистальний відділ стопи	23	5,3
Тільки тильна або підошовна частина стопи	22	4,9
П'ята	37	8,4
П'ята і пальці	41	9,3
Кукса стопи	13	3,0

Згідно з завданням дослідження – оцінити роль ангіосомного принципу кровопостачання стопи в загосенні ВНУ і збереженні кінцівки проведена оцінка результатів лікування 202 пацієнтів, відібраних методом випадкової вибірки. Відповідно до виду виконаної реваскуляризації ці пацієнти були розділені на дві групи: якщо кровотік відновлювався по артерії, що безпосередньо живить уражену ангіосому, то реваскуляризація розглядалася як пряма (ПР). Інші варіанти відновлення кровотоку на стопу увійшли до групи опосередкованої реваскуляризації (ОР), в ній були виділені два підтипи: опосередкованій реваскуляризації (ОРК) через колатералі (відновлення прохідності артерії, що

живить пошкоджену ангіосому через колатераль) та власне опосередкованій (ВОР) ревазуляризації (відновлення кровопостачання стопи у відсутність видимих колатералей до пошкодженої ангіосоми).

Група ПР (84 пацієнти): у 5 пацієнтів (6,0%) була поверхнева трофічна виразка (Wagner 1), у 27 хворих (32,1%) – глибока виразка, що поширюється через усі шари шкіри і підшкірну клітковину (Wagner 2), у 25 пацієнтів (29,8%) глибоке ураження з розвитком гнійного запалення м'яких тканин і/або остеомієліту (Wagner 3), у 27 (32,1%) – гангрена (Wagner 4). По локалізації ураження хворі розподілилися таким чином: найчастіше спостерігалися ураження пальців (63 випадки, 75,0%), ураження області п'яти зустрілася в 6 спостереженнях, 7,1%), гангренозне ураження дистальних відділів стопи – у 7 хворих, 8,3%), виразка тилу стопи – у 5 пацієнтів (6,0%) та ураження в литковій області – у 3 хворих (3,6%).

Група ОР налічувала 108 хворих. У 1 пацієнта (0,9%) була поверхнева виразка (Wagner 1), у 48 (44,4%) були ураження 2 ст. за Wagner, у 23 (21,3%) - 3 ст. і у 36 (33,3%) – 4 ст. Пальці були уражені в 60 спостереженнях (55,5%), п'ята – у 31 випадку (28,7%), гангрена дистальних відділів стопи спостерігалася в 11 (10,2%), виразка тилу стопи – в 2 (1,9%), ураження литкової області – в 4 спостереженнях (3,7%).

Група ОРК склала 54 хворих. У цій групі пацієнтів спостерігалися тільки глибокі ураження стопи. Так, найчастіше зустрічалось ураження 2 ст. за класифікацією Wagner (23 пацієнти (42,6%)), у 12 пацієнтів (22,2%) спостерігалася ураження 3 ст., у 19 (35,2%) – ураження 4 ст. У більшості випадків ВНУ локалізувалися на пальцях (31 спостереження (57,4%)), ураження області п'яти мали місце в 13 спостереженнях (24,1%), поширене гангренозне ураження дистальних відділів стопи мали місце у 7 хворих (12,9%), ураження литкової області – у 3 (5,6%).

Група ВОР складалась з 54 пацієнтів. За класифікацією Wagner ВНУ розподілилися таким чином: ураження 1 ст. спостерігалася у 1 пацієнта (1,9%),

2 ст. – у 25 (46,2%), 3 ст. – у 11 (20,4%), 4 ст. – у 17 (31,5%) хворих. У 29 спостереженнях (53,7%) осередки запалення локалізувалися на пальцях, ураження області п'яти мали місце в 18 спостереженнях (33,3%), гангрена дистальних відділів стопи – в 4 випадках (7,4%), виразка тилу стопи спостерігалася у 2 (3,7%), ураження литкової області – у 1 пацієнта (1,9%).

У результаті порівняльного аналізу груп ПР та ОР, не було виявлено статистично значимих відмінностей між ними по розподілу більшості клінічних ознак. Проте в групі ПР частіше зустрічалися ураження пальців (75% в порівнянні з 55,5%, $p=0,005$) та рідше – ураження п'яти (7,1% проти 28,7%, $p=0,0002$).

У групі ПР частіше зустрічалися ВНУ пальців в порівнянні з групою ОРК (75% проти 57,4%, $p=0,03$), так і при порівнянні з групою ВОР (75% в порівнянні з 53,7%, $p=0,01$) і рідше за ураження області п'яти (7,1% в порівнянні з 24,1%, $p=0,005$ і 7,1% та 33,3%, $p<0,0001$ відповідно). Статистично значимих відмінностей за цими клінічними ознаками між групами ОРК і ВОР виявлено не було.

Усю інформацію про доопераційний статус пацієнтів, включаючи початковий стан артеріального русла нижніх кінцівок, наявність супутньої патології і факторів ризику, вид анестезії, особливості оперативного втручання, виникнення ускладнень, якщо такі були і результати операції заносили в комп'ютерну базу даних на основі Microsoft Access.

2.3. Методи клінічних та клінічно-лабораторних досліджень

Головним завданням клінічного обстеження хворого було підтвердження діагнозу ХКІНК на фоні ЦД і виключення незворотніх змін ураженої кінцівки, що диктують необхідність виконання високої ампутації.

2.2.1. Методи клінічного обстеження. Клінічне обстеження здійснювали за наступною послідовністю:

1. *Анамнез, клінічне та лабораторне обстеження* – тривалість захворювання, переміжна кульгавість, біль в спокої, наявність та характер некрозів, наявність пульсації на магістральних артеріях, вивчення лабораторних показників та перебігу супутніх захворювань, бактеріологічні, морфологічні та імунологічні дослідження.

2. *Неінвазивні методи обстеження* – електрокардіографія; ехокардіографія; рентгенографія грудної клітки; рентгенографія стопи в двох проекціях; визначення індексу регіонарного систолічного тиску на артеріях стопи за допомогою УЗД.

3. *Інвазивні методи обстеження* – ангиографія із застосуванням мобільної ангиографічної системи "Euroampli Alien" виробництва "Eurocolumbus SRL" (Італія) та ангиографічної системи "Philips Integris Allura" (Голандія).

При постановці показів до хірургічного лікування, вибір між ендovasкулярними методами і виконанням відкритої операції ґрунтувалися на клінічних рекомендаціях міжнародного консенсусу TASC II [211].

При оцінці ступеня хірургічного ризику операції та наркозу використали класифікацію американської спілки анестезіологів ASA [56, 166, 190, 220] враховували наступні чинники: вік пацієнта; фізичний стан; характер основного захворювання; супутні захворювання; травматичність і тривалість операції; кваліфікація хірурга і анестезіолога; спосіб знеболення; рівень забезпечення хірургічної і анестезіологічної служби.

При огляді нижніх кінцівок звертали увагу на колір шкіри, стан придатків шкіри, наявність набряку та локалізацію ВНУ. При опитуванні, пацієнти найчастіше пред'являли скарги на біль у дистальних відділах ураженої кінцівки та області ВНУ стопи, при цьому, на відміну від проявів атеросклерозу без ЦД, коли має місце класична переміжна кульгавість або болі в спокої, у хворих групи Б, переміжну кульгавість до 100 м в анамнезі мали 112 (40,1%), а біль у спокої відмічали 157 (57,1%) з 275 хворих. У групі А переміжну кульгавість до 100 м в анамнезі мали 103 (62,8%), біль в спокої

відмічали 121 (73,8%) з 164 хворих. Це можна пояснити наявністю у хворих діабетичної нейропатії, а у пацієнтів групи Б малим масивом ішемізованих м'язів стопи при, зазвичай, збереженому кровопостачанні м'язів гомілки. Внаслідок цих особливостей перебігу захворювання, хворі на ЦД з ХКІНК часто звертаються за медичною допомогою на стадії формування ВНУ стопи.

Пальпацію артерій проводили на обох нижніх кінцівках в положенні лежачи на спині. Спочатку проводили пальпацію загальної стегнової артерії (ЗСА) безпосередньо нижче середини пахвової зв'язки, потім - підколінній артерії підколінній ямці. В останню чергу проводили пальпацію тильної артерії стопи в першому міжплезновому проміжку, пальпацію ПВГА і ЗВГА. Внаслідок кальцінозу артерій та медіасклерозу Менкеберга, пульсація за прохідних магістральних артерій у хворих на ЦД може бути послаблена, а на стопі не визначатися.

Типовий больовий синдром, ВНУ стопи, переміжна кульгавість в анамнезі, відсутність пульсації в типових місцях проходження артерій нижніх кінцівок при пальпації, тривалість симптоматики більше 2 тижнів і необхідність призначення анальгетиків свідчили про наявність ХКІНК у хворого (табл. 2.8).

Таблиця 2.8 – Частота основних клінічних проявів ХКІНК

Клінічні прояви ХКІНК	Група А (n=164)	Група Б (n=275)
Переміжна кульгавість в анамнезі	103 (62,8%)	112 (40,1%)
Болі у спокої	121 (73,8%)	157 (57,1%)

2.3.2. Методи клінічно-лабораторних досліджень. Лабораторні методи дослідження застосовувалися у всіх пацієнтів, що увійшли до групи дослідження. Виняток становили імунологічні методики, які були проведені у 85 пацієнтів та морфологічні дослідження, які були проведені у 49 пацієнтів.

Клінічний аналіз крові включав визначення кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну і числа тромбоцитів, як скринінгові тести; кількості лейкоцитів апаратним методом, гематологічний аналізатор "Альфа" (Swelab, Швеція). Загальний аналіз сечі робили за допомогою апарату IQ 200 Sprint Plus (США). Біохімічний аналіз крові за допомогою апарату Selectra XL (Vitalab Scientific, Франція). Дослідження гемокоагуляції проводилося з використанням коагулометра "ROTEM" (ФРН). Контроль коагулограми в ранньому післяопераційному періоді проводився щодня. При дослідженні згортальної системи визначали активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий індекс, фібріноген, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). Глікемію визначали за допомогою апарату "Lab Trend" (ФРН). Визначення глікозильованого гемоглобіну (%) проводили за допомогою апарату "ADAMS A1c HA-8180 V" (Японія).

Популяції нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів периферійної крові обстежених осіб одержували методом центрифугування на подвійному градієнті фікол-верографіну, активність нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів периферійної крові досліджували чашковим методом. При цьому розраховували фагоцитарну властивість (ФА) і фагоцитарне число (ФЧ). Визначення цитокінів (фактора некрозу пухлин – TNF- α), інтерлейкіну-1 (IL-1), γ -інтерферона (IFN- γ) та інтерлейкіну-10 (IL-10) – на автоматичному імунохемілюмінісцентному аналізаторі серії Immulite1000 (DPC, США).

Бактеріологічному дослідженню (під час перев'язки або операції) підлягала біоплівка ранових поверхонь 107 хворих. Матеріал упродовж 2 год доставляли у консерванті. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями та ознаками патогенності [42, 81, 142], використовуючи тест-систему "Діастаф" (НДІ мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного, Україна). Ідентифікацію чистих культур ентеробактерій проводили за 30-ма основними тестами Міжнародного підкомітету з ентеробактерій, наборами

"Enterotest – 24™", "Enterotest – 16™", "Coli-test™" виробництва фірми Lachema® (Чехія) [41, 210].

Анаеробні аспорогенні бактерії (бактероїди, пептокок, пептострептококи) вирощували на середовищі "КАБ" у стаціонарному анаеростаті "CO² Incubator T-125" фірми ASSAB Medicin® AB (Швеція), згідно з інструкцією з експлуатації апарату, використовуючи стандартні методики. Анаеробні спорогенні мікроорганізми культивували в середовищі Kitt-Tarozzi та на кров'яно-цукровому агарі Zeissler [40, 43].

Типологію домінантних мікроорганізмів здійснювали на підставі встановлення індексу постійності (С%). Домінуючими контактними мікроорганізмами ("головна мікробіота") вважали такі за індексу постійності >50,0%, додатковими – від 25% до 50% і випадковими – <25%. Для характеристики різноманіття мікробіоценозу порожнини ТК вираховували індекси видового багатства Margaleph і видового різноманіття Whitteker.

Ступінь домінування певного таксона мікробіоти у біотопі вираховували за індексами домінування Simpson і Berger-Parker, індексом полідомінантності. Мікроекологічний стан біологічних середовищ організму оцінювали також за показниками частоти зустрічання (Pi), коефіцієнтом значущості (С), а також коефіцієнтом кількісного домінування (ККД) кожного виду мікроорганізмів [41-43, 99]. Визначення чутливості ізольованих культур факультативних анаеробних та аеробних бактерій проводили методом дифузії в агар з використанням паперових дисків. Встановлення чутливості ізольованих культур з анаеробним типом дихання щодо антибіотиків проводили методом елюції дисків у напіврідких оптимальних середовищах. Метод дифузії в агар для облигатних анаеробних бактерій вважався орієнтовним.

2.3.3. Метод ультразвукового дослідження судин (УЗДС). УЗДС здійснювали за допомогою портативного ультразвукового апарату "SuperDuplex" (Китай); на апараті "Flexfocus" виробництва "BK Medical" (Данія) та "Hitachi EUB 7500" (Японія) з лінійним датчиком L5-10 МГц; TcrO₂

у тканинах стопи за допомогою апарату "TCM 4 Series", виробництва "Radiometer" (Данія). За допомогою УЗДС ми провели дослідження кровотоку в артеріях стегнового сегменту (ЗСА, ПСА та ГСА) з визначенням діаметру артерій, пікової систолічної швидкості (ПСШ), індексу пульсації (PI) та об'ємної швидкості кровотоку (ОШК) у 32 хворих підгрупи Б. Результати наведені в таблиці 2.9.

Таблиця 2.9 – Ультразвукові показники кровотоку в артеріях стегнового сегменту

Артерія	Діаметр (мм)	ПСШ (м/с)	PI	ОШК (мл/хв)
ЗСА	11,6±0,9	0,86±0,22	8,1±1,4	719,6±41,3
ПСА проксимальна третина	7,2±0,5	0,81±0,25	7,2±1,1	441,9±47,2
ПСА дистальна третина	5,8±0,4	0,73±0,19	8,4±2,2	418,5±41,7
ГСА	4,6±0,4	0,61±0,09	3,9±0,8	258,8±42,1

2.3.4. Метод ангіографічного дослідження судин. Ангіографію виконували з метою визначення показів до оперативних втручань, виду і технічних особливостей операції. Згідно даних УЗДС, кровоток з ЗСА розподілявся у ПСА та ГСА в пропорції близько 2:1, 63,1% об'єму крові з ЗСА розподіляється в ПСА та 36,9% в ГСА. Це дозволило нам вважати, що контрастна речовина, яку вводять в ЗСА при ангіографії розподіляється так само. Таким чином, при введенні контрастної речовини безпосередньо до ПСА ми можемо зменшити її кількість на третину, а завдяки тому, що контраст в ПСА менше розчиняється кров'ю, у хворих першої групи ми використовували 70% розчин препарату "Омніпак 300". Результати наведені в таблиці 2.10.

Таблиця 2.10 – Кількість контрастної речовини, що була використана для артеріографії однієї нижньої кінцівки

Місце пункції	Об'єм контрасту	Кількість діючої речовини контрасту
ПСА	30 мл 70% розчину	6,3/13,587
ЗСА	50 мл	15,0/32,35

Застосування удосконаленої методики артеріографії дозволило зменшити кількість діючої речовини контрасту, що вводили при артеріографії хворим першої групи в 2,16 разу. Це зменшує ризик контрастіндукованої нефропатії, що особливо актуально у хворих на ЦД з ризиком нефропатії.

Після пункції артерії голкою 18 G, яка має зовнішній діаметр 1,4 мм, в стінці артерії лишається отвір менший в 1,86 разу ніж після введення інтродюсера 6F, зовнішній діаметр якого становить 2,6 мм, що дозволило зменшити кількість геморагічних ускладнень ангіографії. Результати наведені у таблиці 2.11.

Таблиця 2.11 – Геморагічні ускладнення після виконання артеріографії

Місце пункції	Підшкірна гематома	Гематома м'яких тканин стегна	Несправжня аневризма
ПСА	8 (14,3%)	4 (7,1%)	0 (0%)
ЗСА	12 (23,1%)	7 (13,5%)	2 (3,9%)

Таким чином, при пункції ПСА голкою 18 G відсоток геморагічних ускладнень був суттєво нижчим, ніж при введенні в ЗСА інтродюсера 6F. При плануванні повторних та попереджуючих тромбоз операцій хворим, яким раніше була виконана реконструктивна операція на артеріях стегново-підколінного сегменту, за неможливості іпсилатеральної або контралатеральної пункції стегнових артерій використовували доступи через пахову, плечову або променево-артерію.

2.4. Морфологічні та імуногістохімічні методи

Для імуногістохімічного та гістологічного дослідження було відібрано 238 зразків шкіри, підшкірної клітковини, м'язів, судин, м'яких та сполучних тканин 129 пацієнтів, та було виготовлено 514 препаратів. Матеріали отримували у хворих дослідної групи під час проведення гібридних артеріальних реконструкцій, які полягали у відкритому хірургічному втручанні на стегновій артерії у вигляді шунтування або ендартеректомії і ендovasкулярному втручанні на артеріях підколінно-гомількового сегменту та у хворих групи порівняння під час загально-хірургічних і ортопедичних операцій з дотриманням правил етики і деонтології без морально-правових порушень згідно з положенням Конвенції Ради Європи "Про захист прав та гідності людини в аспекті біомедицини" (1997).

Матеріал фіксували 48 годин у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну, зневоднювали у висхідній батареї спиртів та заливали в парафін. На санному мікротомі робили серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм. Використовували оглядові гістологічні (гематоксиліном та еозином, за van Gieson) та гістохімічні (за Gomori, за Слінченко, за Weighert – виявлення компонентів сполучної тканини, фібрину; ШИК-реакція; толуїдиновим синім – для візуалізації тканинних базофілів та великих гранулярних лімфоцитів) методики [49].

Гістологічні зрізи вивчали, аналізували і фотографували за допомогою системи аналізу зображень на базі комп'ютера, що складається зі світлового мікроскопа Olympus CX-21 та цифрової фотокамери Olympus C 450.

Застосований комплекс гістометричних досліджень. Обчислювали показники об'ємної щільності незворотньо ушкоджених тканин, набрякової рідини, судинно-капілярного русла, лейкоцитарної інфільтрації волокнистої, епітеліальної, м'язової і жирової тканин.

Для імуногістохімічного дослідження в роботі були використані антигени Ki-67 – маркера проліферативної активності; VEGF –

васкулоендотеліальний ростковий фактор (гіпоксія стимулює його синтез, активація рецепторів VEGF викликає збільшення судинної проникності); CD 31/PECAM-1 – ендотеліальний фактор (маркер ендотеліальних клітин); Actin (SMA) – маркер доброякісного судинного процесу, також виявляє клітини з частковим гладком'язовим диференціюванням; Collagen IV – маркер судинного процесу. Імунохімічні реакції проводили за стандартними протоколами [23, 177] з використанням моноклональних мишачих та кролячих антитіл.

Вимір просвіту кровоносних судин (артеріол, вену, капілярів) у сосочковому шарі шкіри та поперечносмугастих м'язах здійснювали після імуногістохімічного забарвлення антитілами до колагену IV при збільшенні у 400, також досліджували 6 випадкових полів зору. Визначали щільність капілярів сосочкового шару дерми та поперечносмугастих м'язів у перерахунку на 1 мм^2 на препаратах забарвлених імуногістохімічно з антитілами до ендотеліально маркеру CD31, підраховуючи лише позитивно забарвлені судини.

Для електронної мікроскопії зразки біоптатів фіксували в 2,5% забуференому фосфатом розчині глутарового альдегіду (рН 7,2-7,4) та фіксували в 1% розчині чотириокису осмію. Матеріал зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та закладали в аралдит (НАМ, США). Морфологічні структури контрастували в процесі зневоднення матеріалу насиченим розчином уранілацетату, а на зрізах – цитратом свинцю. Зрізи товщиною 40-60 нм аналізували в електронному мікроскопі TESLA BS-500.

2.5. Методика оцінки отриманих результатів лікування

Проводилася оцінка клінічного успіху втручання по відношенню до передопераційного періоду згідно шкали змін в клінічному статусі (таблиця 2.12).

Таблиця 2.12 – Шкала оцінки клінічного стану хворого після реконструктивної операції на артеріях нижньої кінцівки

+ 3	Значне покращання: відсутні ознаки ішемії, повне загоєння всіх ушкоджень стопи, нормалізація ІРСТ (ІРСТ >0,9)
+ 2	Помірне покращання: відсутні відкриті ушкодження тканин; наявні ознаки ішемії лише при фізичному навантаженні, більшому, ніж до операції; перехід, як мінімум, на одну ступінь вверх по класифікації R. Fontaine; ІРСТ збільшився >0,1
+ 1	Мінімальне покращання: підвищення ІРСТ >0,1 без зміни ступеня ішемії, або клінічне покращення при збільшенні ІРСТ >0,1
0	Відсутність змін: збереження ступеню ішемії та змінення ІРСТ менше, ніж на 0,1
- 1	Незначне погіршення: відсутні зміни ступеню ішемії при зниженні ІРСТ більше, ніж на 0,1 або клінічне погіршення при зниженні ІРСТ менше, ніж на 0,1
- 2	Помірне погіршення: зниження на одну ступінь по класифікації R. Fontaine або не прогнозована мала ампутація
- 3	Значне погіршення: клінічне погіршення більше, ніж на одну ступінь по класифікації R. Fontaine або не прогнозована велика ампутація

Безпосередній результат лікування оцінювали протягом 30 днів після оперативного втручання. Найближчий результат оцінювали протягом від 6 міс до 1 року. Віддаленим вважали результат лікування більше ніж через 1 рік після оперативного втручання.

2.6. Методи аналізу даних та оцінки отриманих даних

Для зручності зберігання і обробки отриманого фактичного матеріалу був створена база даних у програмному пакеті Microsoft Office 365.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням Microsoft Excel та Statistica 6.0. Відмінності вважали значимими при $p < 0,05$.

Нормальність розподілу отриманих даних у варіаційних рядах за критерієм Колмогорова-Смирнова. Кількісні змінні, розподіл яких не відрізнявся від нормального, описані через середнє значення, стандартне відхилення, 95% довірчий інтервал. Кількісні дані, розподіл яких відрізнявся від нормального, описані за допомогою медіани.

Обробка категоріальних даних проведена з використанням таблиць частот, зв'язаності, критерію χ -квадрат або точного критерію Фішера (у разі малої вибірки). Для порівняння впливу методів лікування в групах з нормальним розподілом даних використали критерії ANOVA, з post-hoc аналізом. Для даних, розподіл яких відрізнявся від нормального, використали критерій Манна-Уїтні (у разі 2 груп) або критерій Краскела-Уолліса (у разі 3 та більше груп). При оцінці взаємозв'язку кількісних даних (розробка алгоритму) обчислювали таблицю коефіцієнтів кореляції Спірмена та рівнів їх значущості. Для дослідження тривалості прохідності артеріальних реконструкцій, часу настання рецидиву КІНК, а також часу до втрати кінцівки, у групах були побудовані кумулятивні криві за методом Каплана-Мейєра.

Статистичну обробку спрямовану на розробку алгоритму хірургічної активності при СДС здійснювали згідно рекомендацій Institute for Algorithmic Medicine (Г'юстон, США), з використанням програмного (HTML/XML/GMT) пакету Document Exploration and Linking Tool / Addons (DELTA) розробленого Vienna University of Technology, Institute of Software Technology and Interactive Systems, Information Engineering Group, Vienna, Austria [61, 62, 67, 72].

РОЗДІЛ 3

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОЇ ФОРМИ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

Для реалізації задач дослідження, першим етапом роботи стало вивчення чинників реалізації патогенезу СДС, виокремлення окремих з них з метою використання для діагностики, прогнозування та опрацювання лікувальної хірургічної тактики.

3.1. Патогенетичне значення окремих збудників та їх асоціацій у гнійно-некротичних процесах при синдромі стопи діабетика

Як показано у відповідному розділі огляду літературних джерел, існуючі дослідження мікрофлори при СДС, визначаючи збудників, не дають повного уявлення про міжмікробні взаємодії, тобто немає розуміння які саме збудники є основними, такими, що визначають тяжкість патологічного процесу, а які є тільки асоціантами – допоміжними. Цілком зрозуміло, що цілий ряд мікроорганізмів при СДС взагалі можуть бути нормофлорою і вважати їх збудниками та, відповідно, застосовувати стосовно них антибактеріальну терапію нераціонально. Саме тому, доцільно провести дослідження мікрофлори при СДС з визначенням її мікроекологічних показників та визначенням їх ролі у патогенезі захворювання.

Проведені бактеріологічні обстеження дозволили виділити (ізолювати) та ідентифікувати 120 штамів, що відносять до 18 різних таксономічних груп факультативних анаеробних та аеробних, а також облігатних анаеробних, грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. (табл. 3.1). За індексом постійності, частотою зустрічання, індексами Margalef і видового різноманіття Whittaker та за індексом видового домінування Simpson і Berger-Parker найчисленнішим збудником СДС є коагулопозитивний стафілокок. Значно менша роль в етіологічній структурі гнійно-некротичних процесів м'яких

тканин при СДС належить *S. epidermidis* (у 3,07 разу менше), *S. intermedius* (у 3,91 разу менше) *S. haemolyticus* (у 7,16 разу менше) *P. vulgaris* у (у 6.15 разу менше), *S. pyogenes* (у 6, 43 разу менше).

Провідними збудниками (73,33%) є представники факультативних анаеробних та аеробних грам позитивних бактерій роду *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*. Незначна (11,67%) кількість таксонів відноситься до облігатних анаеробних грампозитивних (5,0%) і грамнегативних (6,67%) бактерій.

Таким чином, до основних збудників гнійно-некротичних процесів ВНУ за СДС відносять грампозитивні факультативно анаеробні та аеробні коки, серед яких провідне значення має *S. aureus*. Виділення та ідентифікація 120 штамів бактерій, що відносять до 18 різних таксономічних груп від 107 хворих свідчить про те, що монокультура (один збудник) була ізольована тільки у частини хворих, у інших випадках була виявлена асоціація мікроорганізмів.

Таблиця 3.1 – Таксономічний склад і мікроскопічні показники мікробіоти СДС, ізольованої із вогнищ ВНУ

Таксони мікробіоти	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекс видового			
				Багатства Margalef	Різноманіття Whittaker	домінування	
						Simpson	Berger-Parker
Факультативні анаеробні та аеробні бактерії							
<i>Грампозитивні бактерії</i>							
<i>Staphylococcus aureus</i>	43	40,19	0,36	0,35	8,25	0,126	0,358
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	13,08	0,12	0,11	2,69	0,013	0,117
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4	3,74	0,03	0,03	0,77	0,001	0,033
<i>Staphylococcus intermedius</i>	11	10,28	0,08	0,08	2,11	0,008	0,092
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6	5,61	0,04	0,04	1,15	0,002	0,050
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5	4,67	0,03	0,03	0,96	0,001	0,042
<i>Enterococcus faecalis</i> 2	1,87	0,01		0,01	0,38	-	0,017
<i>Staphylococcus hominis</i>	3	2,80	0,02	0,02	0,58	-	0,025
<i>Грамнегативні бактерії</i>							

<i>Escherichia coli</i>	4	3,74	0,03	0,03	0,77	0,001	0,033
<i>Proteus vulgaris</i>	7	6,54	0,06	0,05	1,34	0,003	0,058
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2,80	0,03	0,02	0,58	-	0,025
<i>Enterococcus cloacae</i>	3	2,80	0,03	0,02	0,58	-	0,025
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0,93	0,01	-	0,19	-	0,008
Облігатні анаеробні бактерії							
<i>Грампозитивні бактерії</i>							
<i>Peptostreptococcus prevoti</i>	1	0,99	0,01	-	0,19	-	0,008
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	2	1,87	0,02	0,01	0,38	-	0,017
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	3	2,80	0,03	0,02	0,58	-	0,025
<i>Грамнегативні бактерії</i>							
<i>Bacteroides fragilis</i>	5	4,67	0,04	0,03	0,96	0,001	0,042
<i>Prevotella melaninogenicus</i>	3	2,80	0,03	0,01	0,58	-	0,02

У 94 (87,85%) хворих ізольована монокультура анаеробних, як грампозитивних – у 71 (75,53%) хворих, так і грамнегативних – у 13 (13,83%) пацієнтів, а також у 4 (4,26%) хворих виявлена монокультура грампозитивних та у 6 (6,38%) пацієнтів монокультура грамнегативних облігатних анаеробних бактерій.

Асоціації, що складаються із 2-х різних таксонів виявлена у 13 (12,15%) хворих, серед них, у 4-х (3,74%) асоціація складалася із *S. aureus* і *S. saprophyticus*; у 3 (2,80%) хворих – *S. aureus* та *P. vulgaris*; *S. aureus* та *P. magnus* у 2 пацієнтів (1,87%), у 2 (1,87%) хворих – *S. intermedius* та *E. cloacae*, та у 2 (1,87%) – *S. hominis* та *B. fragilis*.

Результати дослідження популяційного рівня і кількісних мікроекологічних показників ізолятів, що формують асоціативну мікробіоту вогнища гнійно-некротичного процесу при СДС, наведений у табл. 3.2.

S. aureus в асоціації з *S. saprophyticus* має на 85,22% вищий популяційний рівень, на 85,15% – коефіцієнт кількісного домінування, на 87,50 – коефіцієнт значущості. Участь *S. aureus* у саморегуляції мікробіоценозу переважає таку функцію *S. saprophyticus* у 6,45 разу, що є свідченням ключової ролі *S. aureus* у формуванні і перебігу гнійно-некротичного процесу м'яких тканин. *S. aureus* переважає всі функціональні показники над представником облігатної

анаеробної мікробіоти (*P. magnus*) на 18,69%, ККД – на 12,48%, коефіцієнт значущості – на 25,0% та участь у саморегуляції біоценозу – на 67,33% .

Таблиця 3.2 – Популяційні рівні бактерій, що формують асоціативну мікробіоту вогнища гнійно-некротичного процесу при СДС

Таксони, що формують асоціацію	Популяційний рівень, lg КУО/г (M±m)	Коефіцієнт кількісного домінування	Коефіцієнт значущості	Участь у саморегуляції мікробіоценозу біотопу
<i>S. aureus</i>	5,89±0,59	30,42	0,15	5,55
<i>S. saprophyticus</i>	3,18±0,21	16,43	0,08	0,86
<i>S. aureus</i>	5,78±0,59	14,15	0,10	1,69
<i>P. magnus</i>	4,97±0,43	12,58	0,08	1,01
<i>S. aureus</i>	5,29±0,44	13,66	0,09	1,34
<i>P. vulgaris</i>	4,07±0,31	10,51	0,07	0,62
<i>S. intermedius</i>	4,19±0,39	10,82	0,07	0,66
<i>E. cloacae</i>	5,78±0,51	14,93	0,10	1,78
<i>S. hominis</i>	4,11±0,33	10,61	0,07	0,63
<i>B. fragilis</i>	5,23±0,37	13,51	0,09	1,31

Таким чином, асоціанти, що беруть участь у формуванні мікробіоценозу із *S. aureus* мають нижчі мікроекологічні показники, ніж *S. aureus*. *S. saprophyticus*, *P. magnus* та *P. vulgaris* не відіграють суттєвої ролі у патогенезі захворювання.

В асоціації *S. intermedius* та *E. Cloacae*, останній таксон має вищий на 37,95 популяційний рівень, ККД – на 37,99%, коефіцієнт значущості – на 42,86, а участь у саморегуляції мікробіоценозу – у 2,7 рази, що дає підставу про те, що у даній асоціації провідним збудником є *E. cloacae*.

