 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

СКРИПКО ВАСИЛЬ ДМИТРОВИЧ

УДК: 616.34-089.875

## **КЛІНІЧНО-МОРФОГІСТОХІМІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЖИТТЄЗДАТНОСТІ КІНЦІВКИ В СТАНІ КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ ПРИ СИНДРОМІ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ**

14.01.03-хірургія

# Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

# **Львів-2009**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, профессор Гончар Михайло Григорович,

1вано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, кафедра xipypгії стоматологічного факультету, професор кафедри

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, профессор Бойко Ніна Іванівна**,** Львівський національний медичний університет ім.Данила Галицького МОЗ України, кафедра хірургії №1, професор кафедри

доктор медичних наук, профессор Геник Степан Миколайович, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, кафедра загальної xipypгії, професор кафедри

Захист відбудеться 25 червня 2009 року о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.35.600.01 у Львівському національному медичному університеті ім.Данила Галицького МОЗ Укрїни (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

3 дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету ім..Данила Галицького МОЗ Укріни (79000, м. Львів, вул. Січових стрільців 6).

Автореферат розісланий 19 травня 2009 року

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Переяслов А.А.

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** За оцінками експертів ВООЗ, на сьогодні у світі нараховується понад 100 млн людей, хворих на цукровий діабет. В Україні ця цифра перевищує 1,5 млн, причому кількість хворих щорічно зростає **(**Василюк С.М., Василюк М.Д. і співавт. 2009; Маркевич Ю.О., Павловський М.П., Бойко Н.І., 2008; Дедов И.И., Мельниченко Г.А.,2008). Незважаючи на успіхи у впровадженні сучасних ефективних методик консервативної терапії цукрового діабету, частота синдрому діабетичної стопи постійно зростає. Тяжкість гнійно-септичних ускладнень при цій патології зумовлена глибокими порушеннями магістрального кровоплину, які об’єднані під терміном «критична ішемія» (Brown C.D. et al., 2003). Більшість хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок звертаються за спеціалізованою медичною допомогою у пізніх стадіях захворювання , коли консервативна терапія малоефективна і виникає загроза втрати кінцівки . Все це призводить до того, що в останні роки в Україні ампутації нижньої кінцівки на рівні стегна у хворих на синдром діабетичної стопи виконують в 19,6-41,2 % випадків (Сакевич Р.П. и соавт., 2006; Письменна Н.В., Кравченко В.І. і співавт.,2001). Летальність, після таких ампутацій складає від 8,9 до 25%, а загальна летальність серед хворих з гнійно-септичними ускладненнями на ґрунті глибокої діабетичної ангіопатії сягає 5,6-13,5% (Геник С.М., Сабадош Р.В., 2002;)..

Таким чином, підхід до діагностики життєздатності кінцівки та лікування ускладнень синдрому діабетичної стопи повинен бути комплексним. Вказане вимагає напрацювання нових тактичних принципів діагностики життєздатності кінцівки в стані критичної ішемії і вибору адекватного методу операції. Письменна Н.В., Кравченко В.І. і співавт.,2001

**Мета і завдання дослідження.** Покращити результати лікування хворих на гангренозно-ішемічну форму синдрому діабетиної стопи, опрацювавши тактику хірургічного лікування на основі вивчення клінічно-морфогістохімічних характеристик ішемізованих м´язів кінцівки та впливу ішемії на за-гальний стан хворого.

*Завдання дослідження:* 1. Визначити морфологічні критерії життєздатності і нежиттєздатності м´язів стопи, гомілки та стегна у хворих на гангренозно-ішемічну форму синдрому діабетичної стопи (СДС).

2. Вивчити активність ферментів окисно-відновних процесів (сукцинатдегідрогенази та кислої фосфатази) у морфологічно життєздатних та нежиттє-здатних м´язах нижніх кінцівок шляхом гістохімічного дослідження, виявив-ши таким чином гістохімічні критерії їх життєздатності.

3. На основі результатів досліджень розробити алгоритм вибору опера-тивної тактики у хворих на гангренозно-ішемічну форму СДС при відсутності умов для реконструкційних операційних втручань на артеріях нижньої кінцівки.

4. Оцінити ефективність опрацьованого алгоритму у порівнянні з загальновизнаними підходами до лікуваня пацієнтів із досліджуваною нозологією.

5. Вивчити реактивність судинного русла стопи у хворих на гангренозноішемічну форму СДС на основі дослідження транскутанної напруги кисню до та після проведення проби на реактивну гіперемію.

6. У хворих на СДС вивчити ступінь вираженості та генез інтокскаційного синдрому.

7. Дослідити ефективність антигіпоксантної терапії у комплексному хірургічному лікуванні хворих на гангренозно-ішемічну форму СДС.

*Об’єкт дослідження.* Хворі на гангренозно-ішемічну форму СДС із мультифокальним оклюзійно-стенотичним ураженням артерій нижніх кінцівок.

*Предмет дослідження.*Комлексне клінічно-морфогістохімічне визначення життєздатності кінцівки у хворих на СДС з критичною ішемією та патогенетично обґрунтовані методи хірургічної корекції.

*Методи дослідження:*фізикальне обстеження хворих; лабораторні методи: визначення індексів інтоксикації ЛІІ-КК, ЛІІ-О та нейтрофільно лейкоцитного коефіцієнта; інструментальні дослідження: визначення ТсрО2 стопи, кольорове дуплексне сканування магістральних артерій нижньої кінцівки; морфологічні та гістохімічніметоди**:** дослідження гістоструктурних змін м’язів та напівкількісне візуальне морфометричне дослідження активності сукци-натдегідрогенази і кислої фосфатази в м’язах кінцівки з допомогою наборів (код 30-30118, BIO-OPTIKA, Italy) для м’язових біопсій; статистичне обчислення цифрових показників отриманих результатів на персональному комп'ютері та прикладній програмі для роботи з електронними таблицями Microsoft Exel.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вивчено морфологічні критерії життєздатності м'язів стопи, гомілки і стегна у пацієнтів з гангренозно-ішемічною формою СДС. У таких хворих вперше виведено гістохімічні критерії (за активністю сукцинатдегідрогенази та кислої фосфатази) життєздатності м'язів нижньої кінцівки на різних рівнях (патенти України на корисну модель №34354, №34355 ).

