

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

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

**БОГАЧУК МАКСИМ ГРИГОРОВИЧ**

УДК 616.379-008.64:616-002.3-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ІМУНОМОДУЛЯЦІЯ МУРАМІЛПЕПТИДНОГО  
РЯДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ  
ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ  
ТКАНИН У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ**

14.01.03 – хірургія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

\_\_\_\_\_ **М.Г.Богачук**

Науковий керівник: Желіба Микола Дмитрович

доктор медичних наук, професор

**Вінниця – 2026**

## АНОТАЦІЯ

*Богачук М.Г.* Імуномодуляція мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія 22 – Охорона здоров'я. – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2026.

Дисертація присвячена вирішенню пріоритетного завдання сучасної хірургії - підвищенню ефективності лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин (ГЗЗМТ) у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Робота базується на поглибленому дослідженні імунопатогенетичних механізмів гальмування репарації на біохімічному та клітинному рівні, що відповідає глобальним стратегіям IWGDF [125] та концепції підготовки ранового ложа T.I.M.E [129]. Встановлено, що ключовим чинником хронізації запалення є імунометаболічний дисбаланс, зумовлений поєднанням інфекційного агента та фонової гіперглікемії.

Дослідження базується на кейсах дослідження різних рівнів патоморфогенезу ГЗЗМТ діабетичної етіології та аналізі результатів обстеження та лікування 148 хворих. Основну групу склали 76 хворих, у яких застосували новий комплекс лікування. Контрольну клінічну групу склали 72 хворих, у яких лікування проводили за загальноприйнятими методами. Для порівняльного аналізу морфометричних показників клітин крові та змін локальної мікроциркуляції було проведено дослідження у 20 практично здорових осіб (добровольців).

Проведено порівняльний аналіз результатів дослідження та лікування хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин (ГЗЗМТ) на тлі цукрового діабету (ЦД) 2 типу основної та контрольної груп дослідження та, за результатами, запропоновано нову ефективну схему місцевого та системного застосування імунокорекції, що патогенетично впливає на прогнози та наслідки лікування цієї категорії хворих.

Для досягнення мети та завдань дослідження було використано клініко-лабораторні, біохімічні, морфологічні гістохімічні, імунологічні та інструментальні методи дослідження.

Гендерно-віковий, клініко-нозологічний, лабораторний аналіз хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу, що госпіталізувались, показав значне поширення цієї патології серед пацієнтів хірургічного профілю. Основна та контрольна групи дослідження корелювали за основними критеріями відбору: віковими, гендерними, клінічними та рівнем фонового порушення вуглеводного обміну, що дало змогу мінімізувати статистичні похибки при порівнянні отриманих результатів.

Інтегральні гематологічні показники підтвердили системну ефективність імунокорекції. Зокрема, у хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу проаналізовано зміни в лейкоцитарній формулі периферичної крові контрольної та основної груп дослідження (до лікування, під час лікування та при виписці хворого зі стаціонару). При дослідженні кількісного складу лейкоцитів в групах дослідження визначено ймовірну достовірну відмінність в абсолютній кількості лейкоцитів у контрольній і основній групах дослідження: в контрольній групі кількість лейкоцитів складала  $6,12 \pm 0,2$  Г/л, в основній групі  $7,98 \pm 0,3$  Г/л ( $p \leq 0,05$ ,  $95\% \text{ ДІ} = 47,7-95,8$ ), проте у лейкоцитарній формулі основної групи дослідження відзначено зменшення вмісту сегментоядерних нейтрофілів на 14,7% щодо контрольних показників (в контрольній групі  $(58,2\% \pm 2,6)\%$  проти  $(43,5\% \pm 3,3)\%$  основної групи, ( $p \leq 0,05$ ,  $P_d = 0,999$ ;  $95\% \text{ ДІ} = 89,4-98,8$ , проте специфічність - лише 24,4% ( $95\% \text{ ДІ} = 12,9-39,5$ )) і достовірне підвищення кількості лімфоцитів на 13,8% ( $(28,2 \pm 2,6)\%$  проти  $(42,5 \pm 3,3)\%$  відповідно,  $p \leq 0,05$ ,  $P_d = 0,999$ ). В основній групі достовірно зростав лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛГІ) (на 44,6%), який дав змогу диференціювати аутоінтоксикацію та інфекційну інтоксикацію: в контрольній групі ЛГІ склав  $4,3 \pm 0,3$  проти  $5,8 \pm 0,5$  в основній групі ( $p \leq 0,01$ ,  $P_d = 0,999$ ).

Морфометричне дослідження лімфоцитів у хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу виявило зниження вмісту малих лімфоцитів до 7 мкм, що свідчило про зни-

ження вмісту  $CD4+$  лімфоцитів ( $T$ -хелперів) у периферичній крові у зв'язку з частковим порушенням центрального лімфоцитопоезу через недостатній гормональний вплив інсуліну на ці клітини, і, як наслідок, призводить до порушення клітинного імунітету та цитотоксичної функції  $T$ -лімфоцитів.

Фагоцитарна активність нейтрофільних лейкоцитів при дослідженні функціонального стану при ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 визначило високі показники «спонтанного»  $HCT$ -тесту нейтрофілів: індекс стимуляції нейтрофілів нижчий у випадку ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу (в 1,6 рази щодо контролю:  $(5.3 \pm 0.2)\%$  в основній групі проти  $(8.4 \pm 0.4)\%$  в контрольній відповідно,  $p \leq 0.05$ ), що є ознакою порушеного стану клітинного метаболізму.

Вивчення рівня індукованої активності мієлопероксидази у хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу свідчило про порушення бактерицидної системи захисту організму: пригнічення внутрішньоклітинного перетравлення мікроорганізмів як наслідок інертності дії у відповідь з боку мієлопероксидази в гранулоцитах крові ( $p \leq 0.005$ ). Зростання активності ферменту у випадку наявності імуномодуючих речовин за умов фагоцитозу є ознакою значного ресурсного потенціалу мієлопероксидази азурофільних гранул.

При цитологічному вивченні мазків-відбитків та морфометричному аналізі лейкоцитарної формули встановлено достовірно позитивний тренд в основній групі порівняно з контрольною. Зокрема, на тлі застосованої імуномодуляції, відзначено зменшення вмісту сегментоядерних нейтрофілів до  $(43.5 \pm 3.3)\%$  проти  $(58.2 \pm 2.6)\%$  у контрольній групі ( $p \leq 0.05$ ), що супроводжувалося достовірним підвищенням кількості лімфоцитів до  $(42.5 \pm 2.2)\%$  ( $(28.2 \pm 1.2)\%$  у контролі;  $p \leq 0.001$ ). Встановлено переважання зрілих клітинних форм та більш активний фагоцитоз, що свідчить про виражену позитивну клінічну динаміку, швидше очищення ран від мікроорганізмів та кращий перебіг регенераторних процесів. Поява в цитограмах значної кількості макрофагів, вміст яких прогресивно зростав, була зумовлена активною трансформацією полібластів, що підтверджує перехід запального процесу у фазу репарації та активізацію клітинної ланки імунного захисту.

Виявлено суттєве зростання лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу (ЛГІ) в основній групі до  $5,8 \pm 0,5$  порівняно з  $4,3 \pm 0,3$  у контрольній ( $p \leq 0,01$ ), що дало змогу об'єктивізувати зниження рівня ендогенної інтоксикації. Поява в цитограмах значної кількості макрофагів та моноцитів ( $(7,2 \pm 0,5)\%$ ) на тлі активного фагоцитозу підтверджує ефективність запропонованої схеми у подоланні «імунометаболічного стопору» або паузи регенерації.

Оцінка функціонального стану сегментоядерних нейтрофілів за вмістом катіонних білків показала незадовільний рівень бактерицидної системи клітин, із зниженням відповідних значень: вміст катіонних білків зменшився до значення  $(70,9 \pm 2,1)\%$  проти  $(88,6 \pm 1,4)\%$  у контрольній групі (зниження на  $\approx 17,7\%$ ). Знижений рівень катіонних білків нейтрофілів є ознакою незадовільного стану бактерицидної системи клітин, що може бути пов'язано із запальними процесами в організмі, які супроводжують ЦД, що призводить до функціонального виснаження макрофагальної ланки імунного захисту організму.

Результати вивчення локальної мікроциркуляції в ділянці гнійного запалення методами фотоплатизмографії (ФПГ) та лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) показали, що після застосування вазодилататора показники перфузії достовірно зросли в усіх точках замірів. Це позитивно вплинуло на перебіг ранового процесу: термін очищення рани в основній групі скоротився до  $3,7 \pm 0,8$  доби (проти  $6,8 \pm 1,2$  у контрольній), поява грануляцій зареєстрована в середньому на  $3,92 \pm 1,6$  добу (проти  $6,28 \pm 1,6$ ), а початок епітелізації склав  $5,23 \pm 1,2$  доби проти  $11,43 \pm 1,47$  у контрольній групі ( $p \leq 0,001$ ).

Відповідно до сучасної концепції місцевого лікування гнійних ран, що передбачає врахування фази ранового процесу, запропоновано нову фармацевтичну композицію. До її складу входять антимикробний розчин  $0,02\%$  диметилсульфоксиду та імуномодулятор мурамілпептидного ряду, що забезпечує активізацію локального імунітету. Для посилення терапевтичного ефекту в комплексне лікування успішно впроваджено препарат вазоактивної дії групи простагландинів  $E_1$ , що дозволяє подолати ішемічний компонент діабетичної ангіопатії.

Для аналізу ефективності запропонованого лікування на завершальному етапі проведено комплексне обстеження пацієнтів основної та контрольної груп із вивченням клінічних, лабораторних, біохімічних та гістологічних критеріїв.

В основній групі відновлення нормального рівня фагоцитарного показника (ФП) відбувалося статистично достовірно швидше - вже на 7-му добу він склав  $(54,19 \pm 0,637)\%$ , тоді як у групі порівняння аналогічний показник на 10-ту добу становив  $(47,67 \pm 0,82)\%$ ;  $p \leq 0,01$ ). Позитивний системний вплив запропонованої фармацевтичної композиції та імуномодуляції при вазодилатації підтверджено розрахунком індексу лейкоцитарної активності (ЛІА), який вже з 5-ї доби спостереження був достовірно вищим в основній групі -  $93,38 \pm 0,09$  проти  $87,05 \pm 0,05$  у групі порівняння ( $p \leq 0,05$ ), зберігаючи позитивну тенденцію протягом усього подальшого періоду спостереження.

За даними комп'ютерної планіметрії в основній групі площа ранових дефектів до 10-ї доби зменшилася до  $(26,4 \pm 1,8)$  см<sup>2</sup> (загальний регрес – 59,3 %) проти контрольної групи, де аналогічний показник склав  $(41,3 \pm 2,4)$  см<sup>2</sup>. Середньодобова швидкість загоєння склала 7,6 %, що достовірно перевищувала показник у контрольній групі (4,7 %,  $p \leq 0,01$ ).

Очищення ран від гнійно-некротичних мас в основній групі відзначено на  $2,46 \pm 0,37$  добу (в контрольній - на  $5,22 \pm 0,27$ ), появу грануляцій - на  $4,16 \pm 0,32$  добу проти  $6,68 \pm 0,87$ , а початок крайової епітелізації - на  $5,44 \pm 0,62$  добу порівняно з  $9,67 \pm 1,02$  у контролі (за всіма показниками -  $p \leq 0,01$ ). Загальне пришивлення процесів повної епітелізації в основній групі склало  $6,56 \pm 0,24$  доби проти  $8,92 \pm 0,42$  у групі порівняння ( $p \leq 0,01$ ).

Інші відповідні критерії клінічного аналізу перебігу ранового процесу також статистично відрізнялися: в основній групі носили достовірно позитивний характер у порівнянні з групою контролю: в основній групі зникнення болю наступало на  $4,66 \pm 0,22$  добу, зникнення інфільтрації та набряку – на  $5,23 \pm 1,2$  добу, тоді як в групі контролю аналогічні зміни відбувались на  $7,33 \pm 0,28$  добу та  $8,28 \pm 0,14$  добу відповідно (за всіма показниками  $p \leq 0,01$ ). Відсоток зменшення

площі і об'єму ран за добу в середньому у 2,5 рази був вищим, ніж в контрольній групі ( $p \leq 0,001$ ).

Таким чином, проаналізувавши результати дослідження впливу запропонованої схеми лікування ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу з використанням локального та системного імуномодуючого впливу препарату мурамілпептидного ряду, отримали достовірні результати покращення перебігу лікування пацієнтів з цією патологією за основними показниками клінічного, лабораторного, біохімічного, імунологічного, цитологічного та гістологічного досліджень. За термінами очищення гнійних ран, епітезизацією, нормалізацією основних показників запальної та імунної відповіді отримано позитивний вплив запропонованої схеми лікування на перебіг та загоєння ран.

**Ключові слова:** гнійно-запальні захворювання м'яких тканин, цукровий діабет, системний та локальний імунопатогенез, мікроциркуляція, підготовка ранового ложа, направлена імунокорекція.

## SUMMARY

**Bogachuk M.G. Muramylpeptide immunomodulation in the complex treatment of purulent-inflammatory soft tissue diseases in patients with diabetes mellitus. – Qualifying scientific work is on rights for a manuscript.**

The dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.03 – surgery, 22 – Healthcare. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2026.

The research addresses a priority task of modern surgery: increasing the treatment efficiency for purulent-inflammatory soft tissue diseases (PISTD) in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus (T2DM). The study is based on an in-depth investigation of immunopathogenetic mechanisms of repair inhibition at the biochemical and cellular levels, aligning with the global IWGDF strategies [125] and the TIME wound bed preparation concept [129]. It was established that the key factor in inflammation chronicity is the immunometabolic imbalance caused by the combination of an infectious agent and background hyperglycemia.

The study is based on the analysis of different levels of PISTD pathomorphogenesis of diabetic etiology in 148 patients. The control group consisted of 72 patients treated with conventional methods. The main group included 76 patients who received the new complex treatment. For comparative analysis of blood cell morphometric parameters and local microcirculation changes, a study was also conducted on 20 healthy volunteers.

A comparative analysis of treatment outcomes for patients with PISTD and concomitant T2DM in the study and control groups was performed. Based on the results, a new effective combined protocol of local and systemic immunocorrection was proposed, which pathogenetically influences the prognosis and outcomes in this patient category.

To achieve the study's objectives, a comprehensive range of clinical, laboratory, biochemical, morphological, histochemical, immunological, and instrumental methods was employed.

Gender, age, clinical-nosological, and laboratory analyses of hospitalized patients revealed a high prevalence of this pathology in surgical practice. The study and control groups were comparable in terms of core selection criteria: age, gender, clinical manifestations, and the level of baseline carbohydrate metabolism disorders, which minimizes statistical errors in the comparative analysis.

Integral hematological parameters confirmed the systemic efficacy of immunocorrection. In particular, the leucocyte formula changes in peripheral blood were analyzed (before, during, and after treatment). A significant difference in absolute leucocyte counts was observed:  $6.12 \pm 0.2$  G/l in the control group versus  $7.98 \pm 0.3$  G/l in the main group ( $p \leq 0,05$ ; 95% CI 47.7–95.8). Notably, the main group showed a 14.7% reduction in segmented neutrophils compared to controls ( $(43.5 \pm 3.3)\%$  vs  $(58.2 \pm 2.6)\%$ ;  $p \leq 0,001$ ; RR=0.999; 95% CI 89.4–98.8; specificity 24.4%) and a significant 13.8% increase in lymphocyte count ( $(42.5 \pm 3.3)\%$  vs  $28.2 \pm 2.6\%$ ;  $p \leq 0,05$ ; RR=0.999). In the study group, the lymphocyte-granulocyte index (LGI) significantly increased by 44.6% ( $5.8 \pm 0.5$  vs  $4.3 \pm 0.3$  in the

control;  $p \leq 0,05$  ; RR=0.999), enabling effective differentiation between auto-intoxication and infectious intoxication.

Morphometric study of lymphocytes in patients with PISTD revealed a decrease in small lymphocytes ( $<7 \mu\text{m}$ ), indicating a reduction of  $CD4+$  T-helper levels in peripheral blood. This was attributed to partial impairment of central lymphocytopoiesis due to insufficient insulin hormonal influence, leading to compromised cellular immunity and T-lymphocyte cytotoxic function.

Functional assessment of neutrophil phagocytic activity in T2DM-associated PISTD showed high "spontaneous" *NST-test* values, while the stimulation index was 1.6 times lower compared to the control group ( $(5.3 \pm 0.2)\%$  vs  $(8.4 \pm 0.4)\%$ ,  $p \leq 0,01$ ), signaling impaired cellular metabolism. Induced myeloperoxidase (*MPO*) activity indicated a breach in the bactericidal defense system, with inhibited intracellular digestion due to MPO inertia in blood granulocytes ( $p \leq 0,05$ ). However, increased enzyme activity under immunomodulation during phagocytosis demonstrated a significant resource potential of azurophilic granule MPO.

Cytological and morphometric analysis of wound smears confirmed a significant positive trend in the study group. Immunomodulation led to a decrease in segmented neutrophils to  $(43.5 \pm 3.3)\%$  (vs  $(58.2 \pm 2.6)\%$  in controls;  $p \leq 0,001$ ) and a significant increase in lymphocytes to  $(42.5 \pm 2.2)\%$  (vs  $(28.2 \pm 1.2)\%$ ;  $p \leq 0,001$ ). The predominance of mature cell forms and enhanced phagocytosis indicated rapid wound clearance and improved regeneration. A progressive increase in macrophage counts, driven by polyblast transformation, confirmed the transition of the inflammatory process into the reparative phase and activation of cellular immune defense.

A substantial increase in the lymphocyte-granulocyte index (LGI) was observed in the study group ( $5.8 \pm 0.5$  vs  $4.3 \pm 0.3$  in controls;  $p \leq 0,01$ ), objective proving a reduction in endogenous intoxication levels. The emergence of significant macrophage and monocyte counts ( $(7.2 \pm 0.5)\%$ ) alongside active phagocytosis confirms the efficacy of the proposed protocol in overcoming the "immunometabolic arrest" or the regeneration pause.

Assessment of segmented neutrophil functional status via cationic protein content revealed an unsatisfactory level of cellular bactericidal defense, with values decreasing to  $(70.9 \pm 2.1)\%$  compared to  $(88.6 \pm 1.4)\%$  in the control group (a  $\approx 17.7\%$  reduction). Reduced cationic protein levels signify a compromised bactericidal system, likely associated with T2DM-related chronic inflammation, leading to the functional exhaustion of the macrophage-mediated immune defense.

Local microcirculation analysis using photoplethysmography (FPG) and laser Doppler flowmetry (LDF) showed that perfusion parameters significantly increased at all measurement points after vasodilator application. This positively impacted the wound healing process: the wound clearance period in the main group was reduced to  $3.7 \pm 0.8$  days (vs  $6.8 \pm 1.2$  in controls ( $p \leq 0,01$ ), granulation tissue appeared on average on day  $3.92 \pm 1.6$  vs  $6.28 \pm 1.6$ ;  $p \leq 0,05$ ), and the onset of epithelialization was recorded at  $5.23 \pm 1.2$  days compared to  $11.43 \pm 1.47$  in the control group ( $p \leq 0,01$ ).

In alignment with modern concepts of local treatment for purulent wounds, taking into account the phase of the wound process, a new pharmaceutical composition was proposed. It includes an antimicrobial solution of 0.02% dimethyl sulfoxide (DMSO) and a muramyl peptide immunomodulator (Liasten), ensuring the activation of local immunity. To enhance the therapeutic effect, a vasoactive drug from the prostaglandin group was successfully integrated into the complex treatment, allowing for the overcoming of the ischemic component of diabetic angiopathy.

To analyze the effectiveness of the proposed treatment at the final stage, a comprehensive examination of patients in the study and control groups was conducted, including clinical, laboratory, biochemical, and histological criteria.

The clearance of wounds from purulent-necrotic masses in the study group occurred on day  $2.46 \pm 0.37$  (vs  $5.22 \pm 0.27$  in controls,  $p \leq 0,001$ ), the appearance of granulations on day  $4.16 \pm 0.32$  (vs  $6.68 \pm 0.87$  ( $p \leq 0,05$ ), and the onset of marginal epithelialization on day  $5.44 \pm 0.62$  compared to  $9.67 \pm 1.02$  in the control group ( $p \leq 0,05$  for all parameters). The overall acceleration of the complete epithelialization processes in the study group was  $6.56 \pm 0.24$  days compared to  $8.92 \pm 0.42$  in the comparison group. Other clinical criteria of the wound healing process also showed statistically significant

positive trends in the study group: pain relief occurred on day  $4.66 \pm 0.22$  (vs  $7.33 \pm 0.28$  in controls;  $p \leq 0,001$ ), and the resolution of infiltration and edema on day  $5.23 \pm 1.2$  (vs  $8.28 \pm 0.14$ ;  $p \leq 0,001$  for all). The average daily percentage reduction in wound area and volume was 2.5 times higher than in the control group ( $p \leq 0,05$ ). According to computer planimetry data, by the 10th day, the area of wound defects in the study group decreased to  $(26.4 \pm 1.8)$  cm<sup>2</sup> (total regression – 59.3%), compared to the control group, where the same indicator was  $(41.3 \pm 2.4)$  cm<sup>2</sup>. The average daily healing rate was 7.6%, significantly exceeding the control group's rate (4.7%,  $p \leq 0,05$ )/

In the study group, the restoration of the normal phagocytic index (PI) occurred statistically significantly faster – already by the 7th day, it reached  $(54.19 \pm 0.637)\%$ , whereas in the comparison group, the same indicator on the 10th day was  $(47.67 \pm 0.82)\%$ ;  $p \leq 0,05$ ). The positive systemic effect of the proposed pharmaceutical composition and immunomodulation under vasodilation was confirmed by the calculation of the leukocyte activity index (LAI), which, starting from the 5th day of observation, was significantly higher in the study group –  $93.38 \pm 0.09$  vs  $87.05 \pm 0.05$  in the comparison group ( $p \leq 0,001$ ), maintaining a positive trend throughout the subsequent observation period.

The results of temperature-leukocyte parameters showed a similar trend in both groups, but with a significant statistical advantage for the study group: on the 10th day, the TLI was substantially lower at  $0.864 \pm 0.065$  compared to  $1.522 \pm 0.037$  in the control group ( $p \leq 0,05$ ). A significant decrease in both the temperature-band neutrophil index and the systemic inflammation index (SII) was recorded. A clear differentiation between the groups was identified: in the study group, the SII decreased more significantly ( $6.24 \pm 0.435$  vs  $9.58 \pm 0.221$  in controls;  $p \leq 0,05$ ), being 1.53 times lower than in the control group ( $p \leq 0,001$ ).

Thus, the analysis of treatment outcomes for PISTD associated with T2DM using local and systemic immunomodulation with a muramyl peptide drug (Liasten) demonstrated significant improvements across core clinical, laboratory, biochemical,

immunological, cytological, and histological parameters. The proposed treatment protocol showed a positive impact on wound clearance, epithelialization, and normalization of the inflammatory and immune response.

**Key words:** purulent-inflammatory diseases of soft tissues, diabetes mellitus, systemic and local immunopathogenesis, microcirculation, wound bed preparation, targeted immunocorrection.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Зміни імунологічного статусу у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу / М. Д. Желіба, **М.Г.Богачук**, І. М. Вовчук, О. А. Ярмак. *Харківська хірургічна школа*. 2017. № 1(82). С. 72–75. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh\\_2017\\_1\\_19](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh_2017_1_19) (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, підготовку публікації до друку).

2. Мікроциркуляторні зміни в гнійно-запальному вогнищі у хворих на цукровий діабет 2 типу / М. Д. Желіба, **М.Г.Богачук**, Т. П. Зарезенко, В. В. Балабуєва, І. М. Вовчук. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2017. Т. 16, № 2(60). С. 10–12. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch\\_2017\\_16\\_2\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2017_16_2_4) (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготовку публікації до друку).

3. Желіба М. Д., **Богачук М.Г.** Морфометричний та морфофункціональний стан лейкоцитів периферичної крові при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. *Art of Medicine*. 2018. № 4(8). С. 74–78. DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2018.4.8.74> (Здобувачем проведено аналіз літератури, обстеження пацієнтів, статистичну обробку та оформлення рукопису).

4. Желіба М. Д., **Богачук М.Г.** Результати цитогістохімічного вивчення нейтрофільних гранулоцитів у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018. Т. 22, № 3. С. 467–471. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmnu\\_2018\\_22\\_3\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmnu_2018_22_3_16) (Здобувачем проведено збір матеріалу, статистичну обробку та підготовку статті до друку).

5. Желіба М. Д., **Богачук М.Г.** Структурний аналіз морфометричного та морфофункціонального стану імунокомпетентних клітин крові при гнійно-за-

пальних захворюваннях м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. *Український журнал хірургії*. 2018. № 2(37). С. 15–20. DOI: <https://doi.org/10.22141/1997-2938.2.37.2018.147843> (Здобувачем проведено клініко-лабораторне обстеження пацієнтів та статистичний аналіз, підготовку публікації до друку).

6. **Богачук М.Г.** Застосування імуномодулятора мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2019. Т. 18, № 3. С. 21–25. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch\\_2019\\_18\\_3\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2019_18_3_6)

7. Мультидисциплінарний підхід до лікування хронічних ран залежно від патофізіології ранового процесу / В. В. Балабуєва, С. В. Філіппов, **М.Г.Богачук**. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2024. Т. 28, № 2. С. 342–348. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmu-2024-28\(2\)-24](https://doi.org/10.31393/reports-vnmu-2024-28(2)-24) (Здобувачем проведено систематизацію клінічних випадків та статистичну оцінку результатів, підготовку публікації до друку).

8. **Bohachuk M.H.** Clinical and hemodynamic predictors of regenerative success in patients with purulent-inflammatory soft tissue infections and type 2 diabetes: a prognostic model. *Paediatric Surgery (Ukraine)*. 2025. 4(89):P.10-14. DOI: [10.15574/PS.2025.4\(89\).1014](https://doi.org/10.15574/PS.2025.4(89).1014) .

9. **Bogachuk M.G.** Synergistic effect of muramyl peptide immunocorrection and prostaglandin-based vasoactive therapy in the treatment of purulent-inflammatory soft tissue diseases. *Journal of Education, Health and Sport*. 2025;9(10):94- 102. eISSN 2391- 8306. DOI:<https://doi.org/10.12775/JEHS.2025.80.69632> .

10. **Богачук М.Г.** Клініко-лабораторний аналіз результатів перебігу запального процесу у пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету другого типу. *Харківська хірургічна школа*. 2026. № 1(82). С. 59–66. DOI:<https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2026.0> .

11. **Богачук М.Г.** Оптимізація хірургічного лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу шляхом поєднання системної вазодилатації та локальної імунокорекції. Шпитальна хірургія.

Журнал професора Л.Я.Ковальчука, 1(113) 2026. С. 54-62. [DOI 10.11603/2414-4533.2026.1.16068.](https://doi.org/10.11603/2414-4533.2026.1.16068)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

12. **Богачук М.Г.** Оцінка імунного протиінфекційного захисту у хворих на цукровий діабет 2 типу з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин. *Тези наук.-практ. конф. «Актуальні питання ендоскопічної хірургії»*. Вінниця, 2016. С. 56.

13. Імуномодуляція мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних процесів м'яких тканин у хворих на цукровий діабет / **М.Г. Богачук**, М. Д. Желіба, О. А. Жупанов. *Матер. наук.-практ. конф. «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії»*. Вінниця, 2016. С. 14–15. (Здобувачем проведено дослідження, аналіз результатів, статистичну обробку даних).

14. **Богачук М.Г.** Абсолютні та відносні зміни клітинних показників імунограми у хворих на цукровий діабет 2 типу при застосуванні імуномодулятора мурамілпептидного ряду. *Матер. конф. молодих вчених ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Перший крок в науку-2017»*. Вінниця, 2017. С. 412–413.

15. **Богачук М.Г.** Стан імунокомпетентних клітин крові при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. *Матер. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю Вінницької ОКЛ ім. М. І. Пирогова*. Вінниця, 2017. С. 34.

16. Особливості складу та морфометрії лейкоцитів у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу / М. Д. Желіба, **М.Г.Богачук**. *Матер. XVII конф. «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії»*. Київ-Дніпро, 2017. С. 78–79. (Здобувачем проведено морфометричні дослідження, статистичну аналіз результатів, написання тез).

17. Зміни локальної мікроциркуляції в гнійно-запальному вогнищі у хворих на цукровий діабет 2 типу / М. Д. Желіба, **М.Г.Богачук**. *Збірник наукових*

робіт за матеріалами XXIV з'їзду хірургів України. Київ, 2018. С. 346–347. (Здобувач провів дослідження, аналіз результатів, підготував тези).

18. **Богачук М.Г.** Системний та локальний вплив імуномодулятора мурамілпептидного ряду ліастену на імунологічний статус у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Матер. конф. молодих вчених ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Перший крок в науку-2018»*. Вінниця, 2018. С. 401–402.

19. **Богачук М.Г.** Вивчення та корекція мікроциркуляторних змін в зоні гнійного процесу у хворих з цукровим діабетом 2 типу. *Матер. наук.-практ. конф. «European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE»*. Київ, 2018. С. 62–64.

20. **Богачук М.Г.** Використання альпростадилу в комплексному лікуванні хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі діабетичної ангіопатії. *Матер. II Подільської всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання невідкладної допомоги»*. Вінниця, 2018. С. 34–35.