За всіма показниками, популяційний рівень (на 27,25%), ККД (на 28,28%), коефіцієнт значущості (на 28,57%) та за участю у саморегуляції мікробіоценозу (у 2,08 рази) *B. fragilis* переважає в асоціації *S. hominis*. Таким чином, в асоціативних мікробіоценозах, що формують гнійно-некротичні процеси м'яких тканин провідними збудниками процесу є *S. aureus*, *E. cloacae* та *B. fragilis*.

Результати дослідження популяційного рівня і мікроскопічних показників мікробіоти гнійно-некротичних уражень при СДС, зумовлених умовно патогенними бактеріями, що персистують у вогнищі процесу у монокультури наведені у табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Популяційні рівні і мікроскопічні показники екосистеми "макроорганізм-мікробіом" мікробіоти уражень при СДС, ізольованої у монокультури

Таксони мікробіоти монокультури	Популяційний рівень Ig КУО/мг M±m	Коефіцієнт кількості домінування	Коефіцієнт значущості	Участь у саморегуляції мікробіоценозу біотопу
Факультативні анаеробні та аеробні бактерії				
<i>Грампозитивні бактерії</i>				
<i>S. aureus</i>	6,27±0,62	41,38	0,41	19,41
<i>S. epidermidis</i>	5,04±0,31	12,59	0,14	1,62
<i>S. intermedius</i>	5,47±0,47	9,55	0,10	0,95
<i>S. haemolyticus</i>	5,11±0,38	5,95	0,06	0,33
<i>S. hominis</i>	5,78	1,12	0,01	0,01
<i>S. pyogenes</i>	6,37±0,27	6,18	0,06	0,43
<i>E. faecalis</i>	5,11±0,18	1,99	0,02	0,04
<i>Грамнегативні бактерії</i>				
<i>E. coli</i>	4,72±0,41	3,67	0,03	0,09
<i>P. vulgaris</i>	5,18±0,39	4,1	0,03	0,15
<i>P. aeruginosa</i>	5,79±0,51	3,37	0,03	0,10
<i>E. cloacae</i>	5,60	1,08	0,01	0,01
<i>K. pneumoniae</i>	5,90	1,14	0,01	0,01
Облігатні анаеробні бактерії				
<i>Грампозитивні бактерії</i>				
<i>P. anaerobius</i>	5,27±0,48	2,05	0,02	0,04
<i>P. magnus</i>	5,60	0,19	0,01	-
<i>P. prevobii</i>	5,78	1,12	0,01	0,01
<i>Грамнегативні бактерії</i>				
<i>B. fragilis</i>	5,18±0,37	3,02	0,03	0,09
<i>P. melaninogenicus</i>	5,07±0,41	2,95	0,03	0,08

У всіх умовно патогенних грампозитивних бактерій виявлений популяційний рівень, який відповідає критичному (5,00 Ig КУО/г) або вище патогенетично значимого. Найвищий популяційний рівень встановлено у *S. pyogenes*, на 1,59% нижчий у *S. aureus*, найнижчий (на 34,96% нижче, ніж у *S.*

pyogenes) – в *E. coli*. За значенням коефіцієнту кількісного домінування, коефіцієнту значущості та участі у саморегуляції мікробіоценозу, *S. aureus* є провідним збудником. Коефіцієнт кількості домінування (ККД) *S. epidermidis* нижче, ніж у *S. aureus* у 3,29 рази, *S. intermedius* – у 4.33 рази, *S. pyogenes* – у 5.7 рази, *S. haemolyticus* – у 6.95 разів.

В інших, наведених у табл. 3.3 таксонів, ККД значно нижчий.

Значущість популяційного рівня умовно патогенних бактерій у формуванні гнійно-некротичних процесів при СДС найвища у *S. aureus*. Вона нижча у *S. epidermidis* у 2,93 разу, *S. intermedius* – у 4,1 разу, *S. haemolyticus* та *S. pyogenes* у 6,83 разу, у *P. vulgaris* – у 10,25 разу. В інших умовно патогенних бактерій, наведених у табл. 3, значущість у формуванні гнійно-некротичного процесу нижча.

Таким чином, основними збудниками гнійно-некротичних процесів при СДС є грампозитивні факультативно анаеробні та аеробні коки (73,33%), серед яких ключове місце посідає коагулазопозитивний *Staphylococcus aureus*, який формує гнійно-некротичний процес у 31,78% хворих у монокультурі та у 8,41% пацієнтів в асоціації із *S. saprophyticus*, *P. vulgaris* і *P. magnus*. За патогенетичною значимістю у формуванні патологічного процесу при СДС, виявлені умовно патогенні бактерії можливо розташувати у такий знижувальний ряд: *S. aureus*→*S. epidermidis*→*S. intermedius*→*S. pyogenes*→*S. haemolyticus*→*P. vulgaris*→*P. aeruginosa*→*E. coli*→*B. fragilis*.

3.2. Антибіотикорезистентність та антифагоцитарна активність збудників гнійно-некротичних процесів м'яких тканин при синдромі стопи діабетика

Визначення антибіотикорезистентності та антифагоцитарної активності збудників гнійно-некротичних процесів м'яких тканин при синдромі стопи діабетика є важливою передумовою для оптимізації лікувальної тактики у хворих на СДС. Даний фрагмент дослідження виконано згідно методик,

викладених у відповідному розділі. Виявлена низька чутливість виділених умовно патогенних бактерій – збудників СДС. Не виявлено жодного антимікробного препарату, до якого були би чутливі всі виділені штами стафілококів (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Чутливість умовно патогенних бактерій (провідних збудників СДС) до антибіотиків

Антибактеріальні препарати	Кількість чутливих штамів стосовно всіх ізольованих штамів певного таксону					
	Стафілококи (%), 8 штамів*	Стрептококи, 5 штамів*	Ентеробактерії, 15 штамів**	Псевдомонади, 3 штами*	Анаероби	
					Грампозитивні, 6 штамів**	Грамнегативні, 8 штамів**
Ампіцилін	48,15	1	3	1	5	7
Гентаміцин	65,43	3	12	3	1	1
Ванкоміцин	12,35	0	0	0	0	0
Еритроміцин	72,84	1	7	2	4	5
Кліндаміцин	7,41	2	3	2	1	1
Ципрофлоксацин	51,85	4	7	2	2	1
Гатифлоксацин	54,32	5	9	1	1	2
Левофлоксацин	74,07	3	11	2	2	3
Офлоксацин	69,14	4	10	2	3	4
Тетрациклін	19,38	0	2	1	2	2
Сульбактам	16,05	1	13	2	1	1
Стрептоміцин	41,98	3	9	2	1	1
Поліміксин	-	1	4	1	0	1
Оксацилін	59,26	2	7	1	6	7
Олеандоміцин	46,91	2	6	1	1	1
Лінкоміцин	60,49	1	10	2	4	3
Хлорамфенікол	54,32	1	11	2	6	8
Метицилін	39,51	2	4	1	4	2
Неоміцин	49,38	5	13	2	1	1

Примітки: * – Відносна кількість чутливих штамів до відповідного антибіотика.

** – Абсолютна кількість чутливих штамів до виділених ізолятів у хворих.

Показана низька чутливість умовно патогенних бактерій – збудників гнійно-некротичних процесів м'яких тканин. Не виявлено жодного антимікробного препарату, до якого були би чутливі всі виділені штами стафілококів. Найбільша кількість ізольованих штамів стафілококів, у тому числі *S. aureus* (провідний збудник), чутлива до левофлоксацину, еритроміцину, офлоксацину, гентаміцину, лінкоміцину.

Майже половина (48,15-59,26%) виділених штамів стафілокока чутливі до ампіциліну, ципрофлоксацину, гатифлоксацину, тетрацикліну, оксациліну, неоміцину та хлорамфеніколу, а до ванкоміцину, кліндаміцину і сульбактаму резистентними були відповідно 87,65%, 92,59% та 83,95%. Усі виділені штами *S. pyogenes* є чутливими до гатифлоксацину, *P. aeruginosa* – стосовно гентаміцину, пептострептококи – до оксациліну та хлорамфеніколу. До останнього були чутливими всі виділені штами *B. fragilis* та *P. melaninogenicus*.

Наступним етапом дослідження стало вивчення впливу імуносупресивної (протифагоцитарної) активності збудників СДС на показники системи фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові (табл. 3.5).

Факультативні анаеробні та аеробні грампозитивні та грамнегативні бактерії, а також облігатні анаеробні грампозитивні і грамнегативні бактерії різним ступенем пригнічують фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів на перших фазах процесу фагоцитозу, що призводить до пониження кількості активних фагоцитуючих нейтрофільних гранулоцитів та фагоцитарної ємності периферійної крові. Супресія системи фагоцитозу залежить від таксону, що формує гнійно-некротичний процес. Так, провідний збудник гнійно-некротичних процесів при СДС – коагулазопозитивний *S. aureus* призводить до пониження захоплюючої активності нейтрофільних гранулоцитів на 75,58%, ФА – на 65,54%, що призводить до суттєвого (на 65,33%) зниження кількості активних фагоцитарних нейтрофільних гранулоцитів та фагоцитарної ємності периферійної крові на 65,38%.

Таблиця 3.5 – Вплив умовно патогенних бактерій-збудників на фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів при СДС

Таксони мікробіоти	Фагоцитарне число	Фагоцитарна активність (%)	Кількість активних фагоцитів крові ($\times 10^9/\text{л}$)	Фагоцитарна ємність крові ($\times 10^9/\text{л}$)
Контроль (практично здорові особи)	3,02±0,11	5,72±1,87	3,29±0,67	18,82±0,55

Факультативні анаеробні та аеробні бактерії

Грампозитивні бактерії

<i>S. aureus</i>	1,72±0,88**	33,08±1,27**	1,99±0,37	11,38±0,81**
<i>S. epidermidis</i>	2,19±0,12*	42,97±1,97*	2,58±0,39	14,78±0,87*
<i>S. intermedius</i>	2,27±0,13*	45,98±2,32*	2,76±0,48	15,81±0,47*
<i>S. haemolyticus</i>	2,21±0,14*	46,45±2,11**	2,79±0,43	15,98±0,91*
<i>S. saprophyticus</i>	2,72±0,15	48,51±2,81	2,92±0,51	16,68±0,94
<i>S. pyogenes</i>	1,57±0,08**	34,01±1,67**	2,04±0,33	11,70±0,78**

Грамнегативні бактерії

<i>P. vulgaris</i>	2,15±0,11**	41,89±2,12*	2,52±0,43	14,41±0,94*
<i>E. coli</i>	2,47±0,12*	47,12±2,27*	2,83±0,41	16,21±1,03*
<i>E. cloacae</i>	2,27±0,14*	46,22±2,33*	2,78±0,54	15,90±0,99*
<i>P. aeruginosa</i>	1,82±0,10**	39,07±1,89**	2,35±0,37	13,44±0,79**

Облігатні анаеробні бактерії

Грампозитивні бактерії

<i>P. magnus</i>	2,47±0,14*	42,13±2,05*	2,53±0,43	14,49±1,21*
<i>P. anaerobius</i>	2,42±0,13*	40,67±1,97*	2,45±0,36	13,99±6,17**

Грамнегативні бактерії

<i>B. fragilis.</i>	2,04±0,99**	40,03±1,78**	2,41±0,33*	13,77±1,21*
<i>B. melaninogenicus</i>	1,73±0,10**	35,69±1,77**	2,15±0,31**	12,27±0,97*

Примітки: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$.

Найбільша інгібуюча дія на процес захоплення фагоцитуючих часточок виявлена у *S. pyogenes* (зниження ФЧ на 92,36%), *S. aureus* (на 75,58%), *P. melaninogenicus* (на 74,75%), *P. aeruginosa* (на 65,93%), *B. fragilis* (на 36,70%), *P. anaerobius* (на 34,55%). Низька супресивна дія на ФА нейтрофільних гранулоцитів встановлена в *E. coli* (на 16,13%), *S. haemolyticus* (на 17,80%), *E. cloacae* (на 18,39%), *S. intermedius* (на 19,01%).

Високий рівень пониження фагоцитарної ємності периферійної крові хворих на СДС відбувається за персистенції *S. aureus* (зниження на 65,38%), та *S. pyogenes* – на 60,85%, а також за *P. melaninogenicus* – на 53,38%, *P.*

aeruginosa – на 40,03%, *P. anaerobius* – на 34,52%, *B. fragilis* – на 36,67%. Зниження фагоцитарної ємності периферійної крові відбувається за персистенції всіх таксонів, за виключенням персистенції у рановому біоптаті *S. saprophyticus*. Персистенція останнього формує тенденцію до зниження (на 12,83%, $P > 0,05$) фагоцитарної ємності периферійної крові хворих.

Таким чином, більше половини виділених та ідентифікованих штамів *S. aureus* є резистентними стосовно ампіциліну, ванкоміцину, кліндаміцину, тетрацикліну, сульбактаму, стрептоміцину, метициліну, неоміцину.

2. Більшість (>50,0%) клінічних штамів *S. aureus* зберігають чутливість стосовно гентаміцину, еритроміцину, ципрофлоксацину, гатифлоксацину, левофлоксацину, оксациліну, лінкоміцину і хлорамфеніколу.

3. Умовно патогенні бактерії – збудники гнійно-некротичних процесів при СДС проявляють супресивну дію на систему фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів, понижуючи фагоцитарну активність, фагоцитарне число і фагоцитарну ємність периферійної крові хворих.

3.3. Результати дослідження судин мікроциркуляторного русла м'яких тканин у хворих на ЦД з ХКІНК

Дослідження судин мікроциркуляторного русла м'яких тканин у хворих на ЦД з ХКІНК проводилося морфологічними, та імуногістохімічним методами відповідно до матеріалів, викладених у відповідному розділі. Метою даного етапу дослідження було виявлення характерних змін покривних тканин, кровоносних судин шкіри та м'язів хворих на ЦД а ХКІНК та проведення морфометричної оцінки для визначення ступеню тяжкості ДМАП та розробки методики розрахунку показнику ступеню діабетичної мікроангіопатії (ПСДМ).

Проведення імуногістохімічних реакцій дозволило виявити маркер клітинної проліферації Ki-67 для визначення рівня відновних процесів в епідермісі, виявлення колагену IV дало можливість визначити основні зміни в

базальних мембранах як епідермісу, так і судин. Процеси неоваскулогенезу та визначення їх щільності були досліджені нами за допомогою виявлення вазопроліферативних факторів таких, як CD31 та VEGFR-1. Сукупність інформації, що отримана після морфологічних та імуногістохімічних досліджень дозволило оцінити функціональний стан клітин шкіри та м'язів.

Епідерміс та сосочковий шар у хворих на ІФ СДС зазнавав виражених змін через порушення метаболічних процесів. Ці структури є особливо уразливими при порушеннях кровопостачання та дисбалансі метаболічних процесів. У окремих хворих атрофічні зміни епідермісу були менш виражені, у шкірі потовщувались пучки колагенових волокон сосочкового шару без значних змін щільності розташування кровоносних судин на другій стадії; капіляри були відкриті, розширені, кількість їх була збільшена. В оболонках кровоносних судин відзначалось накопичення ШИК-позитивних речовин. Базальна мембрана епідермісу була добре виражена, на деяких ділянках потовщувалась (рис. 3.1).

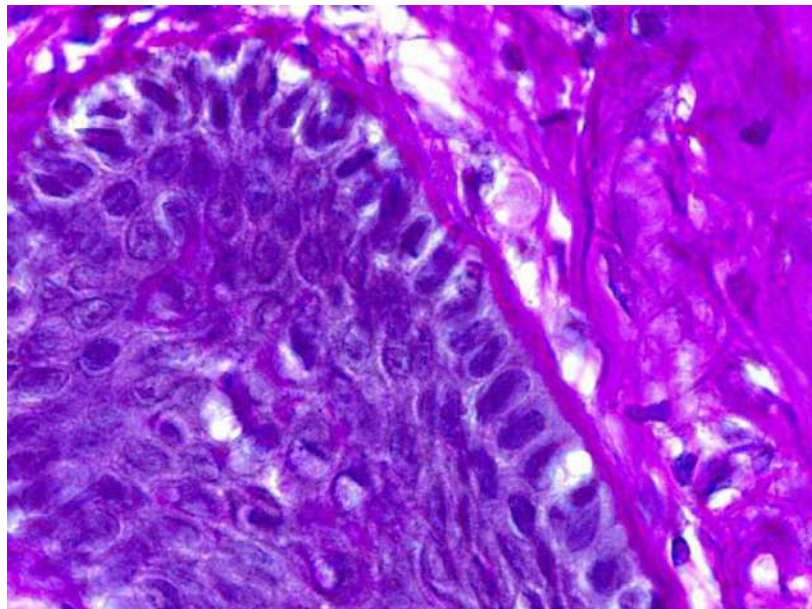


Рис. 3.1. Базальна мембрана епідермісу добре виражена, потовщена.

Діабетична мікроангіопатія важкого ступеня. ШИК-реакція.

×1000.

У глибоких шарах дерми спостерігалась перивазальна лімфоцитарна інфільтрація, в деяких кровоносних судинах утворювались пристінкові тромби. На окремих ділянках в судинах сосочкового шару дерми відзначалось відшарування ендотелію, такі кровоносні судини були різко розширені (рис. 3.2).

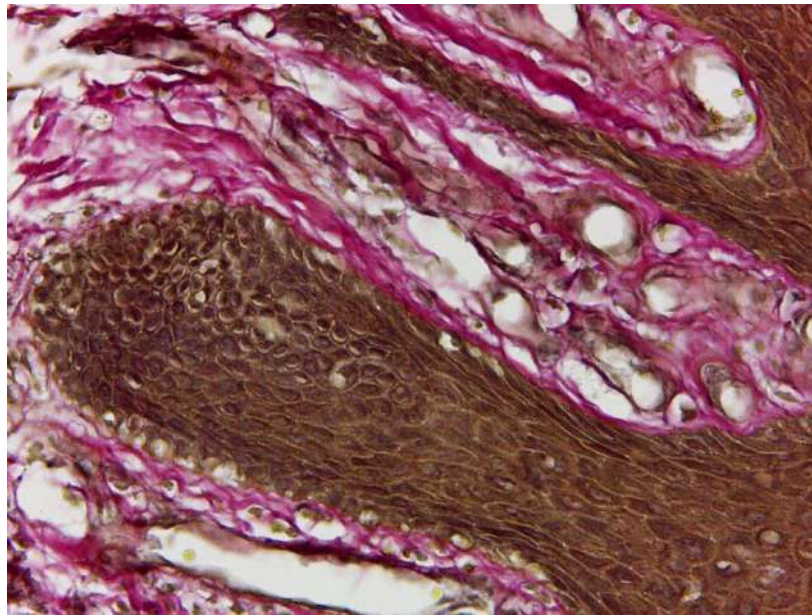


Рис. 3.2. Потовщення базальної мембрани епідермісу та пучків колагенових волокон сосочкового шару, капіляри відкриті, розширені. Забарвлення пікрофуксином за van Gieson. $\times 400$.

У поперечносмугастих м'язах відзначались дистрофічні зміни м'язових волокон, деякі волокна набухали, щільність міофібрил в цитоплазмі зменшувалась, зменшувались також кількість і діаметр кровоносних капілярів. Глікоген у м'язових волокнах навколо зони ураження не виявлявся, однак у деяких м'язових волокнах накопичувались сульфатовані глікозаміноглікани. Ці зміни були віднесені нами до 1-го та 2-го ступеня тяжкості ДМАП. Також, відзначалась атрофія епідермісу з проявами вакуолярної дистрофії кератиноцитів росткового шару. У деяких випадках епідерміс шкіри на окремих ділянках зазнавав значної десквамації, залишались лише 2-3 ряди кератиноцитів. У переважній більшості спостережень мало місце потовщення

базальних мембран, проте в деяких випадках вони були неоднорідні за товщиною, на деяких ділянках потоншувались, на інших значно потовщувались.

У сосочковому шарі дерми спостерігався помірний набряк та ущільнення колагенових волокон. Ущільнення та збільшення діаметру колагенових волокон відзначалось по всій довжині сітчастого шару, відзначались ознаки фіброзу. Вогнища лімфоцитарної інфільтрації навколо кровоносних судин з проявами васкуліту спостерігались переважно в сітчастому шарі на межі з сосочковим, капіляри та здебільшого вени на деяких ділянках були розширені, заповнені лейкоцитами з невеликою кількістю еритроцитів (лейкоцитарні стази). Склеротичних змін зазнавали не тільки артеріоли, а й венули мікроциркуляторного русла сосочкового та сітчастого шарів дерми, потовщувались мембрани судин ГМЦР.

У поперечносмугастих м'язах навколо зони ураження вогнища геморагії та плазморагії спостерігались в стромі між дистрофічно зміненими м'язовими волокнами, в деяких випадках були помітні ділянки некрозу з крововиливами. Поруч з вогнищами геморагії спостерігались тромбовані судини. Деякі м'язові волокна піддавались значним дистрофічним змінам, деякі зазнавали деструкції, фрагментації та лізису, також були помітні контрактури. Спостерігались великі ділянки, на яких м'язові волокна були ішемізовані, набряклі, капіляри були закриті, майже не виявлялись, вени були повнокровні, перимізій мав ознаки набряку, в ньому також були помітні вогнища геморагії. Ці зміни були віднесені нами до 3-го ступеня тяжкості ДМАП.

Таким чином, деякі м'язові волокна набухали, змінювались їх тинкторіальні властивості, значно зменшувалась щільність міофібрил, в інших волокнах патологічні зміни були менш виражені. У пацієнтів з 2-м ступенем тяжкості ДМАП у м'язах був менш виражений набряк стромы, ніж у пацієнтів з 3-м ступенем, а також менш виражені потовщення і огрубіння пучків колагенових волокон, а також дистрофічні зміни самих м'язових волокон.

Характерною ознакою при ЦД є атрофічні зміни епідермісу. За допомогою імуногістохімічного методу вивчали рівень експресії ядерного антигену проліферуючих кератиноцитів в епідермісі шкіри оперованої нижньої кінцівки хворих на ЦД з ХКІНК. Його потоншення було викликане переважно зниженням рівня проліферації кератиноцитів шкіри оперованих кінцівок хворих в порівнянні з цим показником у пацієнтів без системних захворювань, про що свідчили результати дослідження зразків шкіри, забарвлених як загально гістологічними, так і імуногістохімічними методами. Це видно при імуногістохімічному дослідженні – забарвленні препаратів антитілами до ядерного антигену Ki-67 (рис. 3.3). Виявлені кератиноцити, що зберігали здатність до поділу, проявляли виражену імунопозитивну реакцію з антитілами до Ki-67. Дослідження шкіри оперованих кінцівок хворих на цукровий діабет імуногістохімічним методом показало, що в умовах мікроангіопатії відбувалось падіння проліферативного потенціалу клітин епідермісу, внаслідок чого відбувалось порушення процесів регенерації шкіри, що може бути одним з діагностичних критеріїв. Ці зміни також відповідали тяжкості ДМАП.

Так, відсотковий вміст імунопозитивних клітин (рис. 3.3) в шкірі хворих при 1-му ступені тяжкості ДМАП склав $68,2 \pm 3,1\%$ на 100 клітин ($n=7$, $p<0,05$); при 2-му ступені – $58,4 \pm 1,9\%$ ($n=11$, $p<0,05$); у епідермісі хворих при 3-му ступені (рис. 3.4) тяжкості ДМАП – $25,8 \pm 1,8\%$ ($n=31$, $p<0,05$). Відсотковий вміст імунопозитивних клітин в епідермісі шкіри пацієнтів без системних захворювань становив $73,1 \pm 2,7\%$.

Базальна мембрана епідермісу, що створює мікросередовище та виконує не тільки структурну функцію, ай має регуляторні властивості, в шкірі хворих на ішемічну форму синдрому стопи діабетика зазнавала перебудови та змінювала властивості. У шкірі пацієнтів групи порівняння товщина базальної мембрани епідермісу дорівнювала на препаратах після ШИК-реакції ($1,13 \pm 0,09$) мкм, а після імуногістохімічних реакцій на колаген IV типу -

($1,11 \pm 0,085$) мкм, тобто різниця у вимірах, здійснених на препаратах, забарвлених різними методами була недостовірною.

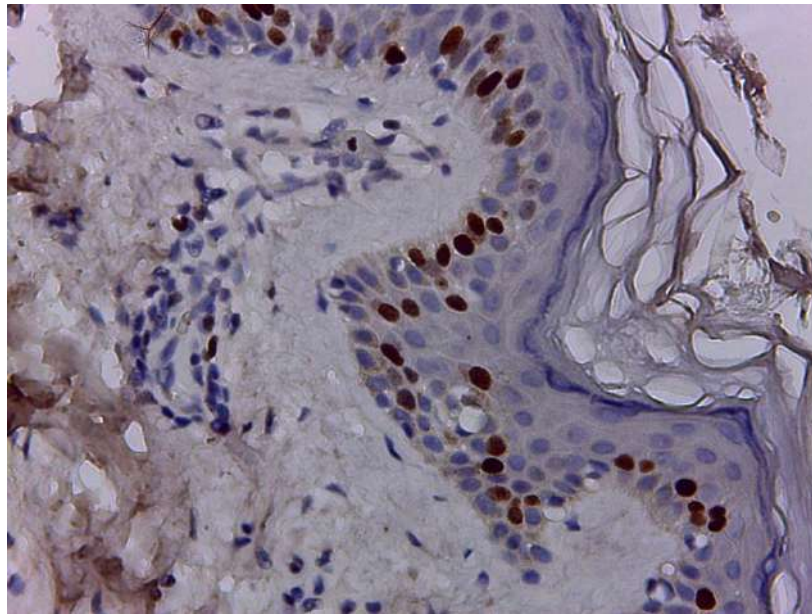


Рис. 3.3. Імуногістохімічне забарвлення ядер клітин епідермісу антитілами до Кі-67. СДС, 2-й ступінь тяжкості ДМАП. $\times 400$.

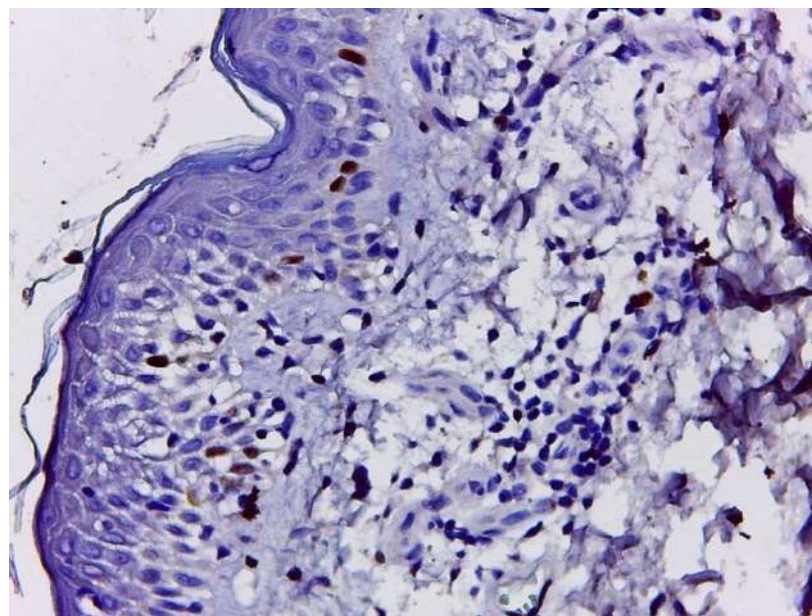


Рис. 3.4. Імуногістохімічне забарвлення ядер клітин епідермісу антитілами до Кі-67. Поодинокі імунопозитивні клітини. СДС, 3-й ступінь тяжкості ДМАП. $\times 400$.

У хворих з більш легкою формою ураження ГМЦР (1 ступінь) базальна мембрана потовщувалась до $1,87 \pm 0,14$ мкм після проведення ШИК-реакції та до $1,48 \pm 0,11$ мкм при виявленні експресії колагену IV типу. При 2-му ступені тяжкості ДМАП спостерігалось збільшення товщини базальної мембрани після ШИК-реакції до $2,81 \pm 0,13$ мкм та до $2,15 \pm 0,09$ мкм при виявленні колагену IV типу (рис. 3.5). Окрім того, при 2-му ступені тяжкості ДМАП спостерігалось також розпущення на деяких ділянках базальної мембрани до 3,59 мкм. Більш значне розходження значень товщини мембран при різних методах обробки зрізів свідчить про накопичення в ній глікозованих сполук.

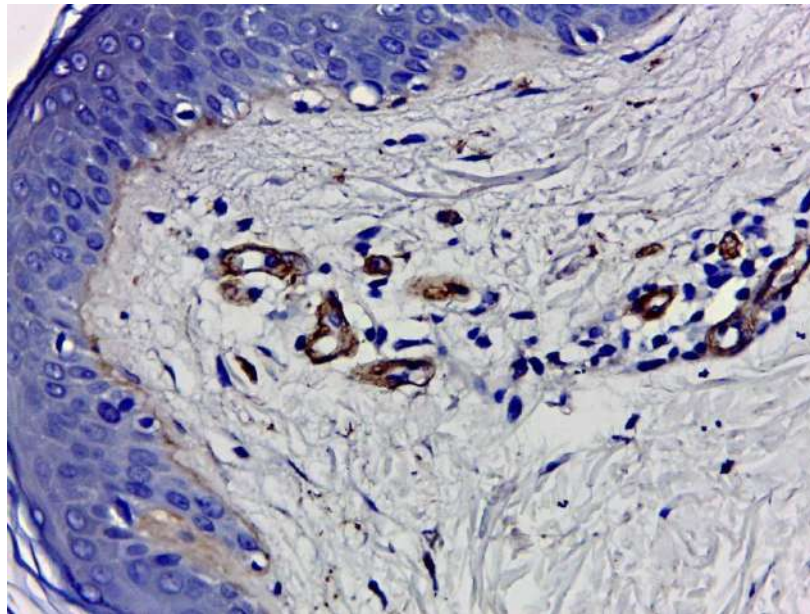


Рис. 3.5. Позитивна експресія в кровоносних судинах і базальній мембрані. СДС, 2-й ступінь тяжкості ДМАП. Імуногістохімічне забарвлення антитілами до колагену IV типу. $\times 400$.

Базальна мембрана епідермісу 3-ому ступені тяжкості ДМАП потовщувалась майже у 2-3 рази (рис. 3.6), у деяких випадках розпушувалась, збільшуючись по товщині 4-4,5 рази. У шкірі хворих на ЦД товщина базальної мембрани після проведення ШИК-реакції дорівнювала $3,49 \pm 0,41$ мкм; після імуногістохімічної реакції на колаген IV – $3,07 \pm 0,37$ мкм, різниця у вимірах була більш значною.

Частіше, ніж на більш ранніх стадіях, на деяких ділянках спостерігалось значне розпушення базальної мембрани від 4,75 до 6,15 мкм (рис. 3.7). Більш високі показники спостерігались при вимірах, здійснених на препаратах після ШИК-реакції, ніж на препаратах після імуногістохімічних реакцій на колаген IV, що свідчило про підвищений рівень глікозованих сполук у ній.

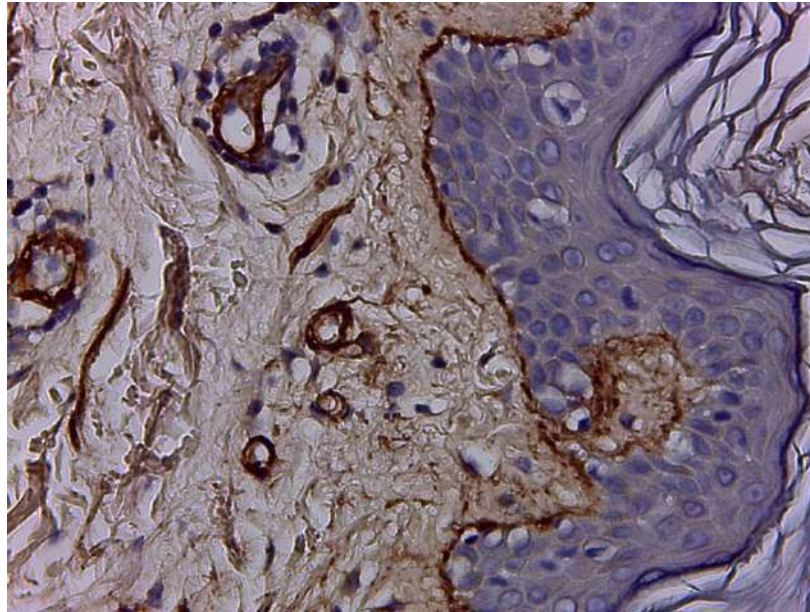


Рис. 3.6. Потовщення базальної мембрани епідермісу та кровоносних судин, Шкіра хворого на ЦД, 3-й ступінь тяжкості ДМАП. Імуногістохімічне забарвлення антитілами до колагену IV типу. $\times 400$.