Виявлено, що у осіб з гангренозно-ішемічною формою СДС оксигенація тканин стопи (транскутанна напруга кисню) після проведення проби на реактивну гіперемію не зростає, що свідчить про неефективність призначення таким хворим судинорозширювальних середників і можливість покращити оксигенацію стопи тільки за рахунок антигіпоксантів.

Доведено, що у таких хворих розвиток інтоксикаційного синдрому зумовлений не лише гнійно-некротичними ускладненнями, але й ішемічно-гіпоксичними змінами в тканинах кінцівки.

Встановлено, що використання антигіпоксантів, зокрема розчину реамберину, у пацієнтів із СДС пригнічує інтоксикаційний синдром, ішемічно-гіпоксичні зміни нижньої кінцівки та сприяє відновленню активності ферментів окисно-відновних процесів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено алгоритм діагностики та лікування хворих на гангренозно-ішемічну форму СДС, що базується на виконанні первинної ампутації вище рівня морфологічно та гістохімічно нежиттєздатних тканин та виконанні лише санаційних операцій на стопі при життєздатності тканин на всіх досліджуваних рівнях. Показано, що використання розробленого алгоритму дозволяє знизити частоту високих ампутацій нижніх кінцівок, повторних операцій та скоротити середній термін перебування хворих у стаціонарі. У комплексне хірургічне лікування хворих на гангренозно-ішемічну форму СДС запропоновано включати розчин реамберину, що сприяє нормалізації окисно-відновних процесів у м'язах, приводить до скорочення середнього терміну перебування хворих у стаціонарі. Результати дослідження впроваджено в роботу хірургічних відділень Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні, Івано-Франківської міської клінічної лікарні № 1, Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, Перегінської районної лікарні №2, Хустської районної лікарні.

**Особистий внесок здобувача в розробку основних положень дисертації.** Опрацювання основних теоретичних і практичних положень дослідження здобувач провів особисто. Морфологічні, гістохімічні допоміжні методи обстеження та статистичний аналіз отриманих результатів автор здійснив спільно з працівниками кафедри гістології та ембріології людини Івано-Франківського національного медичного університету. Дисертант самостійно проводив обстеження хворих на СДС з критичною ішемією, передопераційне приготування, операційні втручання та післяопераційне лікування, забір матеріалу для досліджень, що задекларовано актом перевірки комісії з первинної документації Івано-Франківського національного медичного університету. Створена база даних, проведене статистичне обчислення результатів клінічних досліджень. У наукових працях, опублікованих зі співавторами, використано фактичні матеріали, отримані автором у процесі дослідження. Узагальнення отриманих результатів, обґрунтування висновків і практичних рекомендацій проведено здобувачем разом із науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр Івано-Франківського національного медичного університету 2009р., протокол №.9. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на: IX Конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Луганськ, 2002; Вінниця, 2007), всеукраїнській науковій конференції “Хірургічні хвороби і цукровий діабет” (Тернопіль, 2001); Міжнародній конференції хірургів “Окремі питання невідкладної хірургії” (Ужгород, 2003); науково-практичних конференціях Асоціації хірургів Івано-Франківської області (2005, 2006, 2007, рр.).

**Публікації**. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, із них 4 – у виданнях, рекомендованих ВАК України, 4 – тези у матеріалах науково-практичних конференцій; отримано 2 деклараційні патенти.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 150 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, 5 розділів , висновків, списку використаних джерел літератури, який містить 140 найменувань кирилицею і 190 латинським шрифтом. Робота ілюстрована 36 таблицями та 42 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал і методи дослідження.** Проведено обстеження і лікування 154 хворих із діабетичною макроангіопатією нижніх кінцівок зі стенотично-оклюзивними ураженнями різних артеріальних сегментів; пацієнти знаходилися на лікуванні в хірургічному відділенні Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні впродовж 2004-2008 рр.

Для однорідності груп для дослідження відібрані лише ті пацієнти з II-им типом цукрового діабету, у яких реконструкційні операційні втручання на артеріях нижніх кінцівок були неможливими через особливості та поширення оклюзійно-стенотичного процесу.

Ступінь хронічної артеріальної недостатності нижніх кінцівок у хворих визначали згідно доповненої класифікації Fontaine R.(1954) та Покровського А.В. (1979). Наявність субкритичної чи критичної ішемії нижньої кінцівки визначали на основі «Документу Європейської домовленості по критичній ішемії нижніх кінцівок» (1989).

При обстеженні хворих використано загальноприйняті клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Для визначення ендогенної інтоксикації прводили розрахунок лейкоцитного індексу інтоксикації Я.Я.Кальф-Каліфа (ЛІІ-КК), лейкоцитного індексу інтоксикації Островського В.К. (ЛІІ-О) і нейтрофільно-лімфоцитного коефіцієнта (НЛК). Проводили пункційну біопсію м´язів нижньої кінцівки з подальшим визначенням життєздатності кінцівки на основі вивчення гістостуктурних (світлооптичним методом) , та гістохімічних змін із визначенням активності кислої фосфатази та сукцинатдегідрогенази в м´язовій тканині ураженої кінцівки з допомогою наборів фірми BIO-OPTIKA (Італія).