21. **Богачук М.Г.** Аналіз результатів застосування альпростадилу у хворих на цукровий діабет 2 типу з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин. *Матер. LXI наук.-практ. конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»*. Тернопіль, 2018. С. 63–65.

22. **Богачук М.Г.** Результати дослідження та корекції мікроангіопатії в ділянці гнійно-запального процесу у хворих з цукровим діабетом 2 типу. *Матер. конф. молодих вчених ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Перший крок в науку-2019»*. Вінниця, 2019. С. 428–429.

23. **Bogachuk M.** Immunocorrection in the complex treatment of purulent-inflammatory diseases of soft tissues on the background of type 2 diabetes mellitus. *Science and practice, problems and innovations: abstracts of VII International Scientific and Practical Conference (February 25–27, 2021)*. Ottawa, Canada; 2021. P. 134–138.

24. **Богачук М.Г.** Вивчення та корекція мікроциркуляторних змін в ділянці гнійного запалення у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких

тканин на тлі ЦД 2 типу. Матер.ХVІ всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини», 24-25 листопада 2022 р., С.27-29.

25. **Богачук М.Г.,** Філіппов С.В. Сучасні концепції патогенезу хронічних ран. Матер.ХVІ всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини», 24-25 листопада 2022 р., С.29-31. (Особистий внесок: брав участь у бібліографічному дослідженні, аналізі і написанні тез).

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
SUMMARY	7
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	13
ЗМІСТ	18
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ	
1.1. Епідеміологічні характеристики та медико-соціальне значення хірургічних ускладнень цукрового діабету	34
1.2 Патогенез гнійно-запальних ускладнень цукрового діабету	37
1.3. Особливості імунних процесів у хворих з цукровим діабетом	40
1.4. Сучасні погляди на лікування ранової інфекції м'яких тканин	42
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
2.1. Загальна характеристика об'єктів дослідження	50
2.2. Фізико-хімічні властивості препаратів, що включені в дослідження	51
2.3 Клініко-лабораторні методи дослідження	52
2.3.1. Визначення індексів запалення	53
2.3.2. Метод визначення глікованого гемоглобіну	53
2.4. Імунологічні методи дослідження	54
2.4.1 Визначення фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів	54
2.4.2 Вивчення фагоцитарної активності фагоцитів	55
2.5. Цитологічні методи дослідження	55
2.5.1 Цитологічне дослідження ексудату ран	55
2.5.2 Метод оцінки субпопуляційного складу лімфоцитів у периферичній крові	56
2.6. Морфометричні методи дослідження	56

2.6.1. Метод визначення показника фактора форми нейтрофільних гранулоцитів і розрахунок Індексу лімфоцитарної активності	57
2.7. Метод гістологічного дослідження	58
2.8. Метод дослідження локальної мікроциркуляції	58
2.9. Метод комп'ютерної планіметрії ран	60
2.10. Метод комплексного лікування гнійно-запальних процесів м'яких тканин у хворих на ЦД 2 типу	61
2.11. Метод статистичної обробки отриманих результатів досліджень	64
<b>РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ</b>	
3.1. Клініко-статистичний аналіз об'єктів дослідження	66
3.2. Характеристика діабетичного статусу та супутньої патології	68
3.3. Клініко-нозологічна характеристика ГЗЗМТ	70
3.4. Клінічний перебіг та лабораторна діагностика при госпіталізації	75
3.5. Характеристика хірургічного етапу та схем лікування	80
<b>РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ПАТОМОРФОМЕТРИЧНОГО ТА ПАТОМОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН КРОВІ ПРИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ М'ЯКИХ ТКАНИН НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ</b>	
4.1. Структурний аналіз вивчення лабораторних показників імунокомпетентних клітин	85
4.2. Структурний аналіз результатів морфометричних методів дослідження лімфоцитів у хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу	86
4.3. Результати вивчення морфофункціонального стану нейтрофільних гранулоцитів за допомогою цитохімічного дослідження	89
<b>РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОГО ВИВЧЕННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ З ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ М'ЯКИХ ТКАНИН</b>	
5.1. Динаміка патоморфологічних змін ранового процесу	94

## РОЗДІЛ 6. РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ЛОКАЛЬНОЇ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ З ГНІЙНО-ДЕСТРУКТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ М'ЯКИХ ТКАНИН

6.1. Вивчення та корекція мікроциркуляторних змін в зоні гнійного вогнища у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу 120

## РОЗДІЛ 7. ОБҐРУНТУВАННЯ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РОЗРОБЛЕНОЇ СХЕМИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ПРОЦЕСАМИ М'ЯКИХ ТКАНИН НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

7.1. Порівняльний аналіз динаміки клінічного перебігу запального процесу в обстежених групах 130

7.2. Аналіз динаміки лабораторних показників крові у пацієнтів із ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу 135

7.3. Морфологічна верифікація регенераторних процесів за даними цитологічного моніторингу ранового вмісту 139

7.4. Характеристика системної неспецифічної імунної відповіді у пацієнтів із ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу в динаміці лікування 147

7.5. Об'єктивізація функціонального стану фагоцитів за показниками індексу лейкоцитарної активності 151

7.6. Порівняльний патоморфологічний аналіз динаміки репаративних процесів за умов застосування розробленої лікувальної тактики 154

7.7. Результати вивчення динаміки загоєння гнійно-запальних ран у групах дослідження 165

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 175

ВИСНОВКИ 194

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 196

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ 198

ДОДАТКИ 215

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- ГЗЗМТ – гнійно-запальні захворювання м'яких тканин
- Г-е – гематоксилін-еозин
- ДІ – довірчий інтервал
- ДМСО – диметилсульфоксид
- ІЗЦД – інсулінозалежний цукровий діабет
- ІЛА – індекс лейкоцитарної активності
- ІНЦД – інсулінонезалежний цукровий діабет
- ІРО – імунологічна реактивність організму
- ЛГІ – лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс
- ЛДФ – лазерно-доплерівська флуометрія
- ЛІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації
- МПО - мієлопіроксидаза
- НГ – нейтрофільний гранулоцит
- НСТ-тест – тест відновлення нітросинього тетразолію
- ПМ – показник мікроциркуляції
- СІЗ – сумарний індекс запалення
- ТЛІ – температурно-лейкоцитарний індекс
- ФАЛ – фагоцитарна активність лейкоцитів
- ФПГ – фотоплетизмограма
- ФФНГ – фактор форми нейтрофільних гранулоцитів
- ФЧ – фагоцитарне число
- ЦД – цукровий діабет
- CD – кластери диференціювання (*Clusters of Differentiation*)
- HbA1c – глікований гемоглобін
- IWGDF – Міжнародна робоча група з питань діабетичної стопи
- IDF – *International Diabetes Federation* Міжнародна федерація діабету

Т.І.М.Е – концепція підготовки ранового ложа (*Tissue, Inflammation, Moisture, Edge*)

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Цукровий діабет (ЦД) за масштабами розповсюдження та темпами зростання кількості хворих визнаний однією з найгостріших медико-соціальних загроз XXI століття. Поряд із серцево-судинними та онкологічними захворюваннями, ЦД посідає провідне місце серед причин інвалідизації та передчасної смертності населення в усьому світі. У структурі ендокринної патології дана нозологія є домінуючою, охоплюючи до 70% усіх випадків. За даними останніх звітів IDF Diabetes Atlas (International Diabetes Federation) (11 видання) [18] та моніторингових досліджень ВООЗ [25], загальна кількість дорослих пацієнтів із ЦД перевищила 589 млн осіб (близько 11,1% населення планети) (рис.1.1). За прогнозами міжнародних експертів, до 2050 року ця цифра може сягнути критичної позначки у 852 млн осіб.



**Рис. 1.1.** Атлас діабету IFD 2025, 11 видання, 589 мільйонів дорослих (20-79 років) у світі живуть з діабетом

В Україні проблема ЦД стоїть особливо гостро через несвоєчасну діагностику та низький рівень поінформованості населення. На сьогодні в державі офі-

ційно зареєстровано понад 1,3 млн хворих, проте реальна цифра може бути значно вищою. Щодо поширеності захворювання в медичній спільноті прийнято застосовувати так зване «правило половини»: лише 50% пацієнтів знають про свій діагноз, з них лише половина отримує лікування, а цільових показників терапії досягають лише 6% від загальної кількості хворих.

Динаміка захворюваності у Вінницькій області відображає загальнодержавні та світові тенденції до неухильного зростання. Аналіз статистичних даних за десятирічний період демонструє стабільне збільшення кількості пацієнтів:

Частка хворих на ЦД у Вінницькій області становить близько 3% населення, що корелює із загальноукраїнським показником, проте значно поступається цифрам економічно розвинених країн Європи (Німеччина - 10,2%, Іспанія - 9,9%, Швеція - 7,3%). Це свідчить про значний відсоток недіагностованих випадків та високий ризик виявлення патології вже на стадії тяжких хірургічних ускладнень.

Одним із найбільш складних ускладнень ЦД є гнійно-запальні та некротичні процеси м'яких тканин. Системне ураження судинного русла (макро- та мікроангіопатії) розвивається у 80-100% хворих, а інфекційні ускладнення - у 10-20%. Пацієнти з ЦД госпіталізуються у хірургічні стаціонари вдвічі частіше, ніж пацієнти без порушень вуглеводного обміну, що створює значне навантаження на систему охорони здоров'я. Незважаючи на успіхи сучасної хірургії, ризик ампутацій залишається вкрай високим (25-55%), а летальність при гнійно-некротичних ускладненнях сягає 20-30%. Висока частота рецидивів (50-60% протягом 3-5 років) підтверджує недосконалість існуючих методів патогенетичної корекції.

Специфічність перебігу гнійно-запальних захворювань м'яких тканин (ГЗЗМТ) на тлі гіперглікемії зумовлена глибокими порушеннями клітинної та гуморальної ланок імунітету. Поєднання прогресуючої ангіонейропатії, гіпоксії тканин, коагулопатії та порушення процесів перекисного окислення ліпідів формує умови для стрімкого поширення інфекції. При цьому місцеві клінічні прояви часто не супроводжуються адекватними системними ознаками (температурна реакція, лейкоцитоз), що призводить до пізнього звернення по медичну допомогу.

Питання участі локального клітинного імунітету в патоморфогенезі ГЗЗМТ при ЦД залишається недостатньо вивченим, що робить актуальним пошук нових діагностичних та лікувальних стратегій на основі направленої імуномодуляції та вазоактивної терапії.

Смертність у хворих на ЦД у 3 рази вища, ніж у інших контингентів населення, що скорочує очікувану тривалість життя на 2-12% [18]. Згідно даних МОЗ України, показник поширеності ЦД становить 1769,3 на 100 000 населення (станом на 2014 р.), серед яких 82% - інсулінонезалежний діабет. У Вінницькій обл. захворюваність складає 1791,2 хв. на 100 тис. населення. Однак наведені цифри не відповідають дійсному поширенню ЦД [114].

Одним з найнебезпечнішим хірургічним ускладненням ЦД є розвиток гнійно-запальних й некротичних процесів м'яких тканин, результат лікування яких не можна визнати задовільним. Патологічні зміни, що супроводжують ЦД на всіх рівнях, починаючи з біохімічного гормонального та, закінчуючи враженням системного рівня (імунітет, судинна система), призводять до порушень в усіх ланках гомеостазу, створюють умови не лише до високого ризику виникнення хірургічних ускладнень, а й, у випадку їх розвитку, до значного зниження репаративної регенерації тканин, які значно погіршують прогноз лікування.

Гнійно-запальні процеси м'яких тканин на тлі гіперглікемії мають специфічні особливості перебігу та виникають у 40% хворих на ЦД. Порушення клітинної і гуморальної ланок імунітету призводить до швидкого поширення інфекційного процесу, місцеві прояви не завжди супроводжуються системними ознаками інфекції, що призводить до пізнього звернення хворих за медичною допомогою [35]

У розвитку ранових процесів м'яких тканин важливу роль відіграє процес місцевого клітинного імунітету. Проте досі не вдалося з'ясувати механізми його участі в процесі розвитку та перебігу гнійно-запального враження м'яких тканин у хворих ЦД для прогнозування захворювання.

Прогресуюча ангіонейропатія та, як наслідок, гіпоксія тканин, гіперглікемія з різкими коливаннями показників, порушення реологічних властивостей

крові (коагулопатія), з переважанням гіперкоагуляції, та, як наслідок, ушкодження судинної стінки та мікротромбоутворення, порушення процесів перекидного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту та окислювальної модифікації білків - не повний перелік патогенетичних ланок, які супроводжують патоморфогенез гнійно-запальних процесів у хворих ЦД.

Таким чином, проблема лікування хірургічних ускладнень ЦД, а саме ГЗЗМТ на тлі ЦД, - залишається однією з найактуальніших проблем сучасної хірургії. Вибір раціонального лікувального засобу, що залежить від якості хірургічної обробки, характеру збудників гнійної інфекції, фази ранового процесу, перебігу ЦД та клініко-морфологічних проявів діабетичної ангіонейропатії, залишається обмеженим, тому що досі немає спроможності виявити досконалий патогенетичний напрямок в комплексному лікуванні та профілактиці хірургічної інфекції у хворих на ЦД. Правильний вибір комплексних лікувальних заходів в кожному конкретному випадку залежить від своєчасного прогнозування ранового процесу та цілеспрямованої патогенетично обгрунтованої корекції з використанням сучасних методів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: №0116U006354 державної реєстрації та № 0121U110669 державної реєстрації. Дисертант є співвиконавцем даних тем.

**Мета** - покращення результатів комплексного лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом шляхом розробки та впровадження нових методів діагностики активності запального процесу і його прогнозування та застосування в комплексній схемі лікування методів стимуляції репаративного процесу на основі використання імуномодуляторів і вазодилаторів нового покоління.

**Завдання дослідження:**

1. Провести клініко-статистичний аналіз структури та особливостей перебігу гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у госпіталізованих хворих на цукровий діабет 2 типу.

2. Провести порівняльне вивчення динаміки патоморфометричних змін нейтрофільних гранулоцитів та розробити прогностичний індекс запалення на основі фактора форми клітин у хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу.
3. Дослідити показники окисно-відновної активності (*НСТ*-тест) нейтрофілів периферичної крові як інтегрального маркера функціонального стану клітинного імунітету у хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу.
4. Оцінити бактерицидну активність нейтрофільних гранулоцитів (вміст катіонних білків, мієлопероксидази) для визначення спроможності антибактеріального захисту в умовах гіперглікемії.
5. Вивчити особливості перифокальної мікроциркуляції в зоні гнійного вогнища методами фотоплетизмографії та лазерно-доплерівської флуометрії у хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу.
6. Провести комплексну порівняльну оцінку клінічної ефективності запропонованої схеми поєднаної корекції імунітету та мікроциркуляції в лікуванні ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу.

**Об'єкт дослідження:** патогенетичні механізми перебігу гнійно-запального процесу м'яких тканин у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

**Предмет дослідження:** морфометричні та лабораторно-біохімічні параметри системного та локального клітинного імунітету, показники репаративної регенерації, стан мікроциркуляторного русла, методи прогнозування динаміки ранового процесу та імуномодуюча терапія.

**Методи дослідження:** загальноклінічні (фізикальне обстеження, моніторинг лабораторних показників крові та ранового ексудату); лабораторні (загальноклінічні аналізи, біохімічне дослідження крові (глікемічний профіль, HbA1c)); спеціальні імунологічні (цитохімічні та морфометричні методи оцінки функціонального стану лейкоцитів); інструментальні (фотоплетизмографія та лазерна доплерівська флуометрія); морфологічні (світлова мікроскопія, гістохімія, ультраструктурний аналіз біоптатів); статистичні (аналіз вірогідності результатів із використанням сучасних програмних комплексів методами варіаційної статистики, кореляційного аналізу).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Дисертаційна робота містить нові дані для розв'язання наукової задачі, що стосується підвищення ефективності хірургічного лікування хворих на гнійно-запальні захворювання м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу шляхом патогенетичного обґрунтування та впровадження комплексної схеми терапії, яка базується на синергійному поєднанні таргетної імунокорекції препаратами мурамілпептидного ряду та відновлення регіонарної мікроциркуляції засобами системної вазодилатації.

Вперше патогенетично обґрунтовано концепцію «метаболічної імунодепресії» у хворих на ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу. Доведено, що в основі хронізації запалення та формування фази «регенераторного плато» лежить поєднання енергозалежного дефіциту фагоцитарної активності та структурної дезорганізації лімфоцитарного пулу.

Вперше на основі морфометричного аналізу верифіковано феномен дисбалансу субпопуляцій лімфоцитів: встановлено зниження частки малих лімфоцитів (до 7 мкм), що свідчить про дефіцит Т-хелперної ланки (CD4+), на тлі компенсаторного «зсуву вправо» (збільшення великих форм >12 мкм). Доведено, що така гіперактивація В-лімфоцитів є функціонально неповноцінною і не забезпечує санації вогнища інфекції.

Верифіковано механізм пригнічення неспецифічної резистентності, що полягає у виснаженні неферментних катіонних лізосомальних білків (дефіцит 17,7% порівняно з нормою). Встановлено, що зниження вмісту катіонних протеїнів до  $70,9 \pm 2,1\%$  є ключовим маркером функціонального виснаження ефекторної ланки імунного захисту в умовах гіперглікемії.

Доведено, що первинною ланкою зниження бактерицидності нейтрофілів є розлади гліколізу, який забезпечує до 95% енергетичних потреб клітини. Цитохімічно це підтверджується інертністю відповіді мієлопероксидази (МПО) та показників *HCT*-тесту, що маніфестує як «блокада» енергозалежних процесів дегрануляції та киснезалежного внутрішньоклітинного кілінгу мікроорганізмів.

Вперше на основі індукованої модуляції доведено збереженість ресурсного

потенціалу азурофільних гранул навіть за умов імунодепресії. Встановлено можливість зростання активності МПО до  $72,0 \pm 6,1\%$  при зовнішній стимуляції, що науково обґрунтовує застосування таргетної імунокорекції препаратами мурамілпептидного ряду.

Дістало подальшого розвитку розуміння ролі оксидативного стресу як джерела аутоімуноагресії. Встановлено, що зростання лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу (ЛГІ) на тлі метаболічних порушень дозволяє диференціювати рівень ендогенної інтоксикації та прогнозувати ризик прогресування хірургічних ускладнень.

Вперше патогенетично обґрунтовано концепцію подолання фази «регенераторного плато» у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу шляхом застосування пріоритетної системної та локальної імунокорекції препаратами мурамілпептидного ряду у поєднанні з патогенетично спрямованою корекцією регіонарної мікроциркуляції препаратами простагландинного ряду.

Доведено, що розроблений алгоритм імунокорекції забезпечує морфологічну трансформацію запального інфільтрату та відновлення бактерицидного потенціалу фагоцитів (зростання рівня МПО-позитивних клітин  $> (72,0 \pm 6,1\%)$ ), що стає можливим завдяки ліквідації капілярного сладж-синдрому під впливом супутньої вазоактивної терапії вже на 2–3-тю добу лікування.

Вперше на основі комплексного цитологічного та гістологічного моніторингу верифіковано часові параметри переходу від фази запалення до фази регенерації при застосуванні розробленої тактики, що дозволяє об'єктивізувати готовність рани до ранніх реконструктивних втручань.

Встановлено, що подолання імунометаболічного дисбалансу та тканинної гіпоксії зумовлює прискорення неоангіогенезу та впорядковане формування грануляційної тканини, що клінічно маніфестує достовірною редукцією площі ранового дефекту та скороченням термінів стаціонарного лікування

**Практичне значення отриманих результатів** роботи полягає у розробці

та впровадженні в клінічну практику хірургічних стаціонарів алгоритму комплексної імунометаболічної корекції, що дозволяє суттєво покращити результати надання медичної допомоги цій категорії хворих.

Розроблено та впроваджено алгоритм об'єктивного моніторингу ранового процесу на основі комп'ютерної планіметрії (визначення площі та швидкості регенерації), що дозволяє стандартизувати оцінку ефективності лікування.

Запропоновано та впроваджено у клінічну практику нову схему імуно-вазоактивної терапії (поєднання мурамілпептидів та простагландинів), яка забезпечує синергічний ефект у подоланні ішемічного та імунометаболічного компонентів діабетичної ангіопатії.

Визначено діагностичну цінність лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу (ЛГІ) та ФФНГ(фактору форми нейтрофільних гранулоцитів) як об'єктивних маркерів для ранньої диференціації рівнів ендогенної інтоксикації та прогнозування термінів очищення ран.

Оптимізовано протокол комплексного лікування хворих на ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу, що дозволило досягти прискорення редукції площі ран на 59,3% до 10-ї доби лікування.

Доведено медико-економічну ефективність розробленої тактики, що виражається у достовірному скороченні середньої тривалості стаціонарного лікування на 6,7 ліжко-дня (з  $16,12 \pm 2,24$  до  $9,4 \pm 1,31$  доби;  $p \leq 0,05$ ).

Методику комплексної імуно-вазоактивної терапії та алгоритм комп'ютерної планіметрії впроваджено в лікувальний процес хірургічних відділень м. Вінниці, Вінницької області, Житомирської та Хмельницької областей: КНП МКЛ ШМД м. Вінниці, КНП «Літинська центральна районна лікарня», КНП «Немирівська центральна районна лікарня», КНП «Хмільницька центральна районна лікарня», КНП «Барська центральна районна лікарня», КНП «Іллінецька центральна районна лікарня», «Калинівська центральна районна лікарня», КНП «Шаргородська центральна районна лікарня», КНП «Госпіталь ветеранів війни Житомирської обласної Ради», «Хмельницька обласна лікарня Хмельницької обласної Ради».

Теоретичні положення дисертації та розроблені практичні рекомендації використовуються в навчальному процесі на кафедрах хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова при підготовці студентів 4-го та 6-го курсів та інтернів.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом запропоновано та створено методологічну основу роботи, адекватну меті та завданням дисертації.

Вибір теми дисертаційної роботи, визначення мети, завдань та методів дослідження здійснені разом з науковим керівником, доктором медичних наук, професором М.Д.Желібою.

Автором особисто виконані збір та аналіз літературних джерел, патентно-інформаційний пошук, розробку програми досліджень, збір та обробка клінічного матеріалу, забезпечення лабораторних досліджень клінічним матеріалом, статистичну обробку отриманих результатів, їх інтерпретація з наступним формулюванням висновків та практичних рекомендацій, оформлення дисертації, розробку лікувальної тактики та впровадження її в клінічних умовах. Особисто та з його безпосередньою участю виконано хірургічні втручання у хворих з гнійно-запальними процесами м'яких тканин.

Автор розробив і впровадив в комплексну схему лікування ГЗЗМТ у хворих з ЦД 2 типу метод локальної імунокорекції за допомогою використання вітчизняного препарату «Ліастен».

Імунологічні, біохімічні, гістологічні та цитологічні дослідження автором проведені в Клініко-діагностичному лабораторному центрі ВОКЛ ім.Пирогова у відповідних відділах.

Дослідження гнійно-запальних осередків, показників неспецифічного захисту організму виконано спільно з співробітниками кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

Самостійно здобувачем проведена статистична обробка отриманих результатів, аналіз та узагальнення їх, розробка та апробація практичних рекомендацій.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали досліджень доповідались на конгресах на конференціях: XIII Міжнародна наукова конференція студентів

та молодих вчених “Перший крок в науку – 2016” (Вінниця, 2016); Науково-практична конференція “Актуальні питання ендоскопічної хірургії”, (Вінниця, 2016); XIV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених “Перший крок в науку – 2017 (Вінниця, 2017), XVII конференції “Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани, електрозварювання та з’єднання живих тканин, діабетична стопа”, (Київ-Дніпро, 2017); II науково-практична конференція з міжнародною участю “Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії”, (Вінниця, 2017); Щорічна науково-практична конференція “Актуальні проблеми сучасної хірургії”, (Харків, 2017); I Подільська міжрегіональна науково-практична конференція з міжнародною участю: “Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих”, (Вінниця, 2017); Міжнародна науково-практична конференція “Актуальні питання сучасної хірургії”, (Київ 2017); Науково-практична конференція, присвячена 100-річчю ВОКЛ ім. М. І. Пирогова, (Вінниця, 2017); XV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених “Перший крок в науку – 2018”, (Вінниця, 2018); I-й Буковинський хірургічний форум Науково-практична конференція з міжнародною участю, (Чернівці, 2018); Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю Національної академії медичних наук України, (Київ, 2018).; науково-практична конференція з міжнародною участю “European biomedical young scientist conference NMAPE” (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України), (Київ, 2021); Science and practice, problems and innovations: abstracts of VII International Scientific and Practical Conference (Ottawa, Canada 2021); XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини», (Запоріжжя, 2022).

**Публікації.** Основні результати дисертації висвітлено у 25 наукових працях, з них 9 статей опубліковано у наукових фахових виданнях України, внесених до переліку МОН України (категорії «Б»), 1 стаття у науковому фаховому

журналі України категорії «А», проіндексованому у міжнародній наукометричній базі *Scopus* та 1 стаття у періодичному науковому виданні Республіки Польщі. Також результати дослідження представлені у 14 тезах у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів в Україні та за кордоном.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 236 сторінках друкованого тексту (основний текст дисертації на 170 сторінках). Містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Робота ілюстрована 58 рисунками, 37 таблицями, 22 гістограмами. Список використаних джерел включає 146 бібліографічних описів, із них – 58 україномовних та 88 англомовних.

## РОЗДІЛ 1

### **ПРОБЛЕМА ЛІКУВАННЯ ХІРУРГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

Попри стрімкий розвиток високотехнологічної хірургії та появу нових поколінь антибактеріальних препаратів, лікування гнійної хірургічної інфекції м'яких тканин залишається однією з найбільш складних та актуальних проблем сучасної клінічної медицини. Стабільний інтерес наукової спільноти до цієї патології зумовлений неухильним зростанням кількості хворих із тяжким, часто резистентним до стандартної терапії перебігом інфекційного процесу. Характерною особливістю сьогодення є збільшення частоти атипових та стертих клінічних форм, що розвиваються на тлі стійкої мультирезистентності провідних патогенів до більшості відомих антибіотиків та антисептиків. Провідним чинником, що зумовлює таку негативну динаміку та зниження загальної імунорезистентності організму, визнано прогресування найбільш розповсюдженої метаболічної патології - цукрового діабету.

#### ***1.1. Епідеміологічні характеристики та медико-соціальне значення хірургічних ускладнень цукрового діабету***

Актуальність проблеми значною мірою детермінована пандемічним характером розповсюдження ЦД. Згідно з сучасними статистичними даними, поширеність діабету в загальній популяції досягає 2-3%, тоді як у старших вікових групах цей показник зростає до 5-9%, що створює значне навантаження на хірургічні стаціонари. Зокрема, у п'яти найбільших країнах Європейського Союзу (Франція, Німеччина, Італія, Іспанія та Велика Британія) інфекційні ускладнення м'яких тканин щорічно стають причиною близько 1,3 млн госпіталізацій [121].

За останніми звітами ВООЗ та IDF, кількість хворих на ЦД у світі вже перевищила 587 млн осіб. Прогнозується, що до 2045 року цей показник сягне критичної позначки у 780 млн. Особливу занепокоєність викликає той факт, що в

країнах із перехідною економікою, до яких належить і Україна, захворювання все частіше вражає осіб найбільш працездатного віку (35-64 роки), що трансформує медичну проблему в площину економічної безпеки держави [132]

За офіційною статистикою МОЗ України, в країні нараховується 1 млн 300 тис. хворих ЦД, з них 180 тис. отримують інсулін. Щорічно в Україні реєструють 100 тис. нових випадків захворювання. Проте, як зазначається [142], базуючись на результатах епідеміологічних досліджень та даних про розповсюдженість та захворюваність ЦД в європейських країнах, справжнє число хворих з ЦД складає 2,5 млн людей [142].

Успіхи сучасного лікування ЦД призвели до значного зниження загрозливих метаболічних розладів. Проте, паралельно не спостерігається кардинального зниження ускладнень ЦД, що потребують термінового хірургічного лікування.

У хворих на ЦД часто виникають гнійно-запальні захворювання м'яких тканин (ГЗЗМТ), що призводить до підвищення гіперглікемії, глюкозурії, кетоацидозу, та, в результаті, підвищується вірогідність декомпенсації ЦД. Зниження імунологічної реактивності організму, антибіотикорезистентність та інші фактори сприяють генералізації гнійно-некротичного осередку без ознак його обмеження зі слабо вираженою реакцією запалення та розвитку сепсису чи мікотичного враження у хворих. Нерідко при цьому легка або латентна форма ЦД переходить у важку, що важко піддається корекції. Тому поєднання таких складних в прогностичному плані захворювань, які патогенетично взаємо ускладнюють перебіг кожного, є надзвичайно актуальною та до кінця не вивченою проблемою, які необхідно досліджувати комплексно.

Впровадження сучасних методів лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин на тлі ЦД [43; 68; 75; 93; 123; 142; 127] свідчать про значні успіхи в вивченні гнійного ранового процесу, способів і методів впливу на його перебіг. Проте, не дивлячись на досягнуті результати, проблема лікування гнійно-запальних процесів залишається актуальною і її актуальність не знизиться в найближчі строки.