У двох хворих з 3-м ступенем тяжкості ДМАП спостерігались нерівномірність та значне потоншення базальних мембран при обох видах забарвлення, в цих випадках крім вакуолярної дистрофії були наявні ознаки гіперкератозу. Товщина базальної мембрани коливалась в межах 0,62-1,56 при імуногістохімічному забарвленні (рис. 3.8), та від 0,68 до 1,61 після проведення ШИК-реакції.

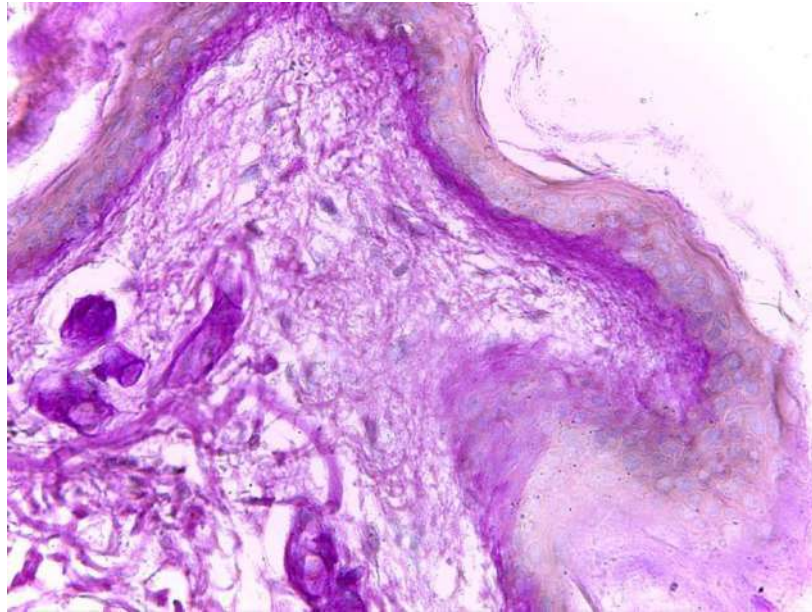


Рис. 3.7. Розпушення та потовщення базальної мембрани. Шкіра хворого на ЦД, 3-й ступінь тяжкості ДМАП. ШИК-реакція. $\times 400$.

Це свідчило про значне зниження відновних процесів як в епідермісі, так і в клітинах сосочкового шару, що підстилав базальну мембрану. Тобто зміни товщини базальної мембрани були наслідком уповільненої перебудови та деградації її компонентів, як глікозаміногліканів, так і колагену зі значним зниженням синтетичної активності клітин епітеліальної і сполучної тканини. Уповільнення синтезу компонентів базальної мембрани викликало в деяких випадках її значне потоншення. Базальні мембрани кровоносних судин залишалися потовщеними.

При дослідженні імуногістохімічними методами експресія колагену IV типа в препаратах групи пацієнтів без системних захворювань була виявлена збереженість базальної мембрани судин шкіри без ознак потовщення і розшарування. У капілярах досліджених зразків шкіри, узятих у цих пацієнтів, товщина базальної мембрани склала $(1,09 \pm 0,01)$ мкм.

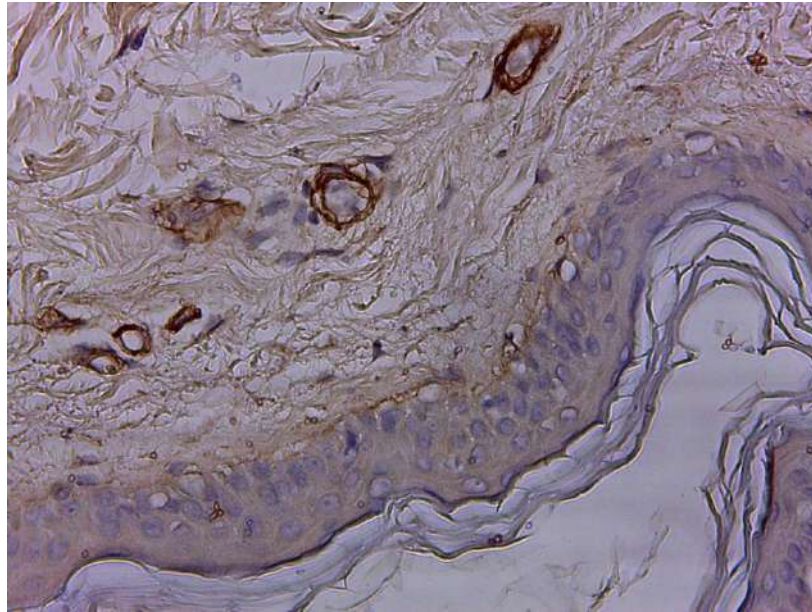


Рис. 3.8. Зниження рівня експресії колагену IV в базальній мембрані епідермісу. СДС, 3-й ступінь тяжкості ДМАП. Імуногістохімічне забарвлення антитілами до колагену IV типу. $\times 400$.

У хворих на ЦД як при 1-ому, так і при 2-ому ступені тяжкості ДМАП, а особливо при 3-ому – спостерігалось потовщення базальної мембрани при збільшенні експресії колагену IV типу, що призводило до прогресуючого звуження судин. Крім того на цих препаратах, виявлялось також розпушення дифузно потовщеної стінки гемомікроциркуляторного русла сосочкового шару шкіри (рис. 3.9), що порушувало проникність патологічно змінених судин.

У шкірі хворих на ЦД товщина базальних мембран капілярів складала при 1-ому ступені тяжкості ДМАП ($2,01 \pm 0,05$, $n=7$) мкм, при 2-ому – ($2,67 \pm 0,05$, $n=11$) мкм, при 3-ому – $3,89 \pm 0,11$ мкм ($n=31$, $p < 0,05$).

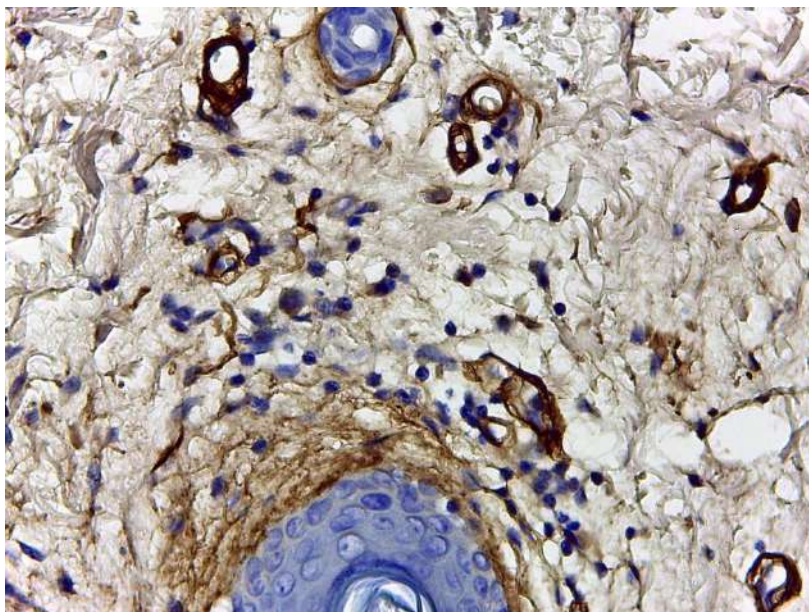


Рис. 3.9. Потовщення базальних мембран судин ГМЦР сосочкового шару шкіри при 3-ому ступені тяжкості ДМАП. Забарвлення антитілами до колагену IV типу. $\times 400$.

Внутрішній діаметр судин ГМЦР в шкірі у хворих з 3 ступенем ДМАП в середньому зменшувався: артеріол в 2,6 разу; венул в 3,1 разу, капілярів на 43%.

У скелетних м'язах на 3 стадії відзначались набряки перимізію, капіляри були переважно закриті, здавлені набряком строми та набряком м'язових волокон, щільність їх значно зменшувалась (рис. 3.10) і складала 27% від щільності в м'язовій тканині групи пацієнтів без системних захворювань, зменшувався і діаметр капілярів в середньому на 51%; крім того, у ГМЦР м'язів спостерігалось зменшення кількості артеріол, також зменшувався їх діаметр у 2,2 разу; діаметр венул у 2,6 разу.

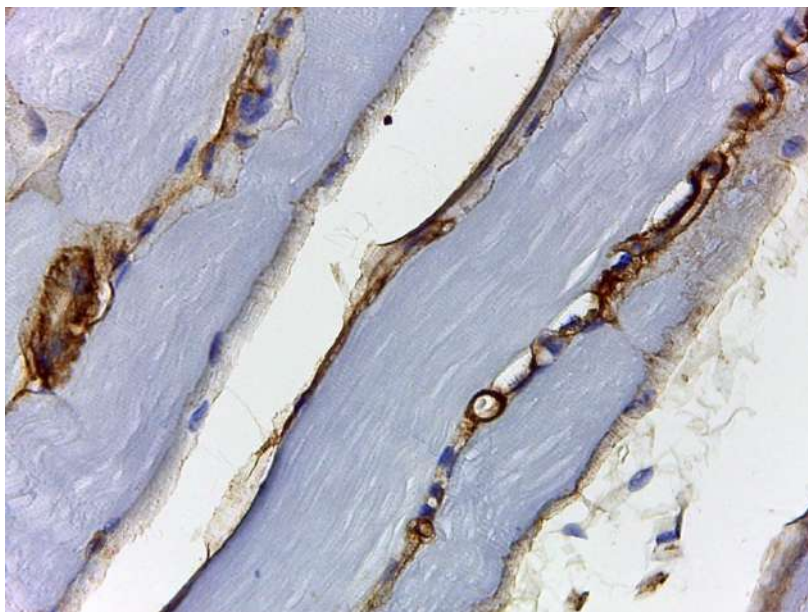


Рис. 3.10. Зменшення кількості відкритих капілярів в м'язах. М'яз хворого на ЦД, 3-й ступінь тяжкості ДМАП. Потовщення базальних мембран кровоносних судин. Експресія колагену IV типу. $\times 400$.

При вивченні щільності та розподілу судин ГМЦР шкіри після імуногістохімічного забарвлення антитілами до CD31 у пацієнтів без системних захворювань виявлялась помірна та рівномірна експресія антигену в ендотелії судин, що свідчило про нормальний фізіологічний стан. Однак забарвлення шкіри хворих на ішемічну форму синдрому стопи діабетика виявило, що експресія CD31 мала високу інтенсивність та вогнищевий характер (рис. 3.11), тобто на деяких ділянках препаратів шкіри експресія CD31 була відсутня внаслідок атрофії ендотелію, що було найбільш характерними змінами, які виявлялись в мікросудинах.

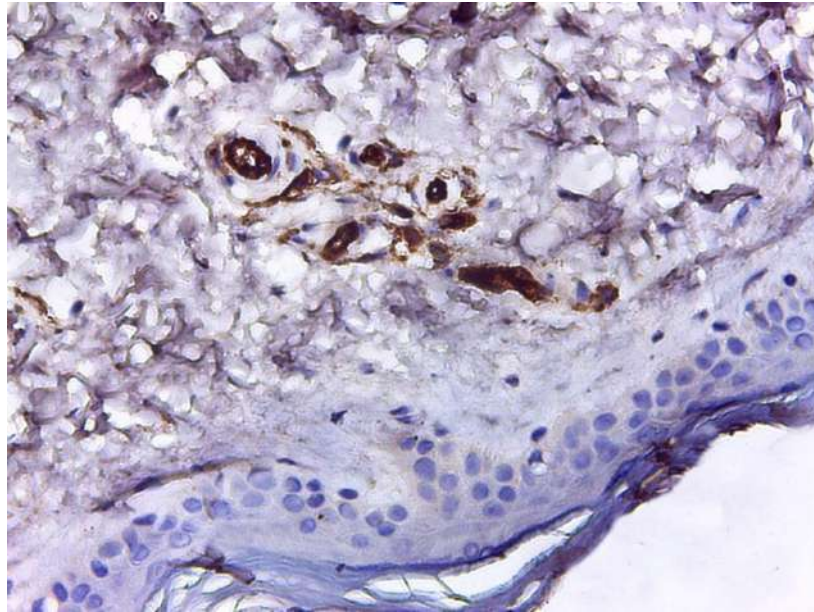


Рис. 3.11. Вогнищева експресія в судинах дерми. СДС, 3-й ступінь тяжкості ДМАП. Імунногістохімічне забарвлення антитілами до CD 31. $\times 400$.

Підрахунок кількості капілярів сосочкового шару дерми показав, що їх щільність на 1 мм^2 складала у хворих з 1-м ступенем тяжкості ДМАП – $112,1 \pm 5,6$ ($n=7$, $p<0,05$); з 2-м ступенем – $138,3 \pm 4,1$ ($n=11$, $p<0,05$); з 3-м ступенем – $156,9 \pm 8,1$ ($n=31$, $p<0,05$). У досліджених зразках шкіри, узятих у пацієнтів групи порівняння, щільність капілярів на 1 мм^2 дорівнювала $98,5 \pm 3,4$ ($n=20$).

Підрахунок кількості капілярів в поперечносмугастих м'язах показав (рис. 3.12), що їх щільність на 1 мм^2 складала у хворих з 1-м ступенем тяжкості ДМАП – $129,12 \pm 3,11$ ($n=7$, $p<0,05$); з 2-м ступенем – $62,58 \pm 4,16$ ($n=11$, $p<0,05$); з 3-м ступенем – $44,96 \pm 3,96$ ($n=31$, $p<0,05$). У досліджених зразках м'язів, узятих у пацієнтів без системних захворювань, щільність капілярів на 1 мм^2 дорівнювала $166,5 \pm 6,1$ ($n=20$).

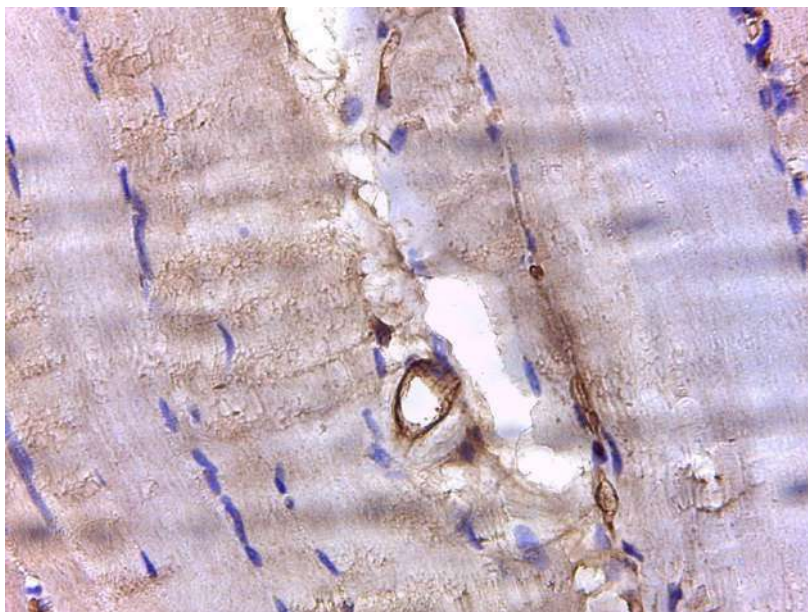


Рис. 3.12. Слабка експресія CD31 в судинах м'язів хворого на ЦД, 3-й ступінь тяжкості ДМАП. Імуногістохімічне забарвлення антитілами до CD31. $\times 400$.

Результати порівняння показників оптичної морфометрії ГМЦР (гемомікроциркуляторного русла) залежно від ступенів ДМАП наведено у табл. 3.6-3.7.

Таблиця 3.6 – Зміни судин ГМЦР сосочкового шару дерми залежно від ступеня ДМАП

Кровоносні судини	Діаметр просвіту судин у контролі (мкм)	Діаметр просвіту судин шкіри хворих на ЦД з ДМАП (мкм)		
		1 ступінь	2 ступінь	3 ступінь
Артеріоли	26,63 \pm 1,69	24,02 \pm 2,7*	15,65 \pm 1,44*	10,28 \pm 0,95*
Венули	38,98 \pm 2,15	33,26 \pm 3,07	20,18 \pm 2,03*	12,64 \pm 1,06*
Капіляри	8,19 \pm 0,69	7,58 \pm 1,1*	6,38 \pm 0,58*	5,73 \pm 0,47*
Щільність капілярів на мм ²	98,5 \pm 3,4	112,1 \pm 5,6	138,3 \pm 4,1*	156,9 \pm 8,1*

Примітка. * – $p < 0,05$, вірогідність різниці показників порівняна з показниками осіб (контролю), що не мали системних захворювань.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що при прогресуванні ускладнень ЦД кровоносні судини звужувались, їх внутрішній діаметр зменшувався внаслідок посиленого синтезу колагену, процесів склерозування та змін метаболізму в оболонках судин.

Таблиця 3.7 – Зміни судин ГМЦР поперечносмугастих м'язів залежно від ступеня ДМАП

Кровоносні судини Діаметр просвіту судин у контролі (мкм)		Діаметр просвіту судин м'язів хворих на ЦД з ДМАП (мкм)		
		1 ступінь	2 ступінь	3 ступінь
Артеріоли	28,17±0,67	23,17±0,86*	18,97±0,9*	12,68±0,67*
Венули	35,69±1,01	30,75±2,71*	23,06±2,1*	13,56±1,05*
Капіляри	7,85±0,09	7,47±0,33*	6,79±0,61*	5,07±0,58*
Щільність капілярів на мм ²	166,5±6,1	129,12±3,11*	62,58±4,16*	44,96±3,96*

Примітка. * – $p < 0,05$, вірогідність різниці показників порівняна з показниками осіб (контролю), що не мали системних захворювань.

У шкірі хворих на СДС відбувалась зміна експресії рецепторів VEGFR-1. При ЦД відзначається підвищення експресії VEGFR-1 у тканинах внаслідок порушень метаболічних процесів та гіпоксії, а активація рецепторів VEGFR-1 своєю чергою викликала підвищення судинної проникності. Усе це призводило до розвитку мікросудинних порушень, окрім того змінювались процеси ангіогенезу. Новоутворення кровоносних судин при ЦД мало компенсаторний характер, воно збільшувалось при підвищенні експресії рецепторів VEGFR-1 в шкірі хворих на діабетичну ангіопатію, корелюючи з вираженістю порушень у мікроциркуляторному руслі. Так, у шкірі пацієнтів без системних захворювань спостерігалась слабо виражена імунопозитивна реакція (рис. 3.13). Порівняно з цим, у шкірі хворих на СДС реакція кровоносних судин була яскраво виражена (рис. 3.14).

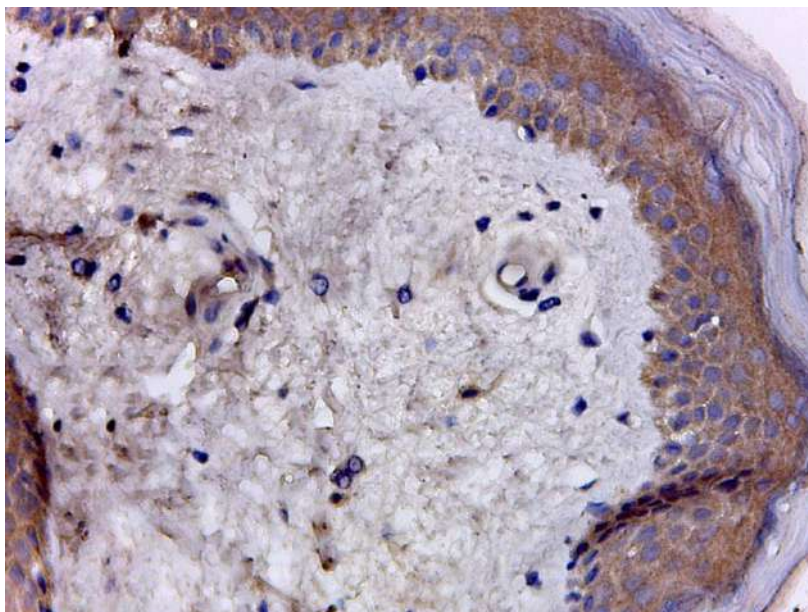


Рис. 3.13. Сосочковий шар шкіри пацієнта групи порівняння, слабо виражена імунопозитивна реакція. Імуногістохімічне забарвлення антитілами до VEGFR-1. $\times 400$

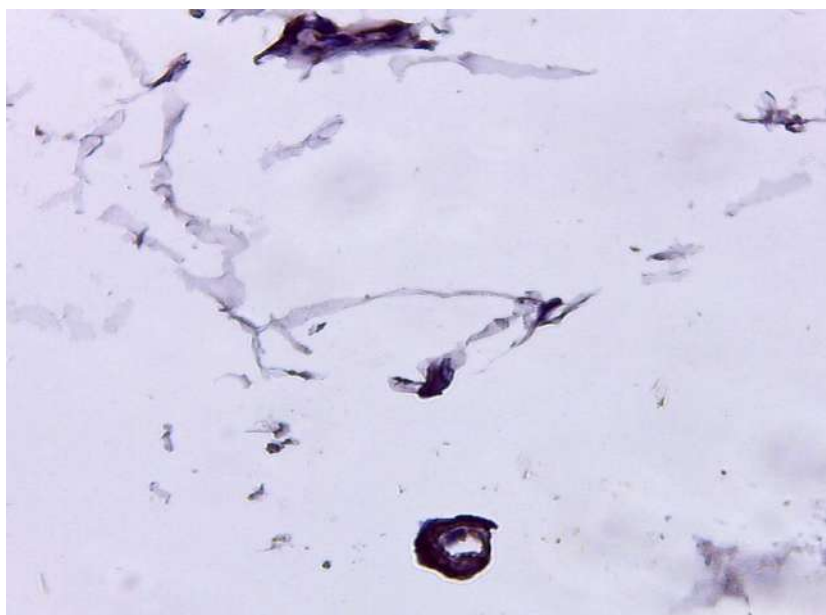


Рис. 3.14. Імунопозитивність артеріоли в гіподермі при 3-ому ступені тяжкості ДМАП. Імуногістохімічне забарвлення антитілами до VEGFR-1. $\times 400$.

Проведені якісні дослідження експресії VEGFR-1 засвідчили про посилення синтезу ендотеліального судинного фактору росту, що регулює неангіогенез.

Про посилений ангіогенез та перебудову стінок судин при важких стадіях ДМАП засвідчила підвищена експресія актину в судинах ГМЦР. Білок актин (SMA), який є маркером доброякісного судинного процесу, у деяких випадках виявлявся навіть у стінках деяких капілярів, як сосочкового шару дерми так і м'язів, тобто за допомогою імуногістохімічної реакції виявлялись клітини з частковим гладком'язовим диференціюванням, а наявність таких клітин в капілярах свідчила про значні зміни в процесах диференціювання (рис. 3.15).

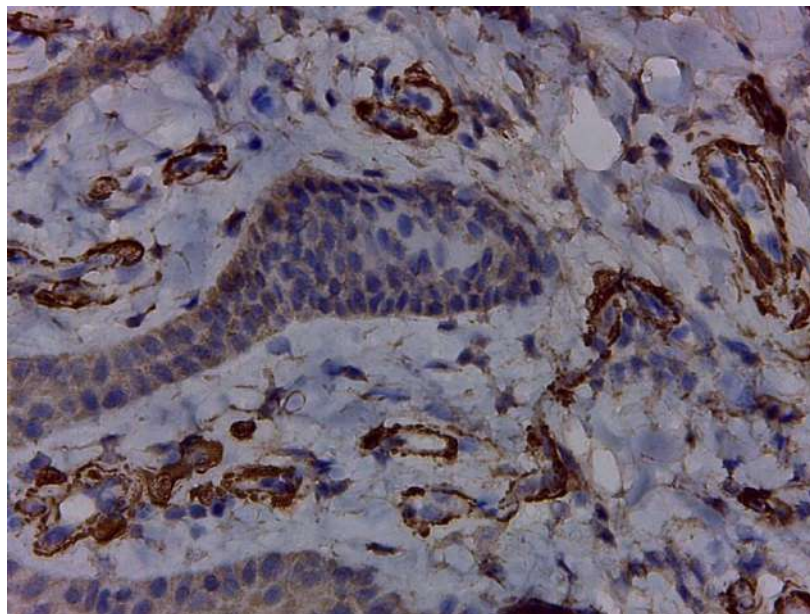


Рис. 3.15. Капіляри з імунопозитивними на актин клітинами в сосочковому шарі дерми хворого на ЦД при 3-ому ступені тяжкості ДМАП. Імуногістохімічне забарвлення антитілами до гладком'язового актину. $\times 400$.

У стінках артерій хворих з 2-м та 3-м ступенем тяжкості ДМАП спостерігалась гіперплазія гладком'язових клітин, у окремих міоцитах відзначались включення ліпідів, що вказувало на дистрофічні зміни в цих клітинах. Глибина і міра вираженості дистрофічних і деструктивних процесів

в клітинах кровоносних судин наростала зі збільшенням тяжкості стану хворих з ангіопатією.

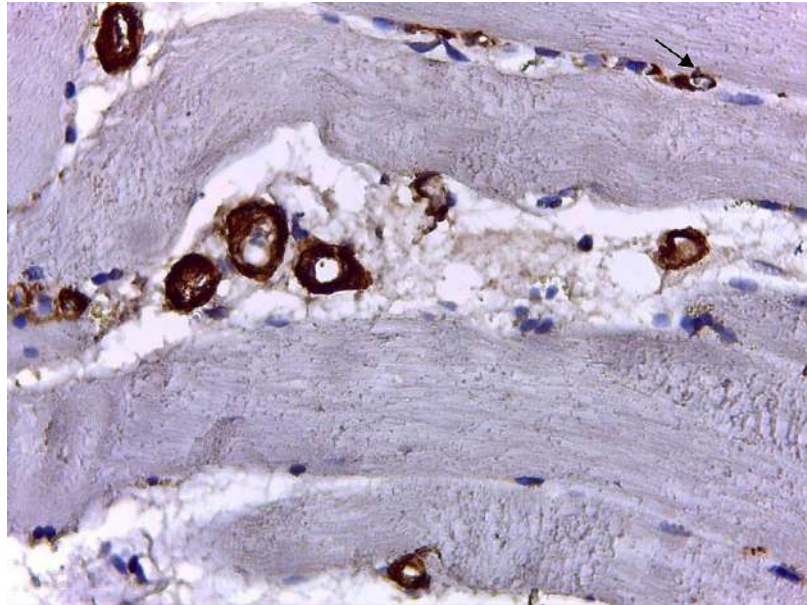


Рис. 3.16. Поява в капілярах ГМЦР м'язів імунопозитивних на актин клітин. М'яз хворого на ЦД, 3-й ступінь тяжкості ДМАП. Імуногістохімічне забарвлення антитілами до гладком'язового актину. $\times 400$.

Базуючись на отриманих та наведених результатах дослідження, розробили методику визначення показника ступеню діабетичної мікроангіопатії (ПСДМ). Приклад розрахунку ПСДМ наведений у табл. 3.8.

Приклад розрахунку ПСДМ: середній діаметр артеріоли 15,28 мкм – 2 бали, середній діаметр вени 27,32 мкм – 1 бал, середній діаметр капіляра 4,96 мкм – 3 бали, середня кількість капілярів на $1 \text{ мм}^2 = 162,45$ – 3 бали. Сума балів розраховується, як $1+2+3+3=9$. Відповідно, $\text{ПСДМ} = 9/4 = 2,25$.

Очевидно, що ПСДМ може коливатися в межах від "0" до "3". Відповідно, за 1-й ступінь тяжкості ДМАП вважали стан ГМЦР, якому відповідав показник ПСДМ у межах 0-1, за 2-й ступінь тяжкості ДМАП вважали стан ГМЦР, якому відповідав показник ПСДМ у межах 1-2, за 3-й ступінь тяжкості ДМАП вважали стан ГМЦР, якому відповідав показник ПСДМ у межах 2-3.

Таблиця 3.8 – Приклад розрахунку показника ступеню діабетичної мікроангіопатії

Кровоносні судини	Нарахування балів залежно від діаметру просвіту (мкм) та кількості капілярів шкіри на 1 мм ² у хворих на СДС з ДМАП			
	0 балів	1бал	2 бали	3 бали
Артеріоли	≥26	25-18	17-12	≤11
Венули	≥39	38-25	24-14	≤14
Капіляри	≥8,2	8,2-6,5	6,4-5,5	≤5,4
Кількість капілярів на мм ²	≤98	99-128	129-157	≥157

Серед 49 хворих, препарати шкіри та м'язів яких були досліджені на даному етапі роботи, у 7 (14,3%) хворих – ПСДМ коливався у межах 0-1, що свідчило про легкий ступінь ДМАП, у 11 (22,5%) хворих – ПСДМ коливався у межах 1-2, що свідчило про середній ступінь важкості ДМАП, у 31(63,2%) – ПСДМ коливався у межах 2-3, що свідчило про важкий ступінь ДМАП.

Усі хворі після проведеної артеріальної реконструкції протягом періоду спостереження отримували антитромбоцитарну терапію Клопідогрелем (75 мг per os 1 раз на добу). З 7 хворих з 1-м ступенем ДМАП упродовж періоду спостереження тромбозів зони артеріальної реконструкції не було. З 11 хворих з 2-м ступенем важкості ДМАП упродовж спостереження тромбоз зони артеріальної реконструкції зафіксовано у 1 (9,1%) пацієнта. З 31 хворого з 3-м ступенем ДМАП протягом періоду спостереження тромбоз зони артеріальної реконструкції зафіксовано у 5 (16,1%). Це може свідчити про важливу роль ДМАП у створенні периферичного судинного опору та необхідність враховувати ступінь важкості ДМАП для визначення алгоритму обстеження з можливим виконанням попереджуючих операцій до виникнення тромбозу

ЗАР, характеру та інтенсивності консервативного лікування після артеріальних реконструкцій у хворих на ЦД з ХКІНК.

Застосування морфологічних та імуногістохімічних методів дозволило виявити морфофункціональні зміни клітин шкіри та м'язів в умовах діабетичної ангіопатії. У шкірі хворих на ЦД з ХКІНК при виявленні експресії Кі67 відзначалось зменшення проліферативної активності клітин епідермісу в залежності від ступеню тяжкості ДМАП. Кількість імунопозитивних кератиноцитів в епідермісі шкіри хворих на ЦД знижувалась, індекс проліферації становив при 1-му ступені тяжкості ДМАП – 68,2%; при 2-му ступені – 58,4%; при 3-му ступені – 25,8% (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Клініко-морфологічні ознаки ступенів тяжкості ДМАП

Ознаки	Ступінь тяжкості ДМАП		
	1-й (n=7)	2-й (n=11)	3-й (n=31)
Атрофія епідермісу	-	-	+
Лімфоцитарна інфільтрація дерми	-	+	+
Дістрофія м'язових волокон	+/-	+	+
Індекс проліферації Кі-67 (%)	68,2±3,1	58,4±1,9	25,8±1,8
Товщина БМ епідермісу (мкм)	1,87±0,14	2,15±0,09	2,81±0,13
Товщина БМ капілярів (мкм)	2,01±0,3	2,67±0,05	3,89±0,11
Щільність капілярів дерми на мм ²	112,1±5,6	133,3±4,1	156,9±8,1
Щільність капілярів м'язів на мм ²	129,12±3,14	62,58±4,16	44,96±9,96
Експресія рецепторів VEGFR-1 в шкірі	-	+	+

При виявленні колагену IV типу та ШИК-позитивних речовин в зразках тканин хворих при 2-му та 3-му ступені тяжкості ДМАП виявлялось дифузне потовщення базальних мембран епідермісу шкіри й кровоносних судин дерми та м'язів зі зменшенням їх просвіту. Окрім того, в судинах мікроциркуляторного русла відзначалось розпушення потовщених базальних мембран, що впливало на проникність патологічно змінених судин та метаболічні процеси в оточуючих тканинах.