Уся первинна інформація про хворих введена в базу даних, створену з допомогою пакету електронних таблиць Microsoft Excel 2000. Статистичне обчислення отриманих середніх і відносних величин і їх похибок проводили за загальноприйнятими методами з допомогою комп’ютерної програми "STATISTIKA" та пакету статистичних функцій програми "Microsoft Excel". Достовірність різниці статистичних показників оцінювали методом Стьюдента.

**Результати досліджень**. На першому етапі дослідження у 50 хворих з ХАН ІVА ступеня, а отже з гангренозно−ішемічною формою синдрому діабетичної стопи, вивчали морфологічні зміни м’язової тканини на різних рівнях нижньої кінцівки: на стопі (м'язи міжплеснових проміжків), на гомілці (литковий м’яз) та на стегні (м’язи середньої третини стегна). У залежності від того, на яких рівнях нижньої кінцівки зміни в м'язах були зворотніми, а на яких незворотніми, всіх пацієнтів ми поділили на 4 групи: 1) у 38 хворих − І група − тканини нижньої кінцівки були життєздатними на всіх рівнях і цим хворим ми рекомендували виконувати лише сануючі операції на стопі; 2) у 5 хворих − ІІ група - життєздатними виявилися тканини стегна та гомілки, а тканини стопи − нежиттєздатними ; цим пацієнтам слід первинно проводити ампутацію нижньої кінцівки на рівні гомілки; 3) у 4 пацієнтів – ІІІ група − тканини зберігали здатність до регенерації в ділянці стегна, а в ділянці гомілки та стопи були нежиттєздатними; їм рекомендували первинно виконувати ампутацію кінцівки на рівні нижньої третини стегна; 4) у 3 хворих − ІV група тканини були нежиттєздатними на всіх рівнях; таким пацієнтам слід первинно проводити ампутацію на рівні верхньої третини стегна.

Отож , результати морфологічного дослідження зрізів м’язових волокон дають можливість чітко визначити обсяг необхідної операції. Разом із тим для його виконання потрібна значна кількість часу (не менше однієї доби), що затримує проведення оперативного втручання. У зв'язку з цим ми спробували знайти інші методи дослідження, які б, відповідаючи результатам морфологічного дослідження , могли дати ідентичну інформацію значно швидше.

При ішемії тканин нижньої кінцівки суттєво міняється вміст ферментів окисно−відновних процесів зокрема таких, як сукцинатдегідрогеназа (СДГ) та кисла фосфатаза (КФ), тому ми вважали доцільним вивчити насиченість цими ферментами м’язової тканини. В результаті дослідження виявлено наступне: 1) при морфологічно життєздатних м'язах стегна, гомілки та стопи СДГ може мати активність до 5 балів, тоді як при їх морфологічній нежиттєздатності − лише 0 або 1 бал; 2) КФ при морфологічно життєздатних м'язах не мала 5 балів активності, тоді як у морфологічно нежиттєздатних м'язах її активність жодного разу не була нижче 3 балів.

Звідси висновки: 1) гістохімічним критерієм нежиттєздатності м'язів нижньої кінцівки на будь-якому рівні є активність КФ 5 балів; 2) гістохімічним критерієм життєздатності м'язів нижньої кінцівки на будь-якому рівні є активність СДГ від 2 до 5 балів та активність КФ від 0 до 3 балів; 3) у випадку, якщо активність СДГ є 0 або 1 бал, а також, якщо активність КФ є 4 бали – стверджувати про життєздатність чи нежиттєздатність тканин нижньої кінцівки неможливо; в цьому випадку слід проводити морфологічне дослідження. Виходячи з отриманих результатів, ми розробли алгоритм операційної тактики при гангренозно-ішемічній формі СДС з ХАН ІVА ступеня і відсутністю умов до реконструкційних операційних втручань на магістральних артеріях (рис.1). Згідно цього алгоритму, всім таким хворим визначаємо активність СДГ та КФ м'язів стегна, гомілки і стопи. Якщо на всіх рівнях нижньої кінцівки активність СДГ дорівнює 2 - 5 балів або/і активність КФ – 0 - 3 бали, то хворому показані лише сануючі операції на стопі. У випадках, коли активність КФ становить 5 балів – хворому показана первинна ампутація кінцівки на рівні верхньої третини стегна. При активності КФ 5 балів на стопі і 0 -3 бали на стегні і гомілці – показана первинна ампутація нижньої кінцівки на рівні гомілки. Якщо активність КФ 4 бали або/і СДГ має активність 0 - 1 бал, то необхідним є морфологічне дослідження м'язів з цього рівня нижньої кінцівки.

На другому етапі дослідження ми вивчали ефективність застосування алгоритму у хворих на СДС. Для цього створено 2 групи хворих. Основну группу №1 склали 30 осіб, обстеження та лікування яких проводились згідно розробленого нами діагностично-лікувального алгоритму. В контрольну групу ввійшли 32 пацієнти, яких лікували без проведення гістохімічних і морфологічних досліджень. Первинно хворим виконано наступні операційні втручання: усім хворим контрольної групи виконано виключно сануючі операції на стопі. В основній групі №1, ґрунтуючись на результатах гістохімічного дослідження, сануючі операції виконано лише у 76,7% хворих, а іншим пацієнтам виконано ампутації: у 10%− на рівні гомілки, у 6,7% − на рівні нижньої третини стегна і у 6,7%−на рівні верхньої третини стегна.