В загальній структурі хірургічних захворювань хірургічна інфекція реєструється у 28-45% хворих [11; 18; 117; 146]. Хірургічна інфекція в такій розвинутій країні як США є третьою за частотою серед нозокоміальних інфекцій і складає 14-16% ускладнень у госпіталізованих пацієнтів [55,76]. В загальній структурі летальності в хірургічних стаціонарах кількість смертельних випадків в зв'язку з інфекційними ускладненнями цукрового діабету сягає від 42 до 60% [132; 146].

Майже сторічний досвід застосування антибіотиків не зміг стримати наростання місцевих інфекційних процесів, не знизив летальності від сепсису, мало скоротив строки лікування гнійних ран. Величезні масштаби використання антибіотиків привели до виникнення в медицині багатьох негативних наслідків, розкрема, до значного поширення внутрішньолікарняних інфекцій і полірезистентних до антибіотиків штамів бактерій [18; 96]. Для всебічної оцінки цих змін необхідне визначення основних особливостей сучасної хірургічної інфекції [15; 19; 38;40; 108].

Важливою в науковому і все більш гострою в практичному плані залишається поліантибіотикорезистентність мікроорганізмів до медичних препаратів.

Цивілізаційні процеси, а з ними активне використання продуктів побутової хімії, отрутохімікатів, джерел високої енергії обумовили зміни реактивності організму, зниження імунорезистентності, зростання алергізації, що відмічають у всіх економічно розвинутих країнах [113,121, 141]. В медичній практиці широке застосування антибіотиків, кортикостероїдів, цитостатиків і імунодепресантів привело до пониження протиінфекційного імунітету [1, 6, 14, 20, 25, 29, 99].

Клінічна симптоматика і перебіг гнійно-запальних захворювань характеризується збільшенням атипових та стертих форм, що суттєво погіршує їх своєчасну діагностику і може приводити до важких діагностичних помилок [106]. Нерідко лікарі спостерігають хворих з уже занедбанними формами гнійного процесу при відсутності високої температури, з незначним лейкоцитозом і без

зсуву формули крові, нерізко вираженими ознаками інтоксикації [27, 99, 146]. Погіршення результатів лікування хворих з гнійною хірургічною інфекцією на тлі ЦД, супроводжується збільшенням кількості випадків, які не піддаються стандартному лікуванню на госпітальному етапі, збільшується кількість випадків переходу гнійно-запальних процесів в хронічну форму; частим розвитком ускладнень у вигляді генералізації процесу, а також токсичних і алергічних реакцій [107, 111, 128].

Проте, існуючі на сьогоднішній день стандарти лікування гнійно-запальних захворювань не в повній мірі відповідають вимогам лікувального процесу в контексті сучасної медичної науки [11,17,24,56]. Для 70% лікарів вирішальним фактором при призначенні лікарських засобів є їх особистий досвід і тільки 30% базуються на даних сучасної науки, міжнародних протоколів лікування [41, 44, 54, 56, 59, 61, 70, 117]. Отже, існує очевидна необхідність створення алгоритмів лікування і діагностики на основі нових досягнень сучасної хірургії, які слугували б основою для розробки стандартів надання спеціалізованої допомоги хворим з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин у хворих на ЦД. Подальше дослідження загоєння ран, профілактики і лікування гнійно-запальних процесів м'яких тканин при ЦД дозволить в майбутньому покращити якість хірургічної допомоги цій категорії пацієнтів.

## **1.2. Патогенез гнійно-запальних ускладнень цукрового діабету**

Експерти ВООЗ визначають цукровий діабет як синдром хронічної гіперглікемії [98]. Розвитку цього синдрому сприяють два незалежні фактори: різке зниження транспорту глюкози з крові до тканин та збільшення глюконеогенезу, що зумовлено прогресуючою абсолютною чи відносною недостатністю інсуліну. На перших етапах ЦД гіперглікемія має захисний пристосувальний характер, бо забезпечує не тільки перехід глюкози до тканин унаслідок «глюкозного» тиску, а також її утилізацію. У подальшому «глюкозна інтоксикація» сприяє неферментативному глікуванню білків, які зумовлюють ураження судин і нервової системи [34, 46, 56].

При ЦД частота гнійно-некротичних ускладнень значно вища, ніж в інших нозологічних групах [23, 33, 34, 78]. В умовах інфекційного запалення відбуваються процеси декомпенсації ЦД, прогресування інтоксикації, метаболічні, імунні та мікроциркуляторні порушення, частіше виникає септичний стан [95, 96].

Головну роль в патогенезі гнійно-запальних ускладнень ЦД, поряд з мікробною контамінацією, відіграють судинні і метаболічні розлади місцевого та загального гомеостазу [126,139]. Вони призводять до розвитку гіпоксії тканин, активації вільнорадикального окислення, порушень в системі імунітету, накопичення патологічних метаболітів, та, як наслідок, інтоксикації організму. Все це погіршує перебіг репаративного процесу та перешкоджає повноцінному відновленню пошкоджених тканин [117, 128, 137, 142].

Інсулін – анаболічний гормон, тому порушення синтезу або рецепції інсуліну істотно позначається на всіх метаболічних, фізіологічних і біохімічних процесах організму хворого на ЦД. Одним з пізніх ускладнень є діабетична нейропатія, з причин якої відбувається порушення трофіки, що призводить до занедбаних важких випадків гнійно-некротичних захворювань, крім того, серед повної відсутності чутливості до мікротравми не завжди виявляються хворими вчасно. У комплексі патологічних змін при діабетичних гнійно-запальних ускладненнях первинним є системне ураження мікроциркуляторних шляхів артеріовенозного басейну за типом мікроангіопатії [122].

ЦД призводить до порушення репаративних процесів, що є наслідком того, що інсулін необхідний для здійснення анаеробного гліколізу, необхідного для проліферації ендотелію капілярів і фібробластів. Лактат також утворюється при анаеробному гліколізі, бере участь в гідроксилюванні проліну, необхідного для синтезу тропоколагену [98].

При ЦД відзначаються серйозні порушення білкового обміну. Для синтезу глюкози починають використовуватись амінокислоти, що призводить до розпаду власних білків тканин. Негативний баланс азоту обумовлює також порушення репаративної регенерації [62].

Гнійний процес започатковує цілий ланцюг ранових патологічних процесів на тлі існуючих хронічних діабетичних вражень і істотно впливає на стан обміну речовин у хворих на ЦД. Відомо, що 1 мл гною інактивує 10-15 ОД ендogenous або екзогенно введеного інсуліну [88].

Гіпертермія, що виникає при гнійно-септичному процесі, ще більше посилює розлади обміну речовин. Це утворює вадне коло, при якому інфекція набуває прогресуючий характер [111].

Безсумнівно, що особливості перебігу та клінічного прояву хірургічної інфекції у хворих на ЦД залежить не лише від порушень імунної системи, гістоморфологічних змін і, як наслідок, порушень репаративного процесу, а й властивостями мікроорганізмів, що викликають запалення, які у хворих на ЦД мають свої особливості, проте у цієї категорії хворих роль бактеріального чинника не є визначальним [22, 75].

З виникненням рани в ній починаються біологічні та біохімічні процеси, пов'язані з некрозом пошкоджених клітин. Виникає розпад білків, анаеробний гліколіз з накопиченням патологічних продуктів обміну гістаміну, серотоніну, кінінів та інших токсичних речовин – молочної та пірвіноградної, вугільної кислоти. Розвивається ацидоз тканин. В нормі рН тканин рівний 7,2; з розвитком запалення особливо мікробного, рН знижується до 6,5-5,5. З розпадом клітин значно накопичується калій, що вивільняється. Розвиваються всі ознаки запалення: розширення й стаз судин, гіперемія та набряк навколишніх тканин. Лейкоцити мігрують з судин в пошкоджені тканини самої рани. Набухання клітинних колоїдів призводить до розриву клітинних мембран та вторинної загибелі клітин. Спостерігається та зростає ферментативний протеоліз ферментами лейкоцитів та інших клітин – протеази, лізоциму, ліпаза, а також ферментами мікробного походження – дезоксирибонуклеаза, колагеназа, гіалуронідаза, стрептокіназа. Протеолітичні ферменти пришвидшують процес розпаду білків некротизованих клітин до пептидів та амінокислот, сприяючи лізису тканин та очищенню рани [126].

У хворих на ЦД з гнійно-запальними процесами м'яких тканин виникає ендотеліальна дисфункція, що проявляється гіпертонусом судин опору, кінетичного опору артеріального притоку, зниженням швидкості загального кровотоку, що впливає на модуляцію м'язевого тону та загальної перфузії тканин [17].

На загоєння рани при ЦД впливає декілька факторів, в першу чергу порушення кровопостачання (гіпоксія тканин), нервової регуляції (нейропатія), зниження загальної та локальної імунореактивності (імуносупресивні стани). На тлі ЦД порушуються фізіологічні регенеративні процеси, гальмуються процеси ексудативної фази запалення за рахунок порушення мікроциркуляції та неоангіогенезу, накопичення продуктів некролізу, що призводить до утворення «благоприємних» умов до бактеріальної контамінації в рані. Все це зумовлює особливий перебіг ГЗЗМТ у хворих на ЦД [18, 48, 127].

### **1.3. Особливості імунних процесів у хворих з цукровим діабетом**

Причини, чому діабетичні пацієнти мають підвищену схильність до частих та тривалих інфекцій, залишаються остаточно незрозумілими. Віртуальна відсутність епідеміологічних досліджень незалежних факторів ризику контрастує з безліччю моделей *in vitro*, орієнтованих на метаболізм та функцію імунних клітин у хворих на ЦД [103]. За даними досліджень, у хворих на ЦД 2 типу виявляються стійкі зміни в різних ланках імунної системи: клітинному, гуморальному імунітеті, фагоцитарній активності [133]. Гіперглікемія, гіперліпідемія, інсулінорезистентність і адаптивна гіперінсулінемія впливають на клітини імунної системи, сприяють розвитку метаболічної імунодепресії, формується стійке імунологічне порушення [133]. Ступінь і глибина імунопатологічних змін залежать від важкості, тривалості хвороби і є прогностичним критерієм розвитку ускладнень при ЦД 2 типу [89].

Провідним чинником розвитку та прогресування діабетичної полінейропатії та мікроангіопатії, які лежать в основі виникнення гнійно-запальних ускладнень ЦД, є оксидативний стресс внаслідок інтенсифікації перекисного окиснення

ліпідів та окисної модифікації білків, а змінені ліпіди та білки можуть бути джерелом аутоімуноагресії. У науковій літературі даних щодо зв'язку діабетичної нейроангіопатії та порушення імуногостеостазу в пацієнтів із ЦД 2 типу досить мало [104].

Система комплементу є одним з основних механізмів, що відповідають за гуморальний імунітет [75]. Він складається з сироваткових та поверхневих білків, основними функціями яких є сприяння опсонізації та фагоцитозу мікроорганізмів через макрофаги та нейтрофіли та індукції лізису цих мікроорганізмів. Більше того, продукти активації комплементу забезпечують другий сигнал активації В-лімфоцитів та вироблення антитіл [121]. Хоча деякі дослідження виявили дефіцит компоненту *CD4* при ЦД [92], це зниження *CD4*, ймовірно, пов'язане з поліморфноядерною дисфункцією та зниженням відповіді цитокінів [121]. Моноцити осіб з ЦД виділяють менше інтерлейкіну-1 (*IL-1*) та *IL-6* у відповідь на стимуляцію ліпополісахаридами [106]. Ймовірно, що низький синтез інтерлейкінів є наслідком власного дефекту в клітинах хворих з ЦД [111, 125]. Проте, в інших дослідженнях було повідомлено, що посилена глікемія може пригнічувати вироблення *IL-10* мієлоїдними клітинами, а також гамма-інтерферону (*IFN-γ*) та фактору некрозу пухлини (*TNF*)  $\alpha$ -Т-клітинами. Глікемія також зменшує експресію основного комплексу гістосумісності класу I (*MHC*) на поверхні мієлоїдних клітин, погіршуючи клітинний імунітет [143].

При гіперглікемії може спостерігатися зниження рівня мобілізації поліморфноядерних лейкоцитів, хемотаксису та фагоцитарної активності [195]. Гіперглікемічне середовище також блокує антимікробну функцію, інгібуючи глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу (*G6PD*), збільшуючи апоптоз поліморфноядерних лейкоцитів та зменшення поліморфноядерної лейкоцитарної трансміграції через ендотелій [80, 109, 132]. У тканинах, які не потребують інсуліну для транспортування глюкози, гіперглікемічне середовище збільшує внутрішньоклітинний рівень глюкози, який потім метаболізується, використовуючи *НАДФГ* як кофактор. Зниження рівня *НАДФГ* перешкоджає регенерації молекул, які відіграють ключову роль в антиоксидантних механізмах клітини, тим самим підвищуючи

сприйнятливість до окисного стресу [4, 107]. Проте, дані літератури свідчать [29, 104], що імуногенез ГЗЗМТ при ЦД 2 типу є ще далеко не вивченим і перспективним в плані його подальшого дослідження.

#### **1.4. Сучасні погляди на лікування ранової інфекції м'яких тканин**

Проблема лікування хворих з рановою інфекцією м'яких тканин залишається однією з найпоширеніших тем наукових досліджень. За останні десятиліття значно збільшилась кількість досліджень та розробок для лікування гнійно-запальних процесів [88].

Основні задачі лікування гнійних ран зводяться до комплексного впливу на основні чинники, що сприяють розвитку ранової інфекції [15, 22, 23, 28, 30, 31, 41, 42, 51,55, 56,57, 80, 84, 85, 88, 91, 92, 95, 97, 105, 117, 121, 126, 131, 132, 133, 138, 143]. Основним методом лікування, який дозволяє швидко очистити рану від некротичних тканин, повноцінно її дреноувати і створити умови для загоєння є адекватна хірургічна обробка, яка має вирішувати наступні задачі [90]:

- якомога повне очищення рани від гнійно-некротичних тканин та сторонніх тіл;
- зниження рівня мікробного забруднення;
- забезпечення умов для повноцінного відтоку ранового ексудату;
- профілактика подальшого розвитку нагноєння, генералізації процесу та створення оптимальних умов для швидкого загоєння.

Важливу роль відіграють терміни проведення оперативного втручання, які іноді визначають подальшу долю пацієнта [95, 118].

Основне завдання хірургів при лікуванні гострої хірургічної інфекції полягає в розкритті кишень і запливів, висіченні нежиттєздатних тканин, видаленні сторонніх тіл, налагодження ефективного дреноування рани і створення умов для її раннього закриття [76, 134, 138, 140].

У місцевому лікуванні ранової інфекції широкого розповсюдження наїшли ранові покриття [27, 78, 121, 127, 134, 138, 141], які відрізняються за хімічним складом основи й лікарських речовин, що до них входять. Сорбуюча

пов'язка Сорбакт, яка застосовується в Україні, за даними вітчизняних хірургів здатна адсорбувати гідрофобні мікроорганізми та зменшувати їх концентрацію без застосування додаткових лікарських засобів, зменшувати потребу в анти-біотиках [132]. Проте, широкого застосування цей вид пов'язок не набув.

Разом з тим, на даний час не існує універсального препарату, який підходить до використання в усі фази ранового процесу

Для місцевого лікування в I фазі ранового процесу після хірургічної санації застосовують методи промивання зависом сорбента з антисептиком та накладанням осмотично-активних препаратів з комбінованою дією вітчизняного виробництва – мазі «Офлокаїн», «Діоксизоль», «Нітацин». За даними авторів дослідження ці препарати призводять до швидкої ліквідації больового синдрому, забезпечують швидке очищення ран від некротичних тканин та мікроорганізмів, ранню появу грануляцій [30, 51, 112].

Експериментально-клінічними дослідженнями доведено позитивний вплив на загоєння гнійних ран на тлі ЦД при використанні озонотерапії [74, 122]. При цьому автори обгрутували патогенетичний вплив використання внутрішньовенної дозованої озонотерапії протекторними властивостями озону на фібринолітичну активність крові хворих та наявністю в мікробному пейзажі гнійних ран грампозитивної кокової флори з переважанням стафілококів та синьогнійної палички.

Увагу фахівців привертають препарати системної ензимотерапії, однією з властивостей яких є бактеріостатична та протизапальна дія, а також, як зазначають дослідники, вони підвищують концентрацію антибактеріальних препаратів в місці запалення [28, 63].

Дослідники Буковинського державного медичного університету вивчили вплив на процеси загоєння ран у хворих на ЦД місцевого сорбенту «Гентаксан» [111]. Як зазначають автори, цей препарат зменшує набряк та клітинну інфільтрацію та покращує мікроциркуляцію в ділянці запалення.

Останнім часом велика увага приділяється методам, які здатні підвищувати життєздатність клітин в умовах гіпоксії та їх стійкість до дії вільних радикалів. Одним з таких методів є вплив фотохімічно активованими розчинами на патологічно змінені тканини, які здатні знижувати активність вільнорадикального окислення, стабілізувати клітинні мембрани, підвищувати енергетичний потенціал клітин, сприяти накопиченню внутрішньоклітинного АТФ і крети-нін-фосфату [135, 127]. Запропонований для використання протеолітичний препарат серратіопептидаза, виділений з непатогенної кишкової бактерії *Serratia E15*, має фібринолітичну, протизапальну та протинабрякову активність [29]. Проте висока вартість препарату, а також лише експериментальність досліджень не дає можливості говорити про клінічну ефективність цих препаратів.

Композиції в складі пепсину, аскорбінової кислоти, гідропериту, метилурацилу, поліглюкіну сумнівні в своїй ефективності, тому що знижують рН ранового середовища, не володіють цитопротекторними властивостями та досить хімічно агресивні до гіпоксичних тканин [2, 111, !43].

Також запропоновані методи мембранного діалізу гнійно-запальних захворювань м'яких тканин, який полягає в використанні після хірургічної обробки мембранних капсул з медикаментозним вмістом аскорбату хітозану з молекулярною масою  $15 \pm 5$  кДа та ступенем деацетилювання не менше 96% з щодобовою її зміною і трубчастим мікроіригатором для зміни відпрацьованого діалізату. Проте, як зазначають апробанти цього методу, спосіб мембранного діалізу не дозволяє створити оптимальну вологість і рН на поверхні рани, які необхідні для загоєння ран [58, 66, 76].

В комплекс лікування також застосовують і фізичні методи впливу на інфекційний процес, такі як внутрішньосудинне лазерне опромінення крові, непряма електрохімічна детоксикація організму, ультрафіолетове опромінення крові, вакуумна обробка рани [112], її ультразвукова кавітація [112], рентгенотерапія, ендолімфатична терапія, осмотерапія сортентами [59, 114], кріохірургія [7], фотокоагуляція та фотостимуляція за допомогою націлено-спрямованого вуглекислого лазера [138], Carboxy-терапія [125].

Так, за даними авторів, Carboxy-терапія сприяє зменшенню набряку, що зменшує ішемію тканин, відновлює венозну мікроциркуляцію на капілярному рівні, покращує кровообіг, стимулює продукцію колагену та еластину, факторів росту та протизапальних медіаторів, зменшує септичні ускладнення. Ця методика підшкірного введення медичного вуглекислого газу виконується за допомогою стаціонарного апарату INDAR InCO<sub>2</sub>, зареєстрованого в Україні [125]. Із зрозумілих причин ця методика не набула широкого розповсюдження.

Досвід використання фізичних методів впливу свідчить, що використання високо енергетичних впливів при їх чітко розроблених оптимальних режимах, швидкості подачі та правильно обраному, при доцільності, розчині, в комплексному лікуванні дають позитивний результат [112]. Проте, ці методи не набули широкого поширення через обмеження не лише технічного забезпечення, а й переконливих свідчень їх високої ефективності.

Використання контактних лікарських засобів на ранову поверхню у вигляді пов'язок є найбільш давнім способом лікування ран. Зовнішній спосіб застосування ліків дозволяє максимально забезпечити концентрацію лікарських речовин у вогнищі запалення і є найбільш безпечним, оскільки дає можливість легко змінити дозу при необхідності [127, 134, 137, 138, 141].

Разом з тим це питання постійно зазнавало перегляду в зв'язку з новими поглядами на перебіг ранового процесу, а також впровадженням нових методів лікування і лікарських засобів [11,19,57,100, 128, 214].

Сучасні перев'язувальні матеріали для місцевого лікування гнійних ран повинні володіти адсорбційною активністю, швидко фіксувати і видаляти з ранової поверхні мікробні тіла й продукти їх життєдіяльності; запобігати всмоктуванню ранового вмісту, забезпечувати протизапальну, некролітичну і знеболюючу дію, ефективно профілакувати розвиток суперінфекції, не володіти антигенними властивостями, забезпечувати в рані умови для активного перебігу репаративного процесу [2, 52, 54, 63, 114, 136, 137].

Сучасні засоби (мазі) для місцевого лікування ран поділяють на моно- та комбіновані препарати. В свою чергу кожна група поділяється в залежності від основи: препарати на гідрофобній чи гідрофільній основах.

Застосування препаратів на жирових або емульсійних основах в сучасній клінічній хірургії недоцільне, що обумовлено порушенням відтоку ранового ексудату, поганим вивільненням діючих речовин, розвитком оклюзійного ефекту, не тривалою дією [108].

Медичні препарати застосовують в залежності від конкретної фази перебігу. Лікарські засоби, застосовані в першій фазі ранового процесу повинні володіти протимікробним, дегідратуючим, некролітичним та болезаспокійливим ефектом. Препарати, що використовують в другій фазі, повинні володіти іншими властивостями: стимулювати регенеративні процеси, сприяти росту грануляцій і прискоренню епітелізації, захищати грануляційну тканину від вторинного інфікування і пригнічувати розмноження в рані мікрофлори [58].

Теоретично доказано і експериментальне оцінено застосування в клінічній практиці багатокомпонентних мазей на гідрофільній основі [72; 139; 144]. Поліетиленоксидний гель, який використовують в якості основи, володіє вираженими позитивними властивостями завдяки значній осмотичній активності. В комплексі з антимікробними препаратами поліетиленоксиди утворюють сполучення, посилюючи антимікробну дію препарату в 20-80 раз в залежності від виду збудника. В основу можна вводити антибактеріальні речовини, які забезпечують комплексну дію на гнійну рану [46; 81].

Накопичений клінічний досвід широкого застосування комбінованих препаратів дозволив виявити ряд певних недоліків. Було встановлено, що поліфункціональні сорбенти та комбіновані розчини не здатні пригнічувати мікрофлору, яка визначає спрямованість ранового процесу. Всі багатокомпонентні мазі та поліфункціональні сорбенти позбавлені спрямованої некролітичної дії, що обмежує їх ефективність під час лікування ран після часткової хірургічної обробки. Некротичні тканини, що залишаються в рані, гальмують перебіг ранового про-

цесу, сповільнюючи строки його переходу до репаративної фази. Поряд з існуючими мазевими препаратами постійно іде пошук нових засобів [2, 3, 8, 19, 22, 27, 27, 32, 41, 44, 48, 53, 68, 78, 94, 109].

Одним з нових напрямків, що ведуться в пошуках ефективної корекції репаративних процесів, є різні засоби біологічної регуляції перебігу ранового процесу за допомогою таких біологічно активних речовин як цитокіни, гормони, нейропептиди, еубіотики [21, 67, 101, 111]. Поява в останні роки наукових робіт в галузі вирощування клітин людини та успішне використання цих клітин в медичній практиці показують велику перспективу їх застосування в лікуванні ран [61]. З метою застосування в лікуванні гнійних захворювань, вивчають біологічні речовини, виділені у тварин [77, 78].

Традиційними препаратами для місцевого лікування гнійних ран є розчини антисептиків [23,39,55,79, 103]. Переконаливою є думка провідних дослідників, які вважають, що потрібно віддати пріоритет антисептичним препаратам, в тому числі антисептикам, які відповідають цим вимогам в профілактиці і лікуванні місцевих інфекційних процесів [11, 16, 29, 49, 67, 92, 120].

Після місцевого застосування антисептиків значно знижується кількість збудників в осередку гнійної інфекції. На завершальному етапі настає повне очищення рани від збудників під впливом факторів неспецифічного імунітету. Тому на сучасному етапі ведеться пошук нових антисептичних препаратів для місцевого лікування [104, 117]. В результаті хімічних модифікацій на основі поверхнево-активних речовин розроблено активну групу антисептичних препаратів з низькою токсичністю для макроорганізму - групу катіонних четвертинно-амонієвих сполук [62,65,71].

Сучасні антисептичні препарати мають широкий спектр антимікробної дії, не призводять до порушення кількісного та якісного складу нормальної мікрофлори, не мають подразнюючої дії, токсичного та кумулятивного ефекту, швидко знешкоджують мікроорганізми, є зручними в користуванні [104, 111,118].

Відомо, що в перебігу інфекційного процесу, а особливо його прогресуванні і генералізації, важливе значення належить ендогенній інтоксикації, тому застосування різних методів детоксикації не менш важливе, ніж призначення медикаментозної терапії. До цих параметрів належить плазмофорез, гемосорбція, лімфосорбція, лазерне, ультрафіолетове опромінення крові, парентеральна дезінтоксикаційна терапія [72,91,136].

Лікування ГЗЗМТ повинно бути комплексним і включати хірургічне втручання, антибактеріальну терапію, імунотерапію, місцеве лікування та інші методи. Хірургічне лікування і медикаментозна терапія гнійної рани не є конкуруючими або альтернативними методами, - їх необхідно розглядати в контексті комплексної терапії, що доповнюють один одного [120, 127, 138, 141].

Запровадження активних лікувально-профілактичних заходів, зокрема радикальної хірургічної санації та активного дренивання вогнища запальної деструкції, локальне застосування препаратів, які мають багатовекторні напрямки дії та володіють багатофункціональними фармакотерапевтичними властивостями в залежності від фаз ранового процесу, - ось основні тенденції в дослідженнях та впровадженнях в клінічну практику на теперішній час.

Проаналізувавши літературні джерела, можемо констатувати, що проблема лікування ГЗЗМТ у хворих на тлі ЦД 2 типу є не вирішеною, і подальше удосконалення як хірургічного так і медикаментозного лікування ГЗЗМТ повинно базуватись на поглибленні науково-клінічного вивчення патогенетичних ланок системної й локальної імунної реакції організму та патофізіологічних закономірностей порушення мікроциркуляції на тлі діабетичної нейроангіопатії та їх взаємозв'язку.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При виконанні даного дослідження дотримувались загальноприйнятих світових та вітчизняних норм відповідно до основних положень Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Good Clinical Practice (2018 року), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), та Ванкуверської конвенції (1976, 1979), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.) і наказів МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.) та № 944 (від 14.12.2009 р.), методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України. Кожен пацієнт надав добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Протоколи дисертаційного дослідження були схвалені комітетом з біоетики ВНМУ ім.М.І.Пирогова (протокол №3 від 15.03.2016 р.). Усі матеріали дисертаційної роботи були розглянуті Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, схвалені та рекомендовані до подання на апробацію та захист дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (протокол № 4 від 18.03.2026 р.).

Методологічною основою вирішення поставленої задачі є системний підхід. За допомогою сучасних методик проведено клінічне обґрунтування методів діагностики та удосконалення комплексного лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, що базуються на новому патогенетичному підході до механізмів розвитку та репаративної регенерації гнійних ускладнень цукрового діабету. Для виконання досліджень використовувались загальноклінічні та спеціальні методи дослідження.

## **2.1. Загальна характеристика об'єктів дослідження**

У відповідності до поставлених задач в даній роботі проведено клінічне обстеження і лікування 148 хворих на ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу. Клінічні дослідження проведені в гнійно-септичному відділенні міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги та хірургічного відділення МКЛ №1, які є базами кафедр хірургії ВНМУ ім.М.І.Пирогова. Клінічні дослідження проводилися за письмовою згодою пацієнтів.

Дизайн дослідження склали відповідно до мети та завдань наукової роботи. Хворі були розділені на контрольну та основну клінічні групи в залежності до конкретних завдань дисертаційного дослідження.

Контрольну клінічну групу склали 72 хворих, у яких лікування проводили за загальноприйнятими методами.

Основну групу склали 76 хворих, у яких застосували новий комплекс лікування.

Для порівняльного аналізу морфометричних показників клітин крові та змін локальної мікроциркуляції у пацієнтів з ЦД 2 типу було проведено дослідження у 20 практично здорових осіб (добровольців) 20 хворих з ЦД 2 типу без ГЗЗМТ.

Основними критеріями відбору хворих з ГЗЗМТ стали ЦД 2 типу в анамнезі та вперше діагностований, локалізація гнійного вогнища, інформована згода пацієнта на запропоноване лікування та дослідження.

Усі хворі обстежені з застосуванням клінічних, лабораторних, мікробіологічних, імунологічних, інструментальних методів, морфологічного дослідження ран. Клінічну оцінку стану хворих проводили шляхом динамічного спостереження за характером зміни симптомів захворювання, динаміки лабораторних показників і додаткових методів обстеження.

Діагностику ЦД здійснювали відповідно до рекомендацій Європейської дослідницької групи ВООЗ з цукрового діабету (1987 р).

## **2.2. Фізико-хімічні властивості препаратів, що включені в дослідження**

У відповідності до сучасного принципу місцевого лікування гнійно-запальних ран, що передбачає врахуванням фази перебігу ранового процесу та використання багатокомпонентних розчинів та мазей на гідрофільній основі, здатних впливати на декілька ланок патофізіологічного процесу, одночасно з активізацією локального імунітету, запропонована нова фармацевтична композиція, до складу якої входять антимікробний розчин 0,02% диметилсульфаксану та імуномодулятор мурамілпептидного ряду ліастен.