Збільшення експресії маркера колагену IV типу супроводжувалось потовщенням базальних мембран епідермісу в середньому в 2,7 разу та кровоносних судин в 3,1 разу. Накопичення колагену IV типу призводило не тільки до зменшення просвіту всіх судин, а й в деяких випадках викликало повну їх облітерацію.

За умов діабетичної ангіопатії в шкірі та м'язах через трофічні порушення регенераційної здатності спостерігалось зниження швидкості проліферації клітин ендотелію, порушення внутрішньоклітинної регенерації м'язових волокон та сполучнотканинних структур м'язів. Цей процес був безпосередньо пов'язаний із зменшенням просвіту судин в шкірі та м'язах.

Внутрішній діаметр судин ГМЦР в шкірі у хворих з 3 ступенем ДМАП в середньому зменшувався: артеріол в 2,6 разу; венул в 3,1 разу, капілярів на 43%. Зменшувався і діаметр капілярів м'язів в середньому на 51%; окрім того, в ГМЦР м'язів спостерігалось зменшення кількості артеріол, також зменшувався їх діаметр в 2,2 разу, діаметр венул у 2,6 разу.

При вивченні експресії CD31 кровоносних судинах хворих на ІФ СДС було виявлено збільшення судинної щільності в дермі, особливо капілярів. У м'язах щільність капілярів зменшувалась. Наростали патологічні зміни ендотеліальних клітин, вони були помітні при 2-му ступені тяжкості ДМАП, та більш значні при 3-му ступені.

ДМАП характеризувалась не тільки прогресуванням дистрофічних та деструктивних процесів в ендотеліальних клітинах, а й гіпертрофією міоцитів

медіальної оболонки судин та появою клітин з гладком'язовим диференціюванням в стінках капілярів, про це свідчило підвищення рівня експресії актину.

У шкірі та м'язах нижньої кінцівки хворих на ЦД з ХКІНК при виявленні рецепторів до ендотеліального судинного фактору росту VEGFR-1 спостерігалась яскраво виражена експресія особливо в дермі та гіподермі, яка була слаба або відсутня в зразках пацієнтів без системних захворювань. У скелетних м'язах відбувалось більш виражене зменшення як щільності кровоносних капілярів, так і просвіту судин гемомікроциркуляторного русла, ніж в шкірі, що супроводжувалось більш значними патологічними проявами.

У динаміці ранового процесу, на тлі некротичних змін виявлялися елементи грануляційної тканини у вигляді коротких тонких тяжів проліферуючих фібробластів веретеноподібної форми, що супроводжувалися капілярами; в той же час у 61 хворого такі явища були відсутні. На відстані 0,1-0,3 мм від країв рани спостерігали явища регенерації епідермісу у вигляді невеликих тонких пластів новоутворених кератиноцитів. На 3 добу набряк навколишніх тканин зникав, зменшувалась ексудація, рана очищувалась від фіброзно-гнійного ексудату. Починала розвиватись грануляційна тканина, що мала типову будову. Щільність мікроциркуляторного русла була незначною, наростала з 3 по 9 добу та починала різко зменшуватися на 15 добу. На 6 добу після початку лікування в грануляційній тканині з'являлися великі фібробласти з базофільною цитоплазмою та гіпертрофованими ядрами, виявляється новоутворення капілярів. Кількість таких клітин різко зростала на 9 добу, одночасно в регенераті почала збільшуватись кількість колагенових волокон. На 9 добу в частині (12,5 %) досліджених біоптатів були виявлені перші ознаки епітелізації, що проявлялось потовщенням епітелію по краю рани, за рахунок збільшення об'єму клітин та розширення міжклітинних просторів. Формувався тонкий клин, який був направлений у бік

грануляційної тканини рани. Епідермальний клин містив велику кількість нейтрофільних лейкоцитів.

На 15 добу в усіх досліджених біоптатах були наявні ознаки реепітелізації. В окремих біоптатах з'являлися кератиноцити, що мітотично ділились. Після появи ознак епітелізації ранової поверхні проведення морфологічних досліджень припиняли. При дослідженні біоптатів крайової зони рани у 11 (9,16 %) хворих на 3, 6, 9 та 15 добу формування грануляційної тканини не спостерігали. Динаміка гістометричної характеристики м'яких тканин крайової зони рани шкіри наведена у табл. 3.10.

Таблиця 3.10 – Гістометрична характеристика м'яких тканин крайової зони рани шкіри ($M \pm m$) в динаміці

Параметр	Об'ємна щільність набрякової рідини, %	Об'ємна щільність лейкоцитарної інфільтрації, %	Об'ємна щільність судинно-капілярного русла, %
1 доба	11,2±2,3	12,1±1,3	12,8±2,1
3 доба	11,0±0,1	10,6±2,1	14,4±2,3
6 доба	7,43±1,1	9,02±0,8	16,6±1,5
9 доба	7,01±0,7	5,3±1,1 2	11,1±,2
15 доба	2,05±1,2*	3,7±0,3*	5,6±4,1

Примітка. Достовірно при * – $p < 0,01$ в порівнянні з показниками на 1 добу.

Тобто, динаміка ранового процесу ВНУ при СДС, гістологічно характеризується зменшенням набряку, клітинної інфільтрації, мікроциркуляторних розладів в крайовій зоні рани в динаміці лікування. Характерною особливістю було виявлення в грануляційній тканині і в дермі прилеглої інтактної шкіри великої кількості опасистих клітин.

Мікроциркуляторні розлади виражені у формі венулярного повнокрів'я, явищ стазу в капілярах, гемолізу еритроцитів і крайового стояння формених елементів у венулах і капілярах. Судинна мережа займала 11,7±1,0 %, проте

судинні петлі нерівномірно розташовувалися і помітно відрізнялися за розмірами. Характерним для ВНУ при СДС є поява вогнищ деструкції та лізису новоутвореного епітелію, що не спостерігається при звичайному рановому процесі. Утворення грануляційної тканини йде повільно, переважно у вигляді формування неоформленої сполучної тканини без формуванням класичних грануляцій.

3.4. Результати дослідження ультраструктурних особливостей морфо-функціональних змін клітин при СДС

Вивчення ультраструктурних особливостей морфо-функціональних змін макрофагів проведено нами з метою з'ясування динаміки та спрямованості дизметаболических процесів у цих клітинах при виникненні ішемічно-гангренозної форми СДС.

Макрофаги є важливими клітинами, що відіграють безліч функцій, необхідних як для здійснення запальної відповіді, так і формування неспецифічної резистентності організму. У середині макрофагів з вогнищ ВНУ виявлялися маси хаотично розташованих фібрилярних структур, що зрідка мали підвищену електронну щільність. У мікрофібрилярних внутрішньоклітинних масах спостерігалися жмутки більш-менш розкиданих фібрил з нечіткими контурами. Розволокнені фібрилярні структури або їхні фрагменти частково розчинялися в масі цитозолу, особливо поблизу ядра (рис. 3.17).

У цитоплазмі макрофагів виявлялися піноцитозні облямівчасті пухирці, гомогенні електроннощільні гранули невеликого розміру. Цитоплазматичний матрикс помірної електронної щільності. Із зовнішньої сторони клітини спостерігалися незначної величини пальцеподібні відростки – псевдоподії. У деяких везикулах розташовувався різної електронної щільності дрібнозернистий матеріал. Більші вакуолі містили мембранні фрагменти та мієлінові фігури. До складу позаклітинного матеріалу входили збережені і

розщеплені колагенові фібрили, зерниста речовина, електроннощільні гомогенні утворення (рис. 3.18).



Рис. 3.17. Ділянка макрофага з наявністю незначних інвагінаційних утворень ядерної мембрани та навколядерного розташування волокнистих структур.

Електроннограма, $\times 30000$.

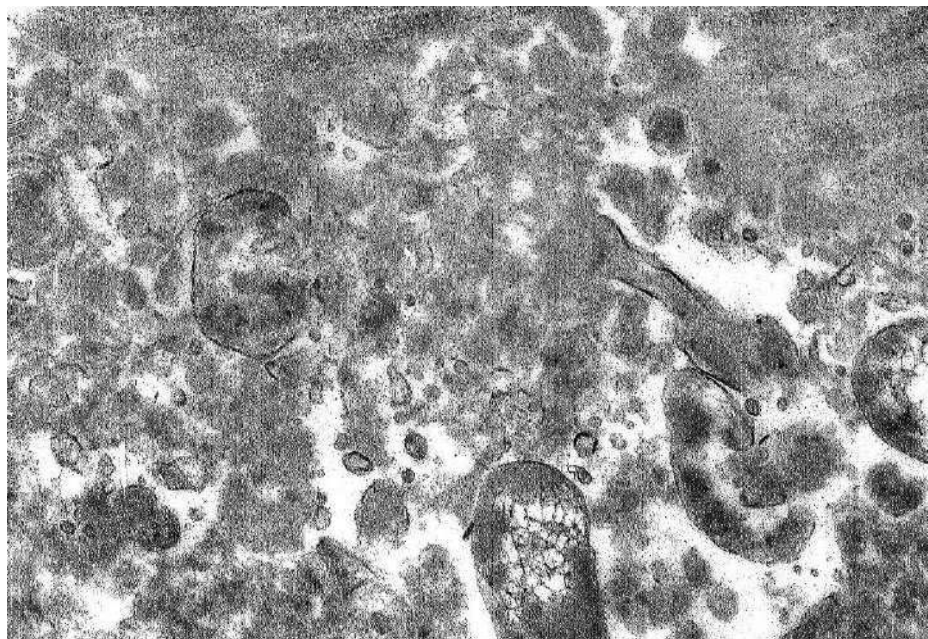


Рис. 3.18. Позаклітинний лізис тканинних структур. Електроннограма, $\times 40000$.

Мітохондрії, як правило, були збільшені в розмірах, набрякли, зі світлим матриксом і містили зменшену кількість крист (рис. 3.19). Кристи були деформовані, вкорочені, багато мітохондрій просвітлювалися, відбувалось набрякання їх матриксу, що призводило до утворення на їхньому місці вакуолей, які містили дрібнозернистий вміст.

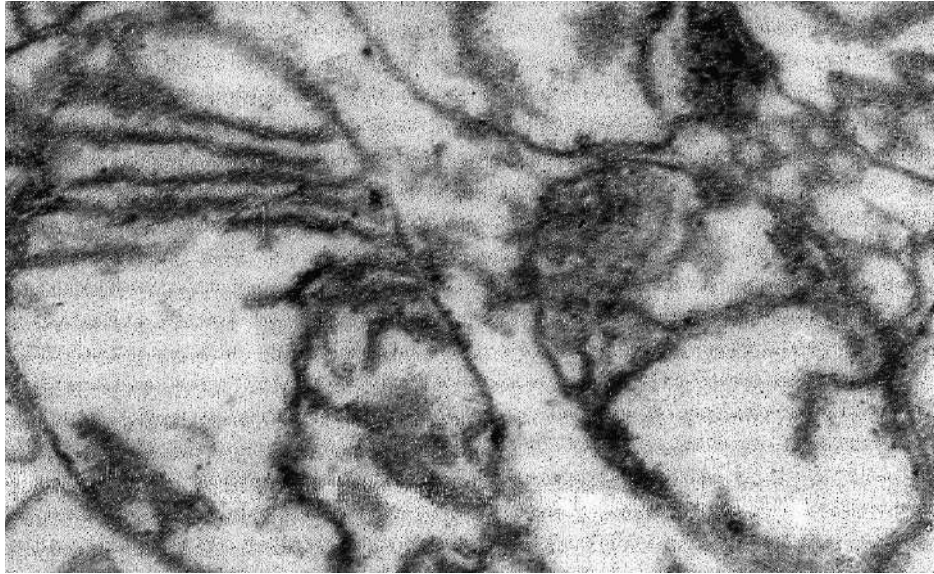


Рис. 3.19. Просвітлені мітохондрії макрофага, частково позбавлені крист. Електронограма, $\times 45000$.

Пластинчастий комплекс, зазвичай, був представлений пласкими цистернами та дрібними пухирцями. Пластинчастий комплекс, мікротільця, нечисленні первинні та вторинні лізосоми різноманітної величини та форми, як правило, розсіювалися по всій цитоплазмі. У макрофагах часто виявлялися фагоцитовані інтактні мікроорганізми (рис. 3.20).

Часто реєструвалася нерівномірна гіпертрофія клітини, при цьому ядро, як правило, набувало вигадливої форми, часто можна було бачити скупчення хроматину по периферії ядер. Крім описаних змін постійною ознакою була поява великих вакуолей, різноманітних за своєю структурою. Вакуолі могли містити інші, часто підвищеної щільності структури. Часто вакуолі перебували поблизу ядра, були заповнені крихтоподібним або світлим гомогенним вмістом (рис. 3.21).

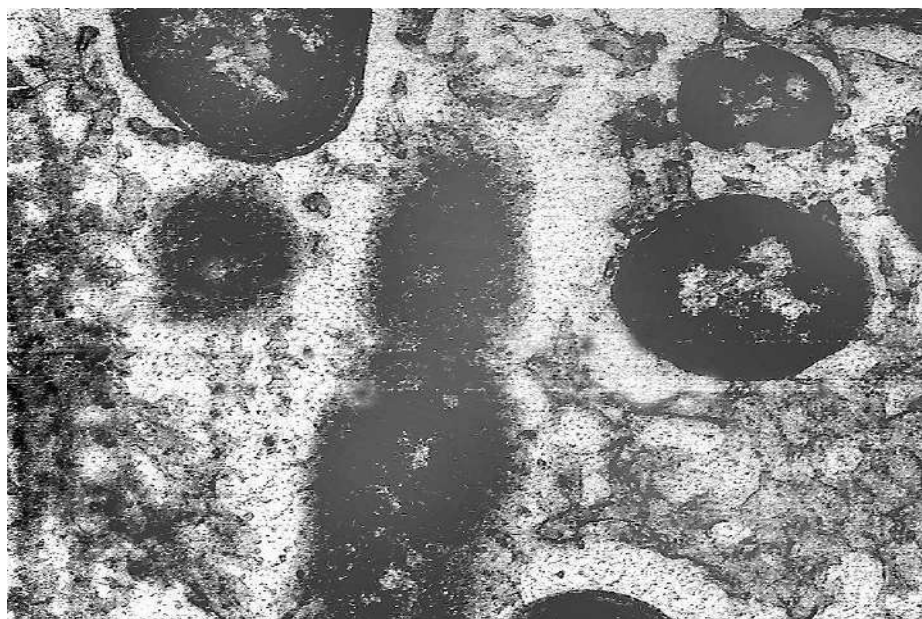


Рис. 3.20. Незавершений фагоцитоз. Окремі мікроорганізми, які знаходяться у стані поділу. Електронограма, $\times 45000$.

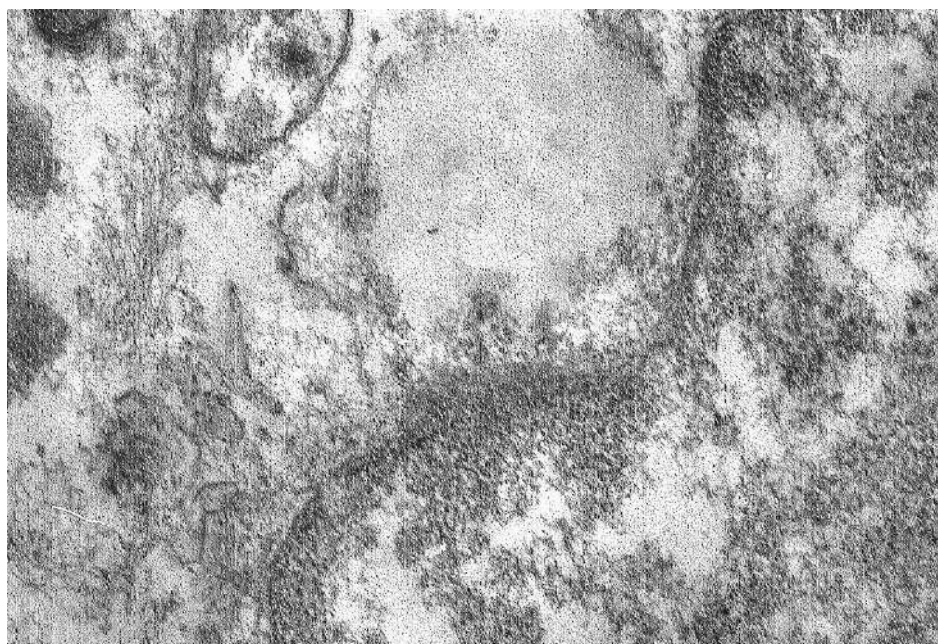


Рис. 3.21. Утворення крупної електроннопросвітленої вакуолі поблизу ядра. Електронограма, $\times 35000$.

Мітохондрії макрофагів мали частіше округлу або рідше подовжену форму, містили різної щільності матрикс. Між кристами зрідка виявлялися

округлі високої електронної щільності гранули. Спостерігалися мітохондрії, що мали підвищеної щільності матрикс і щільно упаковані кристи (рис. 3.22). Частина цих органел мала незначні ознаки набряку та помірно прояснений гомогенізований матрикс. Набрякання мітохондрій рідко супроводжувалося фрагментацією та дезорганізацією крист. Тільки у поодиноких клітинах спостерігалися вакуолізовані мітохондрії з проясненим матриксом, які були частково позбавлені крист. У деяких клітинах ці органели мали різну електронну щільність, зменшені в розмірах, щільно стиснуті прилеглими структурами. Уздовж внутрішньої поверхні клітинної мембрани розташовувалися множинні вакуолі, утворені дрібними інвагінаціями зовнішньої мембрани. Пухирці, що містили щільний матеріал, були пов'язані з цистернами ендоплазматичної сітки.

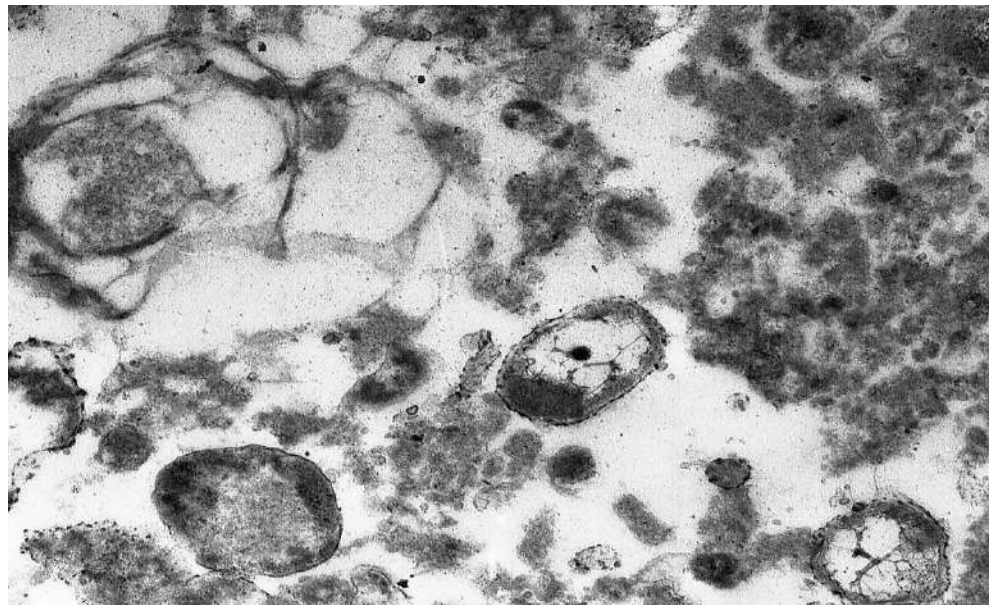


Рис. 3.22. Ущільнений матрикс мітохондрій зі збереженими та щільно упакованими кристами. Електронограма, $\times 55000$.

Дослідження ультраструктурних змін макрофагів з ВНУ м'яких тканих на фоні цукрового діабету показало, що деякі макрофаги характеризувалися дегенеративними змінами. У макрофагах часто відзначалися істотні зміни з

боку багатьох органел, першою чергою мітохондрій. Значна частина мітохондрій мала виражені ознаки деструкції, відзначалася дезорганізація та фрагментація крист, які мали вигляд коротких трубочок. Розширені цистерни пластинчастого комплексу або його редукція зустрічалися досить часто. У деяких макрофагах мікротрубочки та цитоплазматичні волоконця часто руйнувалися. Окремі клітини піддавалися некротичним змінам та дезінтеграції. Спостерігався локальний лізис цитоплазматичних мембран.

У процесі диференціації макрофагальних клітин з моноцитів, що мігрували до зони ранової поверхні, ядерна мембрана могла частково втратити свій колишній вигляд. У моноцитах хроматин, як правило, розподілявся рівномірно по всьому ядру, а при диференціації проявлялася тенденція до його маргінації. Багато макрофагів мали ознаки набряку, в них розташовувалися деструктивно змінені мітохондрії, вакуолі, мікротрубочки та мікрофіламенти. Поряд з низькою функціональною активністю, виявлялися визначені внутрішньоклітинні некротичні зміни. Спостерігали нерівномірну гіпертрофію клітини, утворення ядер вигадливої форми, скупчення хроматину по периферії ядер, характерні для початкової фази апоптотичної дегенерації.

Як показують результати морфологічного дослідження, структура шкіри хворих на ЦД з ХКІНК відображає зміни в інших тканинах. У м'язах структурні зміни мають свою особливість, що не завжди корелює зі змінами в тканинах шкіри. Зважаючи на відносну простоту біопсії шкіри, виявляється перспективним її використання для діагностики характерних ускладнень ЦД, що загрожують внутрішнім органам. Отримані нами дані, підтверджують наявність морфологічних і імуногістохімічних змін гемомікроциркуляторного русла шкіри та м'язів при ЦД, а морфометричні показники у поєднанні з визначенням "малих" ознак SIRS можуть використані як маркерні при розробці кількісних критеріїв діабетичної мікроагіопатії, а також для обрання об'єму консервативної терапії на етапах лікування.

Таким чином, провідними збудниками гнійно-некротичних процесів при СДС є грампозитивні факультативно анаеробні та аеробні коки (73,33%), серед яких ключове місце посідає коагулазопозитивний *Staphylococcus aureus*, який формує гнійно-некротичний процес у 31,78% хворих у монокультурі та у 8,41% пацієнтів в асоціації із *S. saprophyticus*, *P. vulgaris* і *P. magnus*. За патогенетичною значимістю у формуванні патологічного процесу при СДС, виявлені умовно патогенні бактерії можливо розташувати у такий знижувальний ряд: *S. aureus*→*S. epidermidis*→*S. intermedius*→*S. pyogenes*→*S. haemolyticus*→*P. vulgaris*→*P. aeruginosa*→*E. coli*→*B. fragilis*.

Понад половина виділених та ідентифікованих штамів *S. aureus* є резистентними стосовно ампіциліну, ванкоміцину, кліндаміцину, тетрацикліну, сульбактаму, стрептоміцину, метициліну, неоміцину. Більшість (>50,0%) клінічних штамів *S. aureus* зберігають чутливість стосовно гентаміцину, еритроміцину, ципрофлоксацину, гатифлоксацину, левофлоксацину, оксациліну, лінкоміцину і хлорамфеніколу. Умовно патогенні бактерії – збудники гнійно-некротичних процесів при СДС проявляють супресивну дію на систему фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів, знижуючи фагоцитарну активність, фагоцитарне число і фагоцитарну ємність периферійної крові хворих.

Застосування морфологічних та імуногістохімічних методів дозволило виявити морфофункціональні зміни клітин шкіри та м'язів в умовах діабетичної ангіопатії. Характерною ознакою при ЦД є атрофічні зміни епідермісу. У шкірі нижньої кінцівки хворих на ЦД при виявленні експресії Кі-67 відзначалось зниження індексу проліферації (або проліферативної активності) клітин епідермісу зі збільшенням ступеня тяжкості ДМАП.

При виявленні колагену IV типу, в шкірі хворих починаючи з 1 ступеня тяжкості, спостерігалось дифузне потовщення базальних мембран епідермісу та судин шкіри, що супроводжувалось зменшенням діаметру судин зі збільшенням ступеня тяжкості ДМАП. При визначенні експресії CD31 в

сосочковому шарі дерми хворих на ЦД відзначалось збільшення судинної щільності, особливо капілярів, пошкодження або десквамація ендотелію судин, ці зміни вірогідно корелювали зі ступенем тяжкості ДМАП. При виявленні рецепторів до ендотеліального судинного фактору росту VEGFR-1 відзначалась виражена експресія VEGFR-1 при 2-му ступені тяжкості ДМАП, та більш значна при 3-му ступені. При визначенні рівня експресії гладком'язового актину відзначалось його підвищення, особливо в стінках судин гемомікроциркуляторного русла.

Динаміка ранового процесу ВНУ при СДС, гістологічно характеризується зменшенням набряку, клітинної інфільтрації, мікроциркуляторних розладів в крайовій зоні рани в динаміці лікування.

Публікації, в яких викладені матеріали даного розділу:

1. Польовий ВП, Кхоршані Білел, Сидорчук РІ, Паляниця АС. Динаміка змін провідних збудників та асоціантів біоплівки гнійно-некротичних ускладнень цукрового діабету. Актуальні питання медичної теорії та практики: Зб. матер. міжнародної науково-практичної конференції (м. Дніпро, 7-8 грудня 2018 р.). Дніпро: організація наукових медичних досліджень "Salutem", 2018. 70-72.
2. Польовий ВП, Кхоршані Білел, Паляниця АС. Результати дослідження динаміки маркерів інтоксикації в перебігу гнійно-некротичних ускладнень діабетичної стопи. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини: Матер. міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса, 14-15 грудня 2018 р.). Одеса: ГО "Південна фундація медицини", 2018. 26-28.
3. Польовий ВП, Кхоршані Білел, Сидорчук ІЙ, Кнут РП, Плегуча ІМ, Сидорчук РІ, Рак Г. Патогенетичне значення окремих збудників та їх асоціацій у гнійно-некротичних процесах при синдромі стопи діабетика. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 1(148): 153-156.
4. Sydorчук RI, Sydorчук LP, Khorshani Bilel, Hrushko OI, Plehutsa OM, Sydorчук I, Plehutsa IM, Vakarchuk AV, Sydorчук AR, Plaschuk II, Plehutsa N. Microbiota alleviates host resistance and causes septic complications in diabetic foot syndrome. *Infection*. 2019; 47(Suppl. 1): S57-S58.
5. Польовий ВП, Кхоршані Б, Петринич ВВ, Кифяк ПВ, Ткачук ОВ, Сидорчук РІ. Особливості ранового процесу при синдромі діабетичної стопи. Харківська хірургічна школа. 2020; 2 (101): 21-25.
6. Polyovyy V., Khorshani Bilel, Sydorчук R., Kyfiak P., Khomko O., Plehutsa I. The clinically relevant diabetic foot syndrome morphology. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(05): 262-274. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.05.027>.

7. Прогнозування перебігу та хірургічна корекція критичної ішемії нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет /монографія/. Польовий ВП, Сидорчук РІ, Гощинський ВБ. та ін.). Чернівці: Медуніверситет, 2021. 348. ISBN 978-966-697-924-0.

РОЗДІЛ 4

ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

У попередніх розділах роботи розглянуто питання етіології, патогенезу та морфології змін при синдромі стопи діабетика. Отримані дані створюють теоретичне підґрунтя для клінічного менеджменту таких хворих – розробки нових та удосконалення існуючих методів діагностики, прогнозування та лікування хворих на СДС. Водночас, окремі клінічні аспекти вимагають уточнення.

У зв'язку з вищевикладеним, першим етапом даного розділу дослідження стало вивчення системних змін у хворих на синдром стопи діабетика.

4.1. Результати дослідження синдрому системної запальної реакції у хворих на СДС

Методом рандомної вибірки використанням генератора випадкових чисел на базі програмного пакету Microsoft Office 365 була визначена група з 85 пацієнтів, у яких були вивчені ознаки (критерії) системної запальної реакції (SIRS/ССЗР). Класичні ознаки SIRS [182, 191, 193, 200] були виявлені в наступних співвідношеннях (табл. 4.1).

Кількість ознак SIRS, які зустрічались у одного хворого, відображена в табл. 4.2.

Ознаки ССЗР мали місце у 67 (78,8%) хворих. SIRS (2 та більше ознак) були визначені у 28 пацієнтів (32,9%). Поряд з класичними критеріями, добре відомі також інші клінічні прояви системного і локального запалення. Незважаючи на те, що вони не визначені як стандартні критерії SIRS, слід зазначити, що їх наявність свідчить про активність запального процесу. Таким

чином, найчастіше наявність синдрому системної запальної реакції не може бути діагностована виключно на основі критеріїв ССЗР. Цей феномен спонукав нас до вивчення інших проявів системного запалення у хворих на ІФ СДС, які визначили як "малі" ознаки SIRS. Ці ознаки можуть визначатись як клінічно, так і шляхом лабораторного дослідження.

Таблиця 4.1 – Основні ознаки (критерії) SIRS у хворих з ІФ СДС

Ознаки	Кількість хворих (абс.)	(%)
Температурний критерій	11	12,9
Кардіальний критерій	29	34,1
Респіраторний критерій	21	24,7
Лейкоцитарний критерій	24	28,3

Практично у половині випадків, у хворих на ІФ СДС діагностовані тахікардія і тахіпное.

Таблиця 4.2 – Поширеність ознак SIRS у пацієнтів з ІФ СДС

Кількість ознак SIRS	Кількість хворих	%
1	39	45,9
2	21	24,7
3	5	5,9
4	2	2,4

Серед клінічних критеріїв нами було відібрані наступні ознаки: болі в нижній кінцівці у спокої, наявність гіперемії шкіри гомілки и стопи, набряк гомілки і стопи, наявність трофічних змін стопи (виразки, некрози, рани), субфебрильна (не вище 38°C) температура тіла. Аналіз ймовірності наявності цих ознак у хворих, що досліджувались, показав, що розповсюдженість їх в усіх випадках перевищувала 50% и була статистично значущою ($p < 0,05$) пов'язана із наявністю системного запального процесу (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – "Малі" ознаки SIRS у пацієнтів з ІФ СДС

Ознака	Кількість хворих (n=85)
Болі у спокої	85 (100%)
Гіперемія шкіри гомілки і стопи	77 (90,5%)
Набряк шкіри гомілки і стопи	71 (83,5%)
Трофічні зміни на гомілці і стопі	85 (100%)
Температура тіла (37-38° С)	43 (50,6%)

Кількість наведених ознак запалення у хворих, що досліджувались, була набагато більше, ніж кількість класичних критеріїв системної запальної реакції. При вивченні даних лабораторних досліджень до показників системного запалення ми відносили помірний лейкоцитоз ($9-12 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитарний зсув до нейтрофільних форм (кількість молодих та юних форм більше 6%), гіперлактатемію (більше 1,75 ммоль/л), підвищення рівня фібриногену сироватки крові (більше 4,0 г/л), зростання в сироватці крові специфічного запального фактора – С-реактивного білка (табл. 4.4, 4.5). Обрання цих лабораторних критеріїв базувалося на існуванні кореляційної залежності між їх наявністю і клінічно доведеною системною запальною реакцією.