Таким чином, первинно в основній групі виконано достовірно більше ампутацій вище кісточок та високих ампутацій, ніж у контрольній. Внаслідок наростання некротичного процесу, у хворих контрольної групи повторні операції виконано у 53,1% пацієнтів, тоді як в основній групі−лише у 13,3%. При цьому на час виписки зі стаціонару ампутації були виконано у 43,8% пацієнтів контрольної групи і лише у 23,3% осіб основної групи, з них високі ампутації−у 28,1% хворих контрольної групи та у 13,3% пацієнтів основної групи №1. Середній ліжко-день у контрольній групі склав 33,0 дні, а в основній групі №1−22,4 дня. Післяопераційна летальність в контрольній групі склала 9,4%; в основній групі №1 післяопераційної летальності не було. Таким чином доведено, що використання опрацьованого нами алгоритму в кінцевому результаті дає достовірно кращі результати, ніж загальноприйнята методика лікування. Не дивлячись на це, у частини хворих, курованих за нашим діагностично−лікувальним алгоритмом, все ж приходилося робити повторні операції. З метою з'ясування причин такої ситуації, на третьому етапі дослідження ми вирішили вивчити деякі патогенетичні механізми інтоксикаційного синдрому та гіпоксії тканин нижніх кінцівок. Для цього сформували 3 групи хворих. Перша група − 82 хворих з гангренозно−ішемічною формою СДС, критичною ішемією кінцівки і ХАН ІVА ступеня. Цих хворих порівнювали з пацієнтами з діабетичною макроангіопатією з ХАН ІІІБ ступеня − 46 хворих, та з ХАН ІІІА ступеня − 26 осіб. Для вивчення ступеня вираженості інтоксикаційного синдрому визначали інтоксикаційні індекси, а для дослідження ступеня гіпоксії тканин − транскутанну напругу кисню. При аналізі результатів інтоксикаційних тестів виявлено достовірно вищі значення усіх трьох аналізованих індексів інтоксикації на час поступлення хворих у стаціонар не тільки при ІVА (5,9±1,0) ступеню ХАН, але й при ІІІА (4,0±0,8) та ІІІБ (4,2±0,9) ступенях. Цей цікавий результат свідчить, на наш погляд, про те, що інтоксикаційний синдром у хворих на ДАНК виникає задовго до розвитку у них некротичних та інфекційних уражень стопи , і зумовлений, очевидно, ішемічними змінами у тканинах кінцівки.

**Діагностично-лікувальний агоритм**

**Хворі з ГІ формою СДС та ХАН IVA ступеня**.

**Гістохімічне дослідження м'язів стегна, гомілки та стопи**

**Активність СДГ від 2 до 5 балів на всіх рівнях (незалежно від активності** КФ)

**Активність КФ від 0 до 3 балів**

**Активність КФ= 4 бали. або /і активність СДГ= 0 чи 1 бал**.

**Активність КФ=5 балів (незалежно від активності СДГ)**

**Сануючі операції на стопі**

**Морфологічне дослідження м'язів**

**На всіх рівнях**

**На гомілці і стегні**

**На стопі**

**Кінцівка життєздатна на всіх рівнях**

**Ампутація н/к на рівні гомілки**

**Ампутація н/к на рівні н/3 стегна**

**Ампутація н/к на рівні в/3 стегна**

**На всіх рівнях**

**На гомілці і стопі**

**На стопі**

**Кінцівка нежиттєздатна**

Це свідчить також про те, що для ліквідації у таких хворих інтоксикаційного синдрому одним з перспективних напрямків могло би бути використання антигіпоксантів. В динаміці найбільш показовими були зміни НЛК: на 3 добу лікування при ХАН ІІІА ступеня значення цього показника достовірно не мінялося (11,5±0,11), тоді як при ХАН ІІІБ (11,9±0,15) та ІVА (13,2±0,10) ступеня воно достовірно зростало (р<0,05). Пояснити такий результат можна лише тим, що у пацієнтів із ІІІБ та ІVА ступенями ХАН на час поступлення у стаціонар імунна система вже дещо виснажена. Розпочате ж лікування сприяє ліквідації факторів, які зумовлюють інтоксикаційний синдром і зменшує виснаженість імунної системи. У відповідь на це, імунна реакція організму тимчасово зростає, що призводить не до зниження інтоксикаційних індексів, а до їх наростання або принаймні, залишення на попередніх рівнях. До речі, саме поступовою виснаженістю імунної системи можна пояснити і той факт, що вихідні значення інтоксикаційних індексів у пацієнтів з різними ступенями ХАН мало залежали від її важкості, і лише НЛК був достовірно вищим при ІVА ступеню (12,2±0,10) у порівнянні з ІІІА (11,6±0,14) та ІІІБ (11,1±0,13) ступенями. До 7-ої доби лікування НЛК у всіх групах пацієнтів достовірно знижувався у порівнянні з 3-ою добою, а при ХАН ІІІА (10,0±0,10) та ІІІБ (10,6±0,14) ступеня – і в порівнянні з 1-ою добою (11,6±0,14) та (11,1±0,13). Такий результат, на наш погляд, є закономірним свідченням ефективності лікування хворих, яке приводить до поступового зниження НЛК. Саме у зв´язку з цим, найнижче значення НЛК стверджено у пацієнтів з найменшим ступенем ХАН (10,0±0,10) , а найвище – у хворих з ХАН ІVА (12,1±0,11) ступеня (р<0,05), адже найлегше піддаються лікуванню пацієнти з найменш вираженими проявами патології. Не дивлячись на достовірне зниження НЛК на 7-му добу лікування у всіх досліджуваних групах, нормалізація цього показника не наступила у жодній з груп. Враховуючи ж те, що на цей час гнійно-некротичне вогнище на стопі у хворих з ХАН ІVА ступеня уже давно було сановане, а у пацієнтів з ХАН ІІІА та ІІІБ ступенів його взагалі не було, то це ще раз свідчить про те, що вагомим компонентом розвитку інтоксикаційного синдрому у хворих на ДАНК (зокрема із СДС та ІVА ступенем ХАН) є ішемічно-гіпоксичні зміни в тканинах кінцівки.