Ліастен (Liasten) – діюча речовина 2 мг глюкозамінілмурамілпентапептиду у перерахуванні на пептиди. Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або світло-жовтого кольору. Фармакотерапевтична група: імуностимулятори.

Фармакологічні властивості. Ліастен відноситься до імуномодуляторів природного походження із широким спектром дії. Він являє собою фрагменти клітинної стінки лактобактерій. Препарат стимулює функцію макрофагів і нормалізує кількість *T*-лімфоцитів, активує клітини моноцитарно-макрофагального ряду, фагоцитоз; підвищує активність лізосомальних ферментів, продукування активних форм кисню, підсилює цитотоксичний ефект макрофагів стосовно пухлинних клітин. Препарат підвищує цитотоксичну активність природних клітинкілерів. Імуномодуюча активність Він сприяє стимуляції лейкопоезу, зменшує побічні ефекти хіміо- і променевої терапії. Основна науково-дослідницька робота над препаратом була завершена у 2000 р., в результаті чого був отриманий дозвіл на медичне застосування препарату Фармакологічним Комітетом МОЗ України (протокол розширеного засідання Президії ФК МОЗ №1 від 30.01.97) і його реєстрацію Державним фармакологічним центром МОЗ України, реєстраційне посвідчення №1100/02563 від 28.08.00. У 2006 році був зареєстрований під

комерційною назвою «Ліастен». Фармацевтична композиція готується в асептичних умовах шляхом перемішування розчину-провідника та імуномодулятора у пропорційному співвідношенні 1:0,000025 інгредієнтів безпосередньо перед використанням. Препарат застосовували місцево у вигляді аплікацій на рану [54, 90].

Для посилення ефективності дії місцевого лікування одночасно в комплексне лікування запропоновано і ефективно використано препарат вазоактивної дії групи простагландинів E<sub>1</sub> – вазостенон (Alprostadił).

Alprostadił. Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний прозорий розчин. Фармакотерапевтична група: простагландин групи E<sub>1</sub>. Фармакологічні властивості. Алпростадил є вазодилататором. Він посилює кровотік шляхом дилатації артеріол та передкапілярних сфінктерів. Алпростадил покращує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові. Після внутрішньовенного застосування у здорових добровольців та пацієнтів спостерігається підвищення еластичності еритроцитів і пригнічення їх агрегації *ex vivo*. Алпростадил ефективно пригнічує активацію тромбоцитів *in vitro*. Цей ефект розповсюджується також на форму, агрегацію, секрецію речовин, що містяться в гранулах, та на вивільнення тромбоксану – речовини, що сприяє агрегації. Препарат призводить до зменшення випадків утворення артеріальних тромбів [81].

У якості розчину-провідника був застосований Диметилсульфоксид - (ДМСО, DMSO) - органічна сірчана сполука з формулою  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ . Важливий як апротонний сильнополярний розчинник. Як лікарський засіб очищений диметилсульфоксид застосовується у вигляді водних розчинів (10-50%), як місцевий протизапальний та знеболюючий засіб, а також у складі розчинів і мазей - для збільшення трансдермального перенесення діючих речовин, оскільки за кілька секунд проникає через шкіру і переносить інші речовини [81].

### **2.3. Клініко-лабораторні методи дослідження**

Обстеження всіх хворих основної і контрольної груп починали зі скарг та збору анамнезу, виявлення супутньої патології, огляду місцевого статусу в зоні

запалення: кольору шкіри, наявність набряку, гною в рані (наявність некротичних тканин, характер виділень, грануляції, епітелізація).

Проводили лабораторні дослідження крові і сечі за уніфікованими методиками у відповідності з наказами Міністерства охорони здоров'я №960 від 15.10.1974р. і №290 від 11.04.1982р. "Про уніфікацію клінічних і лабораторних методів дослідження".

### 2.3.1. Визначення індексів запалення

На основі отриманих результатів провели вивчення тем-пературно-гематологічних показників. За лейкоцитарними гематологічними показниками і температурою тіла обраховували наступні індекси:

- $T_{LI} = \text{температура тіла} \times \text{кількість лейкоцитів} / 100$ ;
- $T_{TPH} = \text{температура тіла} \times \% \text{ палочкоядерних нейтрофілів} / 100$ ;
- $T_{SI} = \text{температура тіла} \times \% \text{ сегментоядерних нейтрофілів} / 1000$ ;
- $T_{LI} = \text{температура тіла} \times \% \text{ лімфоцитів} / 1000$ ;
- $T_{SHOE} = \text{температура тіла} \times \text{ШОЕ} / 100$ ;

-  $SI3 = T_{LI} + T_{TPH} + T_{SI} + T_{LH} + T_{SHOE}$ , де  $SI3$  - сумарний індекс запалення; 100, 1000 - індекси для вимірювання результатів.

- Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ШІ) визначали за формулою Я.Я.Кальфа Каліфа, модифікованою ОЛ.Фіщенко та С.Д.Хімічем [40].

### 2.3.2. Метод визначення глікованого гемоглобіну

Аналіз на глікований гемоглобін ( $HbA_1$ ) проводився регулярно з метою оцінки ефективності терапії ЦД. Рівень глікованого гемоглобіну ( $HbA_1$ ) вимірювався за методом Standefer et al. [67] у відсотковому співвідношенні від загальної кількості гемоглобіну. Підвищення рівня  $HbA_1$  понад 65% є підставою діагнозу ЦД. Метод визначення: катіонообмінна хроматографія високого тиску. Матеріал для задачі  $HbA_1$ : цільна кров з антикоагулянтом (ЕДТА).

Норма глікованого гемоглобіну: 4,5-6,5% від загального вмісту гемоглобіну. Рівень  $HbA_1$  від 6,5% і вище 7,0% вказує на цукровий діабет 2 типу [116].

## 2.4. Імунологічні методи дослідження

В розвитку запального процесу провідна роль належить стану імунологічної реактивності організму і взаємодія макро- та мікроорганізму. Для оцінки природної резистентності організму у пацієнтів обстежених груп були вивчені показники неспецифічної резистентності організму: фагоцитарна активність фагоцитів (ФАФ), інтенсивність фагоцитозу (ІФ) та імунологічна реактивність організму (ІРО) [93].

### 2.4.1. Визначення фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів

Базальна та індукована метаболічна активність нейтрофільних лейкоцитів вивчалась в реакції відновлення нітротетразолієвого синього (*НСТ* спонтанний та *НСТ* стимульований) за показником індексу стимуляції [60, 143].

*НСТ* тест - це тест на фагоцитарну активність клітин; він виявляє здатність організму до знищення поглинених мікробів або руйнування внутрішньоклітинного матеріалу. Кількісне співвідношення *НСТ*-позитивних до *НСТ*-негативних фагоцитів після попередньої стимуляції клітин, відображає рівень захисних властивостей організму (рівень імунітету).

Спосіб полягає в інкубуванні краплі крові (без антикоагулянту) на добре знежиреному предметному склі протягом 3 хв. Після утворення згортка крові - мазок знімається з предметного скла. Предметне скло відмивається від залишків еритроцитів у фізіологічному розчині. Середовище *НСТ* готується на фосфатно-сольовому буфері, потім інкубується протягом 3хв., що забезпечує створення простого, швидкого і економічного способу проведення експрес *НСТ*-тесту лейкоцитів периферичної крові.

Після цих дій на предметному склі чітко видно сіру пляму адгезованих лейкоцитів. На пляму наноситься крапля безбарвного барвника нітросинього тетразолія (*НСТ*) і прикривається покривним склом. Повторюється інкубування за тих же умов. Після закінчення інкубації покривне скло знімається з предметного,

пляма висушується, фіксується, забарвлюється, Мікроскопують і проводять підрахунок позитивних клітин фагоцитів і число негативних клітин фагоцитів.

Кількісне співвідношення позитивних клітин фагоцитів до числа негативних клітин фагоцитів (після попередньої стимуляції клітин продигіозаном) відображає ступінь фагоцитарної потенції досліджуваної суспензії і відповідно ступінь фізіологічного стану організму. Показники *НСТ*-тесту значно підвищуються в початковому періоді захворювання при багатьох гострих бактеріальних інфекціях; при підгострому і хронічному перебігу вони частіше бувають знижені.

Референтні значення: показник активності спонтанного *НСТ* тесту 2-26 2-28 у.о.

Відсоток *НСТ* позитивних лейкоцитів у спонтанному тесті 2-18 1-19%

Розрахунок індекса стимуляції проводять за формулою :  $IC = \frac{\text{кількість позитивних клітин в стимульованому } НСТ\text{тесті}}{\text{кількість позитивних клітин в спонтанному } НСТ\text{-тесті}}$ .

Оцінюють результат шляхом підрахунку відсотка тих клітин, які містять у своїй цитоплазмі часточки латексу (включення синього кольору) (ФП) та середньої кількості часточок латексу, захоплених одним нейтрофілом крові (ФІ) [220].

#### **2.4.2. Вивчення фагоцитарної активності фагоцитів**

Для вивчення фагоцитарної активності фагоцитів брали одну краплю крові і змішували з 0,5 мл 2 млрд суспензії добової культури стафілококу. Після цього суміш протягом 30 хв. інкубували при температурі 37°C. Потім готували мазок на предметному склі із поверхневої плівки, що покриває суспензію, фіксували його і контрастували. Під мікроскопом вираховували кількість активних лейкоцитів (ФАЛ) і середню кількість фагоцитованих бактерій в одному фагоциті (ФЧ) [129].

### **2.5. Цитологічні методи дослідження**

#### **2.5.1. Цитологічне дослідження ексудату ран**

Цитологічне дослідження ексудату ран проводили методом мазків-відбитків за методикою М.П.Покровської та М.С.Макарова [61]. У глибоких та важкодоступних ділянках - методом поверхневої біопсії за методикою М.Ф.Камаєва та Д.Н.Кавкало [61].

Стерильним предметним склом робили відбиток з поверхні рани, підсушували на повітрі, фіксували в етиловому спирті 15 хв. Після фіксації препарат фарбували барвником Романовського-Гімзе 10-15хв, потім промивали водою й сушили на повітрі. В отриманому препараті рахували кількість нейтрофільних гранулоцитів, їх дегенеративні форми, кількість макрофагів і фібробластів.

### **2.5.2. Метод оцінки субпопуляційного складу лімфоцитів у периферичній крові**

Дане дослідження проведене з метою оцінки лімфоцитарної ланки клітинного імунітету шляхом визначення відсоткового співвідношення основних субпопуляцій, їх абсолютну кількість в крові, а також рівень активації на момент дослідження в умовах запалення при ГЗЗМТ. На різних етапах запального процесу кількість лімфоцитів у крові змінюється, проте в нормі співвідношення не знижується і не перевищує 2,5.

Ідентифікація субпопуляцій застосовувалась для оцінки тяжкості перебігу запального процесу, оцінки ефективності лікувальної тактики та прогнозування тривалості захворювання.

Дослідження проводили методом проточної цитометрії. Для цього у хворих виконували забір крові на тщесерце, після чого її поміщали на 24 год. при температурі  $+20^{\circ}\text{C}$  до  $+25^{\circ}\text{C}$  в вакутейнер з розчином гепарин-натрію (5000 Од) 4 мл і відправляли в лабораторію.

### **2.6. Морфометричні методи дослідження**

Морфометричні методи дослідження складаються з сукупності прийомів, які дають можливість кількісної оцінки параметрів клітинних структур (діамене-

тру, товщини, кількості об'єктів та площі самих клітин та їх з'єднань). Використовують автоматизовану морфометрію, при якій за допомогою комп'ютера вивчаються основні морфологічні параметри клітин.

Такий метод був застосований в дисертаційному дослідженні для вивчення особливостей морфометрії імунокомпетентних клітин у хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу на початку, в процесі та на заключному етапі лікування. Вивчалась морфометрична структура розподілу мононуклеарів за розміром, формою та співвідношенням до інших популяцій імунокомпетентних клітин. На основі цього методу було виведено Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів як діагностичний та прогностичний критерій перебігу ГЗЗМТ у хворих з ЦД 2 типу.

### **2.6.1. Метод визначення показника фактора форми нейтрофільних гранулоцитів і розрахунку Індексу лейкоцитарної активності**

Показник ФФНГ визначали в мазках крові та мазках-відбитках ранового вмісту після їх фарбування за Романовським-Гімзою. У хворих дослідження проводилось на 1, 3, 5, 7 та 10 доби. Для цього використовували мікроскоп "МИКМЕД – 2" з MEDICAL IMAGE VIEW STATION і комп'ютерний аналізатор зображення UNHSCSA ImageTool v.3.0 та спеціальну програму, розроблену фірмою "Ева" (Україна), "Factor M"). При цьому досліджували 10 нейтрофільних гранулоцитів у різних ділянках предметного скельця та розраховували середній показник їх фактору форми (морфометрична програма розраховує цей показник автоматично). При ідеальній формі кола фактор форми дорівнює 1; при порушенні форми кола цей показник зменшується.

Визначення ІЛА, який одночасно враховує показник ФФНГ та кількість лейкоцитів, розраховувався за оригінальною формулою:

$$\text{ІЛА} = \text{ФФНГ} \times 100 + 100/\alpha^2,$$

де ФФНГ – показник фактору форми нейтрофільних гранулоцитів,  $\alpha$  – показник кількості лейкоцитів (Г/л).

Таблиця 2.1

**Значення індексу лейкоцитарної активності (ІЛА) залежно від показника лейкоцитозу та фактора форми нейтрофільних гранулоцитів (ФФНГ)**

Показник лейкоцитозу, Г/л	Показники фактору форми нейтрофільних гранулоцитів						
1	185	187	189	191	193	195	197
2	110	112	114	116	118	120	122
4	91,3	93,3	95,3	97,3	99,3	101,3	103,3
6	87,8	89,8	91,8	93,8	95,8	97,8	99,8
8	86,6	88,6	90,8	92,8	94,6	96,6	98,6
10	86,0	88,0	90,0	92,0	94,0	96,0	98,0
15	85,4	87,4	89,4	91,4	93,4	95,4	97,4

Для полегшення розрахунку показника ІЛА використовували спеціальну таблицю (табл. 2.1). У 20 здорових добровольців середній показник ФФНГ склав  $0,96 \pm 0,01$ . Нормальний рівень показника ІЛА знаходиться в діапазоні 96,6 – 103,3.

## 2.7. Методи гістологічного дослідження

Зібраний масив тканин із рани фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, потім його промивали, зневоднювали, заливали в парафін та готували зрізи на мікротомі товщиною 5 мкм. Виготовлені гістологічні препарати забарвлювали гематоксилином та еозином. Забарвлені зрізи вивчали під світловим мікроскопом OLYMPUS BX-41 при збільшенні в 100 і 200 разів [61].

## 2.8. Метод дослідження локальної мікроциркуляції

З метою вивчення стану перифокальної мікроциркуляції крові застосовувалось зондування тканин лазерним випромінюванням, що забезпечувало реєстрацію зміни потоку крові в мікроциркуляторному руслі методом флоуметрії [23].

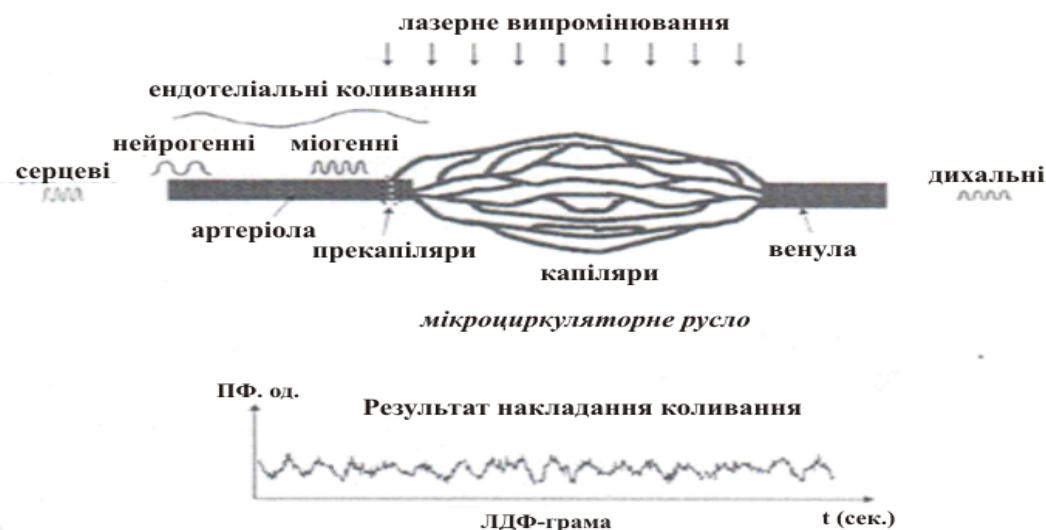
Датчик накладали на шкіру і фіксували бетафіксом. Дослідження проводили в перифокальній зоні ГЗЗМТ уніфіковано на відстані 10 см від центру гнійної деструкції за допомогою доплерівського флоуметра «ЛАКК-02». Тривалість

запису складала 5 хв. Реєстрація змін потоку крові в перфузійних одиницях (пф.од.) проводилась автоматично флоуметром «ЛАКК-02» за «Програмою запису й обробки параметрів мікроциркуляції крові» – версія 2.2.0.506 (11.07.2003).

Обсяг зондувальної тканини складає близько 1 мм<sup>3</sup>. Зазначений обсяг містить кілька десятків структур мікроциркуляторного русла, у ланках якого еритроцити рухаються з різною швидкістю (від 0,1-0,6 мм/с у капілярах до 3,8-4,5 мм/с в артеріолах і венулах). Число еритроцитів сягає в об'ємі 1 мм<sup>3</sup> до 30000. Амплітуда сигналу на виході приладу визначається числом еритроцитів, розподілених в артеріолах, капілярах і венулах.

На виході аналізатора формується сигнал, що відображається показником мікроциркуляції (ПМ).

$ПМ = N_{ер} \times V_{сер}$ , де  $N_{ер}$  – число еритроцитів у зондованому обсязі,  $V_{сер}$  – середня швидкість руху еритроцитів (рис. 2.1).



**Рис. 2.1.** Схема формування ЛДФ-грами

У результаті комп'ютерної обробки за допомогою прикладної комп'ютерної програми виникає ЛДФ-крива. Вона характеризує зміни потоку крові в системі мікроциркуляції в одиницю часу (в мл/хв/100 г тканини, або в Пф. од.).

У процесі дослідження ЛДФ-грам аналізували наступні показники.

- Показник мікроциркуляції (ПМ), що відображає ступінь перфузії в одиниці об'єму тканин за одиницю часу й вимірюється у відносних або Пф. од.
- Середнє квадратичне відхилення – флакс ( $\sigma$ ) відображає середню модуляцію кровотоку у всіх частотних діапазонах і характеризує жорсткість судинної стінки.
- Коефіцієнт варіації ( $K_V$ ) вказує на відсоток внеску вазомоторного компонента в загальну модуляцію тканинного кровотоку і його збільшення, навіть при практично постійній величині ПМ, свідчить про покращення мікроциркуляції.

## 2.9. Метод комп'ютерної планіметрії ран

Для об'єктивної оцінки перебігу ранового процесу та верифікації темпів регенерації був використаний візуально-планіметричний метод із застосуванням комп'ютерного розрахунку площі ран (рис.2.2).



**Рис. 2.2.** Методика об'єктивізації площі ранового дефекту з використанням комп'ютерної планіметрії (етап верифікації контурів та автоматизованого розрахунку геометричних параметрів рани).

Методика передбачала отримання цифрових фотозображень ранових дефектів у стандартизованих умовах (фіксована відстань, наявність масштабної лінійки). Подальша обробка та математичне визначення площі ( $S$ ,  $\text{cm}^2$ ) проводилися за допомогою програмного забезпечення для аналізу медичних зображень (ImageJ), що забезпечило високу точність вимірювань та мінімізацію похибки, характерної для контактних методів.

Математичний аналіз - розрахунок середньодобової швидкості зменшення площі рани ( $V$ ) за формулою:

$$V = \frac{(S-S_n)}{S \cdot t} \cdot 100,$$

де:  $V$  - швидкість зменшення площі рани (у відсотках за добу);  $S$  - площа рани при попередньому вимірюванні ( $\text{cm}^2$ );  $S_n$  - площа рани при поточному вимірюванні ( $\text{cm}^2$ );  $t$  - кількість діб, що минули між першим та другим вимірюванням.

$$V = \frac{(S-S_n)}{S \cdot t} \cdot 100,$$

де:  $V$  - швидкість зменшення площі рани (у відсотках за добу);  $S$  - площа рани при попередньому вимірюванні ( $\text{cm}^2$ );  $S_n$  - площа рани при поточному вимірюванні ( $\text{cm}^2$ );  $t$  - кількість діб, що минули між першим та другим вимірюванням.

## **2.10. Метод комплексного лікування гнійно-запальних процесів м'яких тканин у хворих на ЦД 2 типу**

У хворих з ГЗЗМТ та тлі ЦД 2 типу особливостями лікування в хірургічному стаціонарі є одночасне хірургічне лікування, комплексне медикаментозне лікування з корекцією рівня глюкози в крові, інтоксикаційного синдрому та симптоматичної терапії.

Контроль та нормалізація глюкози здійснювалась лабораторними методами контролю під обов'язковим контролем лікаря-ендокринолога. У важких випадках (флегмони, гнілісні парапроктити), хворим призначали інсулінотерапію.

Головні задачі комплексного лікування зводились до впливу на основні чинники, що сприяють розвитку ранової інфекції, корекції перебігу фаз ранового процесу і загоєння рани, нормалізації вуглеводного обміну. Першим обов'язковим етапом лікування гнійно-запальних процесів м'яких тканин є адекватне хірургічне втручання.

Операція полягала в широкому розсіченні гнійника, розкритті гнійно-некротичних заплівів, висіченні всіх нежиттєздатних, просочених гноем тканин, адекватному дренируванні рани і створення сприятливих умов для її загоєння.

При карбункулах шкіру розсікали хрестоподібним або Z- подібним розрізом в межах запального інфільтрату. Некротизовані та гнійно-інфільтровані тканини висікали максимально до здорових тканин, а життєздатні відпрепарувували й розводили.

Флегмони, в залежності від локалізації, розкривали декількома або одним достатньо довгим розрізом. Інбібовану гнійним ексудатом підшкірну клітковину висікали до здорових тканин. За необхідності широко розсікали апоневроз для декомпресії м'язів. Ступінь життєздатності тканин під час операції визначали за клінічними ознаками наявності макроскопічно деструкції тканин: зміна їх кольору, просочування гнійним або каламутним ексудатом, відсутність блиску або скорочення м'язових волокон. Достовірною ознакою життєздатності тканин була достатня капілярна кровотеча, характерний блиск м'язів і посмикування їх при подразненні.

Для розкриття абсцесів використовували один або кілька розрізів шкіри для пальцевої ревізії порожнини і створення адекватного відтоку ранових виділень. Після висічення некротичних тканин рану обробляли антисептиком і дрениували.

Панарицій розкривали клюшкоподібним розрізом, якщо процес локалізувався у зоні дистальної фаланги, бічними розрізами - при локалізації вогнища в основній і проксимальній фалангах.

В залежності від фази перебігу ранового процесу призначали відповідне післяопераційне лікування. В ексудативно-запальної фазі гнійного ранового процесу рану обробляли розчином антисептика (декасану, хлоргексидину тощо) під тиском за допомогою шприца, осушували і накладали пов'язку.

В основній групі дослідження для місцевого лікуванні гнійно-запального вогнища використовували пов'язку з запропонованим складом антисептичного комплексу, в склад якого входить 20% водний розчин диметилсульфоксиду та 0,125 мг імунотропного препарату Ліастен, виготовленого *ex tempore*; 0,02% розчину декасану для дебриденту, проводячи щоденні перев'язки. Лікувальний розчин вводили в рану із тампоном, поверх накладали кілька серветок, які фіксували бинтом. Пов'язку змінювали один раз на день, а у хворих з масивними виділеннями з рани – за потреби. Під час перев'язки хворі не відчували біль, пов'язаний з застосуванням розчину, лише локальне тепло. Подразнюючої дії та алергічних реакцій під час використання даного комплексу жодного разу не спостерігали.

Після очищення рани від гнійно-некротичних мас, тобто в другій фазі ранового процесу, при появі грануляцій, після санації ранової поверхні розчином антисептику (декасан або хлоргексидин) накладали мазеву пов'язку з багатокомпонентною маззю на гідрогелевій основі за нашим оригінальним прописом наступного складу (мас.%): Ліастен-0,5; диметилсульфоксид 5,0; палісепт (мазева основа) до 100,0.

Пов'язки з маззю накладали до повного загоєння ран. В комплекс лікування гнійно-запальних процесів включали антибактеріальну терапію в терапевтичних дозах: цефалоспорини першого покоління (цефазолін) або цефалоспорини третього покоління (цефтріаксон).

Хворим контрольної групи місцеве лікування проводили за традиційною схемою, з застосуванням в I фазу пов'язок з розчином декасану, після очищення рани – з мазевими формами антибіотика (левосин, левомеколь).

Корекцію мікроциркуляторних порушень в зоні гнійного запалення в основній групі проводили шляхом внутрішньовенного застосування препарату

групи простагландинів E<sub>1</sub>– Альпростадил: 20 мг препарату внутрішньовенно на 400,0 фізіологічного розчину повільно (до 15-20 крап. на хв.).

Дезінтоксикаційну терапію проводили у важких випадках ГЗЗМТ (флегмонах, парапроктитах, абсцесах) кристалоїдними та колоїдними розчинами за методом форсованого діурезу з використанням 25% розчину еуфіліну та діуретичних препаратів (лазикс) під контролем ЦВТ, сечовини та креатиніну.

### **2.11. Метод статистичної обробки отриманих результатів досліджень**

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням методів варіаційної статистики, адаптованих для медико-біологічних досліджень. Розрахунки виконували за допомогою програмного пакета «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) та Microsoft Excel. Основні етапи та методи аналізу включали:

1. Перевірка на нормальність розподілу: для кожного ряду даних проводили перевірку за допомогою критерію Шапіро-Вілка, що визначило подальший вибір параметричних або непараметричних методів.

2. Описова статистика: кількісні показники представлені у вигляді середньої арифметичної величини (M) та стандартної помилки середньої (m).

Порівняльний аналіз: Для оцінки достовірності розбіжностей між незалежними вибірками (основна та контрольна групи) використовували t-критерій Ст'юдента (при нормальному розподілі).

Для аналізу змін показників у динаміці лікування (порівняння результатів 1, 3, 5, 7 та 10-ї доби всередині однієї групи) застосовували критерій Вілкоксона.

3. Аналіз якісних показників: порівняння частотних характеристик (наприклад, типів цитограм) проводили за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона.

4. Кореляційний аналіз: для виявлення взаємозв'язків між імунологічними показниками (ЛШ, СІЗ) та клінічними термінами загоєння ран використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r).

Таким чином, для реалізації поставленої мети та завдань дослідження було сформовано репрезентативну вибірку зі 148 пацієнтів із ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу

та 20 практично здорових осіб (група порівняння) для морфометричного дослідження вихідного стану клітинного імунітету. Обраний дизайн дослідження, що передбачає поділ пацієнтів на основну ( $n=76$ ) та контрольну ( $n=72$ ) групи, дозволяє провести об'єктивну порівняльну оцінку ефективності запропонованої методики.

Комплексне використання сучасних клініко-лабораторних, імунологічних (*HCT*-тест, активність *МПО*, вміст катіонних білків), інструментальних (лазерна доплерівська флоуметрія) та морфологічних методів дослідження (цитологія, гістологія біоптатів) забезпечує всебічне вивчення патогенетичних механізмів формування «регенераторного плато» та верифікацію фаз загоєння ран. Застосування сучасних методів варіаційної статистики із використанням пакетів Statistica 10,0 та MS Excel гарантує високий ступінь вірогідності та статистичну значущість отриманих результатів, що створює необхідну доказову базу для подальшого аналізу та наукових висновків.

## РОЗДІЛ 3

### ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

У розділі наведено результати комплексного аналізу клінічного контингенту пацієнтів, що стали об'єктом дослідження. Формування репрезентативної вибірки зі 148 осіб здійснювалося на засадах доказової медицини із застосуванням чітко визначених критеріїв включення (наявність ГЗЗМТ, підтверджений ЦД 2 типу у фазі декомпенсації, вік понад 18 років) та виключення (важка органна недостатність, онкологічні захворювання, цукровий діабет 1 типу). Для забезпечення вірогідності наукових результатів пацієнти були розподілені на порівнянні групи методом простої рандомізації, що гарантувало відсутність статистично значущих відмінностей за гендерними, віковими та клініко-нозологічними ознаками ( $p > 0,05$ ). Обґрунтування репрезентативності об'єкта дослідження базується на використанні валідних методів статистичного контролю та залученні групи з 20 практично здорових осіб (добровольців) для встановлення референтних значень показників. Такий методологічний підхід дозволив створити надійну фактологічну базу для верифікації патогенетичних особливостей перебігу гнійної інфекції та подальшої оцінки ефективності розробленої тактики імуновозоактивної корекції.

#### **3.1. Клініко-статистичний аналіз об'єктів дослідження**

Клінічна частина роботи ґрунтується на аналізі результатів комплексного лікування 148 пацієнтів із гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин (ГЗЗМТ) на тлі цукрового діабету 2 типу (ЦД 2), які перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічних відділеннях КНП «ВМКЛ №1» та КНП «ВМКЛ ШМД» м. Вінниці (клінічні бази ВНМУ ім. М.І. Пирогова) у період з 2016 по 2024 рр.