Таблиця 4.4 – Лабораторні "малі" ознаки SIRS

Показник	Од. виміру	Значення (M±m)
Фібриноген	г/л	4,91± 0,307 (n=75)
Лактат	ммоль/л	3,23±0,681 (n=83)
С-реактивний білок	мг/л	2,6± 0,74 (n=79)

Таблиця 4.5 – Частота "малих" лабораторних ознак SIRS

Ознака	Кількість хворих (n=85)
Фібриноген (>4г/л)	51 (60,1%)
Гіперлактатемія	66 (77,6%)
СРБ	67 (78,8%)
Лейкоцитоз (9-12×10 ⁹ /л)	29 (34,1%)
Лейкоцитарний зсув ліворуч >6%	42 (49,4%)

Лабораторні маркери системної запальної реакції були виявлені у 79 хворих з 85 досліджених (92,9%). Наведені результати дозволили нам сформулювати алгоритм діагностики ССЗР у пацієнтів з ІФ СДС на основі узагальненого вивчення як "великих", тобто класичних ознак, так і критеріїв запалення, які визначили як "малі" ознаки SIRS. У першу чергу, актуальним є питання про значущість кожної з ознак і ступень її внеску в формування висновку про наявність SIRS. Для стандартизації діагностики цього синдрому застосували систему балів для оцінки критеріїв, що дозволяла визначати ту чи іншу ознаку у числовому вигляді. Для кожної "великої" ознаки присвоювали значення, рівне 1. Таким чином, діагноз SIRS може бути встановлений у пацієнта, сума балів у якого дорівнює 2 та більше, що дозволяє трактувати стан хворого як синдром системної запальної реакції.

З метою оцінки внеску ознак ХКІНК у формування ССЗР нами було статистично проаналізовано їх сукупність (табл. 4.6).

Хворих, які мали ознаки SIRS – 67 (78,8%), було об'єднано в групу з груповою ознакою – 1.

При проведенні сумарного аналізу дискримінантної функції клінічні симптоми були розподілені за рівнем значимості для діагностики SIRS. Найбільш значимим ознакам було присвоєні умовні оціночні бали: 1 бал більш значим, 0,5 балу менш значим; 0,2 балу найменш значим (із рівнями значності $p < 0,001$).

Таблиця 4.6 – Ознаки ХКІНК, ступінь їх вираженості

Симптом	Назва симптому	Ступінь виразності симптомів та їх коди	Кількість хворих (% до усієї групи).
X1	Наявність чи відсутність лихоманки	0 – нормальна температура 1 – температура від 37 до 38 ⁰ С 2 – температура >38 або <36 ⁰ С	23,91% 53,26% 22,83%
X2	Наявність лейкоцитозу	0 – Норма 1 – лейкоцитоз 9-12×10 ⁹ /л 2 – лейкоцитоз >12 та <4×10 ⁹ /л	38,04% 41,3% 20,65%
X3	Лейкоцит. зсув	0 – відсутній 1 – присутній	56,52% 43,48%
X4	Підвищення рівня СРБ	0 – норма 1 – підвищення	57,61% 43,29%
X5	Підвищення рівня фібріногену	0 – норма 1 – підвищення	53,26% 46,74%
X6	Наявність трофічних змін	0 – відсутні 1 – наявні	52,17% 47,83%
X7	Болі у спокої	0 – відсутні 1 – наявні	43,48% 56,52%
X8	Набряк гомілки і стопи	0 – відсутні 1 – наявні	64,13% 35,85%
X9	Гіперемія шкіри гомілки і стопи	0 – відсутні 1 – наявні	52,17% 47,83%
X10	Гіперлактатемія	0 – відсутні 1 – наявні присутня	66,3% 33,7%
X11	Тахіпное	0 – відсутні 1 – наявні	92,39% 7,61%
X12	Тахікардія	0 – до 90 1 – >90	69,57% 30,43%

Виконано аналіз дискримінантної функції найбільш інформативних симптомів (табл. 4.7, 4.8).

Таблиця 4.7 – Статистична значимість клінічних симптоми SIRS

Ознака	Кількість хворих (n=85)
Болі у спокої	85 (100%)
Гіперемія шкіри	77 (90,6%)
Набряк гомілки і стопи	71 (83,5%)
Трофічні зміни стоїї гомілки	85 (100%)
Субфебрилітет (37-38 °С)	43 (50,6%)

Таблиця 4.8 – Статистична значимість лабораторних ознак SIRS

Ознака	Кількість хворих (n=85)
Підвищення рівня фібріногену	51 (60,1%)
Гіперлактатемія	66 (77,6%)
СРБ	67 (78,8%)
Лейкоцитоз (до 12-10%)	29 (34,1%)
Нейтрофільний зсув >6%	42 (49,4%)

* – Wilks Lambda = 0,244

Точність діагностики за вирішальними правилами в середньому характеризувалася вірогідністю 93,5%. Для першої групи діагностична точність становила 89,1%, для другої – 97,8 % (табл. 4.9).

На основі проведеного дискримінантного аналізу "малих" ознак нами було встановлено, що значущість їх різна. Ряд критеріїв володіли значимістю, внесок яких може бути оцінена в 0,5 балів, внесок іншої групи менш значний і становив біля 0,2 балів.

Таким чином, була розроблена та сформульована уніфікована діагностично-прогностична таблиця, за допомогою якої проводили оцінку критеріїв (табл. 4.10). Остаточне значення, яке дорівнювало або перевищувало два бали, дозволяло трактувати стан пацієнта як синдром системної запальної реакції при СДС, та відповідно характеризувало ризик системних ускладнень інфекційно-запального характеру.

Таблиця 4.9 – Тест рівності групових середніх значень

Ознака	Wilks' Lambda	I		II	
		F	df1	df2	Sig.
Наявність чи відсутність лихоманки	0,654	47,645	95	90	0,000001
Наявність чи відсутність лейкоцитозу	0,755	29,258	95	90	0,000001
Наявність нейтрофільного	0,765	7,457	95	90	0,0001
Наявність СРБ	0,941	5,596	95	90	0,0020
Наявність фібрिनогену	0,829	18,608	95	90	0,0009
Наявність трофічних змін	0,727	33,75	95	90	0,00075
Наявність болю у спокої	0,444	112,597	95	90	0,001
Набряки гомілки і стопи	0,913	8,555	95	90	0,004
Гіперемія гомілки і стопи	0,771	26,757	95	90	0,005
Гиперлактатемія	0,847	16,236	95	90	0,004
Тахіпное	0,918	8,077	95	90	0,006
Тахікардія	0,563	70,0	95	90	0,003

Використання для діагностики ССЗР, поряд із класичними критеріями "малих" ознак, дозволило встановити наявність системного запалення у 70 (82,4%) пацієнтів з ІФ СДС. Отримані дані спонукали до перегляду системи лікувальних заходів у хворих з ІФ СДС, тому що корекція SIRS має бути частиною комплексу лікувальних заходів у хворих з ІФ СДС. Запропоновані "малі" ознаки (клінічні і лабораторні) SIRS дозволили більш повно оцінювати системне запалення при ІФ СДС.

У 70 (82,4%) хворих, у яких за нашими даними було встановлено ознаки системної запальної реакції, були вивчені імунологічні маркери системного запалення: прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-1, IFN γ) та протизапальний цитокін (IL-10). Визначений цитокіновий спектр відображений у табл. 4.11.

Таблиця 4.10 – Уніфікована діагностична таблиця оцінки критеріїв SIRS

"Велики" ознаки:	"Малі" ознаки	
1 бал	0,5 балу	0,2 балу
<ul style="list-style-type: none"> • Температура тіла (>38°C або <36°C) • Тахікардія • Тахіпноє • Кількість лейкоцитів (>12×10⁹/л або <4×10⁹/л) 	<ul style="list-style-type: none"> • Лихоманка (37,0-38,0°C) • Лейкоцитоз (9-12×10⁹/л) • Лейкоцитарний зсув (>6% юних: форм) • Наявність трофічних змін • Зростання СРБ • Підвищення фібриногену 	<ul style="list-style-type: none"> • Болі у спокої • набряк гомілки й стопи • Гіперемія шкіри • Гіперлактатемія

Таблиця 4.11 – Рівні цитокінів в сироватці крові хворих з ІФ СДС (n=70)

Цитокіни	Концентрація в сироватці крові (пг/мл, M±m)
IL-1	71,07±2,04
TNF-α	352,13±10,11
IFN-γ	286,93±8,93
IL-10	13,91±0,17

Як свідчать наведені у табл. 4.11 дані, концентрація прозапальних цитокінів у 6-7 разів перевищувала норму, що вказує на наявність у хворих, в яких досліджували системного запалення. При наявності клінічних ознак ССЗР, надмірна продукція цитокінів може порушувати імунологічний контроль за розвитком запалення. Про- та антизапальні цитокіни можуть моделювати один одного, створюючи імунологічний ймовірний конфлікт.

Відмічена кореляція між активністю цитокінів у сироватці крові й тяжкістю SIRS.

Таким чином, SIRS є ваговою ланкою в розвитку атеросклеротичного ураження артерій. Для більш детальної оцінки синдрому системної запальної реакції у пацієнтів з ІФ СДС доцільно оцінювати як класичні, так і умовні "малі" ознаки, які дозволяють виявити SIRS на стадії субклінічних проявів та раціоналізувати терапевтичні заходи щодо лікування цієї категорії хворих. При аналізі "малих" клінічних та лабораторних проявів – ознаки SIRS виявлені у значної кількості пацієнтів з ХКІНК (82,4%) на відміну від класичної оцінки з використанням критеріїв SIRS (тільки 32,9%).

Наведені дані дозволили запропонувати спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика (Пат. UA143293U). На противагу широко поширеному підходу по прогнозуванню ускладнень СДС, при якому визначають вміст показників вуглеводного метаболізму (глюкоза, гліколізований гемоглобін, рівень кетоацидозу тощо) і на підставі чого корегується лікувальна хірургічна тактика, ми пропонуємо звертати увагу на "малі" ознаки ССЗР. Зокрема, зазначені показники вуглеводного обміну більшою мірою характеризують зміни (погіршення) загального стану пацієнта, метаболічних процесів, при цьому вони недостатньо специфічні з точки зору виникнення септичних ускладнень, внаслідок чого може бути зроблений хибний висновок і не досягається можливість диференційовано та вчасно визначати лікувальну тактику у конкретного хворого, з урахуванням вірогідності виникнення септичних ускладнень синдрому стопи діабетика.

При лікуванні хворого на синдром стопи діабетика визначали показники вуглеводного метаболізму та додатково динамічно (щодоби або через добу) визначали рівень лактату сироватки периферичної крові. У випадку зростання рівня лактату вище 2 ммоль/л не менше ніж у двох пробах підряд прогнозували виникнення септичних ускладнень синдрому стопи діабетика. За допомогою визначення тільки показників вуглеводного метаболізму прогнозування

септичних ускладнень було проведено 26 (53,06%) пацієнтам (контроль), за допомогою запропонованого способу прогнозування з визначенням динаміки лактату було проведено 23 (46,94%) пацієнтам.

Порівняльна характеристика отриманих результатів наведена у табл. 4.12 (статистичний аналіз здійснено за допомогою визначення відношення шансів).

Таблиця 4.12 – Порівняльна характеристика застосування запропонованого способу прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика

Група	Кількість спостережень	Ймовірність вірогідного позитивного результату	Ймовірність вірогідного негативного результату
Контроль	26 (53,06%)	0,5384	0,3375
Основна група	23 (46,94%)	0,7953	0,2143

* – ДІ 95%.

Як засвідчують отримані та наведені у табл. 4.12 дані, запропонований спосіб дозволяє більш ефективно (практично у півтора разу) прогнозувати виникнення септичних ускладнень синдрому стопи діабетика, що дає можливість вчасно та диференційовано визначати лікувальну тактику у конкретного хворого та, відповідно, підвищити ефективність лікування.

Водночас, на нашу думку, доцільно застосовувати комплексний підхід стосовно прогнозування перебігу СДС та виникнення ускладнень, з урахування різних методичних підходів, чому присвячується наступний фрагмент дослідження.

4.2. Розробка індивідуалізованої хірургічної тактики у хворих на синдром діабетичної стопи

Як вказано у відповідному розділі огляду літературних першоджерел, відповідно до існуючих рекомендацій, загальні принципи лікування хворих на СДС [69, 172, 175, 180] включають компенсацію та нормалізацію метаболізму, зокрема вуглеводного, корекцію органної дисфункції, детоксикацію; раціональну системну етіотропну антибактеріальну терапію; ліквідацію/корекцію ангіо- та нейропатії, розвантаження (імобілізацію) кінцівки; зменшення набряку та ішемії; своєчасне необхідне й адекватне хірургічне втручання; локальне лікування хронічної рани (виразки або інших дефектів покривних та м'яких тканин).

Водночас, існують суттєві розбіжності у трактуванні багатьох аспектів лікування хворих на СДС, особливо це стосується вибору, етапності хірургічних операцій, що й зумовлює наш інтерес. На сучасному етапі сформовані протилежні погляди на хірургічну активність при СДС. З одного боку – виконання радикальних втручань вже на початку розвитку гнійно-некротичних процесів, що обґрунтовується неминучістю подальших патологічних змін, з іншого – максимальна обмеженість втручань, що обґрунтовується високим ризиком виникнення їх ускладнень [1, 4-6, 178]. Як наслідок, виникає високий ризик необґрунтованого вибору методів та етапності хірургічного лікування у хворих на СДС [3, 7, 8, 176].

Вищенаведене визначає необхідність розробки індивідуалізованого підходу щодо хірургічного лікування хворих на синдром діабетичної стопи.

Саме тому, метою даного етапу роботи на підставі отриманих даних стосовно патогенезу СДС, стало розробити індивідуалізований алгоритм хірургічного лікування хворих на синдром діабетичної стопи.

Для цього, з загальної кількості хворих, що залучені до дослідження, методом рандомної вибірки було обрано 123 випадки хірургічного лікування

СДС. Проведено комплексне клінічне дослідження (хворі різних ступенів за класифікацією PEDIS, I-V стадій за F. Wagner, з легкою, помірною, тяжкою інфекцією за IDSA).

У дослідження включали, як хворих на ішемічну та змішану форми СДС (69,1%), так і хворих з нейропатичною формою СДС (30,9%). Рановий процес у пацієнтів включав інфіковані (гнійні) рани – 42 (35,0%) хворих, трофічні виразки – 39 (32,5%) хворих та гангрена пальців стоп – 39 (32,5%) хворих; також було 3 (2,5%) хворих з іншими формами локального враження при СДС.

У якості контролю використані дані літературних джерел та попередніх власних досліджень [5-7, 39, 198]. Для виявлення клінічних особливостей перебігу захворювання, встановлення діагнозу та визначення ефективності застосованих хірургічних підходів використовували перераховані у відповідному розділі загальноклінічні, лабораторні, біохімічні, інструментальні, УЗД (визначення плечо-гомількового індексу в динаміці) рентгенографічні (комп'ютерна ангіографія), електрокардіографічні методи дослідження, тощо. При виконанні оперативних втручань (визначенні показів та протипоказів) користувались рекомендаціями джерел літератури [20, 24, 34, 83].

Ангіографічний або технічний успіх ендovasкулярних втручань, що призводить до істотного збільшення просвіту судини в зоні стенозу або оклюзії, був нами отриманий в 94,3% спостережень. Технічний успіх балонної ангіопластики спостерігався практично в усіх випадках, гірші ангіографічні результати отримані при втручаннях на декількох артеріях гомілки – 55,0%-94,1% успішних ангіопластик.

У хворих на СДС нейропатичної форми, при технічних труднощах, а також при збереженні нормальної прохідності артеріальних судин за даними УЗД, плечо-гомількового індексу та ангіографії у хворих змішаної та ішемічної

форми – вважали проведення ендovasкулярних оперативних втручань неможливим.

У таких хворих застосовували методи непрямой реваасуляризації згідно алгоритму (рис. 4.1). За умов СДС 0-1 ст. (по F. Wagner) ізольованої нейропатичної форми, виконання оперативних втручань було недоцільним, що узгоджується з рекомендаціями. Наявність виражених остеоартропатій (СДС 2 ст.) спонукала виконувати етапні некректомії, реконструктивні втручання на стопі та різні види пластики дефектів.

Початкова гангрена, кістково-деструктивні процеси, стопа Charcot (СДС 3-4 ст.) – потребували комплексного етапного хірургічного підходу, який включав некректомії з резекцією та екзартикуляцією уражених сегментів та ампутації з наступними реконструктивно-пластичними втручаннями (авто- та алопластика, колагенові біопокриття, сітчасті імпрегновані покриття, гіалуронові ін'єкції, комбіновані пластичні вакуум-асистовані пов'язки, клітинні та тканинні препарати тощо). Ампутація кінцівок виконувалась тільки при високих гангренах.

. При ішемічній та змішаній нейроішемічній формах, у більшості хворих вдавалося компенсувати критичну ішемію виконанням судинних втручань. Найбільш поширена причина невдалого ангіографічного результату таких втручань була технічна неможливість проходження зони оклюзійного ураження при спробах її реканалізації (2 випадків), у 1 випадку не вдалося провести провідник за зону стенозу. Хоча нам не вдалося відновити кровообіг, у цих пацієнтів клінічний стан кінцівок, що піддалися втручанням, в цілому не погіршився, оскільки компенсація була досягнута за рахунок одночасної ангіопластики інших артерій гомілки. Об'єктивований рівень компенсації критичної ішемії контролювався в динаміці за допомогою плечо-гомілкового індексу (brachial-ankle index), при цьому, згідно рекомендацій [87, 127, 133, 146] пороговими значеннями вважали показники 0,7 та 0,5.

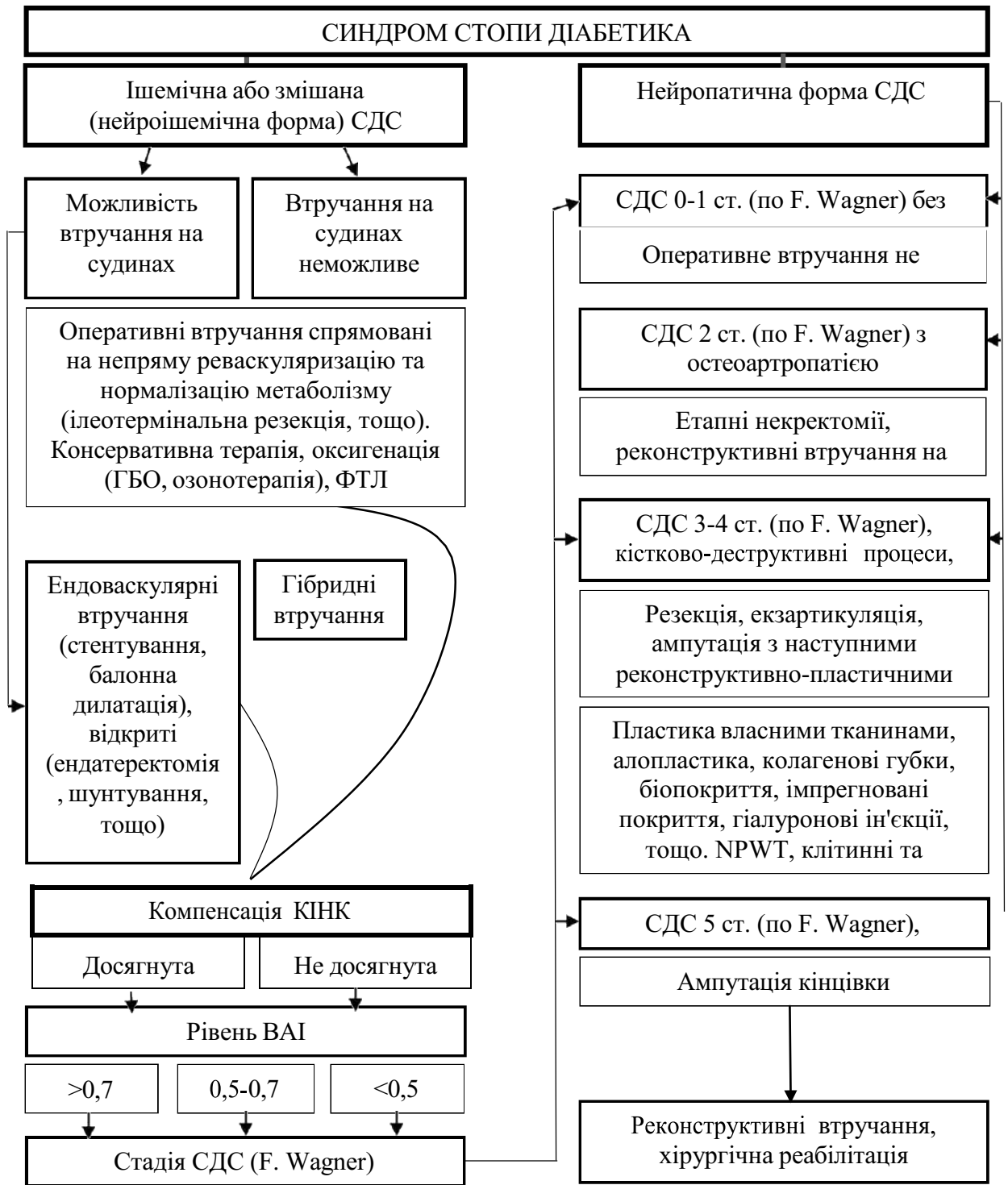


Рис. 4.1. Алгоритм хірургічної тактики при синдромі стопи діабетика.

Отримані показники застосовували для корекції оперативної тактики, при цьому визначали її згідно алгоритму, що застосовувався у хворих, які не підлягали судинним втручанням.

Пропонований алгоритм хірургічної тактики при синдромі стопи діабетика загалом узгоджується з сучасними рекомендаціями з лікування хворих на СДС [14, 18, 26, 64, 91], вносячи певні уточнення та модифікації. Наприклад, ми вважаємо доцільним застосовувати ендovasкулярні оперативні втручання у всіх хворих на ішемічну та змішану форми СДС, в яких виконання таких втручань є можливим. Обмежити покази до судинних втручань можна за рахунок технічних труднощів та наявності ознак синдрому системної запальної відповіді, що суттєво підвищує ризики ускладнень.

Слід зазначити, що дане дослідження (алгоритм) має певні обмеження, зумовлені розміром вибірки, недостатньою контрольованістю (відсутній сліпий контроль) та рандомізацією контингенту пацієнтів. Також важливим обмеженням роботи є ізольований розгляд тільки хірургічного підходу до лікування СДС, без урахування консервативної терапії та локального лікування таких хворих, інших аспектів (фізіотерапії, лікувальної фізкультури, дієти, психологічного впливу тощо).

Таким чином, показання до виконання БАП можуть бути розширені при багаторівневих СОУ артерій у хворих з ішемічною формою СДС та КІНК у випадках неможливості виконання відкритої реконструкції через важку супутню патологію, відсутності пластичного матеріалу або поширених трофічних змінах ураженої кінцівки. Запропонований алгоритм хірургічних втручань при СДС відкриває можливості подальшого вивчення за умов більшої рандомізації та розширення когорти пацієнтів.

4.3. Ендоваскулярні оперативні втручання для корекції критичної ішемії нижніх кінцівок при синдромі стопи діабетика

Синдром стопи діабетика та КІНК є першочерговими показаннями до реваскуляризуючих методів лікування. З метою запобігання розвитку ряду післяопераційних ускладнень у хворих, реконструктивні хірургічні втручання доільно проводити до розвитку останньої [27, 39, 47]. При виконанні відновних операцій необхідно враховувати багаторівневий характер оклюзії, особливості колатерального кровообігу, стан периферичного судинного русла, особливості формування анастомозу та гемодинаміку, коморбідність та інші чинники, які мають вплив на вибір типу та етапності оперативного втручання [46, 68, 100].

У зв'язку з бурхливим розвитком ендоваскулярних методів реваскуляризації артерій малого діаметру і зокрема коронарної ангіопластики [107, 126], з'явилася можливість застосування цих методик в лікуванні стенотично-оклюзійних уражень дистальних артерій нижніх кінцівок у дещо видозміненому вигляді.

Метою даного етапу дослідження стало проаналізувати можливості та ефективність запропонованого у розробленому алгоритмі хірургічної тактики при СДС (розділ 4.2) лікувального підходу з використанням ендоваскулярної корекції стенотично-оклюзійних уражень артерій підколінно-гомільково-стопового сегменту за синдрому стопи діабетика та критичної ішемії нижніх кінцівок.

Даний фрагмент дослідження базується на аналізі результатів клінічного спостереження та лікування 87 хворих на СДС з стенотично-оклюзійних уражень артерій підколінно-гомільково-стопового сегменту та розвитком ХКІНК (середнім віком $67,3 \pm 8,35$ р.). Балонна ангіопластика підколінної артерії (ПКА) та однієї артерії гомілки була виконана у 16 (18,39%) осіб, ПКА та двох артерій гомілки у 8 (9,20%), ПКА та трьох артерій гомілки у 3 (3,45%), тібіоперонеального стовбура (ТПС) та однієї артерії гомілки у 13 (14,94%),

ТПС та двох артерій гомілки у 4 (4,6%), ТПС та трьох артерій гомілки у 2 (2,3%), однієї артерії гомілки у 21 (24,14%), двох артерій гомілки у 17 (19,54%), трьох артерій гомілки у 3 (3,45%).

Основним показом до виконання ендоваскулярних артеріальних втручань була критична ішемія нижньої кінцівки IV ст. згідно класифікації Fontaine. Перевага ендоваскулярному втручанню надавалася у випадках тяжкого загального стану пацієнта з високим ризиком відкритого хірургічного втручання; поширення некротичних змін тканин стопи і гомілки з їх інфікуванням, з високою вірогідністю гнійно-септичних ускладнень у випадку відкритої реконструкції; при сегментарних СОУ артерій підколінно-гомілково-стопового сегменту зі збереженими шляхами відтоку до стопи; у випадку СОУ артерій підколінно-гомілково-стопового сегменту будь-якої протяжності за відсутності оклюзії на рівні стегенно-підколіного сегменту і наявністю критичної ішемії.

Загальноприйнятим критерієм успіху в ендоваскулярній хірургії вважається залишковий стеноз менше 30%, який і був узятий за основу оцінки ефективності оперативного втручання у даному дослідженні [135, 146, 155, 189].

Ангіографічний або технічний успіх ендоваскулярних втручань, що призводить до істотного збільшення просвіту судини в зоні стенозу або оклюзії, був нами отриманий у 94,3% спостережень. Технічний успіх БАП ТПС і ПкА у поєднанні з БАП артерій гомілки спостерігався практично в усіх випадках, гірші ангіографічні результати отримані при втручаннях на декількох артеріях гомілки – 55,0%-94,1% успішних ангіопластик (табл. 4.13).

Найбільш поширена причина невдалого ангіографічного результату БАП СОУ гомілкових артерій – технічна неможливість проходження зони оклюзійного ураження при спробах її реканалізації (2 випадків), у 1 випадку не вдалося провести провідник за зону стенозу. Хоча нам не вдалося відновити кровообіг, у цих пацієнтів клінічний стан кінцівок, що піддалися втручанням, в

цілому не погіршився, оскільки компенсація була досягнута за рахунок одночасної ангіопластики інших артерій гомілки.

Таблиця 4.13 – Залежність результату оперативного втручання від локалізації СОУ

Локалізація ураження	Кількість втручань	Кількість успішних втручань	Успішних втручань (%)
ПкА+одна артерія гомілки	16	16	100 %
ПкА+дві артерії гомілки	8	8	100%
ПкА+три артерії гомілки	3	2	75,0%
ТПС+одна артерія гомілки	13	13	100%
ТПС+дві артерії голмілки	4	4	100%
ТПС+три артерії гомілки	2	1	55,0%
Одна артерія гомілки	21	20	95,2%
Дві артерії гомілки	17	16	94,1%
Три артерії гомілки	3	2	75,0%
Загалом:	87	82	94,3%

Кращі результати отримані нами при виконанні ангіопластик артерій гомілки з приводу стенозів порівняно з оклюзіями (табл. 4.14).

Таблиця 4.14 – Залежність результатів втручань від характеру враження артерій

Характер ураження	Кількість втручань	Кількість успішних втручань	Успішних втручань (%)
Стеноз	59	57	96,6%
Оклюдія	28	24	85,7%
Загалом:	87	82	94,3%

Під час операцій ускладнень і летальних результатів не було. У першу добу після операції ми проводили спостереження за станом нижніх кінцівок у спокої, а надалі при фізичному навантаженні. Ангіопластика вважалася

успішною у тих випадках, коли зникали болі у спокої, усувалися або зменшувалися явища переміжної кульгавості, відбувалося потепління шкірних покривів, відмічалася поява пульсації артерії дистальніше відновленого сегменту. Визначення $T_{\text{ср}O_2}$ до і після ендovasкулярних реvascularизацій проводилось 26 (29,9%) хворим. Середнє значення $T_{\text{ср}O_2}$ до операції склало: сидячи – $21,4 \pm 3,8$; лежачи – $12,5 \pm 3,2$. Після ангіопластики значення $T_{\text{ср}O_2}$ збільшилося сидячи до $52,8 \pm 4,7$; лежачи до $31,4 \pm 3,6$. Приріст $T_{\text{ср}O_2}$ в середньому склав $25,2 \pm 0,5$ ($p=0,012$).

У ранньому післяопераційному періоді ампутація була виконана в одному випадку (1,2%), що пов'язано зв розвитком гострого тромбозу. Летальних випадків в ранні терміни спостереження не було. Аналіз результатів лікування пацієнтів терміном до 12 місяців показав, що прохідність артерій через 1, 6, 12 місяців становила відповідно – 90,0%; 64,3% та 40,0.

Ці дані засвідчують про те, що ізольовані ураження артерій малого діаметра є несприятливим фактором, який впливає на результати реконструктивних втручань, а хворі упродовж першого року після ангіопластики за необхідності можуть підлягати превентивному ендovasкулярному втручанню.

З метою покращання результатів хірургічного лікування хворих на СДС з КІНК, нами запропоновано спосіб хірургічного лікування синдрому стопи діабетика (Пат. UA 143289 U) шляхом інтраопераційного відновлення прохідності магістральних судин нижньої кінцівки. Суть запропонованого методу полягає у виконанні гібридного стегново-підколінне шунтування з ендартеректомією та з пластиком підколінного сегмента артерій – оперативне втручання показане для ліквідації судинної оклюзії на різних рівнях.

Важливим аспектом розробки адекватної лікувальної тактики при цьому патологічному процесі є відновлення прохідності судин [2, 11]. У випадку ізольованого тромбування або оклюзії певного сегмента з успіхом

застосовуються оперативні втручання (БАП, шунтування, ендатеректомія тощо), як показано вище. Однак, при комбінованому (непрохідність різних сегментів судинного дерева) та поєднаному (різні причини непрохідності судин одного сегмента) ураженні судин застосування одного типу операції відновлення прохідності магістральних судин нижньої кінцівки є недостатньо ефективними.

Повторні оперативні втручання на різних сегментах, а також послідовне виконання різних оперативних втручань у віддалені терміни має недостатню ефективність та викликає значну кількість ускладнень [12, 17]. Застосування гібридних оперативних втручань (виконання різного типу операцій одночасно) дозволяє ліквідувати проблеми прохідності судин при комбінованих та множинних ураженнях судин за синдрому стопи діабетика.

При лікуванні хворого на синдром стопи діабетика визначали вид та сегментарну поширеність ураження судин. Під час операції виконували гібридне оперативне втручання для ліквідації судинної оклюзії на різних рівнях, а саме стегново-підколінне шунтування з ендатеректомією та з пластикою підколінного сегмента артерій. За допомогою способу-прототипу (контроль, односегментарна корекція СОУ) хірургічне лікування було проведено 13 пацієнтам, за допомогою запропонованого способу хірургічне лікування було проведено 12 пацієнтам з синдромом стопи діабетика.

Порівняльна характеристика отриманих результатів ефективності хірургічного лікування наведена у таблиці 4.15 (позитивний результат оцінювався за відновленням кровообігу більше 70% по *arteria dorsalis pedis* відповідної кінцівки). У таблиці вказано абсолютна кількість хворих та їх відсоток.

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє ефективно проводити хірургічне лікування СДС, ліквідувати оклюзію судин нижньої кінцівки на різних рівнях, що дає можливість відновити кровообіг та, відповідно, підвищити ефективність лікування хворих на синдром стопи діабетика.