При вивченні транскутанної напруги кисню виявлено, що ступінь базальної ТсрО2 достовірно зменшувався зі зростанням ступеня ХАН ІІІ А ст. 31,5±2,6мм.рт.ст р<0,05, ІІІБ ст. 20,0±1,8 мм.рт.ст, ІVА ст.7,0±1,5 мм.рт.ст, проти 58,7±0,9 мм.рт.ст в нормі р<0,05. Це цілком закономірно, оскільки базальна ТсрО2 є одним із найважливіших показників, які якраз і визначають ступінь ХАН у пацієнтів із гангренозно-ішемічною формою синдрому діабетичної стопи. При проведенні проби на реактивну гіперемію, ТсрО2 до зняття джгута, тобто мінімальна ТсрО2, у хворих з ІІІА та ІІІБ ступенями ХАН достовірно не відрізнялася від норми ХАН ІІІ А ст. 5,0±0,8 мм.рт.ст р<0,05, ІІІБ ст.5,0±1,1 мм.рт.ст р<0,05 проти 5,0±0,7 мм.рт.ст .в нормі р<0,05. В цей час при ХАН ІVА ступеня ТсрО2 була достовірно нижчою від норми 2,5±1,0 мм.рт.ст Р <0,05 . Це свідчить про те, що будь-яка компресія гомілки чи стопи у хворих на СДС та ХАН ІVА ступеня (наприклад, туге накладання асептичної пов'язки на гнійно-некротичне вогнище) може призвести до поглиблення некротичних змін і незадовільного результату лікування. Час відновлення рівня базальної ТсрО2 у всіх групах хворих був достовірно довшим, ніж у нормі ХАН ІІІ А ст.4,3±0,5 мм.рт.ст р<0,05, ІІІБ ст.4,7±0,6 мм.рт.ст, ІVА ст.5,3±0,5 м.рт.ст, проти 1,5±0,5 мм.рт.ст в нормі р<0,05 , що закономірно, у зв'язку з порушенням у них магістрального кровоплину (оклюзії магістральних артерій у всіх без винятку пацієнтів) та значних структурно-морфологічних змін у стінках судин мікроциркуляційного русла (що знижує їх реактивність). При цьому достовірної відмінності часу відновлення рівня базальної ТсрО2 між різними ступенями ХАН не було виявлено, хоча й стверджено тенденцію до його більшого значення при ХАН ІVА ступеня. Після зняття турнікету з кінцівки показник максимальної ТсрО2 в нормі 75,3±0,7 мм.рт.ст вищий від ТсрО2 базальної 58,7±0,9 мм.рт.ст майже на третину р<0,05. Водночас, ТсрО2 при ХАН ІІІА 36,0±1,4 мм.рт.ст та ІІІБ 24,5±0,9 мм.рт.ст ступеня він лише ледь перевищує базальну ТсрО2 , при ХАН ІІІА 31,5±2,6 мм.рт.ст та ІІІБ 20,0±1,8 мм.рт.ст а при ХАН ІVА ступеня ТсрО2. – 10,2±0,9 мм.рт.ст р>0,05, взагалі достовірно не відрізняється від неї. Все це свідчить про те, що у пацієнтів із ІVА ступенем ХАН функціональні резерви мікросудинного русла практично відсутні. Призначення таким пацієнтам судинорозширювальних середників не покращить оксигенації стопи, оскільки максимально можливе ТсрО2 10,2±0,9 мм.рт.ст р<0,05.у них після розширення мікроциркуляційного русла достовірно не перевищує вихідних даних- базальної ТсрО2 7,0±1,5 мм.рт.ст р<0,05. Звідси висновок: єдиним вірогідно можливим консервативним методом підвищення оксигенації тканин стопи у таких пацієнтів є призначення їм антигіпоксантів. У зв’язку з цим, на четвертому етапі дослідження ми вивчили доцільність призначення антигіпоксантів хворим на СДС з критичною ішемією. З цією метою обрано препарат реамберин («Полісан», Росія). Сформовано 2 групи пацієнтів. Першою групою стала названа раніше основна група №1, у хворих якої застосовували розроблений нами алгоритм діагностично-лікувальної тактики, але не застосовували антигіпоксантів. Другу групу (основна група №2) склали 20 пацієнтів, яких також вели згідно з алгоритмом, але які додатково отримували реамберин. Одержали наступні результати: на 7 добу лікування рівень базальної напруги кисню в тканинах стопи був вищим від вихідного рівня в обидвох группах, але якщо в основній групі №1 він залишався на межі критичної ішемії (28,7 мм.рт.ст.), то в основній групі №2 він виходив за її межі і був достовірно вищим від попередньої групи (36,5 мм.рт.ст.). Все це свідчить про чітку позитивну ефективність антигіпоксантного середника. Що ж до рівня максимальної напруги кисню, тобто після проби на реактивну гіперемію, то достовірного його збільшення по відношенню до базального рівня не було виявлено у жодній з груп хворих. Це є закономірним, оскільки антигіпоксантний середник не може вплинути на ригідність судинних стінок, а отже і на максимальну напругу кисню в тканинах.