Відповідно до мети та завдань дослідження, весь масив хворих було розподілено на дві репрезентативні групи:

- Основна група (I група,  $n=72$ ): пацієнти, у лікуванні яких застосовували запропонований комплекс діагностики (морфометрія нейтрофілів, оцінка

мікроциркуляції) та патогенетичну корекцію з використанням імуномодулятора мурамілпептидного ряду (Ліастен) у поєднанні з вазоактивною терапією.

- Група контролю (II група, n=76): пацієнти, які отримували традиційне комплексне лікування згідно з чинними протоколами надання медичної допомоги.

- Для верифікації вихідних морфометричних показників та параметрів мікроциркуляції було обстежено дві контрольні групи (по 20 осіб у кожній): здорові особи (добровольці) та хворі на ЦД 2 з гнійною хірургічною патологією.

### **Демографічна та нозологічна характеристики**

Гендерний склад досліджуваних груп характеризувався переважанням чоловіків - 88 (59,5%) проти 60 (40,5%) жінок. Середній вік хворих становив  $56,5 \pm 2,5$  р. Детальний аналіз вікової структури (табл. 3.1, рис.3.1) показав, що основний контингент хірургічного стаціонару - це пацієнти віком 50–79 років (80,3%), причому пік захворюваності припадає на шосте десятиліття життя (47,2% в основній групі та 53,9% у контрольній). Відсутність достовірних розбіжностей за віком ( $p \geq 0,05$ ;  $\chi^2 = 0,080$ ), що дозволяє зробити висновок про їх репрезентативність та порівнянність.

Вивчались клініко-лабораторні, імунологічні та цитологічні особливості перебігу ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу, ефективність комплексного лікування традиційними та запропонованими методами.

Вивчення та аналіз даних дозволили констатувати, що існує певна дисипація за віковими групами як в основній, так і в контрольній групах. Найбільш часто ГЗЗМТ у хворих з ЦД 2 типу зустрічався в осіб старшої вікової групи (від 50 р. і старше), а серед цих груп 1 рангове місце займають вікові групи від 60-69 р.р. (47,2% в основній та 53,9% в контрольній групах відповідно), 2 рангове місце - 70-79 р.р. (19,4% та 14,5% відповідно), 3 рангове місце у хворих віком 50-59 р.р. (16,7% та 13,2% відповідно). Рідше ГЗЗМТ виникають у вікових групах, молодших 50 років (6,9% та 9,2% у віці 30-39 р.р. та 5,6% та 6,6% серед групи 40-49

р.р.) та старших 80 років (4,2% та 2,6% відповідно). Таким чином, 80,3% за питоною вагою в масиві – це пацієнти віком від 50 до 79 років. Достовірних відмінностей за віковим складом у групах не визначено ( $p \geq 0,05$ ;  $\chi^2 = 0,080$ ).

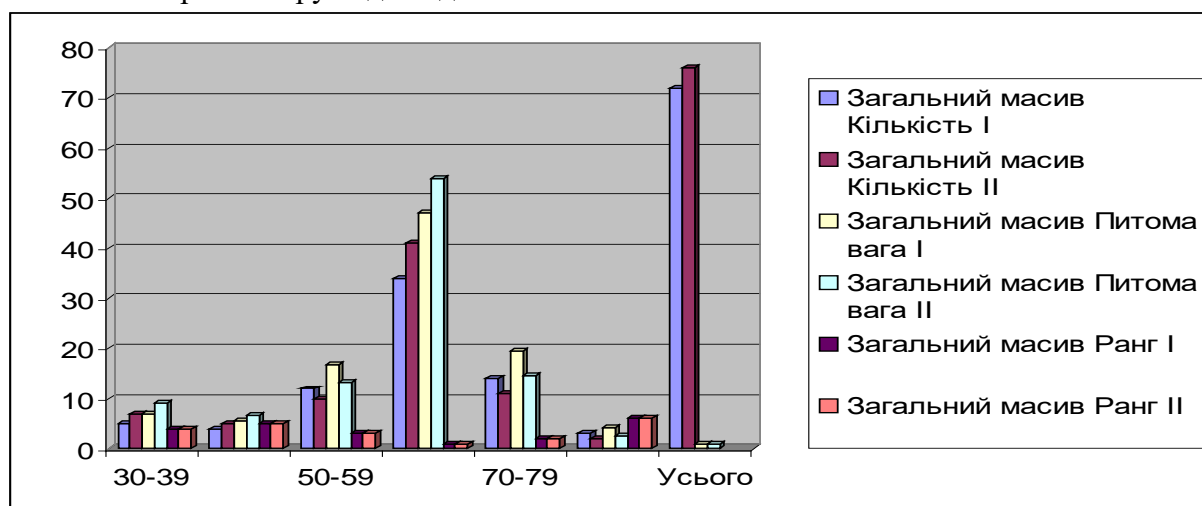
Таблиця 3.1

**Вікова характеристика хворих основної та групи порівняння з  
ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу**

Вік	Загальний масив n-148						p
	Кількість		Питома вага		Ранг		
	I	II	I	II	I	II	
30-39	5	7	6,9	9,2	4	4	> 0.05 ( $\chi^2 = 0,080$ )
40-49	4	5	5,6	6,6	5	5	> 0.05 ( $\chi^2 = 0,080$ )
50-59	12	10	16,7	13,2	3	3	> 0.05 ( $\chi^2 = 0,080$ )
60-69	34	41	47,2	53,9	1	1	> 0.05 ( $\chi^2 = 0,080$ )
70-79	14	11	19,4	14,5	2	2	> 0.05 ( $\chi^2 = 0,080$ )
80-89	3	2	4,2	2,6	6	6	> 0.05 ( $\chi^2 = 0,080$ )
<b>Усього</b>	<b>72</b>	<b>76</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>			

I – основна група дослідження;

II – контрольна група дослідження



**Рис. 3.1.** Вікова характеристика хворих основної та групи порівняння з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу

### 3.2. Характеристика діабетичного статусу та супутньої патології

Інсулінозалежний тип цукрового діабету (ІЗЦД) 2 типу при госпіталізації діагностовано у 52 (35,1%) хворих (33 хворих основної групи (45,8%) та 19 – контрольної (25,0%),  $p > 0,01$ ,  $\chi^2 = 0,180$ ), інсулінонезалежний діабет (ІНЦД) 2

типу - у 96 (64,9%) хворих (39 (54,2%) в основній групі та 57 (75,0%) в контрольній групі,  $p > 0,05$ ,  $\chi^2 = 0,080$ ) (табл.3.2). Вперше діагностований цукровий діабет було виявлено у 9 (12,5%) хворих основної та 11 (14,5%) хворих контрольної групи клінічного дослідження ( $p > 0.05$ ;  $\chi^2 = 0,020$ ).

Вік хворих інсулінозалежним ЦД (ІЗСД) 2 типу в основній групі і групі порівняння знаходився в межах 39-76 років (в основній склав  $42,8 \pm 1,6$  р.; в контрольній -  $40,4 \pm 1,1$ р. ( $p > 0.05$ ;  $\chi^2 = 0,080$ )), а вік хворих з інсулінонезалежним ЦД (ІНЦД) - 48-82 років (в основній -  $58,9 \pm 1,5$ р., в контрольній -  $56,8 \pm 1,2$  р., ( $p > 0.01$ ;  $\chi^2 = 0,162$ )) (табл.3.2).

Таблиця 3.2

**Розподіл груп дослідження хворих ГЗЗМТ з інсулінозалежним та інсулінонезалежним цукровим діабетом 2 типу та віком і тривалістю лікування цукрового діабету**

Групи дослідження	Загальний масив спостереження n = 148				p
	Інсулінозалежний діабет		Інсулінонезалежний діабет		
	абс	%	абс	%	
<b>Основна</b>	<b>35</b>	<b>45,8%</b>	<b>41</b>	<b>54,2%</b>	$> 0.05$ , $\chi^2 = 0,080$
Середній вік	$42,8 \pm 1,6$		$58,9 \pm 1,5$		$> 0.05$ , $\chi^2 = 0,612$
Середня тривалість ЦД	$11,13 \pm 0,69$		$10,20 \pm 1,16$		$> 0.01$ , $\chi^2 = 0,126$
<b>Контрольна</b>	<b>19</b>	<b>26,4%</b>	<b>53</b>	<b>73,6%</b>	$> 0.05$ , $\chi^2 = 0,080$
Середній вік	$40,4 \pm 1,1$		$56,8 \pm 1,2$		$> 0.05$ , $\chi^2 = 0,162$
Середня тривалість ЦД	$10,12 \pm 0,94$		$11,10 \pm 1,13$		$> 0.01$ , $\chi^2 = 0,020$
<b>Всього</b>	<b>54</b>	<b>36,5</b>	<b>94</b>	<b>63,5</b>	

Тривалість захворювання при ІЗЦД у хворих основної та контрольної груп становила в середньому  $11,27 \pm 0,99$  років (в основній -  $11,13 \pm 0,69$  р., в контрольній -  $10,12 \pm 0,94$  р. ( $p > 0.01$ ,  $\chi^2 = 0,126$ )), а при ІНЦД -  $10,20 \pm 1,16$  років в основній та  $11,10 \pm 1,13$  р. ( $p > 0.01$ ;  $\chi^2 = 0,020$ ) (табл.3.2).

У 28 (38,9%) хворих основної групи та 30 (39,5%) контрольної - мала місце важка форма захворювання цукровим діабетом 2 типу. Відповідно 44 (61,1%) хворих основної та 46 (60,5%) контрольної - був діагностований цукровий діабет середньої важкості ( $p > 0.01$ ,  $\chi^2 = 0,020$ ).

При первинному обстеженні 108 (72,9%) основного масиву спостереження (56 хворих основної групи – 77,8%; 52 хворих контрольної групи – 71,1% ( $p > 0.01$ ;  $\chi^2 = 0,080$ )) пацієнтів перебували в стані декомпенсації, серед них у 29 (22,4%) діагностували кетоацидоз (30,2% серед хворих основної групи в стані декомпенсації та 23,1% в контрольній групі серед хворих в стадії декомпенсації ( $p > 0.01$ ;  $\chi^2 = 0,612$ )). Субкомпенсація відзначена у 32 (21,6%) хворих (16,7% в основній групі та 21,1% в контрольній) (табл.3.3).

Серед основних причин виникнення гнійно-запальних процесів м'яких тканин 32 (44,5%) в основній і 29 (38,2%) в контрольній групах хворі вказували на травму, 36 (50,0%) і 40 (51,3%) хворих відповідно визначити причину захворювання не могли. Серед причин також хворі вказували на укуси комах та ін'єкції лікарських засобів. 22 (30,6%) і 33 (42,3%) займались самолікуванням.

Клініко-нозологічна характеристика основної групи досліджуваних хворих показала, що причиною госпіталізації були ГЗЗМТ різної локалізації, які вимагали хірургічного втручання та комплексної корекції основного захворювання й ускладнень, що виникли.

Таблиця 3.3

### Розподіл хворих з ГЗЗМТ за ступенем компенсації цукрового діабету

Група дослідження	Загальний масив спостереження n=148								p
	Стан компенсації		Стан субкомпенсації		Стан декомпенсації		Кетоацидоз		
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Основна	4	5,6	12	16,7	60	77,8	17	30,4	$> 0.01$ ; $\chi^2 = 0,282$
Контрольна	8	10,5	12	21,1	52	68,4	12	23,1	$> 0.01$ ; $\chi^2 = 0,612$
<i>Всього</i>	12	5,4	24	21,6	112	72,9	29	26,9	

### 3.3. Клініко-нозологічна характеристика ГЗЗМТ

В табл. 3.4 представлено клініко-нозологічну характеристику хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу. Як видно з табл. 3.4, основними ГЗЗМТ при ЦД 2 типу є абсцеси м'яких тканин різної локалізації як наслідок пошкодження шкіри (абс-

цеси верхніх та нижніх кінцівок), ін'єкцій лікарських препаратів (абсцеси сідничної ділянки та стегон), укусів комах тощо. Ця патологія в основній групі займала 29,5%, в контрольній - 28,5% ( $p > 0,05$ ,  $\chi^2 = 0,080$ ).

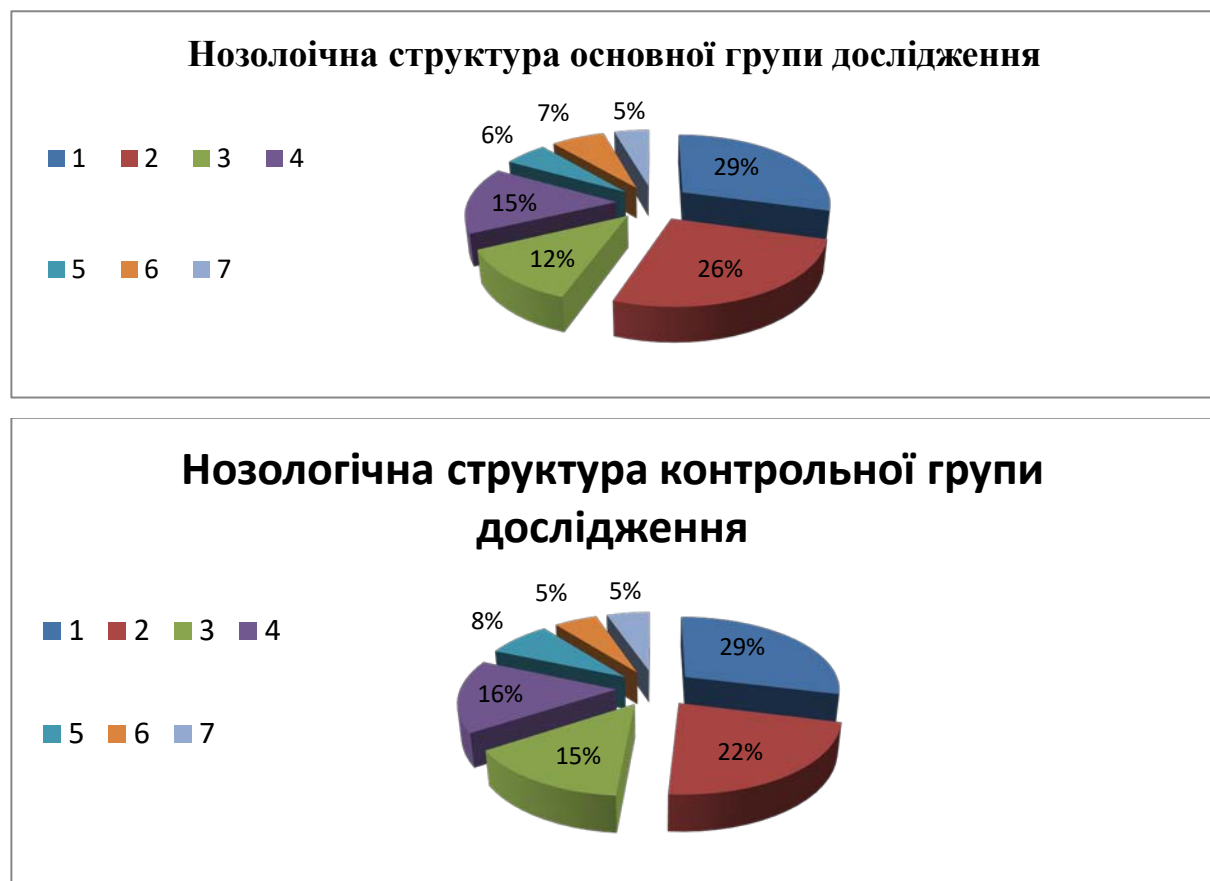
Таблиця 3.4

**Клініко-нозологічна характеристика хворих основної та групи порівняння з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу**

Нозологія ГЗЗМТ	Загальний масив						p
	Кількість		Питома вага		Ранг		
	I	II	I	II	I	II	
Абсцес	24	22	29,5	28,9	1	1	$> 0,01$ ; $\chi^2 = 0,482$
Флегмона	19	17	26,4	22,4	2	2	$> 0,01$ ; $\chi^2 = 0,088$
Карбункул	10	9	12,5	14,5	4	4	$> 0,01$ ; $\chi^2 = 0,080$
Парапроктит	11	10	15,3	15,8	3	3	$> 0,01$ ; $\chi^2 = 0,020$
Рецид.гідраденіт	4	6	5,6	7,9	5	5	$> 0,05$ , $\chi^2 = 0,080$
Флегмона кисті	5	4	6,9	5,3	6	6	$> 0,01$ ; $\chi^2 = 0,080$
Інфікована рана	3	4	4,5	5,3	7	7	$> 0,05$ , $\chi^2 = 0,080$
<b>Усього</b>	<b>76</b>	<b>72</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>			

I – основна група дослідження;

II – контрольна група дослідження



**Рис. 3.2.** Клініко-нозологічна характеристика хворих основної та групи порівняння з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу.

Флегмони займають 2 рангове місце як в основній, так і в контрольній клінічних групах (26,4% та 22,4% відповідно ( $p > 0.05$ ,  $\chi^2 = 0,088$ )), що найчастіше свідчить про пізнє звертання за лікарською допомогою та прогресування цукрового діабету та його декомпенсацію.

Абсцеси у хворих основної та контрольної груп дослідження переважно локалізувались у сідничній ділянках (I рангове місце, відповідно 52,4% в основній та 40,9% в групі контролю ( $p > 0.01$ ;  $\chi^2 = 0,482$ ), на передній черевній стінці (II рангове місце, відповідно 23,8% в основній та 27,3% в контрольній групі спостереження). III рангове місце в основній групі зайняли абсцеси стегна -14,3%, тоді як в контрольній групі спостереження III рангове місце за кількістю займали абсцеси спини – відповідно 22,7% ( $p > 0.05$ ,  $\chi^2 = 0,080$ ) (табл.3.5).

Як видно з табл.3.6, найчастіше флегмони діагностовано на нижніх кінцівках, а саме діагностовано флегмони гомілок та стегна та їх поєднання, а також з локалізацією на тканини спини та передпліччя.

Таблиця 3.5

### Розподіл локалізації абсцесів у хворих цукровим діабетом 2 типу

Абсцес	Загальний масив						p
	Кількість		Питома вага		Ранг		
	I	II	I	II	I	II	
Сідничної ділянки	11	9	52,4	40,9	1	1	$> 0.01$ ; $\chi^2 = 0,080$
Передньої черевної стінки	5	6	23,8	27,3	2	2	$> 0.01$ ; $\chi^2 = 0,080$
Спини	1	5	4,8	22,7	4	3	$> 0,05$ ; $\chi^2 = 1,810$
Стегна	3	1	14,3	4,5	3	4	$> 0,05$ ; $\chi^2 = 1,810$
Гомілки	1	1	4,8	4,5	4	4	$> 0.01$ ; $\chi^2 = 0,080$
<b>Усього</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	<b>100</b>			

I – основна група дослідження; II – контрольна група дослідження

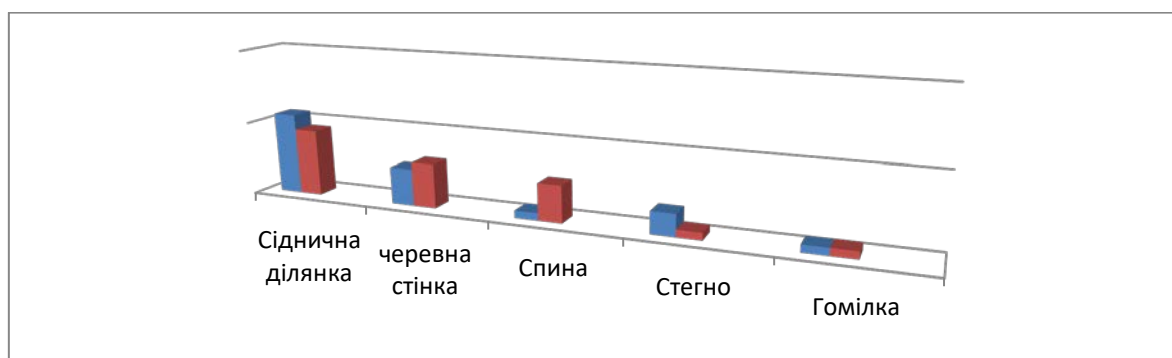


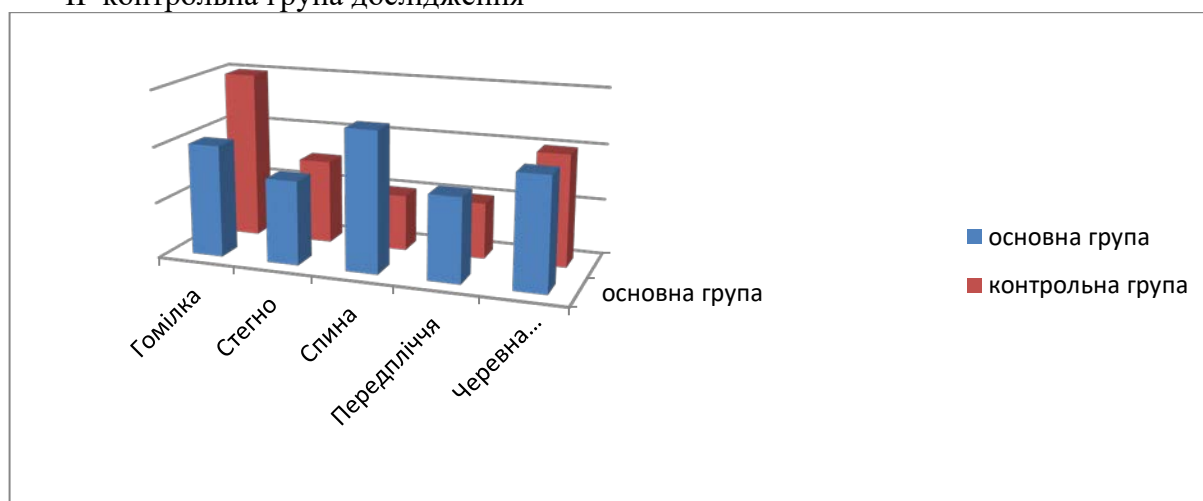
Рис. 3.3. Гістограма розподілу локалізації абсцесів у хворих цукровим діабетом 2 типу

**Розподіл флегмон за локалізацією у хворих цукровим діабетом  
2 типу основної та контрольної груп**

Флегмона Локалізація	Загальний масив – 148					
	Кількість		Питома вага		Ранг	p
	I	II	I	II	I	
Гомілка	4	6	21,1	37,5	2	> 0.01; $\chi^2 = 0,080$
Стегно	3	3	15,8	17,6	2	> 0.01; $\chi^2 = 0,020$
Спина	5	2	26,3	11,8	1	> 0.01; $\chi^2 = 0,080$
Передпліччя	3	2	15,8	11,8	3	> 0.01; $\chi^2 = 0,080$
Черевна стінка	4	4	21,1	23,5	2	> 0.01; $\chi^2 = 0,080$
Усього	19	17	100	100		

I – основна група дослідження;

II – контрольна група дослідження



**Рис. 3.4.** Гістограма розподілу локалізації флегмон у хворих цукровим діабетом 2 типу

Карбункул традиційно є клінічним проявом маніфестації ускладнених форм цукрового діабету. Як в основній так і в контрольній клінічних групах (12,5% та 14,5% відповідно;  $p > 0.01$ ,  $\chi^2 = 0,020$ ) карбункули виникають в результаті поєднання мікротравмування ділянок шкіри, підвищеної перспірації на тлі прогресуючого не корегованого цукрового діабету. Найчастіша локалізація карбункулів – це шийний відділ спини та передня черевна стінка (табл.3.7).

Парапроктити різного поширення також є частими ГЗЗМТ при ЦД 2 типу. Проте у пацієнтів на тлі ЦД 2 типу превалюють парапроктити глибоких форм

поширення (табл.3.8). Пацієнти з цією нозологією ГЗЗМ в основній та контрольній групі корелювали за кількістю та важкістю патології.

Таблиця 3.7

### Розподіл хворих груп дослідження з карбункулами за локалізацією

Карбункул Локалізація	Загальний масив					
	Кількість		Питома вага		Ранг	p
	I	II	I	II	I	
Спина	5	5	6,9	6,6	1	> 0.01; $\chi^2 = 0,020$
Шия	1	-	1,4	-	3	> 0.01; $\chi^2 = 0,080$
Черевна стінка	2	2	2,8	2,6	2	> 0.01; $\chi^2 = 0,020$
Промежина	-	2	-	2,6	-	> 0.01; $\chi^2 = 0,080$
Стегно	1	2	1,4	2,6	3	> 0.01; $\chi^2 = 0,080$
Всього	9	11	22,5	14,5		

I – основна група дослідження;

II – контрольна група дослідження

Таблиця 3.8

### Розподіл видів парапроктитів у хворих цукровим діабетом 2 типу

Парапроктит Вид парапроктиту	Загальний масив						
	Кількість		Питома вага		Ранг		p
	I	II	I	II	I	II	
Підшкірний	-	2	-	16,7	-		> 0.01; $\chi^2 = 0,080$
Підслизовий	1	1	9,1	8,3	2	3	> 0.01; $\chi^2 = 0,020$
Ішиоректальний	5	3	45,5	25,0	1	1	> 0.01; $\chi^2 = 0,018$
Пельвіоректальний	4	3	36,4	25,0	2	1	> 0.01; $\chi^2 = 0,080$
Ректоректальний	1	3	9,1	25,0	2	2	> 0.01; $\chi^2 = 0,080$
Всього	11	12	100	100			

I – основна група дослідження;

II – контрольна група дослідження

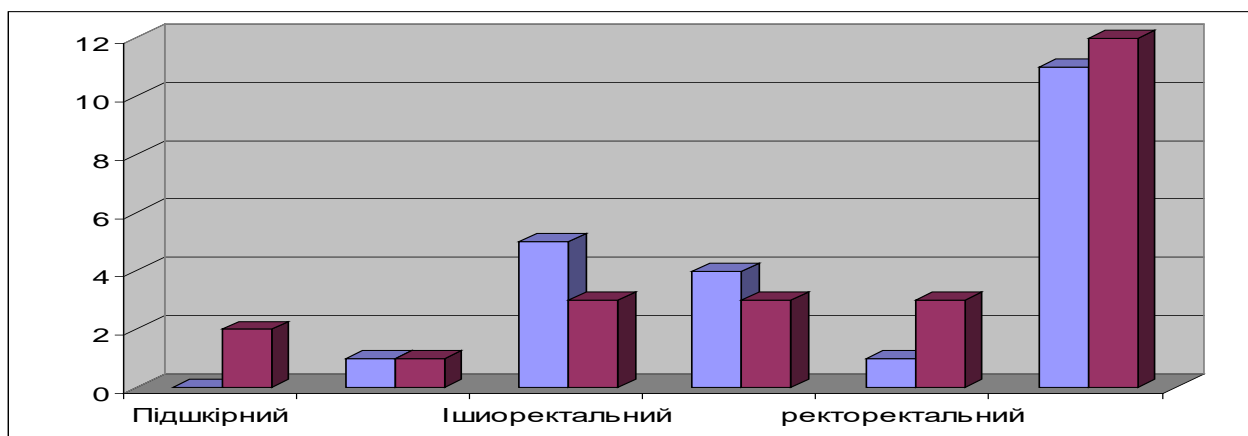


Рис. 3.5. Розподіл видів парапроктитів у хворих цукровим діабетом 2 типу

Таким чином, клініко-нозологічний аналіз показав, що групи дослідження корелювали за віковими, гендерними, етіологічними та нозологічними характеристиками пацієнтів з гнійно-запальними процесами м'яких тканин і це є одним з визначальних факторів отримання достовірності ефективності проведеного дослідження запропонованих нових діагностично-лікувальних заходів.

### **3.4. Клінічний перебіг та лабораторна діагностика при госпіталізації**

Клінічний перебіг ГЗЗМТ та тлі ЦД 2 типу було вивчено у 148 хворих, що склали загальний масив дослідження основної та контрольної групи. У всіх обстежених клінічні симптоми запального процесу мали ряд спільних ознак для обох груп.

Тривалість захворювання на момент госпіталізації в загальному масиві спостереження (n-148) становила  $11,43 \pm 0,32$  дня. При цьому більше половини пацієнтів (55,6 % основної групи та 55,3 % контрольної групи порівняння) була госпіталізовані в терміни від 3 до 7 діб (55,4% від загального масиву спостереження, перше рангове місце в загальному масиві спостереження;  $p > 0.05$ ;  $\chi^2 = 0,340$ ). На 2 місці як в основній, так і в контрольній групах займали хворі, що звернулись за допомогою через 14 днів від початку захворювання (16,7% і 19,7% відповідно; 18,2% від загального масиву спостереження, друге рангове місце в загальному масиві спостереження;  $p > 0.01$ ;  $\chi^2 = 0,080$ ). В цей період поступили в основному хворі з парапроктитами та флегмонами. Несвоєчасне звернення пацієнтів за медичною допомогою було зумовлене низкою причин: самолікування (місцеве використання компресів з мазі Вишневського, домашніх засобів), або відсутність лікування взагалі. Така тенденція корелявала в обох групах дослідження ( $p > 0,05$ ) (табл. 3.9).

Основними скаргами при поступленні були біль в ділянці патологічного процесу, набряк м'яких тканин, гіперемія шкіри, загальна слабкість, підвищення температури тіла.