Таблиця 4.15 – Порівняльна характеристика ефективності застосування запропонованого способу хірургічного лікування синдрому стопи діабетика на основі гібридних оперативних втручань

Група	Кількість спостережень	Позитивний результат	Негативний результат
Контроль	13 (100%)	10 (76,92 %)	3 (23,08 %)
Основна група	12 (100%)	11 (91,67 %)	1 (8,3 %)

Застосування ендovasкулярних втручань при СОУ артерій гомілки призводить до відновлення прохідності артерій і безпосереднього клінічного успіху в 94,3% спостережень. Несприятливими чинниками, що впливають на клінічний результат операції з приводу СОУ при СДС, є комбіноване ураження артерій гомілки та протяжність ураження артерій більше 5 см.

Показання до виконання БАП можуть бути розширені при багаторівневих СОУ артерій у хворих з ішемічною формою СДС та ХКІНК у випадках неможливості виконання відкритої реконструкції через важку супутню патологію, відсутності пластичного матеріалу або поширених трофічних змінах ураженої кінцівки.

При проведенні ендovasкулярних реваскуляризуючих оперативних втручань у пацієнтів із поєднаним СОУ доцільно також розглянути ризики виникнення синдрому реперфузії-реоксигенації у післяопераційному періоді.

Публікації, в яких викладені матеріали даного розділу:

1. Польовий ВП, Кхоршані Білел, Паляниця АС. Результати дослідження динаміки маркерів інтоксикації в перебігу гнійно-некротичних ускладнень діабетичної стопи. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини: Матер. міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса, 14-15 грудня 2018 р.). Одеса: ГО "Південна фундація медицини", 2018. 26-28.
2. Sydorчук LP, Fomin PD, Bilel Khorshani, Sydorчук RI, Hrushko OI, Sydorчук I, Sydorчук AR, Plehutsa OM, Plehutsa IM, Sydorчук OI, Vakarchuk AV, Knut RP. Associating SIRS, sepsis, cardiovascular insufficiency and antiphospholipid syndrome in patients with diabetes type II complicated by diabetic foot syndrome. *Infection*. 2019; 47(Suppl. 1): S58.
3. Польовий ВП, Кхоршані Білел, Хомко ОЙ, Сидорчук РІ, Воляннюк ПМ, Білик П. Ендоваскулярні оперативні втручання для корекції критичної ішемії нижніх кінцівок при синдромі стопи діабетика. Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука. 2019; 4: 85-88. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2019.4.10716>.
4. Кхоршани Білел, Пастухова АИ. Определение степени тяжести течения гнойно-некротических процессов при синдроме диабетической стопы. Матер. 73-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных с международным участием "Актуальные проблемы современной медицины". Самарканд, 16-17 мая 2019. Проблемы биологии и медицины (Биология ва Тиббиёт Муаммолари). 2019; 1.1(91): 28.
5. Polyovyy VP, Khorshani B, Rotar OV, Plehutsa OM, Volianiuk PM, Khomko OY, Kyfyak PV, Plehutsa IM, Sydorчук RI. Індивідуалізована хірургічна тактика при синдромі діабетичної стопи. Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука. 2020;4:47-51. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.4.11782>.

6. Спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика (Польовий ВП, Білел Кхоршані, Сидорчук РІ, Паляниця АС) заявка u201911812 (11.12.2019), дата реєстрації 27.07.2020. Патент України №143293U. МПК G01N 33/50 (2006.01). Бюл. №4 від 27.07.2020.
7. Спосіб хірургічного лікування синдрому стопи діабетика (Польовий ВП, Білел Кхоршані, Сидорчук РІ, Паляниця АС) заявка u201911806 (11.12.2019), дата реєстрації 27.07.2020. Патент України №143289U. МПК А61В 17/00 (2020.01). Бюл. №4 від 27.07.2020.
8. Прогнозування перебігу та хірургічна корекція критичної ішемії нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет /монографія/. Польовий ВП, Сидорчук РІ, Гощинський ВБ. та ін.). Чернівці: Медуніверситет, 2021. 348. ISBN 978-966-697-924-0.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Синдром діабетичної стопи, або синдром стопи діабетика визначає патологічні зміни нижньої кінцівки у хворих на ЦД, зумовлені ендокринно-метаболічними, судинними та неврогенними розладами тощо. СДС є одним з найтяжчих ускладнень ЦД, майже у половині випадків закінчується ампутацією кінцівок [14, 69, 170, 174]. Проблема діагностики, лікування та профілактики синдрому стопи діабетика набуває все більшого медичного та соціального значення [172], оскільки, незважаючи на удосконалення методів діагностики та лікування, спостерігається невблаганна тенденція до зростання частоти зустрічальності цього захворювань, ускладнень, летальності та економічних втрат, що зумовлюється важкістю та надзвичайною варіабельністю клінічного перебігу, труднощами та частими невдачами хірургічного лікування цієї недуги [69, 180, 204].

Комплексний аналіз даних літератури [14, 138, 202, 219] свідчить про те, що навіть після ліквідації та відмежування вогнища інфікування, санації місцевого патологічного вогнища та масивної антибактеріальної терапії у більше 50% хворих на ВНУ при СДС, патологічний процес не зупиняється. У значної частини хворих тяжкий хронічний перебіг СДС призводить до розвитку інфекційно-токсичного (септичного) шоку та вираженої поліорганної дисфункції, летальність при яких може досягати 30-90% [28, 134, 153, 179, 227].

Останні дані по досліджуваному питанню свідчать про пошуки нових лікувально-тактичних підходів, вивчення етіології, патогенетичних особливостей розвитку та перебігу СДС, причин виникнення та збудників ВНУ, розробку системної етіотропної антибактеріальної терапії та місцевого хірургічного лікування [14, 15, 35, 161]. У патогенезі ІФ СДС значну роль відводять розладам системного кровотоку та мікроциркуляції, порушенню

стану систем детоксикації, імунного статусу, розвитку декількох патологічних вадних кіл із впливом мікроорганізмів, локальною деструкцією тканин та системними імунними порушеннями [163, 168, 184].

Незважаючи на успіхи у вивченні та лікуванні, ІФ СДС на тлі СОУ артерій, СДС залишається частим та тяжким ускладненням ЦД, яке часто закінчується ампутацією [81, 207, 225].

Однак, при аналізі джерел літератури визначено, що існуюча тактика хірургічного лікування представлена розрізненим набором технік та методик без чітких критеріїв єдиного підходу до лікування ВНУ хворих на ЦД з ХКІНК та СОУ артерій. Незважаючи на накопичений досвід хірургічного лікування СОУ артерій у хворих на ЦД, залишається відкритою велика кількість питань пов'язаних з тактикою лікування, термінами, показаннями і вибору методів первинних, а також повторних і попереджуючих тромбоз ЗАР оперативних втручань, а також патогенетично обґрунтованого лікування [82, 107, 120].

Найбільш поширеним методичним підходом для реваскуляризаційних втручань у хворих з ішемічною формою СДС, зумовленого стенотично-оклюзійним ураженням артерій є відкрите хірургічне втручання – шунтування або ендартеректомія. Поряд з окремими перевагами, непоганими віддаленими результатами, відпрацьованою технікою операцій, порівняно низькою вартістю витратних матеріалів, присутні також цілий ряд недоліків – порівняно велика операційна травма, підвищений ризик інтра- та післяопераційних ускладнень, необхідність загального знеболення, тривалий час операції, тощо [64, 73, 92].

Тому, враховуючи сучасний розвиток ендovasкулярної хірургії при СДС вимагає інших методичний підходів.

У зв'язку з вищевикладеним, *метою* дисертаційного дослідження є покращити результати комплексного хірургічного лікування хворих на синдром стопи діабетика шляхом поглибленого вивчення чинників ризику та

патогенетичного обґрунтування індивідуалізованої корекції лікувальної тактики.

Для досягнення мети дослідження були поставлені наступні *завдання*:

1. Проаналізувати та визначити основні передумови неефективності комплексного хірургічного лікування хворих на синдром стопи діабетика.

2. Дослідити динаміку патоморфологічних змін при виразково-некротичних ураженнях у хворих на синдром стопи діабетика.

3. Встановити основні патофізіологічні чинники, роль збудників та резистентності організму при синдромі стопи діабетика.

4. Визначити практично значущі діагностично-прогностичні критерії у даної групи хворих шляхом з'ясування патогенетичного взаємозв'язку між тяжкістю перебігу гнійно-некротичного процесу та наявністю мікробіологічних чинників, а також впливу коморбідності та змін імунної системи і неспецифічної резистентності.

5. Розробити новий комплексний хірургічний лікувальний підхід з урахуванням індивідуальних особливостей перебігу гнійно-запального процесу у конкретного хворого та оцінити його клінічну ефективність.

На виконання мети та завдань дослідження, у роботі було застосовано різні методи дослідження: клінічні (для визначення критеріїв включення та виключення, клінічної оцінки динаміки перебігу захворювання, встановлення показів та протипоказів до оперативних втручань, обґрунтування та визначення ефективності проведених лікувальних заходів), морфологічні (для вивчення патоморфологічних змін при гнійно-некротичних ураженнях у хворих на синдром стопи діабетика), біохімічні, клінічно-лабораторні (для вивчення патофізіологічних механізмів розвитку захворювання), мікробіологічні (для визначення збудників, їхньої чутливості до антибактеріальних засобів), імунологічні (встановлення імунологічних механізмів резистентності організму хворих) та статистичні (для математичної

обробки, оцінки та аналізу отриманих первинних даних, прогнозування створення відповідного алгоритму профілактики та лікування хворих на СДС).

Дисертаційна робота є комплексним клінічним дослідженням, що за всіма ознаками відповідає паспорту спеціальності "Хірургія". Дослідження виконувались відповідно до положень Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину, основних положень ІСН, GCP (1996 р.), Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 р.р.), Гельсінської декларації "Рекомендації для лікарів із проведення біомедичних досліджень із залученням людини" (1964 р.), рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АНМ України (2002 р.), наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. "Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісії з питань етики", з урахуванням змін внесених наказом МОЗ України №304 від 06.05.2014, а також внесених змін Європейського Парламенту та Ради ЄС від 16 квітня 2014 р (Постанова ЄС №536/2014) щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини.

У роботі узагальнений досвід лікування 439 хворих на ЦД з ХКІНК на тлі СОУ артерій підколіно-гомількового-стопового сегменту та ВНУ стопи (ІФ СДС), яким виконувались відкриті, ендovasкулярні та гібридні хірургічні втручання на артеріях нижньої кінцівки та оперативні втручання на стопі з приводу ВНУ на базі хірургічних клінік Буковинського державного медичного університету (БДМУ) та відділення гострих захворювань магістральних судин ДУ "ІЗНХ ім. В.Т. Зайцева НАМН України"

Вік пацієнтів становив від 56 до 88 років, в середньому $67,9 \pm 8,1$ років. Чоловіків було 265 (60,4%), жінок – 174 (39,6%). В анамнезі ЦД більше 10 років у 68,1%. При госпіталізації у 59,5% пацієнтів ЦД носив декомпенсований характер. Тяжкий перебіг ЦД часто поєднувався із супутніми захворюваннями: ІХС, ГХ, інсультом або інфарктом в анамнезі.

Діагностовано різноманітні варіанти ВНУ, з приводу яких 74,5% хворих раніше лікувались в інших медичних закладах, однак, у зв'язку з неефективністю лікування було госпіталізовано повторно. Тривалість ВНУ в 92,1% перевищувала один місяць. Отримані дані, що характеризують контингент хворих, загалом відповідають інформації, що наводиться у доступних джерелах літератури [105, 131, 137]. Зокрема, тривалість перебігу ЦД та значна кількість коморбідності, поєднання з захворюваннями серцево-судинної системи характеризує більшість хворих на СДС. Слід зазначити, що таке поєднання метаболічних порушень та ураження судин значною мірою обтяжує загальний стан пацієнтів [144, 152, 180].

Враховуючи дані попередніх досліджень [4, 8, 14, 69, 188], були сформовані критерії виключення: раніше перенесені операції на артеріях цієї ж кінцівки; неможливість відновлення опорної функції стопи унаслідок поширеної гангрені або контрактури; неможливість виконання артеріальної реконструкції зважаючи на тотальну оклюзію артерій кінцівки; неможливість виконання артеріальної реконструкції при важкому ступені серцевої, легеневої, ниркової недостатності, свіжому ІМ або ГПМК, деменції, онкопатології IV стадії IV клінічної групи, будь-якій патології з прогнозом життя до 6 міс. Критеріями включення в дослідження були наявність СОУ артерій підколіно-гомільково-стопового сегменту у хворих ЦД 2-го типу з ХКІНК та ВНУ стопи.

Згідно з поставленими завданнями досліджувани хворі були розподілені на дві групи: групу А склали 164 пацієнти з ураженням артерій підколіно-гомільково-стопового сегменту у поєднанні з СОУ поверхневої стегнової артерії (ПСА); у групу Б були включені 275 пацієнтів, у яких було діагностовано ізольоване СОУ артерій підколінно-гомільково-стопового сегменту. СОУ як мінімум однієї артерії стопи була виявлена в 86,8% випадків, дві артерії стопи були оклюдовані майже в половині спостережень – 46,5%, а СОУ артерії, що кровопостачала зону ВНУ, спостерігалась у

78,8%, що цілком корелює з наявними літературними даними та підтверджує суттєве патогенетичне значення СОУ дистальних артерій у розвитку ІФ СДС [17, 18, 25, 62, 83, 107].

Наявність ХКІНК у хворих на СДС визначали за типовим больовим синдромом, наявністю ВНУ, переміжної кульгавості в анамнезі, відсутності або зниження пульсації в місцях локалізації артерій нижніх кінцівок при пальпації, тривалість симптоматики більше 2 тижнів за необхідності призначення анальгетиків [18, 27, 110, 130].

У хворих групи Б, переміжну кульгавість до 100 м в анамнезі мали 112 (40,1%), а біль у спокої відмічали 157 (57,1%) з 275 хворих. У групі А переміжну кульгавість до 100 м в анамнезі мали 103 (62,8%), біль в спокої відмічали 121 (73,8%) з 164 хворих. Це можливо пояснити наявністю у хворих діабетичної нейропатії, а у пацієнтів групи Б меншим масивом ішемізованих м'язів стопи за збереженого кровопостачання м'язів гомілки.

Проведені бактеріологічні обстеження дозволили виділити (ізолювати) та ідентифікувати 120 штамів, що відносять до 18 різних таксономічних груп факультативних анаеробних та аеробних, а також облігатних анаеробних, грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

До основних збудників гнійно-некротичних процесів ВНУ за СДС віднесли грампозитивні факультативно анаеробні та аеробні коки, серед яких провідне значення має *S. aureus*. Виділення та ідентифікація 120 штамів бактерій, що відносять до 18 різних таксономічних груп від 107 хворих свідчить про те, що монокультура (один збудник) була ізолювана тільки у частини хворих, у інших випадках була виявлена асоціація мікроорганізмів. Отримані у роботі дані суттєво розширюють уявлення про роль та значення збудників у прогресуванні ВНУ за СДС. Зокрема, важливим є те, що у попередніх дослідженнях, на нашу думку, недостатньо оцінювали значення асоціацій збудників та можливість зміни провідних чинників у біоплівці ВНУ за СДС [13, 55, 78, 96].

Зокрема, у 87,85% хворих ізольована монокультура анаеробних, як грампозитивних – у 75,53%) хворих, так і грамнегативних – у 13,83% пацієнтів, а також у 4,26% хворих виявлена монокультура грампозитивних та у 6,38% пацієнтів монокультура грамнегативних облигатних анаеробних бактерій. Асоціації, що складаються із 2-х різних таксонів виявлена у 12,15% хворих, серед них, у 3,74% асоціація складалася із *S. aureus* і *S. saprophyticus*; у 2,80% – *S. aureus* та *P. vulgaris*; *S. aureus* та *P. magnus* у 1,87%, у 1,87% – *S. intermedius* та *E. cloacae*, та у 1,87% – *S. hominis* та *B. fragilis*. Асоціанти, що беруть участь у формуванні мікробіоценозу із *S. aureus* мають нижчі мікроекологічні показники, ніж *S. aureus*. *S. saprophyticus*, *P. magnus* та *P. vulgaris* не відіграють суттєвої ролі у патогенезі ВНУ за СДС.

Важливим компонентом патогенетичного дослідження СДС, є визначення антибіотикорезистентності та антифагоцитарної активності збудників ВНУ за СДС є важливою передумовою для оптимізації лікувальної тактики [13, 116, 118]. У даній роботі встановлено, що 48,15-59,26% виділених штамів стафілокока чутливі до ампіциліну, ципрофлоксацину, гатифлоксацину, тетрацикліну, оксациліну, неоміцину та хлорамфеніколу, а до ванкоміцину, кліндаміцину і сульбактаму резистентними були відповідно 87,65%, 92,59% та 83,95%. Усі виділені штами *S. ruogenes* були чутливими до гатифлоксацину, *P. aeruginosa* – стосовно гентаміцину, пептострептококи – до оксациліну та хлорамфеніколу. До останнього були чутливими всі виділені штами *B. fragilis* та *P. melaninogenicus*. Отриманий спектр резистентності мікроорганізмів загалом узгоджується з даними літературних першоджерел, однак є певні особливості [13, 142, 195, 212]. Наприклад, чутливість виділених штамів *P. aeruginosa* до гентаміцину, або висока чутливість окремих штамів анаеробів до хлорамфеніколу не підтверджуються наявними даними попередніх досліджень. Серед можливих пояснень, найбільше схильні до наступного. І гентаміцин, і хлорамфенікол не відносяться до першого ряду антибактеріальних препаратів, тому їх застосування за

сучасних умов є досить обмеженим. У зв'язку з цим, кількість штамів мікроорганізмів, що могли згенерувати антибіотикорезистентність стосовно цих препаратів виявилась незначною.

Збудники ВНУ за СДС показали інгібуючу дія на процес захоплення фагоцитуючих часточок, при цьому найбільша дія виявлена у *S. pyogenes* (зниження ФЧ на 92,36%), *S. aureus* (на 75,58%), *P. melaninogenicus* (на 74,75%), *P. aeruginosa* (на 65,93%), *B. fragilis* (на 36,70%), *P. anaerobius* (на 34,55%). Високий рівень пониження фагоцитарної ємності периферійної крові хворих на СДС відбувається за персистенції *S. aureus* (зниження на 65,38%), та *S. pyogenes* – на 60,85%, а також за *P. melaninogenicus* – на 53,38%, *P. aeruginosa* – на 40,03%, *P. anaerobius* – на 34,52%, *B. fragilis* – на 36,67%. Також встановлено, що супресія системи фагоцитозу залежить від таксону, що формує гнійно-некротичний процес Отримані дані є новими та підкреслюють важливість контролю контамінації ВНУ мікроорганізмами.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що при прогресуванні ускладнень ЦД кровоносні судини звужувались, їх внутрішній діаметр зменшувався внаслідок посиленого синтезу колагену, процесів склерозування та змін метаболізму в оболонках судин. При цьому спостерігали підвищення експресії VEGFR-1 у тканинах внаслідок порушень метаболічних процесів та гіпоксії, активація VEGFR-1, своєю чергою, викликала підвищення судинної проникності, що характеризувалось розвитком мікросудинних порушень, зміною процесів ангиогенезу.

Неоваскулогенез при СДС мав компенсаторний характер, зростав при підвищенні експресії рецепторів VEGFR-1 у шкірі хворих НА СДС, корелюючи з вираженістю порушень мікроциркуляторного русла. Показано, що глибина та вираженість дистрофічних і деструктивних процесів в клітинах кровоносних судин наростала зі збільшенням тяжкості ДМАП. Ангіопатія характеризувалась не тільки прогресуванням дистрофічних та деструктивних процесів в ендотеліальних клітинах, а й гіпертрофією міоцитів медіальної

оболонки судин та появою клітин з гладком'язовим диференціюванням в стінках капілярів, про це свідчило підвищення рівня експресії актину.

З прогностичною метою нами запропоновано методику визначення показника ступеню ДМАП. За 1-й ступінь тяжкості ДМАП вважали стан ГМЦР, якому відповідав показник ПСДМ у межах 0-1, за 2-й ступінь тяжкості ДМАП вважали стан ГМЦР, якому відповідав показник ПСДМ у межах 1-2, за 3-й ступінь тяжкості ДМАП вважали стан ГМЦР, якому відповідав показник ПСДМ у межах 2-3. Подібний підхід прогнозування ДМАП та перебігу ХКІНК за СДС використовується вперше і потребує подальшого поглибленого дослідження.

Вивчення ультраструктурних особливостей морфофункціональних змін макрофагів проведено з метою з'ясування динаміки та спрямованості дизметаболических процесів у цих клітинах при виникненні ішемічно-гангренозної форми СДС. Макрофаги характеризувалися дегенеративними змінами, спостерігалися істотні зміни з боку багатьох органел, першою чергою мітохондрій, які мали виражені ознаки деструкції, відзначалася дезорганізація та фрагментація крист, які мали вигляд коротких трубочок. Розширені цистерни пластинчастого комплексу або його редукція зустрічалися досить часто, мікротрубочки та цитоплазматичні волокна часто руйнувалися. Окремі клітини піддавалися некротичним змінам та дезінтеграції. Спостерігався локальний лізис цитоплазматичних мембран.

Динаміка ранового процесу ВНУ при СДС, гістологічно характеризувалася зменшенням набряку, клітинної інфільтрації, мікроциркуляторних розладів в крайовій зоні рани в динаміці лікування.

Отримані результати морфологічного дослідження доповнюють існуючі літературні дані. Зокрема, показано, що у шкірі нижньої кінцівки хворих на ЦД при виявленні експресії Ki-67 відзначалось зниження проліферативної активності клітин епідермісу зі збільшенням ступеня тяжкості ДМАП. При цьому, за виявлення колагену IV типу, спостерігали дифузне потовщення

базальних мембран епідермісу та судин шкіри, що супроводжувалось зменшенням діаметру судин зі збільшенням ступеня тяжкості ДМАП. При визначенні експресії CD31 у сосочковому шарі дерми хворих на ЦД відзначалось збільшення судинної щільності, особливо капілярів, пошкодження або десквамація ендотелію судин, ці зміни вірогідно корелювали зі ступенем тяжкості ДМАП. При виявленні рецепторів до ендотеліального судинного фактору росту VEGFR-1 відзначалась виражена експресія VEGFR-1 при 2-му ступені тяжкості ДМАП, та більш значна при 3-му ступені. При визначенні рівня експресії гладком'язового актину відзначалось його підвищення, особливо в стінках судин гемомікроциркуляторного русла.

Таким чином, зазначені параметри можуть розглядатися у якості прогностичних маркерів, що, однак, потребує додаткового подальшого вивчення.

Отримані наукові дані створили передумови та теоретичне підґрунтя для клінічного менеджменту таких хворих, у зв'язку з чим, наступним етапом дослідження стало вивчення системних змін у хворих на синдром стопи діабетика з метою прогнозування перебігу СДС та ускладнень.

З метою визначення найбільш валідних чинників прогнозування системних ускладнень СДС скористалися емпіричним підходом з урахуванням детермінант синдрому системної запальної реакції (SIRS/ССЗР). Цінність ССЗР полягає у можливості застосування критеріїв SIRS з прогностичною метою, що особливо важливо на сучасному етапі в аспекті існування рекомендацій Сепсис-3, за якими сепсис вважається, по-суті термінальним станом з поліорганною недостатністю [169, 181, 183].

Класичні ознаки ССЗР (принаймні одна ознака) виявлялися у 78,8% хворих. Класична клінічна картина SIRS (2 та більше критеріїв) були визначені у 32,9%. Проте, ми висловили наукову гіпотезу, про те, що й інші відомі ознаки можуть мати прогностичне значення. Такі клінічні та клінічно-лабораторні

прояви системного запалення у хворих на СДС, ми визначили як "малі" ознаки SIRS, як доповнення до "великих" класичних критеріїв ССЗР [63, 70, 208, 226].

Серед клінічних критеріїв було відібрані болі у спокої, наявність гіперемії шкіри, набряк, наявність трофічних змін, субфебрильна температура. Аналіз ймовірності наявності цих ознак у хворих показав, що розповсюдженість їх в усіх випадках перевищувала 50% и була статистично значущою ($p < 0,05$). До показників системного запалення відносили помірний лейкоцитоз, лейкоцитарний зсув, гіперлактатемію, підвищення фібриноген, зростання СРБ.

Наведені результати дозволили сформулювати алгоритм діагностики ССЗР у пацієнтів з СДС на основі узагальненого вивчення як класичних ознак, так і критеріїв запалення, які визначили як "малі" ознаки SIRS.

Таким чином, ССЗР має бути врахований у прогнозуванні СДС та ускладнень системного характеру, а корекція SIRS має бути частиною комплексу лікувальних заходів у хворих з ІФ СДС.

Цитокіни є важливою складовою реактивності організму на різні патологічні чинники, зокрема, інвазію мікроорганізмів [65, 200, 201]. При вивченні концентрації різних цитокінів у хворих на СДС, встановлено, що концентрація прозапальних цитокінів у 6-7 разів перевищувала норму, що вказує на наявність у хворих, в яких досліджували системного запалення. Встановлена кореляція між активністю цитокінів у сироватці крові й тяжкістю SIRS за СДС.

Отримані результати дозволили запропонувати спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика, при якому визначаються не тільки прямі показники метаболізму вуглеводів, а також "малі" ознаки ССЗР. Запропонований спосіб дозволяє більш ефективно прогнозувати виникнення септичних ускладнень СДС, що дає можливість вчасно та диференційовано визначати лікувальну тактику у конкретного хворого та, відповідно, підвищити ефективність лікування.

Ангіографічний успіх ендovasкулярних втручань, був отриманий в 94,3% спостережень. Технічний успіх БА спостерігався практично в усіх випадках, гірші ангіографічні результати отримані при втручаннях на декількох артеріях гомілки – 55,0%-94,1%. При ІФ СДС та змішаній нейроішемічній формі, у більшості хворих вдавалося компенсувати КІНК виконанням судинних втручань. Найбільш поширена причина невдалого ангіографічного результату таких втручань була технічна неможливість проходження зони СОУ при спробах її реканалізації, у 1 випадку не вдалося провести провідник за зону стенозу.

Запропонований алгоритм хірургічної тактики при СДС відповідає та доповнює сучасні рекомендації [77, 91, 98, 122, 143, 152]. Водночас, дане дослідження має певні обмеження, пов'язані з розміром вибірки, відсутністю сліпого контролю та повної рандомізацією контингенту пацієнтів. За обмеження впровадження результатів роботи є ізольований розгляд тільки хірургічного підходу до лікування СДС, без урахування тактики консервативної терапії та місцевого лікування таких хворих, інших терапевтичних прийомів (фізіотерапії, лікувальної фізкультури, дієти, психологічного впливу тощо).

Важливо пам'ятати, що підтверджується результатами інших дослідників, що при проведенні ендovasкулярних реваскуляризуючих оперативних втручань у пацієнтів із поєднаним СОУ нижніх кінцівок, доцільно також пам'ятати про ризики виникнення синдрому реперфузії-реоксигенації у післяопераційному періоді, що є предметом додаткових досліджень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розроблено науково-теоретичні положення щодо формування нового вирішення актуального наукового завдання – покращання результатів комплексного хірургічного лікування хворих на синдром стопи діабетика шляхом поглибленого вивчення чинників ризику та патогенетичного обґрунтування індивідуалізованої корекції лікувальної тактики.

1. Клініко-лабораторна характеристика хворих на СДС із хронічною критичною ішемією характеризується тривалим і тяжким перебігом (ЦД більше 10 років у 68,1%, у 59,5% – декомпенсований характер ЦД, у 97,3% – виразково-некротичні ураження), коморбідністю та високим ступенем хронічної артеріальної недостатності, вираженою неспроможність колатеральної системи нижньої кінцівки, високим рівнем запальної відповіді, вираженою і наростаючою ендотеліальною дисфункцією із порушеною функціональною здатністю мікроциркуляторного русла, що є передумовами неефективності їх комплексного хірургічного лікування.

2. Зміни патоморфологічної картини при СДС характеризуються ознаками гострої запальної реакції, появою в грануляційній тканині і в дермі прилеглої інтактною шкіри великої кількості опасистих клітин. Мікроциркуляторні розлади виражені у формі венулярного повнокрів'я, явищ стазу в капілярах, гемолізу еритроцитів і крайового стояння формених елементів у венулах і капілярах. Судинна мережа займала $11,7 \pm 1,0\%$, проте судинні петлі нерівномірно розташовувалися і помітно відрізнялися за розмірами. Характерним для СДС є поява вогнищ деструкції і лізису новоутвореного епітелію, що не спостерігається при звичайному рановому процесі, ознаки порушення окисно-відновних, енергетичних процесів, деструкція ендотелію та стінки артерій. Утворення грануляційної тканини йде

повільно, переважно у вигляді формування неоформленої сполучної тканини без формуванням класичних грануляцій.

3. Основними збудниками гнійно-некротичних процесів при СДС є грампозитивні факультативно анаеробні та аеробні коки (73,33%), серед яких ключове місце посідає коагулазопозитивний *Staphylococcus aureus*, який формує гнійно-некротичний процес у 31,78% хворих у монокультурі та у 8,41% пацієнтів в асоціації з *S. saprophyticus*, *P. vulgaris* і *P. magnus*. 2. За патогенетичною значимістю у формуванні патологічного процесу при СДС, виявлені умовно патогенні бактерії можливо розташувати у такий знижувальний ряд: *S. aureus* → *S. epidermidis* → *S. intermedius* → *S. pyogenes* → *S. haemolyticus* → *P. vulgaris* → *P. aeruginosa* → *E. coli* → *B. fragilis*. Більше половини виділених та ідентифікованих штамів є резистентними стосовно ампіциліну, ванкоміцину, кліндаміцину, тетрацикліну, сульбактаму, стрептоміцину, метициліну, неоміцину. Умовно патогенні бактерії – збудники виразково-некротичних процесів при СДС проявляють супресивну дію на систему фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів, понижуючи фагоцитарну активність, фагоцитарне число і фагоцитарну ємність периферійної крові хворих.

4. Запропоновано систему профілактики та лікування СДС, яка заснована на патофізіологічно обґрунтованому комплексі заходів, у вигляді алгоритму, який включає: ліквідацію стенотично-оклюзійних ушкоджень судин, контролю системної запальної відповіді та розширенням показань до виконання балонної ангіопластики випадках неможливості виконання відкритої реконструкції через тяжку супутню патологію, відсутності пластичного матеріалу або поширених трофічних змінах ураженої кінцівки та гібридних втручань при багаторівневих стенотично-оклюзійних ушкоджень артерій у хворих з ішемічною формою СДС. Обмежити показання до судинних втручань можна за рахунок технічних труднощів та наявності ознак синдрому системної запальної відповіді, що суттєво підвищує ризики ускладнень.