Таким чином, антигіпоксант реамбірин покращує оксигенацію тканин за рахунок базальної напруги кисню. Аналізуючи ж показники ефективності лікування хворих, зазначимо, що спектр первинно виконаних операційних втручань в основній групі №1 та №2 достовірно не відрізнявся. Впродовж стаціонарного лікування повторні операційні втручання виконано у 13,3 % хворих основної групи №1 і лише у 5,0 % осіб основної групи №2, хоча різниця цих показників була недостовірною. В основній групі №2 виявлено також тенденцію до рідшої частоти ампутацій вище кісточок та високих ампутацій. І найважливіше: в осіб, яким вводили реамберин, достовірно меншим виявився середній термін перебування хворих у стаціонарі - 22,8 проти 18,0 діб. Таким чином, отримано переконливе підтвердження ефективності застосування препаратів з антигіпоксантною дією у хворих на СДС.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації викладено нове вирішення наукового завдання, яке полягає у покращенні результатів комплексного хірургічного лікування хворих на гангренозно-ішемічну форму СДС з ХАН ІVА ступеня зі зниженням частоти повторних операцій та ампутаціїй нижніх кінцівок на рівні стегна, зменшення післяопераційної летальності і терміну стаціонарного лікування шляхом використання антигіпоксантної терапії та опрацювання діагностично-лікувального алгоритму на ґрунті вивчення морфологічних і гістохімічних змін у м'язах кінцівок.

1. Морфологічними критеріями нежиттєздатності м'язів нижньої кінцівки при гангренозно-ішемічній формі СДС є глибокі деструктивні та некротичні зміни більшості поперечно-смугастиих м’язових волокон з формуванням їх гангренозного пошкодження, втрата поперечної і повздовжньої посмугованості м’язових волокон та розвиток некрозів не тільки в міосимпластах, але й у сполучній тканині пери- та ендомізію.

2. У хворих на СДС гістохімічним критерієм нежиттєздатності м'язів нижньої кінцівки на будь-якому рівні є активність кислої фосфатази (КФ) 5 балів, а критеріями їх життєздатності - активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) від 2 до 5 балів або активність КФ від 0 до 3 балів.

3. Розроблено алгоритм вибору оперативної тактики у хворих на гангренозно-ішемічну форму СДС з ХАН ІVА ступеня і відсутністю умов до реконструктивних операційних втручань на артеріях нижньої кінцівки, що базується на виконанні первинної ампутації вище рівня морфологічно та гістохімічно нежиттєздатних тканин та виконанні лише сануючих операцій на стопі при життєздатності тканин на всіх досліджуваних рівнях.

4. Використання опрацьованого алгоритму дозволило знизити у хворих частоту високих (від 28,1 до 13,3%) і вище кісточок (від 43,8 до 23,3%) ампутацій, повторних операцій (з 53,1 до 13,3%) та середній термін перебування їх у стаціонарі (від 33 діб до 22,4 доби).

5. У пацієнтів з гангренозно-ішемічною формою СДС оксигенація тканин стопи (транскутанна напруга кисню) після проведення проби на реактивну гіперемію не зростає (10,2±0,9 проти 7,0±1,5 мм рт.ст., р>0,05), що свідчить про неефективність призначення таким хворим судино-розширювальних середників і про можливість покращити оксигенацію стопи тільки за рахунок антигіпоксантів.

6. У хворих з гангренозно-ішемічною формою СДС розвиток інтоксикаційного синдрому зумовлений не лише гнійно-некротичними ускладненнями, але й ішемічно-гіпоксичними змінами в тканинах кінцівки, що підтверджується виявленими підвищеними рівнями інтоксикаційних тестів (лейкоцитних індексів інтоксикації та нейтрофільно-лейкоцитного коефіцієнту) в осіб з діабетичною ангіопатією нижніх кінцівок з ХАН ІІІА (ЛІІ-КК до 7,5±1,5 ; ЛІІ-О 4,2±0,9; НЛК 11,6±0,14) та ІІІБ (ЛІІ-КК 8,1±1,6; ЛІІ-О 4,1±1,0; НЛК 11,1±0,13) ступеня, у яких відсутні некротичні зміни та ускладнення.

7. Використання антигіпоксантів, зокрема розчину реамберину, у хворих на синдромом діабетичної стопи з критичною ішемією, прискорює ліквідацію інтоксикаційного синдрому (на 7 добу лікування: ЛІІ-КК в основній групі №2 5,2±0,08 проти 7,9±1,06 в основній групі №1 (при лікуванні хворих без реамберину), р<0,05; ЛІІ-О, відповідно, 2,0±0,4 проти 4,1±0,4, р<0,05), ішемічно-гіпоксичних змін нижньої кінцівки (на 7 добу лікування: ТсрО2баз 36,5±2,1 в основній групі №2 проти 28,7±1,0 в основній групі №1, р<0,05 (при лікуванні хворих без реамбірину)), сприяє відновленню активності ферментів окисно-відновних процесів (зокрема, на 7 добу лікування СДГ у м'язових волокнах І типу пацієнтів з основної групи №2 = 3,98±0,10 бала проти 2,86±0,17 в основній групі №1, р<0,05), та призводить до зменшення середнього терміну перебування хворих у стаціонарі (від 22,4 до 18,0 днів).

**СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Гончар М.Г., Дєльцова О.І., Скрипко В.Д. Деякі аспекти лікування та перебігу діабетичної ангіопатії в стані критичної ішемії // Архів клінічної медицини. – 2008. – №1. – С.77-78. (Здобувачем проведено клінічне обстеження групи з 154 пацієнтів, статистична обробка результатів, обґрунтування висновків).
2. Гончар М.Г., Дєльцова О.І., Скрипко В.Д. Клініко-морфогістохімічна діагностика життєздатності нижніх кінцівок при діабетичній ангіопатіі в стані критичної ішемії // Львівський медичний часопис. – 2008. –Том XIV, №1–2. –С.42-44. (Здобувач курував хворих, провів забір матеріалу для морфологічного та гістохімічного дослідження, сформував групи пацієнтів та провів клінічний аналіз отриманих результатів).
3. Гончар М.Г., Дєльцова О.І., Скрипко В.Д. Особливості лікування хворих із діабетичною ангіопатією нижніх кінцівок у стані критичної ішемії // Галицький лікарський вісник. – 2008. – №2. – С.26-27. (Здобувачем проведено ретроспективне дослідження 154 карт ста-ціонарних хворих, створена база, проведено аналіз ускладнень, сформульовано висновки).
4. Скрипко В.Д., Гончар М.Г., Атаманюк О.Ю. Діагностично-лікувальна тактика у хворих на синдром діабетичної стопи в стадії критичної ішемії // Хірургія України. – 2008. – №4 (Додаток №1). – С.262-263. (Здобувач на основі проспективного аналізу лікування хворих на синдром діабетичної стопи із критичною ішемією обґрунтував доцільність використання морфогістохімічного визначення життєздатності кінцівки в стані критичної ішемії при діабетичній ангіопатії).
5. Патент на корисну модель №34354 Україна G01N33/48. Спосіб гістохімічної експрес-діагностики життєздатності кінцівки в стані кри-тичної ішемії, обумовленої діабетичною ангіопатією судин нижніх кін-цівок (ДАНК) за допомогою кислої фосфатази / Скрипко В.Д., Дєль-цова О.І.,ГончарМ.Г., ПиптюкО.В., Мельник І.В., Кучірка Я.М., Скрип-ко Л.А.; заявник і патентовласник Івано-Франківський національний медичний університет. – u200802681; заявл. 29.02.2008; опубл. 11.08.2008, Бюл. №7. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, запропоновано і обґрунтовано на клінічному матеріалі спосіб гістохімічної експрес- діагностики життєздатності кінцівки в стані критичної ішемії, обумовленої діабетичною ангіопатією судин нижніх кінцівок (ДАНК) за допомогою кислої фосфатази, як винахід).
6. Патент на корисну модель №34355 Україна G01N33/48. Спосіб гістохімічної експрес-діагностики життєздатності кінцівки в стані критичної ішемії, обумовленої діабетичною ангіопатією судин нижніх кінцівок (ДАНК) за допомогою сукцинатдегідрогенази / СкрипкоВ.Д., Дєльцова О.І., Гончар М.Г., Пиптюк О.В., Мельник І.В., Кучірка Я.М., Скрипко Л.А.; заявник і патентовласник Івано-Франківський національний медичний університет. – u200802682; заявл. 29.02.2008; опубл. 11.08.2008, Бюл. №7. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, запропоновано і обґрунтовано на клінічному матеріалі спосіб гістохімічної експрес-діагностики життєздатності кінцівки в стані критичної ішемії, обумовленої діабетичною ангіопатією судин нижніх кінцівок (ДАНК) за допомогою сукцинатдегідрогенази, як винахід).
7. М.Г.Гончар, В.Д.Скрипко, О.Ю.Атаманюк, М.Д.Ризюк, І.В.Мельник. Морфо-гістохімічне визначення життєздатності кінцівки в стані критичної ішемії при діабетичній ангіопатії // Клінічна хірургія. – 2005. – №11-12. – С.16-17. (Здобувачем проведено статистичний аналіз результатів досліджень, сформульовано висновки).
8. Гончар М.Г., Дєльцова О.І., Кучірка Я.М., Мельник І.В., Чурпій І.К., Ризюк М.Д., Решетило В.А., Скрипко В.Д., Атаманюк О.Ю., Іваночко Н.Я. Морфологічні зміни в умовах діабетичної стопи // Архів клініч. медицини. — 2004. — N 1. — С. 36-38. (Здобувачем проведено забір м’язової тканини для морфо-гістохімічного дослідження та статистичний аналіз результатів досліджень).
9. Гончар М.Г., Пюрик М.В., Чурпій І.К., Мельник І.В., Скрипко В.Д., Кучірка Я.М. Метод лікування ускладнень діабетичних ангіопатій нижніх кінцівок III-IV ст. //Українські медичні вісті. -2007.-С.190. (Здобувач курував хворих, провів клінічний аналіз отриманих результатів).
10. Гончар М.Г.,Дєльцова О.І., Скрипко В.Д., Кучірка Я.М., Мельник І.В., Чурпій І.К., Іваночко Н.Я. Гістохімічний метод діагностики критичної ішемії при діабетичній ангіопатії нижніх кінцівок //Українські медичні вісті. 2007.-С.190. (Здобувач курував хворих, провів забір матеріалу для морфологічного та гістохімічного дослідження, провів клінічний аналіз отриманих результатів).

# АНОТАЦІЯ

# Скрипко В.Д. Клінічно-морфогістохімічне визначеня життєздатності кін-цівки в стані критичної ішемії при синдромі діабетичної стопи.-Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 –хірургія. –Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького Львів , 2009.

В основу роботи покладено обстеження та лікування 154 хворих на ЦД II типу з ішемічно- гангренозною формою СДС з ХАН ІІІА (26 осіб), ІІІБ (46 хворих) та ІVА(82 пацієнта) ступеня. З цією метою вивчалась активність ферментів окисно-відновних процесів СДГ та КФ в м´язах нижніх кінцівок шляхом гістохімічного дослідження, що дозволило виявити критерії їх життєздатності. Розроблено алгоритм вибору операційної тактики у хворих на гангренозно-ішемічну форму СДС. У дисертації наведено ефективність використання розробленого алгоритму оперативної тактики пацієнтів із ішемічно-гангренозною формою СДС. На час виписки зі стаціонару вище кісточок ампутації було виконано у 43,89% пацієнтів контрольної групи і лише у 23,3% осіб основної групи №1. З цього числа хворих високі ампутації виконано у 28,1% контрольної групи та у 13,3% пацієнтів основної групи №1. Середній ліжко−день у контрольній групі склав 33,0 дні, а в основній групі 1 − 22,4 дня. Післяопераційна летальність в контрольній групі − 9,4%, а у основній групі №1 − 0,0%. Включення у схему лікуваня розчину реамберину дозволило зменшити кількість повторних операційних втручань: від 13,3 % у хворих основної групи №1 до 5,0 % в осіб основної групи №2, хоча різниця цих показників була недостовірною. В основній групі №2 виконувалося менше високих та великих ампутацій. Застосування реамберину зменшило середній термін перебування хворих у стаціонарі: від 22,8 до 18,0 діб.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, критична ішемія, антигіпоксанти, гангренозноа-ішемічна форма, алгоритм.