26 (36,1%) пацієнта основної і 27 (35,5%) хворих контрольної груп поступили у хірургічне відділення в задовільному стані ( 35,5 % від загального масиву спостереження, друге рангове місце в загальному масиві спостереження;  $p > 0.01$ ;  $\chi^2 = 0,080$ ), у стані середнього ступеня важкості 35 (48,6%) і 38 (50,0%) (49,3% від загального масиву спостереження, перше рангове місце в загальному масиві спостереження;  $p > 0.01$ ;  $\chi^2 = 0,080$ ), 11 (15,3%) і 11(14,5%) відповідно у важкому стані (14,9% від загального масиву спостереження, третє рангове місце в загальному масиві спостереження;  $p > 0.01$ ;  $\chi^2 = 0,018$ ) (табл.3.10).

Таблиця 3.9

### Тривалість захворювання на ГЗЗМТ у групах дослідження до госпіталізації в стаціонар

Тривалість в добах	Загальний масив спостереження n-148						p
	Основна		Контрольна		Ранг		
	Абс.	%	Абс.	%	I	II	
≤ 3	11	15,3	9	11,8	13,5	4	> 0,05 $\chi^2 = 0,340$
3-7	40	55,6	42	55,3	55,4	1	> 0,05 $\chi^2 = 1,810$
7-14	9	12,5	10	13,2	12,8	3	> 0,01, $\chi^2 = 0,020$
> 14	16	16,7	11	19,7	18,2	2	> 0,01; $\chi^2 = 0,080$
Середня тривалість	12,21±0,17		10,65±0,31		11,43± 0,32		
Всього	76	100,0	72	100,0	100,0		

I – відношення до основного масиву спостереження;

II - рангове місце

Таблиця 3.10

### Розподіл хворих основної та контрольної груп за загальним станом при госпіталізації

Загальний стан хворих	Загальний масив досліджень n-148						p
	Основна група		Контрольна група		Ранг		
	абс.	%	абс.	%	I	II	
Задовільний	26	36,1	27	35,5	35,8	2	> 0,01; $\chi^2 = 0,010$
Середньої важкості	35	48,6	34	50,0	49,3	1	> 0,01; $\chi^2 = 0,690$
Важкий	15	15,3	11	14,5	14,9	3	> 0,01, $\chi^2 = 0,018$
Усього	76	100,0	72	100,0			

I - відношення до загального масиву дослідження

II –рангове місце

Кількісна характеристика хворих, госпіталізованих з температурною реакцією наведена в табл.3.11.

Як видно з наведених даних, переважаюча кількість хворих була госпіталізована з субфебрильною температурою: у основній групі - 34 (47,2%), в контрольній - 36 (46,2%) (47,3% від основного масиву спостереження, 1 рангове місце,  $p > 0.01$ ;  $\chi^2 = 0,080$ ). Хворі з фебрильною температурою становили відповідно 31 (41,1%) та 30 (38,5%) (41,2% від основного масиву спостереження, 2 рангове місце,  $p > 0.01$ ;  $\chi^2 = 0,020$ ). Найменше було пацієнтів з гектичною температурою - 2 (2,8%) і 3 (3,8%) відповідно (3,4% від основного масиву спостереження, 4 рангове місце,  $p > 0.01$ ;  $\chi^2 = 0,020$ ). З нормальною температурою тіла було госпіталізовано 6 (8,3%) хворих основної групи та 9 (11,5%) контрольної груп (10,1% від основного масиву спостереження, 3 рангове місце,  $p > 0.01$ ;  $\chi^2 = 0,080$ ). Середня температура тіла при госпіталізації в основній групі становила  $37,6 \pm 0,19^\circ\text{C}$ , в контрольній  $37,7 \pm 0,24^\circ\text{C}$  (табл. 3.11; рис.3.6).

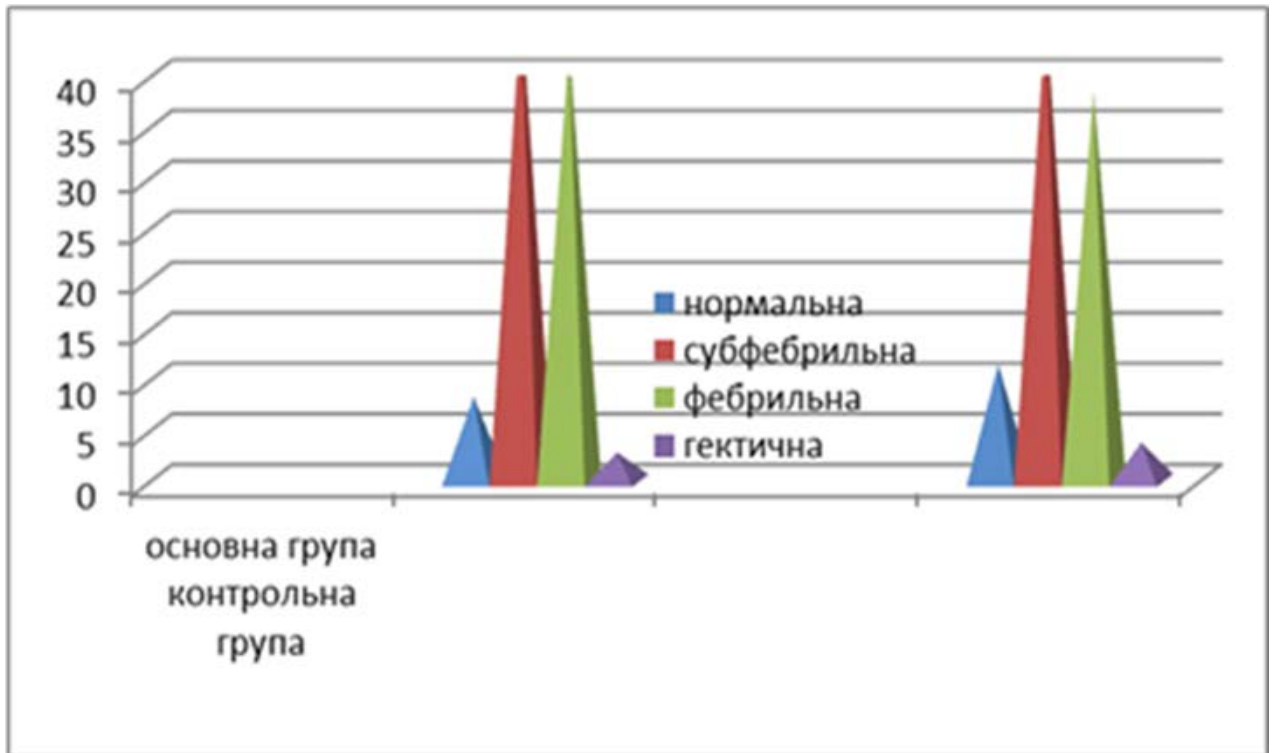
Особлива роль в діагностиці належить огляду ділянки ураження тіла хворого. Місцеві прояви ділянки запалення характеризували у хворих наступні симптоми запалення: біль, набряк, почервоніння, локальне підвищення температури, порушення функції, які виявили у 100% випадків як в основній, так і в контрольній групах.

Таблиця 3.11

### Характеристика хворих основної та контрольної груп щодо температурної реакції

Групи спостережень Температура	Загальний масив спостереження n=148				Ранг		P
	Основна		Контрольна		I	II	
	абс.	%	абс.	%			
Нормальна	6	8,3	6	11,5	10,1	3	$> 0.01$ ; $\chi^2 = 0,080$
Субфебрильна	34	47,2	36	46,2	47,3	1	$> 0.01$ , $\chi^2 = 0,020$
Фебрильна	34	43,1	30	38,5	41,2	2	$> 0.01$ , $\chi^2 = 0,020$
Гектична	2	2,8	3	3,8	3,4	4	$> 0.01$ , $\chi^2 = 0,020$
Середня тем-ра	$37,6 \pm 0,19^\circ\text{C}$		$37,7 \pm 0,24^\circ\text{C}$		$37,65 \pm 0,22$		
Всього	76	100	72	100	100		

I - відношення до загального масиву дослідження II – рангове місце



**Рис. 3.6.** Розподіл температурної реакції у хворих основної та контрольної груп дослідження при госпіталізації

Абсолютними показами до оперативного втручання у хворих була наявність пухлиноподібного утворення з ознаками флюктуації та розм'якшення в центрі. Іноді, в сумнівних випадках, з діагностичною метою проводили пункцію інфільтрату, ультразвукову діагностику, результати яких переконували в необхідності оперативного втручання.

Після огляду хворим призначали загальноклінічні лабораторні дослідження крові та сечі. Обов'язковим було визначення рівня цукру в крові та наявність цукру в сечі.

Серед лабораторних тестів визначали кількість лейкоцитів (у тому числі лейкоцитарну формулу та ШОЕ), температурно-лейкоцитарний індекс (ТЛІ) (табл. 3.12; 3.14 ). Аналізуючи показники лейкоцитарної формули, слід відмітити,

що вони в середньому незначно відрізнялись від нормальних величин, окрім кількості паличкоядерних лейкоцитів  $8,24 \pm 0,62$  і  $7,88 \pm 0,66$  в основній і контрольній групах відповідно, що свідчить про виразність запального процесу. У більшості хворих відмічали лейкоцитоз зі зміщенням лейкоцитарної формули вліво - в основній у 32 (44,4%), в контрольній у 29 (37,2%). Підвищення ШОЕ спостерігали у 38 (52,8%) пацієнта основної і у 55 (70,5%) пацієнтів контрольної груп. Отримані дані вказували на наявність запального процесу.

Таблиця 3.12

**Показники лейкоцитарної формули та ШОЕ у хворих на ГЗЗМТ основної та контрольної груп до лікування (M±m)**

Групи спостережень		Загальний масив спостереження		p
		n-148		
		Основна n-76	Контрольна n -72	
Показники	лейкоцити	9,74±0,66	8,82±0,48	> 0,05; $\chi^2 = 0,080$
	паличкоядерні	8,24±0,62	7,88±0,66	> 0,05 $\chi^2 = 0,080$
	сегментоядерні	62,33±1,85	64,62 ±1,44	> 0,05; $\chi^2 = 0,080$
	ШОЕ	24,4 ±2,8	28,22 ±3,98	≤ 0,05

Рівень глюкози в периферичній крові, визначений у хворих при поступленні, засвідчив помірні та значні порушення вуглеводного обміну у всіх госпіталізованих хворих. Показники коливались в широких межах: від 8,8 до 20,0) і вище ммоль/л, що значно впливало на загальний стан хворих та терміни хірургічного втручання, вимагаючи невідкладних заходів корекції як рівня глюкози, так і загально-соматичного стану. Середні показники рівня глюкози як в основній, так і контрольній групах корелювали за величиною й різниця не була достовірно значима. Середній рівень цукру крові в основній групі склав  $12,74 \pm 1,66$  ммоль/л, в контрольній –  $12,42 \pm 1,48$  ммоль/л (табл.3.13).

Статистичний аналіз, що визначав достовірність відмінностей показників основної і контрольної груп показав, що відмінність цих показників не суттєва.

Таблиця 3.13

**Показники рівня глюкози крові й сечі хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу (M±m)**

Групи спостережень		Загальний масив спостереження n-148		p
		Основна n-76	Контрольна n -72	
Показ- ники	глюкоза крові	12,74±1,66	12,42±0,48	> 0,05
	глюкоза сечі	1,4±0,32	1,8±0,36	> 0,05

Таблиця 3.14

**Показники температурно-лейкоцитарних індексів у хворих на ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу (M±m)**

Групи спостережень		Загальний масив спостереження n-148		p
		Основна n-76	Контрольна n -72	
Показники	ТЛІ	2,89±0,34	3,09±0,38	> 0,05
	ТЛІ	1,91±0,36	2,07±0,44	> 0,05
	ТСІ	1,91±0,19	2,0±0,0	> 0,05
	Т/ШОЕ	0,31±0,04	0,53±0,2	> 0,05
	СІЗ	9,84±0,84	10,5±1,07	> 0,05

### 3.5. Характеристика хірургічного етапу та схем лікування

Хірургічне втручання виконували в терміновому порядку з метою розкриття гнійного вогнища, видалення нежиттєздатних та некротизованих тканин і створення умов для адекватного дренивання.

Усі хворі були в невідкладному плані прооперовані в першу добу після госпіталізації: 18 (25,0%) в основній та 15 (19,7%) в контрольній групах під місцевою і 54 (75,0%) та 61 (80,2%) відповідно під загальною анестезією (внутрішньовенним знеболенням та під комбінованим ендотрахеальним наркозом) в основній та 61 (80,2%) в контрольній групах відповідно. Вид анестезії визначався індивідуально для кожного хворого, враховуючи загальний стан, локалізацію та поширеність ГЗЗМТ (табл.3.15).

Таблиця 3.15

**Розподіл виду анестезіологічного забезпечення хірургічного етапу лікування хворих з ГЗЗМТ в групах дослідження**

Вид анестезії	Загальний масив спостереження n-148			
	Основна група		Контрольна група	
	абс.	%	абс.	%
місцева анестезія	18	25,0	15	19,7
внутрішньовенний наркоз	38	52,8	47	61,8
ЕТН комбінований	16	22,2	14	18,4

Місцеве лікування проводили шляхом санації ранової поверхні перекисом водню, який вимивали розчином антисептику (декасан, хлоргексидину біглюконат). Такою санацією досягали очищення рани від мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності, гною, згортків фібрину і крові, некротично змінених тканин і створювали умови для більш тісного контакту м'яких лікарських форм з рановою поверхнею.

Після санації в основній групі дослідження для місцевого лікуванні гнійно-запального вогнища використовували пов'язку з запропонованим складом антисептичного комплексу, в склад якого входить 20% водний розчин диметилсульфоксиду та 0,125 мг імунотропного препарату Ліастен, з розрахунку на 50,0 0,02% розчину декасану, виготовленого *ex tempore*, проводячи щоденні перев'язки.

Після очищення рани від гнійно-некротичних мас, тобто в другій фазі ранового процесу, при появі грануляцій, після санації ранової поверхні розчином антисептику (декасан або хлоргексидин) накладали мазеву пов'язку з багатокомпонентною маззю на гідрогелевій основі за нашим оригінальним прописом наступного складу (мас.%): ліастен-0,5; диметилсульфоксид 5,0; палісепт (мазева основа) до 100,0

Хворим контрольної групи місцеве лікування проводили за традиційною схемою, з застосуванням в I фазу пов'язок з розчином декасану, після очищення рани – з мазевими формами антибіотика (левосин, левомеколь).

Місцеві зміни в гнійних ранах до початку лікування у всіх хворих відповідали I фазі ранового процесу і характеризувались вираженими явищами альтерації й ексудації.

Цитологічне дослідження виявило некротичний і деструктивно-запальний тип цитогам з переважно дистрофічно зміненими і зруйнованими нейтрофілами й великою кількістю позаклітинної мікрофлори (розділ 4).

Узагальнюючи результати проведеного клініко-статистичного аналізу масиву 148 пацієнтів із гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин (ГЗЗМТ) на тлі цукрового діабету (ЦД) 2 типу, встановлено:

1. Соціально-демографічний профіль: основним контингентом хворих є особи працездатного та похилого віку (50–79 років - 80,3%), із переважанням чоловіків (59,5%). Пік захворюваності припадає на шосте десятиліття життя, що підкреслює соціальну значущість проблеми.

2. Тяжкість діабетичного статусу: у 72,9% хворих при госпіталізації констатовано стан декомпенсації вуглеводного обміну (середній рівень глюкози  $12,58 \pm 1,5$  ммоль/л) з явищами кетоацидозу у кожного четвертого пацієнта (26,9%). Це свідчить про вкрай несприятливий метаболічний фон для перебігу ранового процесу.

3. Клініко-нозологічна структура: в структурі ГЗЗМТ провідне місце посідають абсцеси (29,2%) та флегмони (24,4%), переважно з локалізацією на нижніх кінцівках та тулубі. Глибокі форми ураження (ішиоректальні парапроктити, флегмони) корелюють із пізнім зверненням за медичною допомогою (понад 14 діб у 18,2% випадків).

4. Лабораторна характеристика: початковий стан хворих характеризується вираженим системним запальним відгуком: паличкоядерний зсув лейкоцитарної формули (до  $8,24 \pm 0,62$ ), підвищення ШОЕ у 61,6% осіб та високі значення температурно-лейкоцитарного індексу ( $2,99 \pm 0,36$ ), що обґрунтовує необхідність застосування інтенсивних методів патогенетичної корекції.

5. Методологічна обґрунтованість: відсутність достовірних розбіжностей ( $p > 0,05$ ) між основною групою та групою порівняння за віком, статтю,

нозологією та тяжкістю ЦД підтверджує їх репрезентативність, що дозволяє об'єктивно оцінити ефективність запропонованого комплексу лікування.

## РОЗДІЛ 4

### РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ПАТОМОРФОМЕТРИЧНОГО ТА ПАТОМОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН КРОВІ ПРИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ М'ЯКИХ ТКАНИН НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Для оцінки стану різних ланок імунної системи хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу проаналізовано зміни в лейкоцитарній формулі периферичної крові контрольної та основної груп дослідження (до лікування, під час лікування та при виписці хворого зі стаціонару). Клінічні дослідження проведені в гнійно-септичному хірургічному відділенні міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м.Вінниці. Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 року з подальшим доповненням, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти підписали інформовану угоду на участь в дослідженнях з наступним забором біоматеріалу.

Основну групу склали 26 хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин (ГЗЗМТ) на тлі ЦД 2 типу, які лікувались в період 2016-2024 років, в яких було проведено дослідження морфометричних та морфофункціональних змін імункомпетентних клітин крові.

Клініко-нозологічна характеристика основної групи досліджуваних хворих показала, що причиною госпіталізації були ГЗЗМТ різної локалізації, які вимагали хірургічного втручання та комплексної корекції основного захворювання та ускладнень, що виникли.

Контрольною групою слугували 20 практично здорових осіб (добровольців), які лікувались в травматологічному відділенні МКЛ ШМД з приводу травматичних уражень верхніх та нижніх кінцівок без клініко-лабораторних ознак ЦД. За віковими, гендерними характеристиками групи порівняння було вибрано

за кореляційним принципом: середній вік контрольної групи –  $50,1 \pm 1,9$  р. гендерне співвідношення в контрольній відповідно –  $56,7\% : 43,3\%$ . Завданням цього етапу дисертаційного дослідження було вивчення змін імунологічного стану у хворих на ЦД 2 типу з ГЗЗМТ.

#### **4.1. Структурний аналіз вивчення лабораторних показників імунокомпетентних клітин**

При дослідженні кількісного складу лейкоцитів в групах дослідження визначено ймовірну достовірну відмінність в абсолютній кількості лейкоцитів у контрольній і основній групах дослідження: в контрольній групі кількість лейкоцитів складала  $6,12 \pm 0,2$  Г/л, в основній групі  $7,98 \pm 0,3$  Г/л ( $p \leq 0,05$ ,  $95\%$  ДІ =  $47,7-95,8$ ), проте у лейкоцитарній формулі основної групи дослідження відзначено зменшення вмісту сегментоядерних нейтрофілів на  $14,7\%$  щодо контрольних показників (в контрольній групі  $58,2\% \pm 2,6\%$  проти  $43,5\% \pm 3,3\%$  основної групи,  $p \leq 0,05$ ,  $P_D = 0,999$ ;  $95\%$  ДІ  $89,4-98,8$ ), проте специфічність - лише  $24,4\%$  ( $95\%$  ДІ  $12,9-39,5$ ) і достовірне підвищення кількості лімфоцитів на  $13,8\%$  ( $28,2\% \pm 2,6\%$  проти  $42,5\% \pm 3,3\%$  відповідно,  $p \leq 0,05$ ,  $P_D = 0,999$ ) (табл.4.1).

Вміст паличкоядерних гранулоцитів, еозинофілів і базофілів, а також моноцитів суттєво та достовірно не відрізнявся від показників контрольної групи (в контрольній групі цей показник склав  $3,8\% \pm 0,4\%$  проти  $3,2\% \pm 0,5\%$  в основній групі,  $p > 0,01$ ,  $P_D = 0,9$ ).

Одночасно, в основній групі достовірно зростав лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛГІ) (на  $44,6\%$ ), який дав змогу диференціювати аутоінтоксикацію та інфекційну інтоксикацію: в контрольній групі ЛГІ склав  $4,3 \pm 0,3$  проти  $5,8 \pm 0,5$  в основній групі ( $p \leq 0,01$ ,  $P_D = 0,99$ ) (див. табл. 4.1). Такі результати були зумовлені відносним лімфоцитозом, а саме: збільшенням відсоткового вмісту лімфоцитів у лейкоцитарній формулі внаслідок зменшення вмісту сегментоядерних нейтрофілів. На відміну від нейтрофільних лейкоцитів, головна функція яких полягає у захисті організму від патогенних мікроорганізмів, лімфоцити беруть участь у всіх імунологічних реакціях, а саме у формуванні аутоімунної відповіді.

Таким чином, як видно з результатів дослідження, у хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу (основна група дослідження) показники лейкоцитарної формули свідчать про наявність інтоксикаційного синдрому.

Таблиця 4.1

**Гематологічний профіль та кількісний склад імунокомпетентних клітин крові ( $M \pm m$ ;  $n_k = 20$ ,  $n_o = 26$ )**

Параметри гемограми	Групи дослідження		
	Контрольна група (n=20)	Основна група (n=26)	Відхилення до контролю, %
Лейкоцити загалом $10^9/\text{л}$	$6.12 \pm 0.2$	$7.98 \pm 0.3^*$	+30.4
Нейтрофіли паличкоядерні, %	$3.8 \pm 0.4$	$3.2 \pm 0.5$	-15.8
Нейтрофіли сегментоядерні, %	$58.2 \pm 2.6$	$43.5 \pm 3.3^*$	-25.2
Еозинофільні гранулоцити, %	$2.5 \pm 0.1$	$3.4 \pm 0.4$	+36.0
Базофільні гранулоцити, %	$0.30 \pm 0.04$	$0.2 \pm 0.04$	-33.3
Лімфоцитарні клітини, %	$28.2 \pm 1.2$	$42.5 \pm 2.2^*$	+50.7
Моноцитарні клітини, %	$7.0 \pm 0.7$	$7.2 \pm 0.5^*$	+2.8
Індекс ЛГІ (од.)	$4.3 \pm 0.3$	$5.8 \pm 0.5^*$	+34.9

Примітка: \* різниця достовірна,  $p \leq 0,05$ .

**4.2. Структурний аналіз результатів морфометричних методів дослідження лімфоцитів у хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу**

На цьому етапі дослідження завданням було вивчення мікро- та субмікроскопічної будови лімфоцитів крові за морфометричними показниками у хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу ( $n=26$ ) в порівнянні з контрольною групою ( $n=20$ ) дослідження.

Морфометричне дослідження лімфоцитів, які були виділені з крові хворих основної групи, виявило популяцію мононуклеарів, яка складалась з суміші різних за діаметром та кількістю клітин. Ці клітини умовно розрізняються за розмірами й своєю функцією в клітинному імуногенезі: до 7 мкм в діаметрі, від 8 до 11 мкм (більшість) та більше 12 мкм. Функції лімфоцитів трьох популяцій досить добре досліджені за їх значенням в імуногенезі різних видів запалення та патологічних процесів, тому кількісне представництво та співвідношення лімфоцитарних популяцій може свідчити про імунологічний стан організму.

Виявлено такі популяції агранулоцитів: дрібні (до 7 мкм) лімфоцити були представлені двома субпопуляціями клітин: одні з них не беруть участі в імунотенезі і є кінцевою клітиною лімфоцитопоезу; інші – це імунотенетентні клітини. Вони розрізнялись за активністю накопичення клітинного фарбника, мали округлу форму з високим ядерноцитоплазматичним співвідношенням. Ядро, частіше кругле або овальне, займало майже весь об'єм клітини і було розташоване у центрі або дещо ексцентрично, гетерохроматин розміщувався у вигляді дрібних включень. Цитоплазма оточувала ядро вузькою смужкою, гомогенна, без чітких грануляцій.

Лімфоцити діаметром від 8 до 11 мкм, що є головними антитілоутворюючими клітинами, були представлені в дослідженні клітинами, які мали округлі або бобовидні ядра з розташованим периферично хроматином і чітко структурованим ядерцем.

Лімфоцити діаметром понад 12 мкм були представлені у вигляді клітин з різко базофільною цитоплазмою, яка займала переважний об'єм з малим ядром та просвітлення навколо нього. Кількісна та якісна перевага різних пулів у периферичній крові або перевага одного із них доведено впливає на характер клінічного перебігу захворювання та імунотенетичний статус хворого.

Результати морфометричного аналізу наведені в табл. 4.2. Морфотенетично мононуклеари периферичної крові контрольної групи та хворих на ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу візуально мало відрізнялись одні від одних, тоді як статистичний аналіз розподілу мононуклеарних лейкоцитів за розміром дав змогу виявити у хворих на ЦД 2 типу зсув частотного розподілу вправо до субпопуляції мононуклеарів великих мієлоїдних клітин (> 12 мкм) порівняно з кривою розподілу контрольної групи.

В основній групі дослідження відзначалося зниження відносного вмісту малих лімфоцитів (діаметром до 7 мкм). Враховуючи морфотенетичні особливості, це може свідчити про зменшення популяції  $CD4^+$  лімфоцитів ( $T$ -хелперів) у периферичній крові. Такий дефіцит, імовірно, пов'язаний із частковим пригніченням центрального лімфоцитопоезу внаслідок недостатнього інсулінового

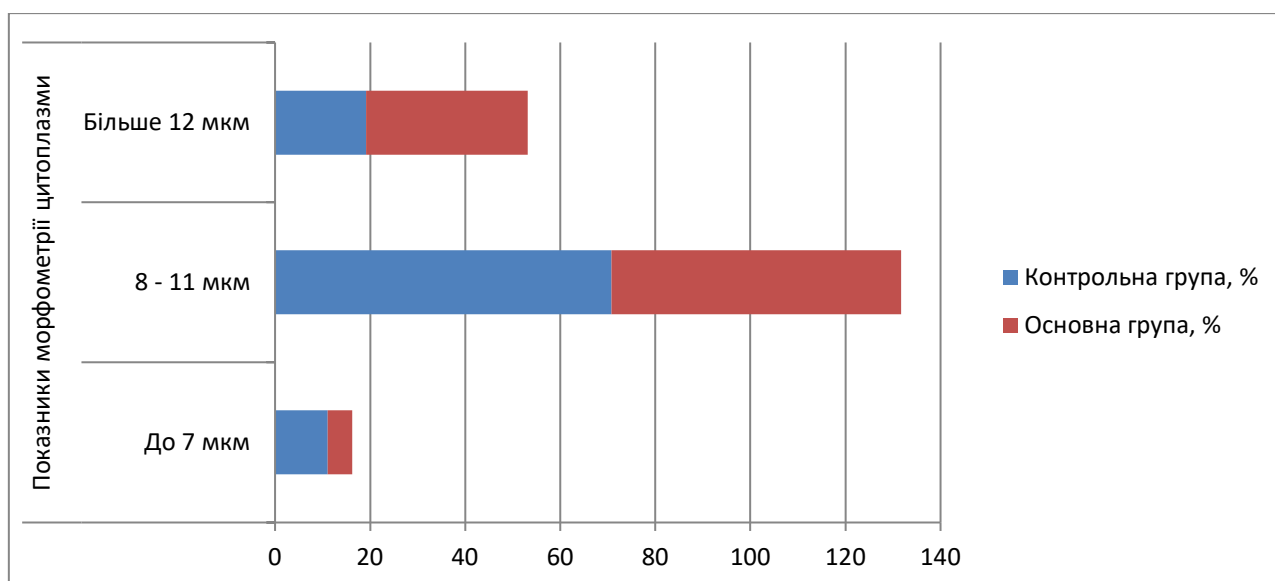
впливу на імунокомпетентні клітини, що зрештою призводить до порушення клітинної ланки імунітету та цитотоксичної функції Т-лімфоцитів.

Таблиця 4. 2

**Характеристика популяційного складу мононуклеарів за морфометричними критеріями ( $M \pm m$ ,  $n_o = 26$ ,  $n_k = 20$ )**

Розмірні категорії клітин за діаметром	Група порівняння (n=20), %	Дослідна група (n=26), %	Індекс відхилення до контролю
Мікроформи (діаметр до 7 мкм)	11,1 ± 0,7	5,1 ± 0,4*	0,46
Мезоформи (8–11 мкм)	70,8 ± 3,5	60,9 ± 2,6	0,86
Макроформи (понад 12 мкм)	19,1 ± 0,9	34,0 ± 2,2*	1,78

Примітка:\* різниця достовірна,  $p \leq 0,05$ .



**Рис. 4.1.** Гістограма морфометричної структури розподілу мононуклеарів за розміром у групах дослідження

У хворих на ЦД 2 типу максимум кривих розподілу клітин середнього розміру (8–11 мкм) збігається з нормальними показниками. Водночас зміщення кривої вправо (в бік великих форм) вказує на підвищений вміст активованих антитілопродукуючих В-лімфоцитів, збільшення розмірів яких зумовлене інтенсивним синтезом імуноглобулінів.

### 4.3. Результати вивчення морфофункціонального стану нейтрофільних гранулоцитів за допомогою цитохімічного дослідження

Фагоцитарну активність нейтрофільних лейкоцитів оцінювали за допомогою НСТ-тесту та визначення активності мієлопероксидази (МПО). Ці показники характеризують киснезалежну бактерицидність гранулоцитів, відображають стан пентозофосфатного циклу та гліколізу, що дозволяє комплексно визначити функціональний стан клітин у нормі та при ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу [56, 98, 111].