5. Розроблений новий комплексний хірургічний лікувальний підхід з урахуванням індивідуальних особливостей перебігу виразково-некротичного процесу у хворих на СДС показав ефективність відновлення кровотоку до рівня 25-30% остаточного стенозу у 94,3% випадків (97,3 – при стенотичних ураженнях та 86,4% – при оклюзії артерій). Аналіз результатів лікування пацієнтів терміном до 12 місяців показав, що прохідність артерій через 1, 6, 12 місяців становила відповідно – 90%; 64% та 40%. Ці результати свідчать про те, що ізольовані ураження артерій малого діаметра є несприятливим фактором, що впливає на результати реконструктивних втручань, а хворі першого року після ангіопластики за необхідності можуть підлягати превентивному ендоваскулярному втручанню.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аксенов Е.В. Чинники ризику ускладнень під час реканалізації хронічних оклюзій коронарних артерій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. *Серце і судини*. 2018; 4: 74-78.
2. Аляви Б.А., Исхаков Ш.А., Камилова С.Э., Узоков Ж.К. Клинический случай эндоваскулярного лечения хронической артериальной недостаточности головного мозга у пациента с критической ишемией нижних конечностей. *Бук.мед. вісник*. 2018; 22(86): 154-158.
3. Бельков Ю.А., Макеев А.Г., Шинкевич Э.В. Гнойно-септические осложнения реконструктивных операций у больных с хронической ишемией нижних конечностей. *Хирургия*. 2014;4: 13-15.
4. Венгер І.К., Костів С.Я., Вайда А.Р., Колотило О.Б., Буднік Д.Ю. Lower limb revascularization in chronic critical ischemia. *Український журнал хірургії*. 2017; 3(34): 51-54.
5. Венгер І.К., Костів С.Я., Колотило О.Б., Зарудна О.І., Костів О.І. Забезпечення інтраопераційного гемостазу при ревазуляризуючих втручаннях. *Клінічна хірургія*. 2017; 1: 33-35.
6. Геник С.М., Симчич А.В. Реперфузійний синдром після ревазуляризації ішемії нижніх кінцівок. *Серце і судини*. 2016; 3: 104- 108.
7. Глумчер Ф.С., Мишалов В.Г., Никоненко А.С., та ін. Тромбоемболія легеневої артерії. К.: Видавець Заславський О.Ю., 2016: 523.
8. Голод Н. Структура оперативних втручань при облітеруючому атеросклерозі нижніх кінцівок та аспекти реабілітації хворих з даною патологією. *Physical education, sports, health, culture modern society*. 2018; 3(43): 113-120.
9. Горобець Н.М. Нові стратегічні підходи до корекції ендотеліальної дисфункції. *Ліки України*. 2015; 2 (188): 20-24.

10. Гощинський В.Б., П'ятничка О.З., Мігенько Б.О. Місце терапевтичного неоангіогенезу в лікуванні критичної ішемії нижніх кінцівок. *Art of medicine*. 2018; 4(8): 44-47.
11. Гудз О.І. Можливості вдосконалення дистальних автологічних реконструкцій у пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок. *Запорізький мед. журнал*. 2019; 21(112): 49-54.
12. Гудз О.І., Ткачук О.Л. Застосування великої підшкірної вени як матеріалу для дистального шунтування за критичної ішемії тканин нижньої кінцівки. *Клін. хірургія*. 2015; 4: 44–46.
13. Дзюбановський І.Я., Антощук Р.Я. Бактеріальний “пейзаж” гнійного осередку та принципи антибактеріальної терапії у хворих із синдромом діабетичної стопи. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2018; (1): 67-72. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2018.1.8880>.
14. Дзюбановський І.Я., Антощук Р.Я. Комплексне хірургічне лікування хворих із гнійно-некротичними ускладненнями на ґрунті синдрому діабетичної стопи. *Вісник наукових досліджень*. 2016; 4: 52-54.
15. Дзюбановський І.Я., Антощук Р.Я., Продан А.М. Порівняльна оцінка різних методів закриття ранових дефектів у пацієнтів із синдромом стопи діабетика. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2019; (3): 57-61. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2019.3.10547>.
16. Діденко С.Н. Особенности выполнения ангиографии у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижней конечности. *Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия*. 2018; 2(24): 19-24.
17. Діденко С.М. Повторні операції та операції для попередження тромбозу у хворих з цукровим діабетом та критичною ішемією нижньої кінцівки. *Клін хірургія*. 2018; 85(10): 39-42.
18. Діденко С.М., Бойко В.В., Іванова Ю.В., Гупало Ю.М., Швед О.Є., Шаповалов Д.Ю. Хірургічне лікування хворих на цукровий діабет з хронічною критичною ішемією нижньої кінцівки та ураженням артерій

- підколінно-гомількового сегмента. *Ендоваск. нейрорентгенохірургія*. 2018; 3(25): 14-20.
19. Домбровський Д.Б., Савін В.В., Пшиборовська Ю.Р. Трансплантація клітин кордової крові як метод лікування хворих з дистальним ураженням артерій нижніх кінцівок. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018; 22(3): 450-455.
 20. Дрюк Н.Ф., Киримов В.И. Реваскуляризирующие операции при облитерирующем поражении артерий голени и стопы у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей. *Клин. хирургия*. 2007; 5-6: 48-49.
 21. Желіба М.Д. та ін. Мікроциркуляторні зміни в гнійного-запальному вогнищі у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2017; 16(2): 10-11.
 22. Желіба М.Д., Богачук М.Г. Результати цитогістохімічного дослідження нейтрофільних гранулоцитів у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018; 22(3): 468-470.
 23. Желіба М.Д., Богачук М.Г. Структурний аналіз морфометричного та морфофункціонального стану імунокомпетентних клітин крові при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2-го типу. *Український журнал хірургії*. 2018; 37(2): 22-26.
 24. Желіба М.Д., Годлевський А.І., Гончаренко О.В. та ін. Комплексне лікування гнійно-некротичних ускладнень у пацієнтів з синдромом діабетичної стопи з застосуванням негативного тиску та капікору. *Клінічна хірургія*. 2017; 2: 19-21.
 25. Каніковський О.Є., Сандер С.В., Феджага О.П., Рубан М.М., Рауцкіс В.А. Тактика визначення рівня ампутації нижньої кінцівки при критичній ішемії. *Art of Medicine*. 2018; 91-93.

26. Кизименко О.О., Городова-Андреева Т.В., Ляховський В.І. Сучасні підходи до лікування хворих з гнійно-некротичними ураженнями синдрому діабетичної стопи. *Світ медицини та біології*. 2018; 2(64): 209-213.
27. Кобза І.І., Ярема Ю.І., Жук Р.А., Федорів Д.Ю. Реконструктивні операції на артеріях стопи в лікуванні критичної ішемії нижніх кінцівок. *Серце і судини*. 2018; (1): 37-39.
28. Ковальчук Л.Я., Вадзюк С.Н., Зарудний О.М., та ін. Системна запальна відповідь при атеросклеротичній оклюзії стегнопідколінного сегмента у стадії хронічної критичної ішемії. *Шпитальна хірургія*. 2012; 1: 5-10.
29. Колотило О.Б., Венгер І.К., Костів С.Я., Козловська І.М. Реваскуляризація нижніх кінцівок у пацієнтів в умовах високого ризику розвитку реперфузійних ускладнень. *Клінічна хірургія*. 2018; 5: 33-35.
30. Кхоршани Билел, Пастухова А.И. Определение степени тяжести течения гнойно-некротических процессов при синдроме диабетической стопы. Матер. 73-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных с международным участием "Актуальные проблемы современной медицины". Самарканд, 16-17 мая 2019. *Проблемы биологии и медицины (Биология ва Тиббиёт Муаммолари)*. 2019; 1.1(91): 28.
31. Літвінова Н.Ю., Черняк В.А., Панчук О. В. Методи непрямой реваскуляризації при критичній ішемії нижніх кінцівок. *Серце і судини*. 2014; 1: 110-115.
32. Люлька О.М., Ляховський В.І., Немченко І.І., Пузирьов Г.С., Сапун Л.В. Особливості проведення реконструктивних операцій при атеросклеротичному ураженні артерій нижніх кінцівок (огляд літератури). *Вісник проблем біології і медицини*. 2018; 2(144): 36-40.
33. Мішалов В.Г., Черняк В.А., Сопко О.І., Дубенко Д.Ю. Патогенетичне обґрунтування та клінічне значення використання аргініну для

- профілактики критичної ішемії нижніх кінцівок і фатальних виявів мультифокального атеросклерозу. *Серце і судини*. 2018; (4): 79-88.
34. Никульников П.И., Быцай А.Н., Ратушняк А.В., Ликсунов А.В. Особенности хирургической тактики при многоуровневых окклюзионно-стенотических поражениях бедренно-берцового артериальных сегментов. *Харківська хірургічна школа*. 2013; 3(60): 148- 51.
35. Патогенетичні аспекти антибіотикотерапії за хірургічної інфекції. За ред. В.В. Бойко, В.П. Польового. Харків-Чернівці: *Медуніверситет*; 2018: 283.
36. Питык А.И. Альтернативные подходы к эндоваскулярной реваскуляризации нижних конечностей у больных с критической ишемией. *Серце і судини*. 2015; 1: 70-76.
37. Польовий В.П., Кхоршані Б., Петринич В.В., Кифяк П.В., Ткачук О.В., Сидорчук Р.І. Особливості ранового процесу при синдромі діабетичної стопи. *Харківська хірургічна школа*. 2020; 2(101): 21-25.
38. Польовий В.П., Кхоршані Б., Ротар О.В., Плегуца О.М., Волянчук П.М., Хомко О.Й., Кифяк П.В., Плегуца І.М., Сидорчук Р.І. Індивідуалізована хірургічна тактика при синдромі діабетичної стопи. *Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука*. 2020; 4: 47-51. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.4.11782>.
39. Польовий В.П., Кхоршані Білел, Паляниця А.С. Результати дослідження динаміки маркерів інтоксикації в перебігу гнійно-некротичних ускладнень діабетичної стопи. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини: Матер. міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса, 14-15 грудня 2018 р.). Одеса: ГО "Південна фундація медицини", 2018. 26-28.
40. Польовий В.П., Кхоршані Білел, Сидорчук І.Й., Кнут Р.П., Плегуца І.М., Сидорчук Р.І., Паляниця А.С., Кифяк П.В., Білик І.І.

Антибіотикорезистентність та антифагоцитарна активність збудників гнійно-некротичних процесів м'яких тканин при синдромі стопи діабетика. *Харківська хірургічна школа*. 2019; 2 (95): 93-97.

41. Польовий В.П., Кхоршані Білел, Сидорчук І.Й., Кнут Р.П., Плегуча І.М., Сидорчук Р.І., Рак О.Г. Патогенетичне значення окремих збудників та їх асоціацій у гнійно-некротичних процесах при синдромі стопи діабетика. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019; 1(148): 153-156.
42. Польовий В.П., Кхоршані Білел, Сидорчук І.Й., Сидорчук Р.І., Мишковський Ю.М., Кифяк П.В. Імуносупресивна антифагоцитарна активність збудників гнійно-некротичних процесів м'яких тканин при синдромі діабетичної стопи. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2019; 18(3): 100-104.
43. Польовий В.П., Кхоршані Білел, Сидорчук Р.І., Паляниця А.С. Динаміка змін провідних збудників та асоціантів біоплівки гнійно-некротичних ускладнень цукрового діабету. Актуальні питання медичної теорії та практики: Зб. матер. міжнародної науково-практичної конференції (м. Дніпро, 7-8 грудня 2018 р.). Дніпро: організація наукових медичних досліджень "Salutem", 2018. 70-72.
44. Польовий В.П., Кхоршані Білел, Хомко О.Й., Сидорчук Р.І., Волянчук П.М., Білик І.І. Ендоваскулярні оперативні втручання для корекції критичної ішемії нижніх кінцівок при синдромі стопи діабетика. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. 2019; 4: 85-88. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2019.4.10716>.
45. Польовий В.П., Сидорчук Р.І., Паляниця А.С., Білик І.І., Хомко О.Й., Кифяк П.В. Аналіз змін системи первинного гемостазу за травматичної хвороби. *Харківська хірургічна школа*. 2018; 2(89): 85-89.
46. Прасол В.А., Бежуашвили И.Г., Коновалова Е.А. Выбор оперативной тактики повторных вмешательств после бедренно-подколенного

- шунтирования при поражении берцового сегмента. *Международн. мед.журнал.* 2016; 4: 24-27.
47. Прасол В.А., Бежуашвили И.Г., Коновалова Е.А., та ін. Наш опыт выполнения открытых реконструкций операций на артериях нижних конечностей при сомнительном состоянии периферического русла. *Клін. флебологія.* 2016; 9, (1): 88-89.
48. Прогнозування перебігу та хірургічна корекція критичної ішемії нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет. /монографія/ Польовий В.П., Сидорчук Р.І., Гощинський В.Б. та ін.). Чернівці: Медуніверситет, 2021. 348. ISBN 978-966-697-924-0.
49. Сидорчук Р.І., Хомко О.Й., Рева В.Б., Полянський О.І., Сидорчук Л.П., Попович А.І. Морфологічні зміни при синдромі діабетичної стопи. *Клін. хірургія.* 2017; 10(906): 44-45.
50. Спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика (Польовий В.П., Білел Кхоршані, Сидорчук Р.І., Паляниця А.С.) заявка u201911812 (11.12.2019), дата реєстрації 27.07.2020. Патент України №143293U. МПК G01N 33/50 (2006.01). Бюл. №4 від 27.07.2020.
51. Спосіб хірургічного лікування синдрому стопи діабетика (Польовий В.П., Білел Кхоршані, Сидорчук Р.І., Паляниця А.С.) заявка u201911806 (11.12.2019), дата реєстрації 27.07.2020. Патент України №143289U. МПК A61B 17/00 (2020.01). Бюл. №4 від 27.07.2020.
52. Суковатых Б.С., Беликов Л.Н., Суковатых М.Б., Сидоров Д.В., Иноходова Е.Б. Бедренно-подколенное шунтирование свободным аутовенозным трансплантатом ниже щели коленного сустава в лечении критической ишемии нижних конечностей. *Новости хирургии.* 2015; 23 (6): 637-643.
53. Шапринський В.В., Гупало Ю.М., Швед О.Є., Наболотний О.І., Шаповалов Д.Ю. Лікування критичної ішемії нижніх кінцівок у

- пацієнтів із багатоповерховими ураженнями артеріального русла. *Вісн. Вінницького Національного мед. університету*. 2018; 22(3): 474-478.
54. Aboyans V. Polyvascular disease: definition, epidemiology, relevance. In: Lanzer P., ed. *PanVascular Medicine*, 2nd ed. Berlin: Springer, 2015: 4779 - 4810.
55. Abu Dabrh A.M., Steffen M.W., Undavalli C., et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2015; 62: 1642- 1651.
56. Acar Y.A., Yamanel L., Cinar O., et al. Perfusion index from Pulse Oximetry Predicts Mortality and Correlates with illness Severity Scores in Intensive Care Unit Patients. *Acta Medica Mediterranea*. 2015; 31: 237-242.
57. Aday A.W., Kinlay S., Gerhard-Herman M.D. Reply to: 'Post-exercise criteria to diagnose lower extremity peripheral artery disease: Which one should I use in my practice?' by Stivalet et al. *Vasc. Med.* 2019; 24(1): 78.
58. Ahmed K.M.T., Hernon S., Mohamed S., Tubassum M., Newell M., Walsh S.R. Remote Ischemic Pre-conditioning in the Management of Intermittent Claudication: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Ann. Vasc. Surg.* 2019; 55: 122-130.
59. Ait-Oufella H., Bige N., Boelle P.Y., et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med.* 2014; 40(7): 958-964.
60. Al Hazmi A., Manning S. Limb Ischemia in a Patient with Hyperosmolar Hyperglycemic State. *Clin. Pract. Cases Emerg. Med.* 2018; 2(4): 348-352.
61. Alahdab F., Wang A.T., Elraiyyah T.A., et al. A systematic review for the screening for peripheral arterial disease in asymptomatic patients. *J. Vasc. Surg.* 2015; 61: 42S-53S.
62. Almasri J., Adusumalli J., Asi N., Lakis S., Alsawas M., Prokop L.J., Bradbury A., Kolh P., Conte M.S., Murad M.H. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb - threatening ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2018; 68(2): 624-633.

63. Andaluz D., Ferrer R.. SIRS, qSOFA, and organ failure for assessing sepsis at the emergency department. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9(6): 1459-1462.
64. Anderson J.L., Antman E.M., Harold J.G., et al. Clinical practice guidelines on perioperative cardiovascular evaluation: collaborative efforts among the ACC, AHA, and ESC. *Circulation.* 2014; 130: 2213-2214.
65. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(9): 840-851.
66. Askim Å., Moser F., Gustad L.T., Stene H., Gundersen M., Åsvold B.O., Dale J., Bjørnsen L.P., Damås J.K., Solligård E. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality – a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2017; 25(1): 56.
67. Back M., Jivegard L., Johansson A., Nordanstig J., Svanberg T., Adania U.W., Sjogren P. Home-based supervised exercise versus hospital-based supervised exercise or unsupervised walk advice as treatment for intermittent claudication: a systematic review. *J. Rehabil. Med.* 2015; 47: 801-808.
68. Bedenis R., Lethaby A., Maxwell H., Acosta S., Prins M.H. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2: CD000535.
69. Bellomo T.R., et al. Management of the Diabetic Foot. In: *Seminars in Vascular Surgery*. WB Saunders, 2022.
70. Bermejo-Martin J.F., Martín-Fernandez M., Almansa R. Pre-sepsis: a necessary concept to complete the SEPSIS-3 picture? *J. Crit. Care.* 2017; 44: 148.
71. Bonaca M.P., Gutierrez J.A., Creager M.A., et al. Acute limb ischemia and outcomes with vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from the Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2°P-TIMI 50). *Circulation.* 2016; 133: 997-1005.

72. Bosevski M., Krstevski G., Mitevska I., Antova E., Bosevska G. Hyperfibrinogenemia in Peripheral Arterial Disease: Coexistent and Independent Risk Factor (A Report of Two Cases and Review of Literature). *Pril. (Makedon. Akad. Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2018; 39(2-3): 93-96.
73. Bosiers M., Deloose K., Callaert J., et al. BRAVISSIMO: 12-month results from a large scale prospective trial. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2013; 54: 235-253.
74. Bredthauer A., Lehle K., Scheuerle A., et al. Intravenous hydrogen sulfide does not induce neuroprotection after aortic balloon occlusion-induced spinal cord ischemia/reperfusion injury in a human-like porcine model of ubiquitous arteriosclerosis. *Intensive Care Med. Exp.* 2018; 6(1): 44.
75. Bundó M., Muñoz L., Pérez C., et al. Asymptomatic peripheral arterial disease in type 2 diabetes patients: a 10-year follow-up study of the utility of the ankle brachial index as a prognostic marker of cardiovascular disease. *Ann. Vasc. Surg.* 2010; 24: 985-993
76. Carneiro A.H., Póvoa P., Gomes J.A. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2017; 29(1): 4-8.
77. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart. J.* 2016; 37: 2999-3058.
78. Churpek M.M., Zadavec F.J., Winslow C., Howell M.D., Edelson D.P. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192(8): 958-964.
79. Criqui M.H., Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ. Res.* 2015; 116: 1509-1526.

80. Cushman W.C., Whelton P.K., Fine L.J., et al. SPRINT trial results: latest news in hypertension management. *Hypertension*. 2016; 67: 263-265.
81. Dawson J., et al. Level of training in microbiological sampling for toe amputations in diabetic foot disease: a survey of UK vascular trainees. *Diabetic Foot J*. 2021.
82. de Athayde Soares R., Matiolo M.F., Brochado Neto F.C., et al. Analysis of the results of endovascular and open surgical treatment of acute limb ischemia. *J. Vasc. Surg*. 2019; 69(3): 843-849.
83. Deery S.E., Hicks C.W., Canner J.K., et al. Patient-centered clinical success after lower extremity revascularization for complex diabetic foot wounds treated in a multidisciplinary setting. *J Vasc Surg*, 2022; 75(4): 1377-1384.
84. Dell'Aversana C., Cuomo F., Botti C., Maione C., Carissimo A., Casamassimi A., Altucci L., Cobellis G. Hypoxia-Regulated miRNAs in Human Mesenchymal Stem Cells: Exploring the Regulatory Effects in Ischemic Disorders. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20(6).
85. Deutschman C.S., Tracey K.J. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014; 40(4): 463-475.
86. Dinoto E., Ferlito F., La Marca M. A., et al. The Role of Early Revascularization and Biomarkers in the Management of Diabetic Foot Ulcers: A Single Center Experience. *Diagnostics*. 2022; 12(2): 538.
87. Dominguez A., Bahadorani J., Reeves R., Mahmud E., Patel M. Endovascular therapy for critical limb ischemia. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2015; 13: 429-444.
88. Drysch M., Wallner C., Schmidt S.V., Reinkemeier F., Wagner J.M., Lehnhardt M., Behr B. An optimized low-pressure tourniquet murine hind limb ischemia reperfusion model: Inducing acute ischemia reperfusion injury in C57BL/6 wild type mice. *PLoS One*. 2019; 14(1): e0210961.
89. Edmonds M., Manu C., Vas P. The current burden of diabetic foot disease. *J. Clin. Orthopaedics and Trauma*. 2021; 17: 88-93.

90. Elmarsafi T., Anghel E.L., Sinkin J., Cooper P.S., Steinberg J.S., Evans K.K., Kim P.J., Attinger C.E. Risk Factors Associated With Major Lower Extremity Amputation After Osseous Diabetic Charcot Reconstruction. *J. Foot Ankle Surg.* 2019; 58(2): 295-300.
91. Ertuğrul B., et al. Management of diabetic foot infections in the light of recent literature and new international guidelines. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2020; 18.4: 293-305.
92. Fortington L.V., Geertzen J.H.B., van Netten J.J., Postema K., Rommers G.M., Dijkstra P.U. Short and long term mortality rates after a lower limb amputation. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2013; 46(1): 124-131.
93. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I., et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and
94. Francia P., et al. Mortality Risk Associated with Diabetic Foot Complications in People with or without History of Diabetic Foot Hospitalizations. *J Clin Med.* 2022; 11(): 2454.
95. Freund Y., Lemachatti N., Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y.E., Avondo A., Occelli C., Feral-Pierssens A.L., Truchot J., Ortega M., et al. Prognostic accuracy of Sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA.* 2017; 317(3): 301-308.
96. Fu J., Cheng X.H., Zhang L. Effect of hydrogen sulphide on inflammatory factors of the mitochondria after limb ischaemia-reperfusion injury in rats. *Int. Wound J.* 2019. doi: 10.1111/iwj.13068.
97. Ganesh T., Zakher E., Estrada M., Cheng H.M. Assessment of microvascular dysfunction in acute limb ischemia-reperfusion injury. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2019; 49(4): 1174-1185.
98. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C., et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral

- Artery Disease: Executive Summary. *J. Am. Coll. Cardiology*. 2017; 69(11): 1465-1508.
99. Giamarellos-Bourboulis E.J., Tsaganos T., Tsangaris I., et al. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017; 23: 104-109.
100. Gonçalves B.S.M., et al. Comparative cost-effectiveness of surgery, angioplasty, or medical therapy in patients with multivessel coronary artery disease: MASS II trial. *Cost Effectiveness Resource Allocation*. 2018; 16(1): 39.
101. Gordon W.T., Talbot M., Shero J.C., Osier C.J., Johnson A.E., Balsamo L.H., Stockinger Z.T. Acute Extremity Compartment Syndrome and the Role of Fasciotomy in Extremity War Wounds. *Mil. Med.* 2018;183(suppl 2): 108- 111.
102. Harnoss J.M., Krackhardt F., Ritter Z., et al. Porcine arteriogenesis based on vasa vasorum in a novel semi-acute occlusion model using high-resolution imaging. *Heart Vessels*. 2017; 32: 1400-1409.
103. Hemingway J., Emanuels D., Aarabi S., Quiroga E., Tran N., Starnes B., Singh N. Safety of transfer, type of procedure, and factors predictive of limb salvage in a modern series of acute limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2019; 69(4): 1174-1179.
104. Henning D.J., Puskarich M.A., Self W.H., Howell M.D., Donnino M.W., Yealy D.M., Jones A.E., Shapiro N.I. An emergency department validation of the SEP-3 sepsis and septic shock definitions and comparison with 1992 consensus definitions. *Ann. Emerg. Med.* 2017; 70(4): 544-552.
105. Hess C.N., Norgren L., Ansel G.M., et al. A Structured Review of Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease with a Focus on Revascularization: A TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) Initiative. *Circulation*. 2017; 135: 2534-2555.

106. Honda T., He Q., Wang F., Redington A.N. Acute and chronic remote ischemic conditioning attenuate septic cardiomyopathy, improve cardiac output, protect systemic organs, and improve mortality in a lipopolysaccharide-induced sepsis model. *Basic Res. Cardiol.* 2019; 114(3): 15.
107. Hou X., et al. Angiosome-Guided Endovascular Revascularization for Treatment of Diabetic Foot Ulcers with Peripheral Artery Disease. *Annals of Vascular Surgery.* 2022.
108. Hsieh K.F., Shih J.M., Shih Y.M., Pai M.H., Yeh S.L. Arginine administration increases circulating endothelial progenitor cells and attenuates tissue injury in a mouse model of hind limb ischemia/reperfusion. *Nutrition.* 2018; 55-56: 29-35.
109. Hussain M.A., Al-Omran M., Creager M.A., et al. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiology.* 2018; 71(21): 2450- 2467.
110. Ismaeel A., Lavado R., Smith R.S., Eidson J.L., Sawicki I., Kirk J.S., Bohannon W.T., Koutakis P. Effects of Limb Revascularization Procedures on Oxidative Stress. *J. Surg. Res.* 2018; 232: 503-509.
111. Isom N., et al. Guidewire fracture during orbital atherectomy for peripheral artery disease: Insights from the Manufacturer and User Facility Device Experience database. *Catheterization Cardiovasc. Interventions.* 2019; 93(2): 330-334.
112. Issa F. Vascularized composite allograft-specific characteristics of immune responses. *Transpl. Int.* 2016; 29: 672-681.
113. Jakubseviciene E., Vasiliauskas D., Velicka L., Kubilius R., Milinaviciene E., Vencloviene J. Effectiveness of a new exercise program after lower limb arterial blood flow surgery in patients with peripheral arterial disease: a randomized clinical trial. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2014; 11: 7961- 7976.

114. Jin X., Wang L., Li L., Zhao X. Protective effect of remote ischemic preconditioning on patients undergoing cardiac bypass valve replacement surgery: A randomized controlled trial. *Exp. Ther. Med.* 2019; 17(3): 2099-2106.
115. Jones W.S., Patel M.R., Dai D., et al. High mortality risks after major lower extremity amputation in Medicare patients with peripheral artery disease. *Am. Heart J.* 2013; 165(5): 809-815.
116. Joshi F.R., Rajani N.K., Abt M., et al. Does Vascular Calcification Accelerate Inflammation? *J. Am. Coll. Cardiology.* 2016, 67 (1) 69-78.
117. Kaisar J., Chen A., Cheung M., Kfoury E., Bechara C.F.3, Lin P.H. Comparison of propaten heparin-bonded vascular graft with distal anastomotic patch versus autogenous saphenous vein graft in tibial artery bypass. *Vascular.* 2018;26(2):117-125.
118. Kaukonen K-M., Bailey M., Pilcher D., Cooper D.J., Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(17): 1629-1638.
119. Kavanagh C.M., Heidenreich M.J., Albright J.J., Aziz A. Hybrid external iliac selective endarterectomy surgical technique and outcomes. *J. Vasc. Surg.* 2016; 64: 1327-1334.
120. Kawai Y., Morimae H., Matsushita M. A Ruptured Popliteal Artery Aneurysm Treated with Coil Embolization. *Ann. Vasc. Dis.* 2019; 12(1): 80- 82.
121. Kennedy G., McGarry K., Bradley G., Harkin D.W. All-Cause Mortality Amongst Patients Undergoing Above and Below Knee Amputation in a Regional Vascular Centre within 2014-2015. *Ulster Med. J.* 2019; 88(1): 30- 35.
122. Kithcart A.P., Beckman J.A. ACC/AHA Versus ESC Guidelines for Diagnosis and Management of Peripheral Artery Disease. JACC Guideline Comparison. *J. Am. Coll. Cardiology.* 2018; 72(22): 2789-2801.

123. Kleinbongard P., Gedik N., Kirca M., et al. Mitochondrial and Contractile Function of Human Right Atrial Tissue in Response to Remote Ischemic Conditioning. *Am. Heart Assoc.* 2018; 7(15): e009540.
124. Klitfod L., Jensen L.P. Treatment of chronic upper limb ischaemia is safe and results are good. *Dan. Med. J.* 2014; 61: A4859.
125. Knudsen, et al. Brief Report: Prevalence of Peripheral Artery Disease Is Higher in Persons Living With HIV Compared With Uninfected Controls. *J. AIDS.* 2018; 79(3): 381-385.
126. Kostova-Lefterova D.D., Nikolov N.N., Stanev S.S, Stoyanova B.B. Patient doses in endovascular and hybrid revascularization of the lower extremities. *Br. J. Radiol.* 2018; 91(1091): 20180176.
127. Kruisselbrink R., Kwizera A., Crowther M., et al. Modified early warning score (MEWS) identifies critical illness among ward patients in a resource restricted setting in Kampala, Uganda: a prospective observational study. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0151408.
128. Kueckelhaus M., Fischer S., Seyda M., et al. Vascularized composite allotransplantation: current standards and novel approaches to prevent acute rejection and chronic allograft deterioration. *Transpl. Int.* 2016; 29(6): 655-662.
129. Kumowski N., Hegelmaier T., Kolbensschlag J., Mainka T., Michel-Lauter B., Maier C. Short-Term Glucocorticoid Treatment Normalizes the Microcirculatory Response to Remote Ischemic Conditioning in Early Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Pract.* 2019; 19(2): 168-175.
130. Laird J.R., Schneider P.A., Tepe G., et al. Durability of treatment effect using a drug-coated balloon for femoropopliteal lesions: 24-month results of IN.PACT SFA. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66: 2329-2338.
131. Lakmal K., Basnayake O., Hettiarachchi D. Systematic review on the rational use of amniotic membrane allografts in diabetic foot ulcer treatment. *BMC surgery.*2021; 21.1: 1-8.

132. Lammer J., Zeller T., Hausegger K.A., et al. Sustained benefit at 2 years for covered stents versus bare-metal stents in long SFA lesions: the VIASTAR trial. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2015; 38: 25-32.
133. Lejay A., Paradis S., Lambert A., et al. N-Acetyl Cysteine Restores Limb Function, Improves Mitochondrial Respiration, and Reduces Oxidative Stress in a Murine Model of Critical Limb Ischaemia. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2018; 56(5): 730-738.
134. Li X.Q., Yu Q., Chen F.S., Tan W.F., Zhang Z.L., Ma H. Inhibiting aberrant p53-PUMA feedback loop activation attenuates ischaemia reperfusion-induced neuroapoptosis and neuroinflammation in rats by downregulating caspase 3 and the NF- κ B cytokine pathway. *J. Neuroinflammation.* 2018; 15(1): 250.
135. Liang N.L., Baril D.T., Avgerinos E.D., Leers S.A., Makaroun M.S., Chaer R.A. Comparative effectiveness of anticoagulation on midterm infrainguinal bypass graft patency. *J. Vasc. Surg.* 2017; 66(2): 499-505.
136. Liao C.J., Song S.H., Li T., Zhang Y., Zhang W.D. Drug Coated Balloon vs. Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty for the Treatment of Femoropopliteal Artery Disease: 12 - Month Results of the LEGFLOW OTW China Randomised Controlled Trial. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2019. pii: S1078-5884(18)30793-7.
137. Lipsky B.A., et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2020; 36: e3280.
138. Lo Z.J., et al. Clinical and economic outcomes of a multidisciplinary team approach in a lower extremity amputation prevention programme for diabetic foot ulcer care in an Asian population: A case-control study. *International Wound Journal.* 2021.
139. Machado F.R., de Assunção M.S.C, Cavalcanti A.B., Japiassú A.M., de Azevedo L.C.P., Oliveira M.C. Getting a consensus: advantages and

- disadvantages of Sepsis 3 in the context of middle-income settings. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2016; 28(4): 361-365.
140. Madassery S. Rock-Hard Chronic Thrombotic Occlusion and Its Management in Endovascular Interventions. *Semin. Intervent. Radiol*. 2018; 35(5): 461-468.
141. Malgor R.D., Alahdab F., Elraiyyah T.A., et al. A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. *J. Vasc. Surg*. 2015; 61(3 suppl): 54s-73s.
142. Maurer S.M., et al. Short and oral antimicrobial therapy for diabetic foot infection: a narrative review of current knowledge. *J Bone Joint Infect*. 2022; 7(2): 61-70.
143. McNally M.M., Univers J. Acute Limb Ischemia. *Surg. Clin. North Am*. 2018; 98(5): 1081-1096.
144. Megarbane B., Marsanne C., Meas T., et al. Acute lower limb ischemia is a frequent complication of severe diabetic hyperosmolarity. *Diabetes Metab*. 2007; 33(2): 148-152.
145. Melfi R., Ricottini E. Antiplatelet therapy for peripheral artery disease. *Cardiovasc. Diagn. Ther*. 2018; 8(5): 663-677.
146. Menard M.T., Farber A. The BEST-CLI trial: a multidisciplinary effort to assess whether surgical or endovascular therapy is better for patients with critical limb ischemia. *Semin. Vasc. Surg*. 2014; 27: 82-84.
147. Mills J.L.Sr., Conte M.S., Armstrong D.G., Pomposelli F.B., Schanzer A., Sidawy A.N., Andros G. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J. Vasc. Surg*. 2014; 59: 220-234.
148. Mirault T.G.A., Cambou J.P., Lacroix P., Aboyans V., Boulon C., Constans J., Bura-Riviere A., Messas E. Impact of beta-blockers on general and local outcome in patients hospitalized for lower extremity peripheral artery disease. The COPART Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96: e5916.