# 

# АННОТАЦИЯ

# Скрипко В.Д. Клинико-морфогистохимическое определение жизне-способности конечности в состоянии критической ишемии при синдроме диабетической стопы. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. –Львовский национальный медицинский університет шимени Данила Галицького, Львов, 2009.

Работа посвящена вопросам клинико-морфогистохимической диагностики жизнеспособности конечности у больных ишемически-гангренозной формой СДС и разработке клинико-диагностического алгоритма хирургической тактики. В основу исследования положены результаты обследования и лечения 154 больных СД II типа с ишемически- гангренозной формой СДС с ХАН ІІІА (26 больных), ІІІБ (46 больных) и ІVА (82 пациента) степени. С этой целью изучалась активность ферментов окислительно-восстановительных процессов СДГ и КФ в мышцах нижних конечностей. Результаты исследования показали, что гистохимическими критериями жизнеспособности мышц нижней конечности является активность СДГ от 2 до 5 баллов, а КФ– от 0 до 3 баллов. На основании морфо-гисто-химического исследования разработан алгоритм выбора оперативной так-тики у больных гангренозно-ишемической формой СДС. Эффек-тивность алгоритма, в сравнении с общепризнанными подходами к ле-чению исследуемой нозологии, изучена путем анализа результатов об-следования и лечения 82 больных с ХАН ІVА степени. Пациенты были распределены на три группы: основная группа №1–30 больных, лечение и обследование которых проведено согласно алгоритма выбора опера-тивной тактики, но без применения антигипоксантов; основная группа №2–20 больных, лечение и обследование которых проводилось соглас-но с алгоритмом выбора оперативной тактики с применением анти-гипоксанта–раствора реамберина; контрольная группа–32 больных, ко-торым было применено общепринятое лечение. Результаты иссле-дования показали, что на время выписки из стационара высокие ам-путации были выполнены в 43,9% пациентов контрольной группы и только в 23,3% у лиц основной группы №1. Из этого числа больных высокие ампу-тации выполнены у 28,1% пациентов контрольной группы и в 13,3% пациен-тов основной группы №1. Средний койкодень в контрольной группе составил 33,0 дня, а в основной группе №1–22,4 дня. Послеоперационная летальность в контрольной группе–9,4%, а в основной группе №1–0,0%. Включение в схему лечения раствора реамберина позволило уменьшить количество повторных оперативных вмешательств: 13,3 % у больных основной групппы №1 против 5,0 % у лиц основной группы №2. В основной группе №2 вы-полнялось меньше высоких и больших ампутаций. Применение реамберина уменьшило средний срок пребывания больных в стационаре: 22,8 против 18,0 суток. Таким образом, полученные данные подтверждают эффективность использования у больных СДС препаратов анти-гипоксантного действия.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, критическая ишемия, антигипоксанты, гангренозно-ишемическая форма, алгоритм.

**ANNOTATION**

Skrypko V.D. Clinic-morfogistochemical determination of viability of extremity in a state of critical ischemia at the syndrome of diabetic foot. - Manuscript.

Thesis for obtaining the academic degree "Candidate of medical sciences" by speciality "Surgery"(14.01.03). Danilo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2009.

In basis of work an inspection and treatment of 154 patients on TSD II type with the ischemia-gangrenous form of SDF from KHAN IIIA (26 persons), IIIB (46 patients) and IVA of degree (82 patient). To that end activity of enzymes of the ORP processes of SDG and KF was studied in the muscles of lower extremity by histochemistry research which allowed to find out the criteria of their viability. The algorithm of choice of operative tactic is developed for patients by the gangrenous-ischemic form of SDF. In dissertation shown the efficiency uses of the developed algorithm of operative tactic of treatment of patients with the ischemic-gangrenous form of SDF. In a time of extract from permanent establishment large amputations were executed for 43,89% patients of control group and only at 23,3% persons of basic group №1. From this number of patients high amputations are executed at a 28,1% control group and for 13,3% patients of basic group №1. A middle bed-day in a control group was 33,0 day, and in a basic group №1 - 22,4 day. Postoperative lethality in a control group 9,4%, and in a basic group №1 - 0,0%. Plugging in the chart of treatment of solution of Reamberin allowed to decrease the amount of the repeated operative interferences: 13,3 % for the patients of basic group №1, against 5,0 % at the persons of basic group №2, although a difference of these indexes was unreliable. In a basic group №2 less high and large amputations were executed. Application of Reamberin decreased the middle term of stay of patients in permanent establishment: 22,8 against 18,0 days.

Keywords: syndrome of diabetic foot, critical ischemia, antihypoxants, gangrenous-ischemic form, algorithm.

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| ЦД | - цукровий діабет |
| ХАН | -хронічна артеріальна недостатність |
| СДГ | - сукцинатдегідрогеназа |
| ДАНК | -діабетична ангіопатія нижніх кінцівок |
| СДС | - синдром діабетичної стопи |
| ЛІІ-КК | - лейкоцитарний індекс інтоксикації Я.Я.Кальф-Каліфа |
| ЛІІ-О | - лейкоцитарний індекс інтоксикації за Островським В.К. |
| НЛК | - нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт |

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>