Обстежено 26 хворих основної групи (ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу) та 20 практично здорових осіб (контрольна група). Отримані результати наведені в табл. 4.3 та на рис. 4.2. Аналізували такі показники фагоцитарної активності: спонтанний НСТ-тест (А), стимульований НСТ-тест (А<sub>1</sub>), індекс стимуляції нейтрофілів (А<sub>1</sub>/А). Також вивчали НСТ-тест, стимульований дріжджовими клітинами з додаванням азидотимідину (АЗТ) (1 мкг/мл) – А<sub>2</sub> (індекс А<sub>2</sub>/А), та НСТ-тест, стимульований дріжджовими клітинами з Кон А (конканаваліном) (1 мкг/мл) - А<sub>3</sub> (індекс А<sub>3</sub>/А).

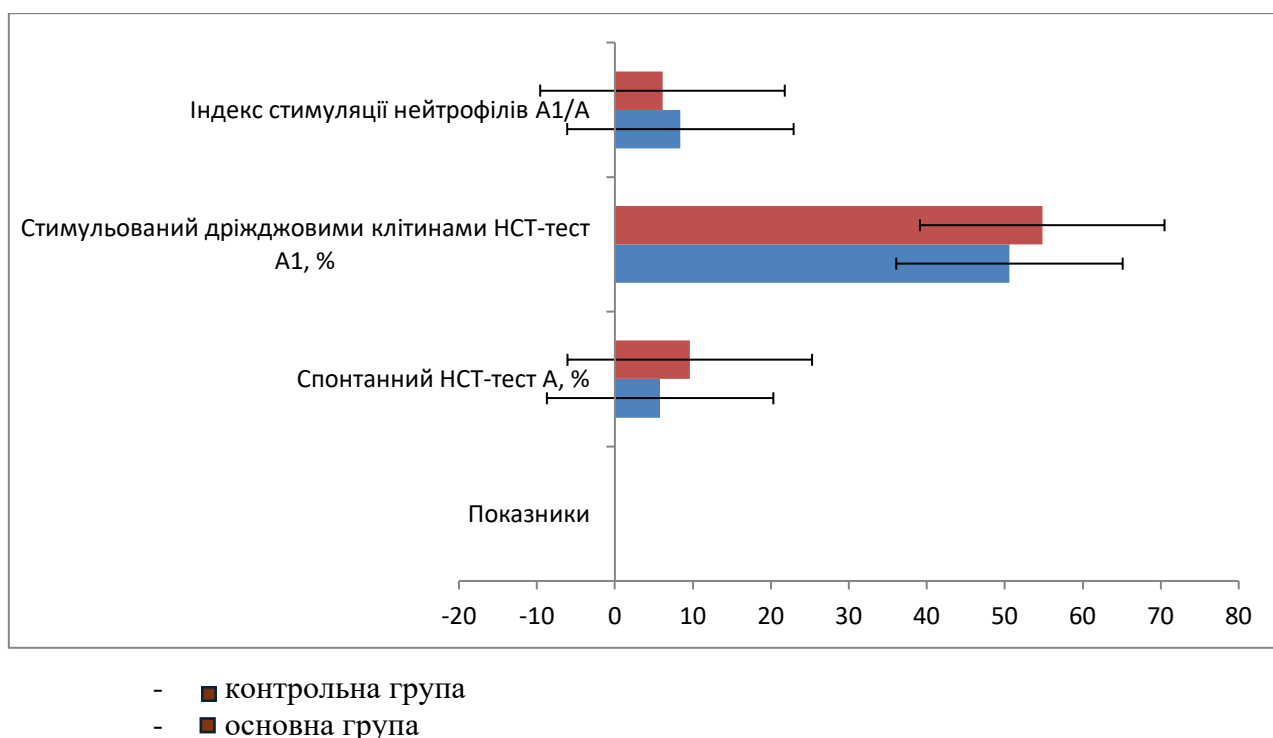
Таблиця 4.3

#### Оцінка киснезалежної цитоцидної активності нейтрофільних гранулоцитів у тестах відновлення нітросинього тетразолію ( $M \pm m$ )

Показники функціонального стану нейтрофілів	Контрольна група (n=20)	Основна група (n=26)	Коефіцієнт імунологічної реактивності
Базальний рівень НСТ-тесту (А), %	5,8 ± 0,4	9,6 ± 0,8	1,65
Стимуляція дріжджовими клітинами (А <sub>1</sub> ), %	50,6 ± 1,2	54,8 ± 2,9	1,08
Індекс активації (А <sub>1</sub> / А), од.	8,4 ± 0,4	5,3 ± 0,2*	0,63
Стимуляція дріжджами та АЗП (А <sub>2</sub> ), %	70,5 ± 5,3	60,9 ± 4,9	0,86
Індекс стимуляції нейтрофілів (А <sub>2</sub> / А)	12,0 ± 0,4	6,5 ± 0,2*	0,54
Стимуляція дріжджами та Кон А (А <sub>3</sub> ), %	64,4 ± 4,2	60,5 ± 4,7	0,93
Коефіцієнт стимуляції (А <sub>3</sub> / А), од.	10,5 ± 0,6	6,1 ± 0,4*	0,58

Примітка: \* різниця достовірна,  $p \leq 0,05$ .

Результати свідчать про те, що при ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу порівняно з нормою є високі показники «спонтанного» *НСТ*-тесту нейтрофілів, що зумовлено наявністю хронічних бактеріальних інфекцій та запальних процесів. Індекс стимуляції нейтрофілів нижчий у випадку ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу (в 1,6 раза щодо контролю:  $5.3 \pm 0,2$  в основній групі проти  $8,4 \pm 0,4$  в контрольній відповідно,  $p \leq 0,05$ ), що є ознакою порівняно слабшої стимуляції тих популяцій нейтрофілів, які зумовлювали високі показники в «спонтанному» *НСТ*-тесті, та порушеного стану клітинного метаболізму, який забезпечує «кисневий вибух» – найважливіший механізм протимікробного захисту й елімінації з організму антигенів.



**Рис. 4.2.** Гістограма результатів реакції відновлення нітросинього тетразолію (*НСТ*-тест) нейтрофілами крові у спонтанній та стимульованій реакції в контрольній та основній групах дослідження

Дослідження активності *МПО* у нейтрофільних гранулоцитах представлені в табл. 4.4 та на рис. 4.3. Аналіз отриманих результатів показав, що при ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу спонтанна активність *МПО* не зазнає суттєвих коливань. Однак за умов стимуляції простежується різний ступінь зростання активності ферменту

в осіб контрольної групи та хворих на ЦД. Зниження рівня індукованої активності *МПО* у пацієнтів з ГЗЗМТ на тлі діабету свідчить про пригнічення бактеріцидної системи захисту, що є одним із чинників затяжного перебігу інфекційно-запальних процесів.

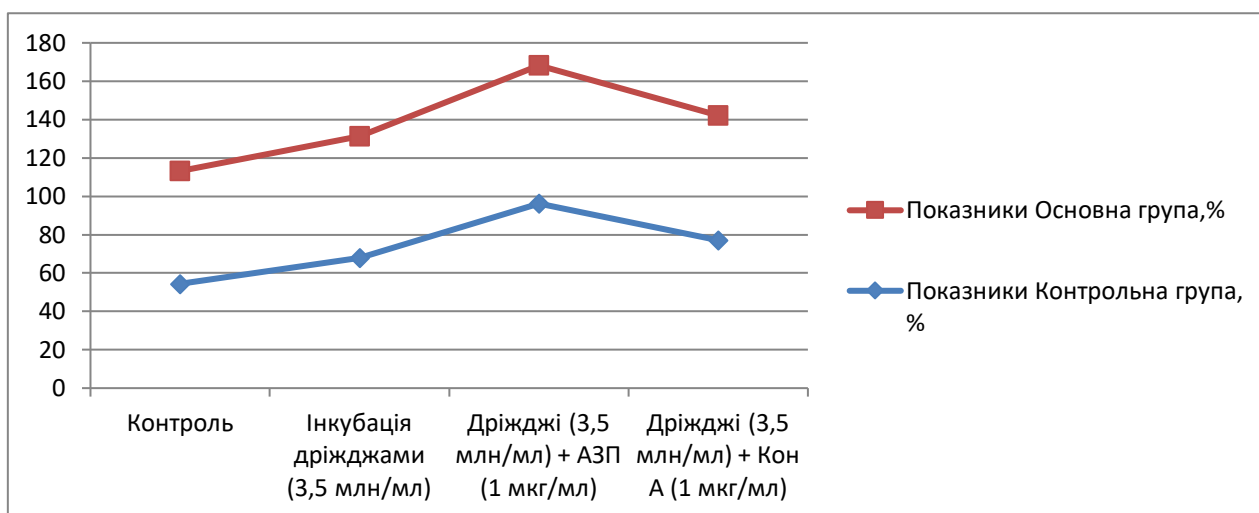
Зростання активності ферменту в обох групах за наявності імуномодулюючих речовин в умовах фагоцитозу вказує на збережений ресурсний потенціал азурофільних гранул. Водночас, інертність відповіді *МПО* у хворих на ЦД 2 типу та пригнічення внутрішньоклітинного кілінгу мікроорганізмів можна обґрунтувати порушенням енергозалежного процесу дегрануляції. Оскільки гліколіз у поліморфноядерних лейкоцитах забезпечує близько 95% енергетичних потреб клітини, саме його розлади при ЦД 2 типу є первинною ланкою зниження функціональної активності нейтрофілів.

Таблиця 4. 4

**Ферментативний потенціал міслопероксидазопозитивних гранулоцитів за умов індукованої модуляції ( $M \pm m$ )**

Функціонально-стимуляційні умови	Група порівняння (n=20), %	Дослідна група (n=26), %	СЦК (середній цитохімічний коефіцієнт)
Базальна активність (контроль)	54,4 ± 4,0	58,8 ± 5,2	0,58
Стимуляція дріжджами (3,5 млн/мл)	67,8 ± 5,1	63,4 ± 6,1	0,63
Стимуляція дріжджами + АЗП (1 мкг/мл)	96,2 ± 7,4	72,0 ± 6,1*	0,72
Стимуляція дріжджами + Кон А (1 мкг/мл)	77,2 ± 6,6	65,1 ± 5,0*	0,65

Примітка:\* різниця достовірна,  $p \leq 0,05$ .



**Рис. 4.3.** Гістограма результатів рівня мієлопероксидазопозитивних нейтрофільних лейкоцитів контрольної групи та основної групи на фоні індукованої імунотуляції

Функціональний стан сегментоядерних нейтрофілів оцінювали також за вмістом катіонних лізосомальних білків. Відомо, що ці неферментативні протеїни відіграють ключову роль у реалізації фагоцитарної функції. Цитохімічно катіонні білки візуалізуються в цитоплазмі клітин у вигляді насичених синіх гранул.

Встановлено, що у пацієнтів із ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу вміст катіонних білків суттєво знижений і становить  $70,9 \pm 2,1\%$  порівняно з групою контролю -  $88,6 \pm 1,4\%$  (дефіцит складає  $\sim 17,7\%$ ). Такий низький рівень є ознакою незадовільного стану бактерицидної системи нейтрофілів. Це свідчить про функціональне виснаження ефektorної ланки імунного захисту, зумовлене тривалим перебігом інфекційно-запального процесу в умовах гіперглікемії.

Таким чином, комплексне дослідження морфофункціональних особливостей клітин неспецифічного захисту виявило, що основою патогенезу діабетичних ускладнень є глибоке пригнічення бактерицидної активності нейтрофілів. Динаміка показників лейкоцитарної формули та зростання лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу вказують на хронічну ендогенну інтоксикацію. Зниження активності мієлопероксидази, катіонних білків та показників *HCT*-тесту за умов сти-

муляції підтверджує стан *метаболічної імунодепресії*. Гіперглікемія та інсуліно-резистентність формують стійкі імунологічні порушення, глибина яких корелює із тяжкістю хвороби. Провідним фактором прогресування хірургічних ускладнень є оксидативний стрес, продукти якого стають джерелом аутоімуноагресії.

Матеріали розділу відображені у наукових публікаціях здобувача, зокрема у статтях у фахових виданнях України та тезах доповідей на науково-практичних конференціях:

1. Зміни імунологічного статусу у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу / М. Д. Желіба, **М. Г. Богачук**, І. М. Вовчук, О. А. Ярмак. *Харківська хірургічна школа*. 2017. № 1(82). С. 72–75. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh\\_2017\\_1\\_19](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh_2017_1_19)

2. Желіба М.Д., **Богачук М.Г.** Морфометричний та морфофункціональний стан лейкоцитів периферичної крові при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. *Art of Medicine*. 2018. № 4(8). С. 74–78. DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2018.4.8.74>

3. Желіба М.Д., **Богачук М.Г.** Результати цитогістохімічного вивчення нейтрофільних гранулоцитів у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018. Т. 22, № 3. С. 467–471. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmnu\\_2018\\_22\\_3\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmnu_2018_22_3_16)

4. 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 типу. *Український журнал хірургії*. 2018. № 2(37). С. 15–20. DOI: <https://doi.org/10.22141/1997-2938.2.37.2018.147843>

5. **Bohachuk M.H.** Clinical and hemodynamic predictors of regenerative success in patients with purulent-inflammatory soft tissue infections and type 2 diabetes: a prognostic model. *Paediatric Surgery (Ukraine)*. 2025. 4(89):P.10-14. DOI: [10.15574/PS.2025.4\(89\).1014](https://doi.org/10.15574/PS.2025.4(89).1014)

## РОЗДІЛ 5

### РЕЗУЛЬТАТИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОГО ВИВЧЕННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ З ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ М'ЯКИХ ТКАНИН

Об'єктивна оцінка перебігу ранового процесу та ефективності розроблених методів лікування неможлива без детального вивчення структурних змін у вогнищі запалення. Патоморфологічне дослідження дозволяє на тканинному та клітинному рівнях простежити динаміку очищення ран від некротичних мас, розвиток грануляційної тканини та процеси епітелізації.

У даному розділі представлено результати порівняльного патоморфологічного аналізу біоптатів м'яких тканин хворих із гнійно-запальними захворюваннями. Проведене дослідження спрямоване на верифікацію швидкості регресу запальних явищ та активації регенераторних процесів при застосуванні запропонованого лікувального підходу в порівнянні з традиційними методами. Отримані дані слугують морфологічним обґрунтуванням клінічної ефективності розробленої тактики лікування.

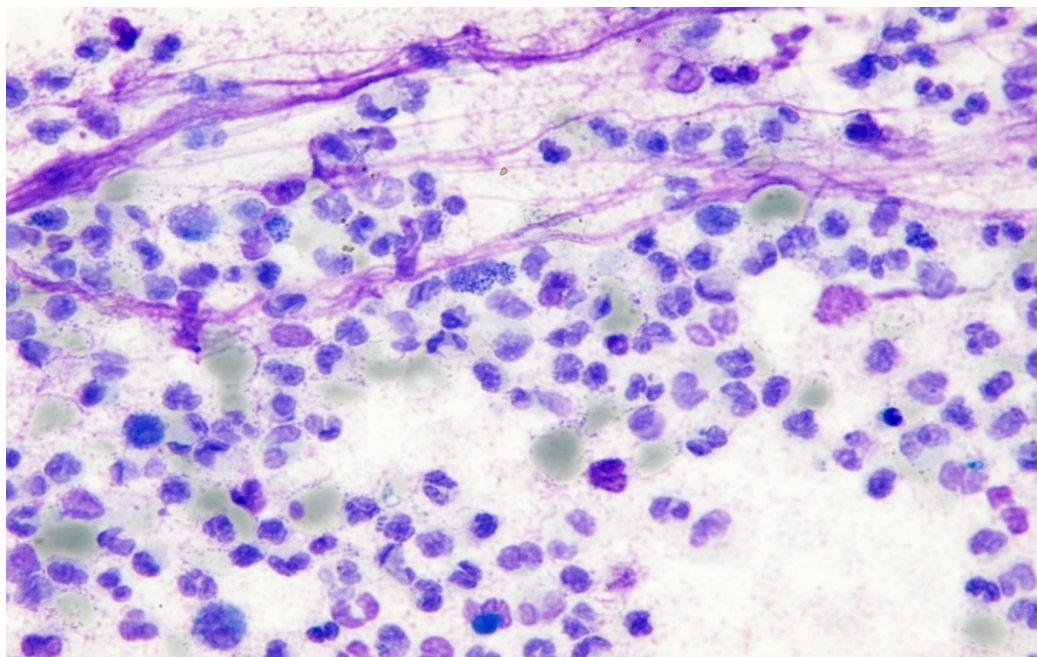
#### 5.1. Динаміка патоморфологічних змін ранового процесу

Об'єктивізація перебігу ранового процесу та оцінка результативності розробленої тактики лікування базувалися на комплексному вивченні цитологічних мазків-відбитків та гістологічної структури біоптатів зони ураження. Даний підхід дозволив не лише верифікувати фазу загоєння, а й проаналізувати глибину репаративних процесів під впливом імуномодулюючої терапії.

Встановлено, що ключовими маркерами позитивної клінічної динаміки в основній групі були: прогресуюче зниження питомої ваги нейтрофільних лейкоцитів, активація фагоцитарної відповіді та поява зрілих клітинних елементів у більш ранні терміни. Це корелювало з прискореною санацією рани від патогенної мікрофлори та кращим перебігом процесів регенерації.

### Цитологічна характеристика ранового процесу

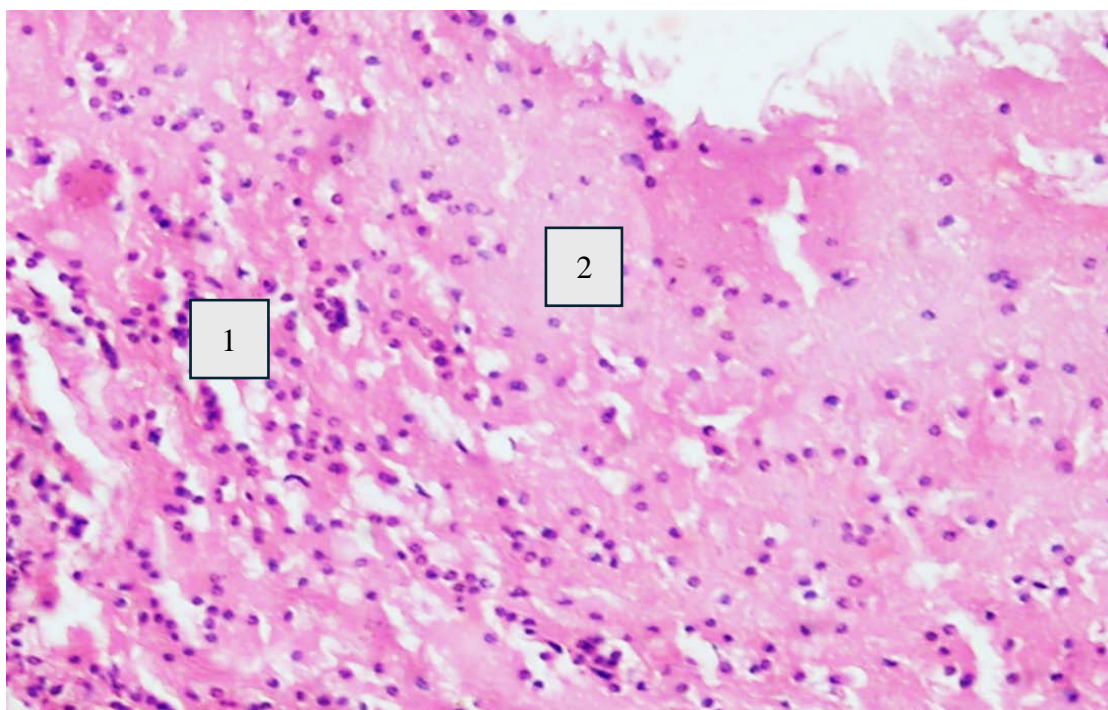
При первинному обстеженні (1-ша доба) у хворих обох груп спостерігалася ідентична картина, характерна для діабетичної гнійної рани. Переважав дегенеративно-некротичний тип цитограми: візуалізувалися масивні скупчення зруйнованих сегментоядерних лейкоцитів з ознаками каріопікнозу та каріорексису. Дегенерація лейкоцитів проявлялася в їх набуханні, розмитості контурів та розпаді ядер (часто з червонуватим відтінком, що вказує на зміну фізико-хімічних властивостей середовища). Фагоцитарна реакція була практично відсутня, виявлялася велика кількість позаклітинно розташованої мікрофлори (рис. 5.1, 5.2).



**Рис. 5.1.** Мікрофотографія мазка-відбитка ранового вмісту пацієнта Д. (основна група, МКСХ №447: флегмона стопи) на 1-шу добу спостереження. Некротичний тип цитограми: значна кількість позаклітинно розташованої мікрофлори та масивна дегенерація фагоцитів. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 400$ ).

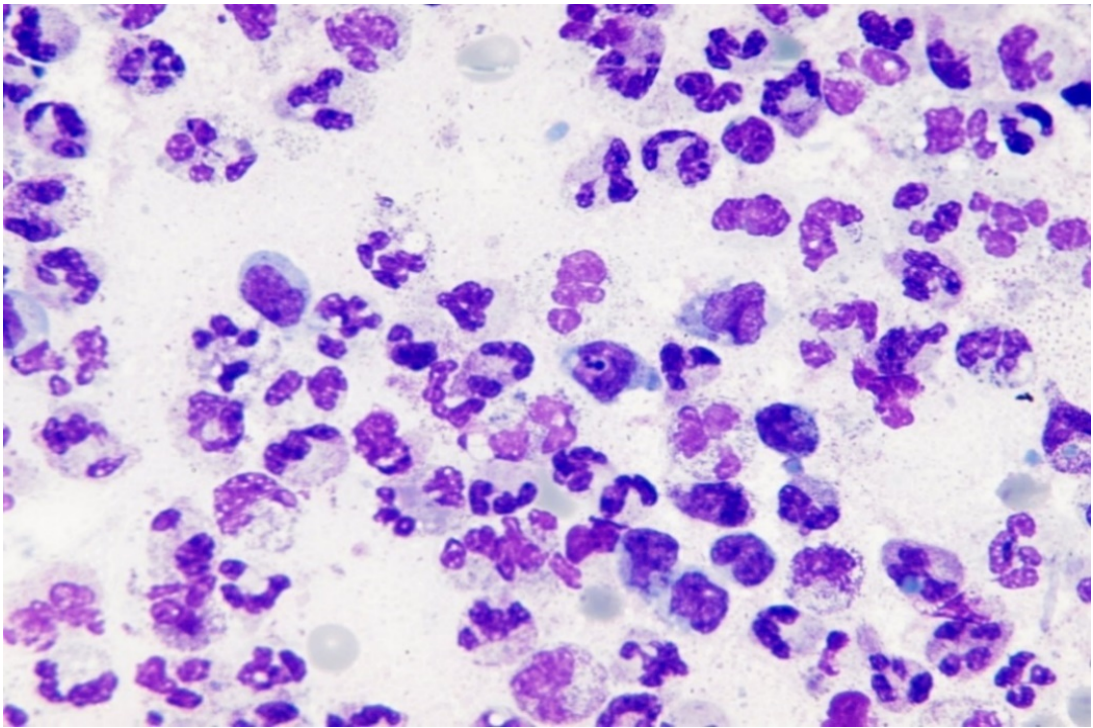
Починаючи з 2-3 доби, у пацієнтів основної групи, яким до схеми лікування було включено поєднання імуномодулятора та вазодилататора, відмічалася трансформація цитологічного профілю. На відміну від контрольної групи, де

зберігався деструктивний компонент, тут реєстрували появу активних фагоцитуючих форм. Ми пов'язуємо це з імунотропним ефектом препарату, який стимулює поглинальну здатність макрофагів (рис.5.3). На відміну від контрольної групи, де зберігався деструктивний компонент, тут реєстрували появу активних фагоцитуючих форм.



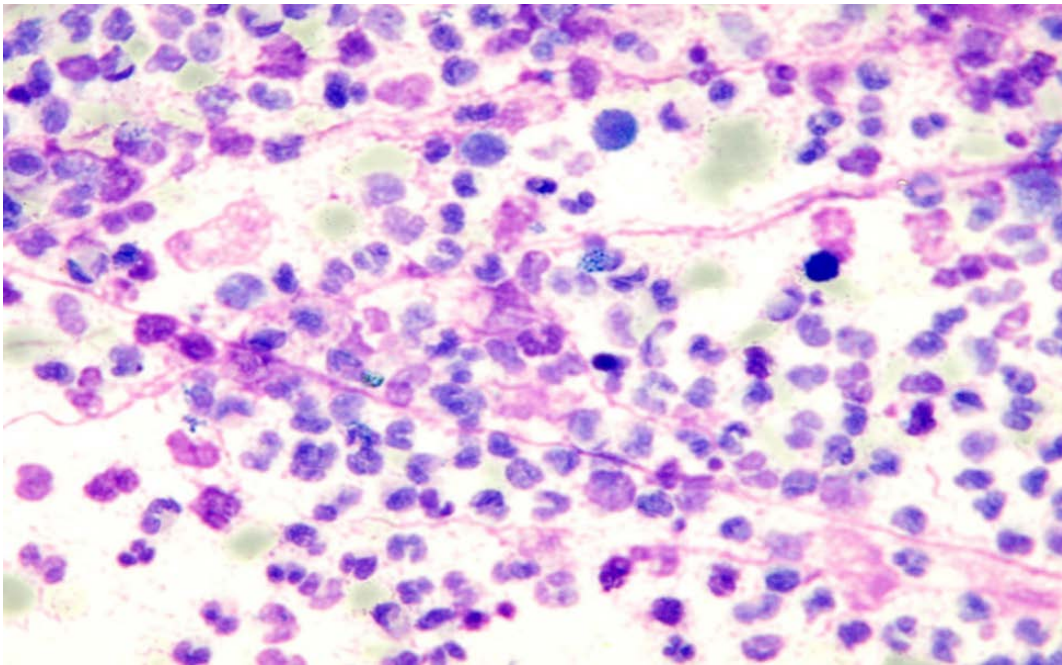
**Рис. 5.2.** Мікрофотографія мазка-відбитка ранового вмісту пацієнта К. (контрольна група, МКСХ №6617: флегмона стопи) на 1-шу добу спостереження. Некротичний тип цитограми: помірна кількість сегментоядерних лейкоцитів (1), домінування детриту (2), позаклітинної мікрофлори та деструктивно змінених клітинних елементів. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 400$ ).

На 2-гу добу спостереження у пацієнтів основної групи цитологічна картина відповідала запальному типу. Попри збереження значної кількості позаклітинної мікрофлори, реєстрували початкові ознаки активації імунокомпетентних клітин та залишкові дегенеративні форми нейтрофільних гранулоцитів (рис. 5.3).



**Рис. 5.3.** Мікрофотографія мазка-відбитка ранового вмісту пацієнта Д. (основна група, МКСХ №447: флегмона стопи) на 2-гу добу лікування. Деструктивно-запальний тип цитограми: наявність дегенеративних форм фагоцитів та залишків зруйнованих нейтрофілів на тлі збереженої мікрофлори. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 400$ ).

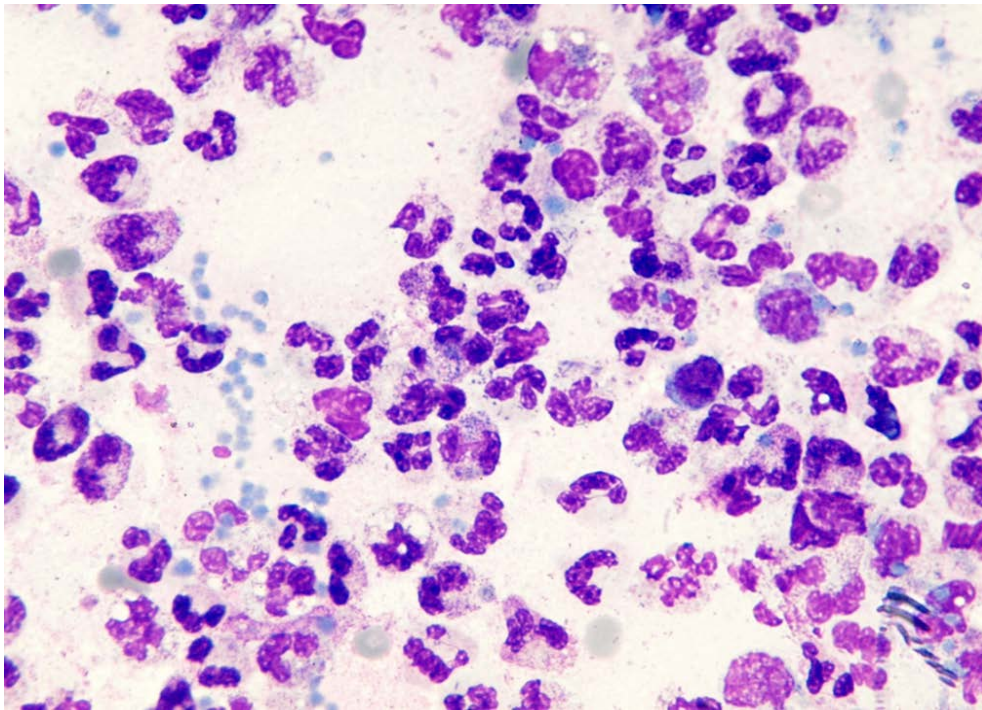
На 4-ту добу в основній групі цитограма набувала вираженого запально-регенеративного характеру (рис. 5.4). На цьому етапі спостерігалася активна диференціація клітинних елементів: з'являлися полібласти та перші профібробласти. Фагоцитарний індекс значно зростає, що супроводжувалося достовірним зменшенням мікробної контамінації (майже вдвічі порівняно з вихідними показниками). Такі зміни свідчили про ефективне купірування гнійно-деструктивного процесу та перехід до фази проліферації.