149. Miyake K., Kikuchi S., Kitani Y., et al. Successful Simultaneous Revascularization for Acute Limb Ischemia and Concomitant Acute Myocardial Infarction. *Ann. Vasc. Dis.* 2018; 11(3): 361-364.
150. Miyake K., Sakagoshi N., Kitabayashi K. Results of Graft Removal and Negative Pressure Wound Therapy in Management of Graft Infection. *Int. J. Angiol.* 2019; 28(1): 39-43.
151. Moazzami K., Moazzami B., Roohi A., Nedjat S., Dolmatova E. Local intramuscular transplantation of autologous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 12: CD008347.
152. Monteiro-Soares M., et al. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2020; 36: e3273.
153. Moore K.J., Sheedy F.J., Fisher E.A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13: 709-721.
154. Morisaki K., Furuyama T., Matsubara Y., et al. External validation of CLI Frailty Index and assessment of predictive value of modified CLI Frailty Index for patients with critical limb ischemia undergoing infrainguinal revascularization. *Vascular.* 2019: 1708538119836005. doi: 10.1177/1708538119836005.
155. Morris P.B., Ference B.A., Jahangir E., et al. Cardiovascular effects of exposure to cigarette smoke and electronic cigarettes: clinical perspectives from the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66: 1378-1391.
156. Mulligan-Kehoe M.J., Simons M. Vasa vasorum in normal and diseased arteries. *Circulation.* 2014; 129: 2557-2566.
157. Murphy T.P., Cutlip D.E., Regensteiner J.G., et al. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the Claudication: Exercise Versus

- Endoluminal Revascularization (CLEVER) study. *Circulation*. 2012; 125: 130-139.
158. Najafi B., Mishra R. Harnessing digital health technologies to remotely manage diabetic foot syndrome: a narrative review. *Medicina*. 2021; 57.4: 377.
159. Narula N., Dannenberg A.J., Olin J.W., et al. Pathology of Peripheral Artery Disease in Patients With Critical Limb Ischemia. *J. Am. Coll. Cardiology*. 2018, 72 (18) 2152-2163.
160. Neufang A., Dorweiler B., Espinola-Klein C., Savvidis S., Doemland M., Schotten S., Vahl C.F. Outcomes of complex femorodistal sequential autologous vein and biologic prosthesis composite bypass grafts. *J. Vasc. Surg.* 2014; 60: 1543-1553.
161. Norvell D.C., Thompson M.L., Boyko E.J., et al. Mortality prediction following non-traumatic amputation of the lower extremity. *Br. J. Surg.* 2019. doi: 10.1002/bjs.11124.
162. O'Sullivan S., Healy D.A., Moloney M.C., Grace P.A., Walsh S.R. The role of N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing peripheral angiography: a structured review and meta-analysis. *Angiology*. 2013; 64: 576-582.
163. Obara H., Matsubara K., Kitagawa Y. Acute Limb Ischemia. *Ann. Vasc. Dis.* 2018; 11(4): 443-448.
164. Olin J.W., White C.J., Armstrong E.J., et al. Peripheral Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiology*. 2016; 67(11): 1338-1357.
165. Ozer A., Comu F.M., Kucuk A., Kilic Y., Alkan M., Oktar L., Arslan M., Ozturk L. Effects of dexmedetomidine and thymoquinone on erythrocyte deformability in lower limb ischemia reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bratisl. Lek. Listy*. 2018; 119(10): 642-645.

166. Painter T.W., McIlroy D., Myles P.S., Leslie K. A survey of anaesthetists' use of tranexamic acid in noncardiac surgery. *Anaesth. Intensive Care*. 2019; 47(1): 76-84.
167. Park J.S., Bae S.H., Jung S., Lee M., Choi D. Enrichment of vascular endothelial growth factor secreting mesenchymal stromal cells enhances therapeutic angiogenesis in a mouse model of hind limb ischemia. *Cytotherapy*. 2019. pii: S1465-3249(19)30012-X. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.12.007.
168. Parmenter B.J., Dieberg G., Phipps G., et al. Exercise training for health-related quality of life in peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Vasc. Med*. 2015; 20: 30-40.
169. Peake S.L., Delaney A., Bailey M., Bellomo R. ARISE investigators. Potential impact of the 2016 consensus definitions of sepsis and septic shock on future sepsis research. *Ann. Emerg. Med*. 2017; 70(4): 553-561.
170. Peeters Weem S.M., Teraa M., de Borst G.J., Verhaar M.C., Moll F.L. Bone marrow derived cell therapy in critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2015; 50: 775-783.
171. Peker K., Ökesli S., Kıyıcı A., Deyişli C. The effects of ketamine and lidocaine on free radical production after tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury in adults. *Ulus Travma Acil. Cerrahi Derg*. 2019;25(2):111-117.
172. Pérez-Panero A.J., Ruiz-Muñoz M., Cuesta-Vargas A.I., González-Sánchez M. Prevention, assessment, diagnosis and management of diabetic foot based on clinical practice guidelines: A systematic review. *Medicine*. 2019; 98(35).
173. Pfaff M.J., Mukhopadhyay S., Hoofnagle M., Chabasse C., Sarkar R. Tumor suppressor protein p53 negatively regulates ischemia-induced angiogenesis and arteriogenesis. *J. Vasc. Surg*. 2018; 68(6S): 222S-233S.

174. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2315-2381.
175. Pirri C. et al. Diabetic Foot: The Role of Fasciae, a Narrative Review. *Biology.* 2021; 10.8: 759.
176. Pócs L., Janovszky Á., Ocsovszki I., Kaszaki J., Piffkó J., Szabó A. Microcirculatory consequences of limb ischemia/reperfusion in ovariectomized rats treated with zoledronic acid. *J. Orthop. Surg. Res.* 2019; 14(1): 95.
177. Polyovyy V., Khorshani Bilel, Sydorchuk R., Kyfiak P., Khomko O., Plehutsa I. The clinically relevant diabetic foot syndrome morphology. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021; 11(05): 262-274. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.05.027>.
178. Popplewell M.A., Davies H., Jarrett H., et al. Bypass versus angio plasty in severe ischaemia of the leg – 2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2016; 17: 11.
179. Raith E.P., Udy A.A., Bailey M., et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA.* 2017; 317: 290-300.
180. Rayman G. et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/metabolism research and reviews,* 2020; 36: e3283.

181. Reinhart K., Daniels R., Kisson N., Machado F.R., Schachter R.D., Finfer S. Recognizing sepsis as a global health priority – a WHO resolution. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(5): 414-417.
182. Rello J., Leblebicioglu H., members of ESGCIP. Sepsis and septic shock in low-income and middle-income countries: need for a different paradigm. *Int. J. Infect. Dis.* 2016; 48: 120-122.
183. Rhee C., Gohil S., Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care—reasons for caution. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(18): 1673-1676.
184. Ruemenapf G., Morbach S., Sigl, M. Therapeutic Alternatives in Diabetic Foot Patients without an Option for Revascularization: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022; 11(8): 2155.
185. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D., et al. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2013; 34: 3035-3087.
186. Sahara K., et al. Acute iliac arterial thrombosis during laparoscopic abdominoperineal resection. *J. surg. case rep.* 2019; 2019(2): 1-4.
187. Santistevan J.R. Acute Limb Ischemia: An Emergency Medicine Approach. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2017; 35(4): 889-909.
188. Schaper N.C., van Netten J.J., Apelqvist J., Bus S.A., Hinchliffe R.J., Lipsky B.A., IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2020; 36, e3266.
189. Schmit K., Dolor R.J., Jones W.S., et al. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3: e001330.

190. Schultz M.J., Dunser M.W., Dondorp A.M., Adhikari N.K., Iyer S., Kwizera A., Global Intensive Care Working Group of the European Society of Intensive Care Medicine, et al. Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource-poor settings and suggestions for the future. *Intensive Care Med.* 2017; 43(5): 612-624.
191. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) *JAMA.* 2016; 315(8): 762-774.
192. Shammam N.W., Radaideh Q. A Combined Radial and Pedal Access to Treat a Flush Chronic Total Occlusion of the Superficial Femoral Artery in a Critical Limb Ischemia Patient. *Open J. Cardiovasc Surg.* 2019; 11: 1179065219834523.
193. Shapoval S.D., Tribushniy O.V., Savon I.L., Sophylkanych M.M., Shidlovskiy V.O., Vasilevska L.A., Sheremet M.I. Complex treatment of patients with complicated syndrome of diabetic foot and sepsis. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2021; 28(2): <https://doi.org/10.46389/rjd-2021-1021>.
194. Sheremet M.I. Gramatiuk S.M., Bagmut I.Y., et al. The Clinical Case of Peripheral Artery Disease with Post-Thrombotic Disease in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2020; 27(3): <https://doi.org/10.46389/rjd-2020-1033>.
195. Shih J.M., Shih Y.M., Hou Y.C., Pai M.H., Yeh C.L., Yeh S.L. Effects of fish oil-based lipid emulsion on inflammation and kidney injury in mice subjected to unilateral hind limb ischemia/reperfusion. *Cytokine.* 2018; 111: 49-57.
196. Shishehbor M.H., Hammad T.A., Zeller T., et al. An analysis of INPACT DEEP randomized trial on the limitations of the societal guidelines-recommended hemodynamic parameters to diagnose critical limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2016; 63: 1311-1317.

197. Sigvant B., Hasvold P., Kragsterman B., et al. Cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease as an initial or subsequent manifestation of atherosclerotic disease: results from a Swedish nationwide study. *J. Vasc. Surg.* 2017; 66: 507-514.
198. Sigvant B., Lundin F., Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016; 51: 395-403.
199. Sim S.L., Alexis J., Roy E., Shafiee A., Khosrotehrani K., Patel J. Immunosuppression Agent Cyclosporine Reduces Self-Renewal and Vessel Regeneration Potentiation of Human Endothelial Colony Forming Cells. *Stem Cells Transl. Med.* 2019; 8(2): 162-168.
200. Simpson S.Q. New sepsis criteria: a change we should not make. *Chest.* 2016; 149: 1117-1118.
201. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315: 801-810.
202. Singh S., Armstrong E.J., Sherif W., et al. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. *Vasc. Med.* 2014; 19: 307-314.
203. Soga Y., Iida O., Takahara M., Hirano K., Suzuki K., Kawasaki D. Beta-blocker treatment does not worsen critical limb ischemia in patients receiving endovascular therapy. *J. Atheroscler. Thromb.* 2015; 22: 481-489.
204. Stabile E., Gerardi D., Magliulo F., et al. One-Year Clinical Outcomes of the Legflow Drug-Coated Balloon for the Treatment of Femoropopliteal Occlusions Registry. *J. Endovasc. Ther.* 2019; 26(1): 26-30.

205. Stivalet O., Laneelle D., Omarjee L., Mahe G. Post-exercise criteria to diagnose lower extremity peripheral artery disease: Which one should I use in my practice? *Vasc. Med.* 2019; 24(1): 76-77.
206. Sun D., et al. Clinical and genetic characteristics of familial hypercholesterolemia patients with type 2 diabetes. *J. Endocrinological Investigation.* 2018; aop: 10.1007/s40618-018-0959-0.
207. Swaminathan A., Vemulapalli S., Patel M.R., Jones W.S. Lower extremity amputation in peripheral artery disease: improving patient outcomes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2014; 16(10): 417-424.
208. Sydoruk L.P., Fomin P.D., Bilel Khorshani, Sydoruk R.I., Hrushko O.I., Sydoruk I., Sydoruk A.R., Plehutsa O.M., Plehutsa I.M., Sydoruk O.I., Vakarchuk A.V., Knut R.P. Associating SIRS, sepsis, cardiovascular insufficiency and antiphospholipid syndrome in patients with diabetes type II complicated by diabetic foot syndrome. *Infection.* 2019; 47(Suppl. 1): S58.
209. Sydoruk R.I., Sydoruk I.R., Sydoruk L.P., Sydoruk I.I., Sydoruk A.R., Stepan V.T., Vladychenko K.A. The malicious economics of sepsis: the long-term outcome is significantly worse than immediate financial burden. *Infection.* 2017; 45(Suppl.1): S56.
210. Sydoruk R.I., Sydoruk L.P., Khorshani Bilel, Hrushko O.I., Plehutsa O.M., Sydoruk I., Plehutsa I.M., Vakarchuk A.V., Sydoruk A.R., Ilaschuk I.I., Plehutsa N. Microbiota alleviates host resistance and causes septic complications in diabetic foot syndrome. *Infection.* 2019; 47(Suppl. 1): S57-S58.
211. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45(1 Suppl.). <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>.
212. Teague H.L., Ahlman M.A., Alavi A., et al. Unraveling Vascular Inflammation. *J. Am. Coll. Cardiology.* 2017, 70 (11) 1403-1412.

213. Tehan P.E., Santos D., Chuter V.H. A systematic review of the sensitivity and specificity of the toe-brachial index for detecting peripheral artery disease. *Vasc. Med.* 2016; 21: 382-389.
214. Teraa M., Conte M.S., Moll F.L., Verhaar M.C. Critical limb ischemia: current trends and future directions. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5: e002938.
215. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J.* 2017; 00: 1-60.
216. Tkach S.M., Pankiv V.I., Pankiv I.V. Modern views on the metabolism and biological effects of vitamin D. *Inter J Endocrinology (Ukraine)*, 2022; 18(2): 109-117.
217. Torii S., Kolodgie F.D., Virmani R., Finn A.V. IN.PACT™ Admiral™ drug-coated balloons in peripheral artery disease: current perspectives. *Med. Devices (Auckl)*. 2019; 12: 53-64.
218. Udell J.A., Bonaca M.P., Collet J.P., et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 390-399.
219. Vasylevska L.A., Sheremet M.I., et al. Some aspects of rash in patients with diabetes mellitus. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2021; 28(4): <https://doi.org/10.46389/rjd-2021-1061>.
220. Vincent J-L., Marshall J.C., Namendys-Silva S.A., et al; ICON Investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2(5): 380-386.
221. Vlachopoulos C., Xaplanteris P., Aboyans V., et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the

European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015; 241: 507-532.

222. Wang A., Lv G., Cheng X., Ma X., Wang W., Gui J., ..., Hu, Y. Guidelines on multidisciplinary approaches for the prevention and management of diabetic foot disease (2020 edition). *Burns & trauma*. 2020; 8.
223. Ward R., Long C., Patel M.R., et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: a review of the EUCLID trial results and current ongoing trials. *Clin. Cardiol*. 2018; 41: 137-143.
224. Westin G.G., Armstrong E.J., Bang H., et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 63: 682-690.
225. Wiersinga W.J., Leopold S.J., Cranendonk D.R., van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014; 5(1): 36-44.
226. Williams J.M., Greenslade J.H., McKenzie J.V., Chu K., Brown A.F.T., Lipman J. Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: insights from a prospective database of ED patients with infection. *Chest*. 2017; 151(3): 586-596.
227. Wiltz-James L.M., Foley J. Hospital Discharge Teaching for Patients with Peripheral Vascular Disease. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am*. 2019; 31(1): 91-95.
228. Xiang Y., Ye S., Cai C., Chen J., Zhao X., Zhu N., Zeng C. Salvianolic acid attenuates limb ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle of rats. *Biomed. Pharmacother*. 2018; 97: 551-556.
229. Yeo J., Park S. Effect of dexmedetomidine on the development of mechanical allodynia and central sensitization in chronic post-ischemia pain rats. *J. Pain Res*. 2018; 11: 3025-3030.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Прогнозування перебігу та хірургічна корекція критичної ішемії нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет. /монографія/ Польовий ВП, Сидорчук РІ, Гощинський ВБ. та ін.). Чернівці: Медуніверситет, 2021. 348. ISBN 978-966-697-924-0.
2. Польовий ВП, Кхоршані Білел, Сидорчук ІЙ, Кнут РП, Плегуча ІМ, Сидорчук РІ, Паляниця АС, Кифяк ПВ, Білик П. Антибіотикорезистентність та антифагоцитарна активність збудників гнійно-некротичних процесів м'яких тканин при синдромі стопи діабетика. Харківська хірургічна школа. 2019; 2 (95): 93-97. *(фахове видання)*
3. Польовий ВП, Кхоршані Білел, Сидорчук ІЙ, Кнут РП, Плегуча ІМ, Сидорчук РІ, Рак Г. Патогенетичне значення окремих збудників та їх асоціацій у гнійно-некротичних процесах при синдромі стопи діабетика. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 1(148): 153-156. *(фахове видання)*
4. Польовий ВП, Кхоршані Білел, Сидорчук ІЙ, Сидорчук РІ, Мишковський ЮМ, Кифяк ПВ. Імуносупресивна антифагоцитарна активність збудників гнійно-некротичних процесів м'яких тканин при синдромі діабетичної стопи. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019; 18(3): 100-104. *(фахове видання)*
5. Польовий ВП, Кхоршані Б, Петринич ВВ, Кифяк ПВ, Ткачук ОВ, Сидорчук РІ. Особливості ранового процесу при синдромі діабетичної стопи. Харківська хірургічна школа. 2020; 2(101): 21-25. *(фахове видання)*
6. Польовий ВП, Кхоршані Білел, Хомко ОЙ, Сидорчук РІ, Волянчук ПМ, Білик П. Ендоваскулярні оперативні втручання для корекції критичної ішемії нижніх кінцівок при синдромі стопи діабетика. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2019; 4: 85-88. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2019.4.10716>. *(фахове видання)*

7. Польовий ВП, Кхоршані Б, Ротар ОВ, Плегуча ОМ, Воляннюк ПМ, Хомко ОЙ, Кифяк ПВ, Плегуча ПМ, Сидорчук РІ. Індивідуалізована хірургічна тактика при синдромі діабетичної стопи. Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука. 2020; 4: 47-51. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.4.11782>. (фахове видання)
8. Polyovyy V, Khorshani Bilel, Sydorчук R, Kyfiak P, Khomko O, Plehutsa I. The clinically relevant diabetic foot syndrome morphology. Journal of Education, Health and Sport. 2021; 11(05): 262-274. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.05.027>. (видання Європейського союзу)
9. Sydorчук RI, Sydorчук LP, Khorshani Bilel, Hrushko OI, Plehutsa OM, Sydorчук I, Plehutsa IM, Vakarchuk AV, Sydorчук AR, Iaschuk II, Plehutsa N. Microbiota alleviates host resistance and causes septic complications in diabetic foot syndrome. Infection. 2019; 47(Suppl. 1): S57-S58.
10. Sydorчук LP, Fomin PD, Bilel Khorshani, Sydorчук RI, Hrushko OI, Sydorчук I, Sydorчук AR, Plehutsa OM, Plehutsa IM, Sydorчук OI, Vakarchuk AV, Knut RP. Associating SIRS, sepsis, cardiovascular insufficiency and antiphospholipid syndrome in patients with diabetes type II complicated by diabetic foot syndrome. Infection. 2019; 47(Suppl. 1): S58.
11. Спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика (Польовий ВП, Білел Кхоршані, Сидорчук РІ, Паляниця АС) заявка u201911812 (11.12.2019), дата реєстрації 27.07.2020. Патент України №143293U. МПК G01N 33/50 (2006.01). Бюл. №4 від 27.07.2020.
12. Спосіб хірургічного лікування синдрому стопи діабетика (Польовий ВП, Білел Кхоршані, Сидорчук РІ, Паляниця АС) заявка u201911806 (11.12.2019), дата реєстрації 27.07.2020. Патент України №143289U. МПК А61В 17/00 (2020.01). Бюл. №4 від 27.07.2020.
13. Польовий ВП, Кхоршані Білел, Сидорчук РІ, Паляниця АС. Динаміка змін провідних збудників та асоціантів біоплівки гнійно-некротичних ускладнень цукрового діабету. Актуальні питання медичної теорії та практики: Зб. матер. міжнародної науково-практичної конференції

(м.Дніпро, 7-8 грудня 2018 р.). Дніпро: організація наукових медичних досліджень "Salutem", 2018. 70-72.

- 14.Польовий ВП, Кхоршані Білел, Паляниця АС. Результати дослідження динаміки маркерів інтоксикації в перебігу гнійно-некротичних ускладнень діабетичної стопи. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини: Матер. міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса, 14-15 грудня 2018 р.). Одеса: ГО "Південна фундація медицини", 2018. 26-28.
- 15.Кхоршани Білел, Пастухова АИ. Определение степени тяжести течения гнойно-некротических процессов при синдроме диабетической стопы. Матер. 73-й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных с международным участием "Актуальные проблемы современной медицины". Самарканд, 16-17 мая 2019. Проблемы биологии и медицины (Биология ва Тиббиёт Муаммолари). 2019; 1.1(91): 28.

ДОДАТОК Б
Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Міжнародна науково-практична конференція "Актуальні питання медичної теорії та практики" (Дніпро, 2018 р.). *(публікація)*.
2. Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини" (Одеса, 2018). *(публікація)*.
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Актуальні питання невідкладної хірургії" (Харків, 2019). *(публікація)*.
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Перший Галицький хірургічний форум" (Тернопіль, 2019). *(публікація)*.
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю "II Буковинський хірургічний форум" (Чернівці, 2019). *(публікація)*.
6. Научно-практическая конференция студентов-медиков и молодых ученых с международным участием "Актуальные проблемы современной медицины" (Самарканд, 2019). *(публікація)*.
7. 9th International Congress "Sepsis and Multiorgan Dysfunction" (Weimar, 2019). *(публікація)*.
8. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Актуальні питання невідкладної хірургії" (Харків, 2020) *(публікація)*.

ДОДАТОК В

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України



проф. Іван Кліщ

2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри загальної хірургії
Буковинського державного медичного університету Білела Кхоршані

1. **Назва пропозиції до впровадження:** спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика.
2. **Автор:** проф. Віктор Павлович Польовий, асп. Білел Кхоршані, проф. Руслан Ігорович Сидорчук, доц. Андрій Семенович Паляниця.
3. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, кафедра загальної хірургії, м. Чернівці, Театральна площа, 2, 58002, Україна.
4. **Джерела інформації:** Польовий ВП, Білел Кхоршані, Сидорчук РІ, Паляниця АС. Спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика. Патент України № 143293U. МПК G01N 33/50 (2006.01) Бюл. №4 від 27.07.2020.
5. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри хірургії №1 з малоінвазивною хірургією та урології імені професора Ковальчука Л.Я. Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій курс та практичних занять з хірургії, а також у наукову роботу кафедри.
7. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів за темою «Синдром стопи діабетика».
8. **Термін впровадження:** 2020-2021 рр.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.
10. **Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри хірургії №1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Ковальчука Л.Я.

Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Анатолій Беденюк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи Вінницького
національного медичного університету імені
М.І. Пирогова МОЗ України

проф.

О. В. ВЛАСЕНКО

2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри загальної хірургії
Буковинського державного медичного університету Білела Кхоршані

1. **Назва пропозиції до впровадження:** спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика.
2. **Автор:** проф. Віктор Павлович Польовий, асп. Білел Кхоршані, проф. Руслан Ігорович Сидорчук, доц. Андрій Семенович Паляниця.
3. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, кафедра загальної хірургії, м. Чернівці, Театральна площа, 2, 58002, Україна.
4. **Джерела інформації:** Польовий ВП, Білел Кхоршані, Сидорчук РІ, Паляниця АС. Спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика. Патент України № 143293U. МПК G01N 33/50 (2006.01) Бюл. №4 від 27.07.2020.
5. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри хірургії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій курс та практичних занять з хірургії, а також у наукову роботу кафедри.
7. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів за темою «Синдром стопи діабетика».
8. **Термін впровадження:** 2021 рр.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.
10. **Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри хірургії №1 Вінницького
національного медичного університету
імені М.І. Пирогова МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

В.О. ШАПРИНСЬКИЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного медичного
 університету МОЗ України
 Ігор ГЕРУШ
 15 лютого 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри загальної хірургії
 Буковинського державного медичного університету Білела Кхоршані

1. **Назва пропозиції до впровадження:** спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика.
2. **Автор:** проф. Віктор Павлович Польовий, асп. Білел Кхоршані, проф. Руслан Ігорович Сидорчук, доц. Андрій Семенович Паляниця.
3. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, кафедра загальної хірургії, м. Чернівці, Театральна площа, 2, 58002, Україна.
4. **Джерела інформації:** Польовий ВП, Білел Кхоршані, Сидорчук РІ, Паляниця АС. Спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика. Патент України № 143293U. МПК G01N 33/50 (2006.01) Бюл. №4 від 27.07.2020.
5. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри загальної хірургії Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій курс та практичних занять з хірургії, а також у наукову роботу кафедри.
7. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів за темою «Синдром стопи діабетика».
8. **Термін впровадження:** 2020-2021 рр.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.
10. **Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри загальної хірургії
 Буковинського державного
 медичного університету МОЗ України,
 доктор медичних наук, професор
 Віктор ПОЛЬОВИЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Сокирянська лікарня»

Сокирянської міської ради

Андрійчук О.П.

«19» *Варесня* 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри загальної хірургії
Буковинського державного медичного університету Білел Кхоршані

1. **Назва пропозиції до впровадження:** спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика.
2. **Автор:** проф. Віктор Павлович Польовий, асп. Білел Кхоршані, проф. Руслан Ігорович Сидорчук, доц. Андрій Семенович Паляниця.
3. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, кафедра загальної хірургії, м. Чернівці, Театральна площа, 2, 58002, Україна.
4. **Джерела інформації:** Польовий ВП, Білел Кхоршані, Сидорчук РІ, Паляниця АС. Спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика. Патент України № 143293U. МПК G01N 33/50 (2006.01) Бюл. №4 від 27.07.2020.
5. **Впроваджено:** у лікувальний процес хірургічного відділення КНП «Сокирянської лікарні».
6. **Форма впровадження:** біохімічні показники хворих на діабетичну стопу вносились в розроблену шкалу і, за сумою балів визначалась ймовірність розвитку гнійно-запальних ускладнень.
7. **Результати впровадження:** на основі розробленої системи прогнозувався розвиток гнійно-запальних захворювань у 98% хворих на стопу діабетика.
8. **Термін впровадження:** 2020-2021 рр.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.
10. **Відповідальний за впровадження:**

Т.в.о. завідувач хірургічним відділенням
КНП «Сокирянська лікарня»

Ю.М. Соловей



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
ОКНП «Чернівецька лікарня
швидкої медичної допомоги»

О.І. Грушко

«29» вересня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри загальної хірургії
Буковинського державного медичного університету Білела Кхоршані

1. **Назва пропозиції до впровадження:** спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика.
2. **Автор:** проф. Віктор Павлович Польовий, асп. Білел Кхоршані, проф. Руслан Ігорович Сидорчук, доц. Андрій Семенович Паляниця.
3. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, кафедра загальної хірургії, м. Чернівці, Театральна площа, 2, 58002, Україна.
4. **Джерела інформації:** Польовий ВП, Білел Кхоршані, Сидорчук РІ, Паляниця АС. Спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика. Патент України № 143293U. МПК G01N 33/50 (2006.01) Бюл. №4 від 27.07.2020.
5. **Впроваджено:** у лікувальний процес хірургічного відділення №2 ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги».
6. **Форма впровадження:** біохімічні показники хворих на діабетичну стопу вносились в розроблену шкалу і, за сумою балів визначалась ймовірність розвитку гнійно-запальних ускладнень.
7. **Результати впровадження:** на основі розробленої системи прогнозувався розвиток гнійно-запальних захворювань у 98% хворих на стопу діабетика.
8. **Термін впровадження:** 2020-2021 рр.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.
10. **Відповідальний за впровадження:**

Завідувач хірургічного відділення №2
ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої
медичної допомоги»



О.М. Мороз

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Городоцька міська багатопрофільна

лікарня» Городоцької міської ради

Чернівецької області

Кушнір О.В.



2021 р.

Акт впровадження

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри загальної хірургії
Буковинського державного медичного університету БілелКхоршані

1. **Назва пропозиції до впровадження:** спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика.
2. **Автор:** проф. Віктор Павлович Польовий, асп. БілелКхоршані, проф. Руслан Ігорович Сидорчук, доц. Андрій Семенович Паляниця.
3. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, кафедра загальної хірургії, м. Чернівці, Театральна площа, 2, 58002, Україна.
4. **Джерела інформації:** Польовий ВП, БілелКхоршані, Сидорчук РІ, Паляниця АС. Спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика. Патент України № 143293U. МПК G01N 33/50 (2006.01) Бюл. №4 від 27.07.2020.
5. **Впроваджено:** у лікувальний процес хірургічного відділення КНП «Городоцька міська багатопрофільна лікарня».
6. **Форма впровадження:** біохімічні показники хворих на діабетичну стопу вносились в розроблену шкалу і, за сумою балів визначалась ймовірність розвитку гнійно-запальних ускладнень.
7. **Результати впровадження:** на основі розробленої системи прогнозувався розвиток гнійно-запальних захворювань у 98,7% хворих на стопу діабетика.
8. **Термін впровадження:** 2020-2021 рр.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.
10. **Відповідальний за впровадження:**

Завідувач хірургічним відділенням

КНП «Городоцька міська багатопрофільна лікарня»

Махно А.С.

«Затверджую»

Генеральний директор

КНП «Багатопрофільна центральна районна лікарня» Слобідсько-Кульчієвецької с/р

Шевчук В.І.

« 18 » Вересня 2021 р.

Акт впровадження

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри загальної хірургії Буковинського державного медичного університету Білела Кхоршані

1. **Назва пропозиції до впровадження:** спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика.
2. **Автор:** проф. Віктор Павлович Польовий, асп. Білел Кхоршані, проф. Руслан Ігорович Сидорчук, доц. Андрій Семенович Паляниця.
3. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, кафедра загальної хірургії, м. Чернівці, Театральна площа, 2, 58002, Україна.
4. **Джерела інформації:** Польовий В.П., Білел Кхоршані, Сидорчук Р.І., Паляниця А.С. Спосіб прогнозування септичних ускладнень синдрому стопи діабетика. Патент України № 143293U. МПК G01N 33/50 (2006.01) Бюл. №4 від 27.07.2020.
5. **Впроваджено:** у лікувальний процес хірургічного відділення КНП «Багатопрофільна центральна районна лікарня» Слобідсько-Кульчієвецької с/р.
6. **Форма впровадження:** біохімічні показники хворих на діабетичну стопу вносились в розроблену шкалу і, за сумою балів визначалась ймовірність розвитку гнійно-запальних ускладнень.
7. **Результати впровадження:** на основі розробленої системи прогнозувався розвиток гнійно-запальних захворювань у 98,7% хворих на стопу діабетика.
8. **Термін впровадження:** 2020-2021 рр.
9. **Зауваження та пропозиції:** немає.
10. **Відповідальний за впровадження:**

Завідувач хірургічним відділенням
«КНП «БЦРЛ» Слобідсько-Кульчієвецької с/р

Горбань В.Р.