**Рис. 5.4.** Мікрофотографія мазка-відбитка ранового вмісту пацієнта Д. (основна група, МКСХ №447) на 4-ту добу лікування. Запально-регенеративний тип цитограми: поява молодих клітинних форм сполучної тканини на тлі залишкових дегенеративних змін фагоцитів. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 400$ ).

У контрольній групі на 4-ту добу спостереження все ще домінував деструктивно-запальний тип цитограми (рис. 5.5). Навіть на 7–8-му добу в препаратах пацієнтів групи порівняння виявляли значну кількість сегментоядерних нейтрофілів з ознаками дегенерації. Це свідчило про затяжний характер першої фази запалення, притаманний хворим на цукровий діабет при застосуванні стандартної терапії без імунологічної корекції.

У препаратах обох груп на початковому етапі спостерігалася значна кількість деструктивно змінених лейкоцитів, що вказувало на несприятливий тип фагоцитозу та інертність імунної відповіді. Попри стандартне місцеве лікування, цитологічна картина в групі контролю на 4-ту добу залишалася без суттєвої позитивної динаміки (рис. 5.5).

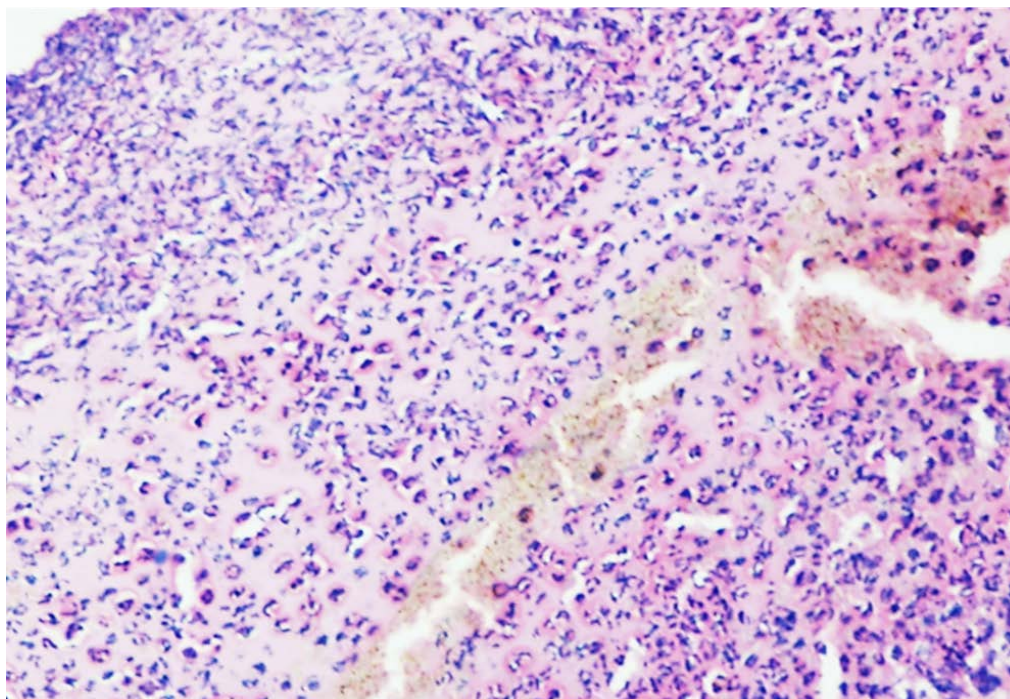


**Рис. 5.5.** Мікрофотографія мазка-відбитка ранового вмісту пацієнта К. (контрольна група, МКСХ №6617: флегмона стопи) на 4-ту добу лікування. Деструктивно-запальний тип цитограми: домінування зруйнованих лейкоцитів та продуктів клітинного розпаду на тлі відсутності ознак активного фагоцитозу. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 400$ ).

Натомість в основній групі відразу після призначення імуномодулятора реєстрували ознаки активного фагоцитозу. Це свідчило про високу ефективність запропонованої комплексної терапії. Динамічне спостереження за мазками-відбитками показало, що у пацієнтів основної групи активізація поглинальної здатності фагоцитів відбувалася значно швидше, мікробна контамінація нівелювалася раніше, а кількість лейкоцитів зменшувалася майже у 2 рази інтенсивніше порівняно з групою контролю.

Важливою ознакою регенерації в основній групі стала рання диференціація клітинних елементів: поява макрофагів та трансформація полібластів у профіброласти, що є надійним морфологічним критерієм активації репаративних процесів.

У контрольній групі навіть на 7–8-му добу в цитограмах зберігалася значна кількість поліморфноядерних лейкоцитів. Хоча бактеріальна мікрофлора вже не візуалізувалася, високий рівень лейкоцитарної інфільтрації вказував на персистентність запального процесу. Проміжна речовина у таких препаратах була представлена лише у вигляді ніжноволокнистого детриту (рис. 5.6).

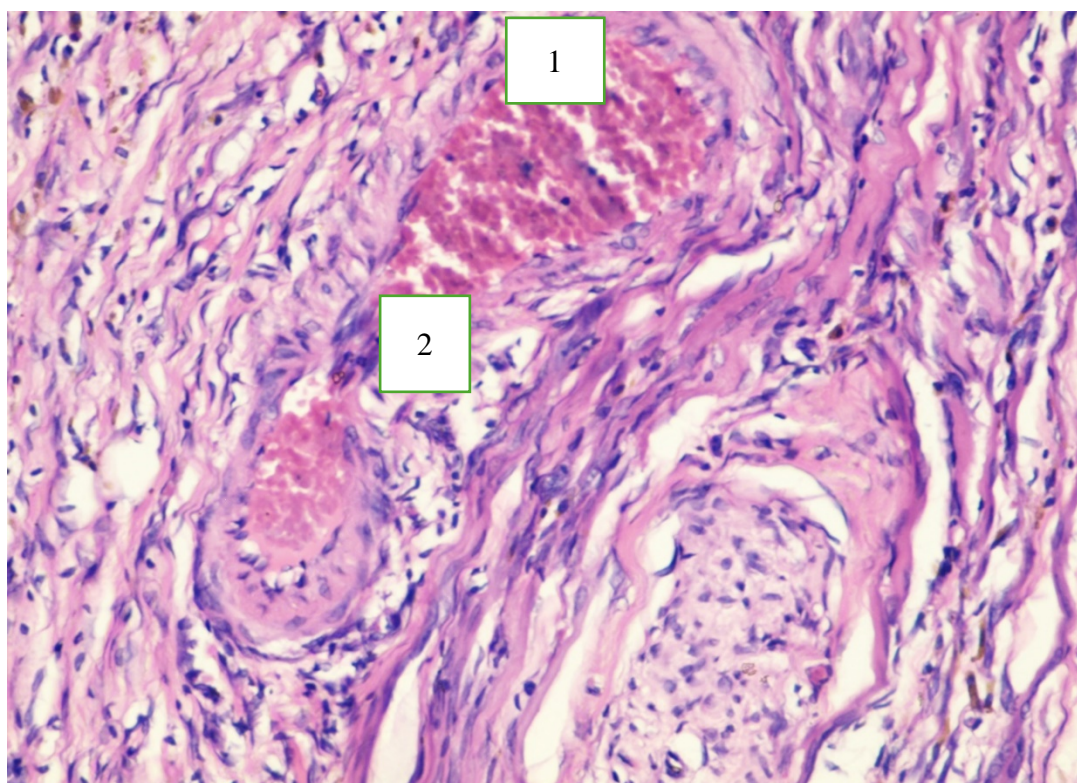


**Рис. 5.6.** Мікрофотографія мазка-відбитка ранового вмісту пацієнта К. (контрольна група, МКСХ №6617: флегмона стопи) на 8-му добу лікування. Запальний тип цитограми: помірна кількість клітинних елементів на тлі затяжного перебігу фази очищення рани. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 400$ ).

На 7–8-му добу спостереження в контрольній групі все ще реєстрували значну кількість нейтрофільних гранулоцитів. Це підтверджувало затяжний характер першої фази ранового процесу, що є патогномонічним для пацієнтів із цукровим діабетом при застосуванні стандартної терапії без імунологічної корекції (рис. 5.6).

Патоморфологічне дослідження біоптатів у ці терміни виявило стійкі порушення мікроциркуляції в групі порівняння. Зокрема, спостерігалася агрегація еритроцитів у просвіті артеріол, виражений набряк судинної стінки та інфільтрація її

нейтрофілами, що свідчило про персистенцію запальної реакції та ішемію тканин (рис. 5.7).



**Рис. 5.7.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта М. (контрольна група, МКСХ №1317: флегмона стопи) на 7-му добу спостереження. Порушення мікроциркуляції та персистенція запалення: 1 - агрегація еритроцитів у просвіті артеріоли; 2 - набряк та лейкоцитарна інфільтрація судинної стінки; крайове стояння лейкоцитів. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ ).

У пацієнтів основної групи, які отримували поєднання імуномодулятора та вазодилататора, морфологічна картина мала суттєві якісні відмінності. Вже на 2–3-тю добу лікування, завдяки вазодилатаційному ефекту препарату простагландинного ряду та імуномодуляції, спостерігалось розширення функціонуючих капілярів та достовірне зменшення явищ сладж-синдрому (рис. 5.8). Вказана позитивна динаміка мікроциркуляції створила необхідне підґрунтя для швидкої зміни клітинної популяції інфільтрату: від нейтрофільної фази до активної макрофагально-лімфоцитарної відповіді.

Натомість патогістологічний аналіз біоптатів пацієнтів контрольної групи виявив глибокі морфофункціональні порушення, характерні для діабетичної ангіопатії. На початкових етапах (1–2-га доба) у сітчастому шарі дерми спостерігалися паретичне розширення артеріол, стаз еритроцитів та виражена лейкоцитарна інфільтрація судинних стінок, що свідчило про глибоку тканинну гіпоксію та деструкцію мікросудин.

Критичною патоморфологічною відмінністю стало те, що в основній групі процеси неоангіогенезу та проліферації фібробластів набували максимальної активності вже на 5–6-ту добу з формуванням упорядкованої грануляційної тканини. У контрольній групі аналогічні зміни відтерміновувалися до 9–10-ї доби і відбувалися на тлі вираженого гіалінозу та склерозу судин, що суттєво сповільнювало загоєння.

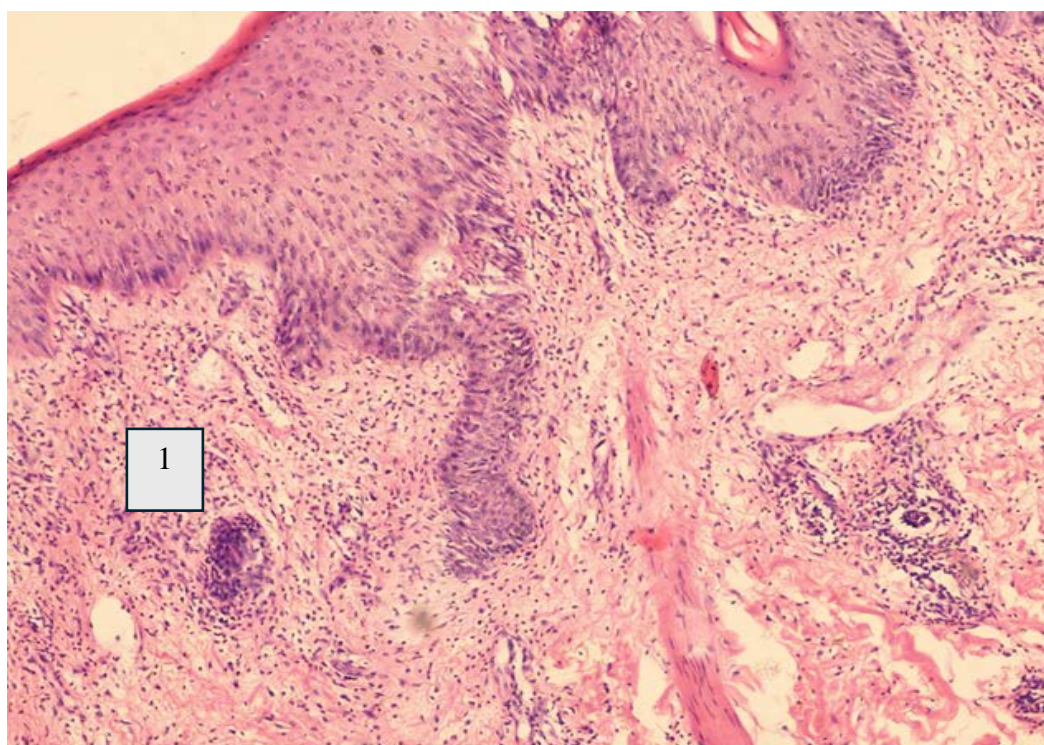
У пацієнтів групи порівняння деструкція колагенових волокон мала дифузний характер із формуванням осередків серозно-лейкоцитарного ексудату. Проведений порівняльний аналіз мазків-відбитків у ідентичні терміни спостереження свідчить, що в основній групі активний фагоцитоз реєструвався значно раніше, мікробна контамінація нівелювалася швидше, а кількість лейкоцитів зменшувалася майже у 2 рази інтенсивніше порівняно з контролем.

Позитивна динаміка в основній групі, де застосовували комбінацію імуномодулятора та вазодилататора, базувалася на ранньому (2–3-тя доба) розширенні функціонуючих капілярів та ліквідації сладж-синдрому (рис. 5.8). Це забезпечило швидку трансформацію запального інфільтрату з нейтрофільної фази у макрофагально-лімфоцитарну. Натомість у препаратах контрольної групи клітинні елементи гістогенного типу з'являлися значно пізніше - лише на 7–8-му добу від початку лікування.

Таким чином, отримані дані доводять, що поєднання імуномодулюючої дії з системною вазодилатацією у комплексному лікуванні ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу сприяє ранній трансформації полібластів у фібробласти, активному розвитку спо-

лучнотканинних елементів та швидкому обмеженню вогнища запалення. Це дозволяє подолати «регенераторне плато», характерне для діабетичної ангіопатії, та значно прискорити репаративні процеси.

Аналогічну негативну динаміку спостерігали при гістологічному дослідженні біоптатів пацієнтів контрольної групи. На препаратах чітко візуалізувалася агрегація еритроцитів у просвіті артеріол, масивний набряк судинної стінки, крайове стояння та інфільтрація стінок нейтрофільними гранулоцитами. Відмічалось паретичне розширення капілярів із пошкодженням ендотеліоцитів та явищами стазу. У посткапілярних венулах фіксували значне розширення просвіту, еритростаз та діapedез лейкоцитів (рис. 5.8).

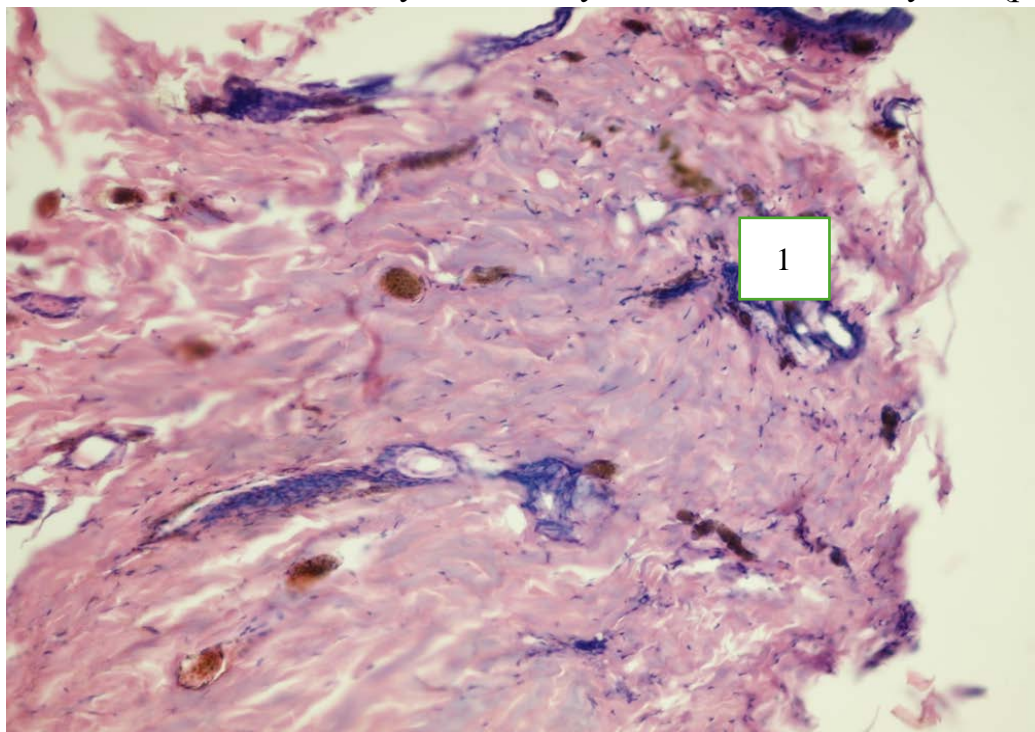


**Рис. 5.8.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта К. (основна група, МКСХ №447: флегмона стопи) на 3-тю добу спостереження. Покращення регіонарної мікроциркуляції: відновлення просвіту капілярів, зменшення явищ еритростазу та початкова макрофагальна інфільтрація (1). (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 200$ ).

Лімфатичні судини були розширені та переповнені лімфою. В інтерстиції реєстрували дифузний набряк, нейтрофільну інфільтрацію та ділянки серозно-лейкоцитарного ексудату з формуванням демаркаційної лінії та деструкцією колагенових волокон.

У судинах сосочкового шару дерми спостерігали аналогічні деструктивні зміни, що супроводжувалися ексудативно-нейтрофільною інфільтрацією та некрозом значних ділянок епідермісу.

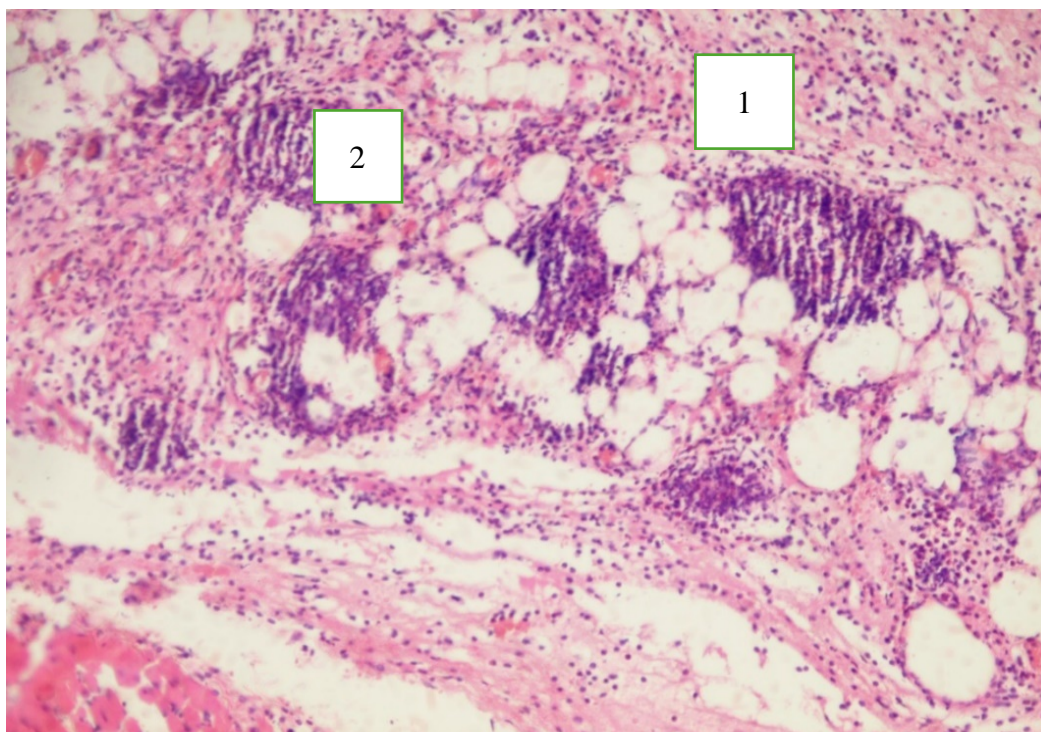
На 3–4-ту добу в сітчастому шарі дерми пацієнтів групи порівняння зберігався набряк стінок артеріол із вторинним звуженням їх просвіту. У венулах фіксували виражений лейкостаз, крайове стояння та активний діapedез нейтрофілів. В інтерстиції продовжувалися процеси деструкції колагенових волокон на тлі масивної лейкоцитарної інфільтрації. Вогнища фібриноїдного набухання та некрозу залишалися обмеженими лише пухкою сполучнотканинною капсулою (рис. 5.9).



**Рис. 5.9.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта К. (контрольна група, МКСХ №6617: флегмона стопи) на 4-ту добу спостереження. Глибока деструкція дерми: вогнище фібриноїдного набухання та некрозу сполучної тканини сітчастого шару дерми(1).(Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ ).

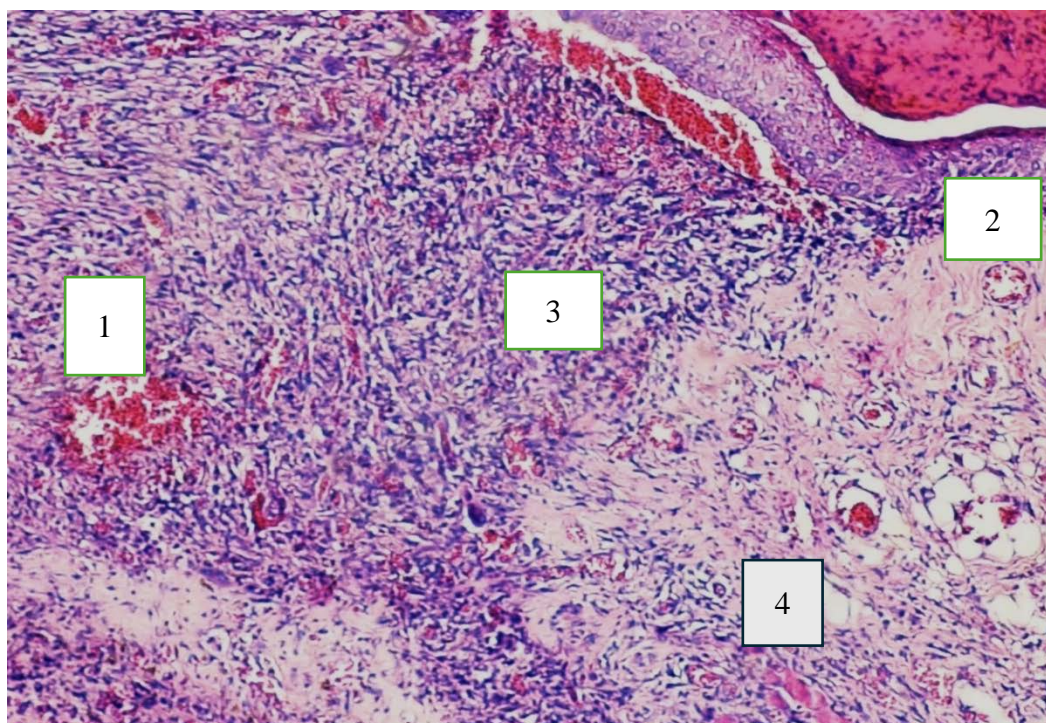
На 5–6-ту добу спостереження у пацієнтів основної групи в сітчастому шарі дерми відмічали позитивні структурні перетворення. Реєстрували помірне розширення просвіту артеріол та потовщення їх стінок, що свідчило про відновлення судинного тонусу. Характерною ознакою став активний неоангіогенез із формуванням розгалуженої мережі новоутворених повнокровних капілярів. Попри збереження залишкових явищ венозного повнокров'я та поодинокого діapedезу лейкоцитів, просвіт лімфатичних судин залишався розширеним, що сприяло ефективному дренажу зони ураження.

Якісно змінився склад клітинного інфільтрату в інтерстиції: замість нейтрофільної домінанти спостерігалася дифузна інфільтрація макрофагами, лімфоцитами, плазмоцитами та тканинними базофілами. Відмічалася масивна проліферація фібробластів та активний синтез колагенових волокон, що вказувало на формування упорядкованої грануляційної тканини (рис. 5.10, 5.11).



**Рис. 5.10.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта К. (контрольна група, МКСХ №6617: флегмона стопи) на 6-ту добу спостереження. Інертність імунної відповіді: дифузна лімфоцитарна інфільтрація інтерстицію (1) з формуванням лімфоїдних фолікулів без центрів розмноження (2). (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ ).

У контрольній групі на 5–6-ту добу спостереження гістологічна картина свідчила про затяжний характер імунної відповіді. В інтерстиції дерми реєстрували дифузну інфільтрацію лімфоцитами з формуванням специфічних лімфоїдних фоликулів, які, проте, не мали світлих центрів проліферації, що вказувало на недостатню активність клітинного імуногенезу (рис. 5.10). Процеси проліферації фібробластів у цей період лише розпочиналися і мали вогнищевий характер.

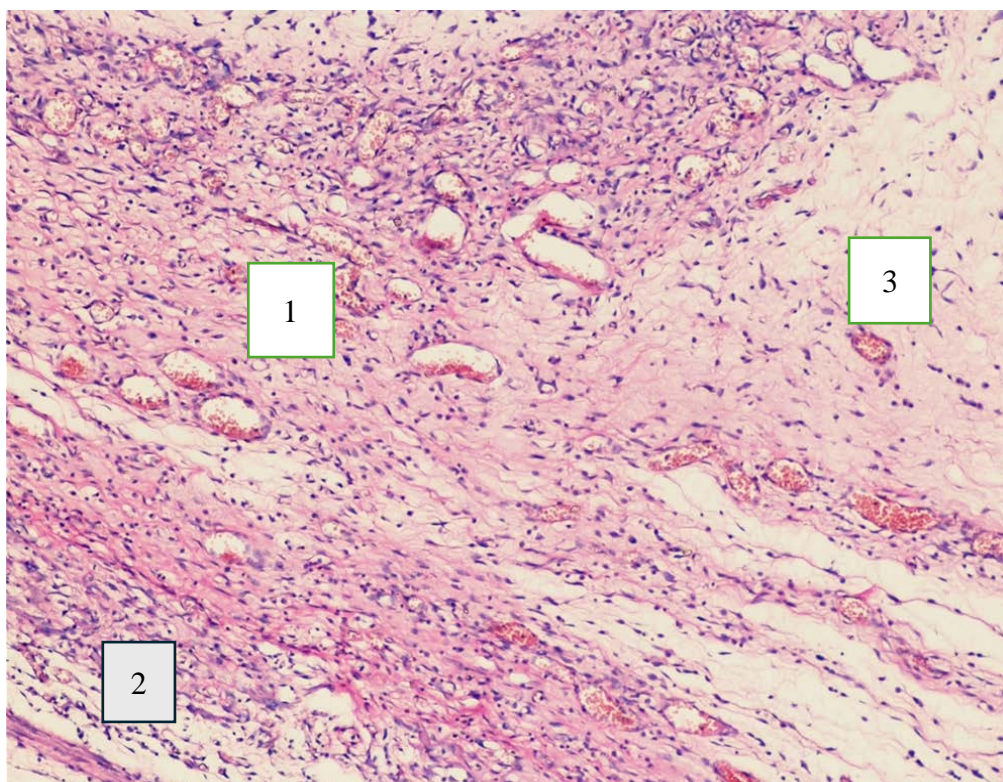


**Рис. 5.11.** Мікрофотографія гістологічного препарату рани пацієнта К. (контрольна група, МКСХ №6617) на 6-ту добу лікування. Морфологічні ознаки вогнищевого некрозу епідермісу та початкової проліферації фібробластів у сосочковому шарі дерми: розширення просвіту капілярів (1), вогнищевий некроз епідермісу (2), скупчення лімфоцитів і макрофагів в інтерстиції (3), проліферація фібробластів (4). (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 200$ ).

У сосочковому шарі дерми пацієнтів групи порівняння на 5–6-ту добу відмічали паретичне розширення новоутворених капілярів та венул, явища лейкостазу та еритростазу з крайовим стоянням лейкоцитів. Попри розширення просвіту лімфатичних судин, явища набряку інтерстицію зберігалися. Клітинний склад характеризувався вогнищевими скупченнями лімфоцитів та поодинокими тканинними

базофілами на тлі початкового синтезу колагенових волокон. В епідермісі продовжували реєструвати ділянки вогнищевого некрозу епідермоцитів, що супроводжувалося компенсаторним збільшенням кількості антигенпрезентуючих клітин (клітин Лангханса), що свідчило про напруженість місцевого імунітету (рис. 5.11).

На 6–7-му добу спостереження у сітчастому шарі дерми пацієнтів контрольної групи відмічали потовщення та ущільнення стінок артеріол на тлі поступового збільшення чисельності кровоносних капілярів. Попри розширення просвіту мікросудин, зберігалися ознаки венозного повнокров'я, крайового стояння та активного діapedезу лейкоцитів через стінки венул (рис. 5.12)..



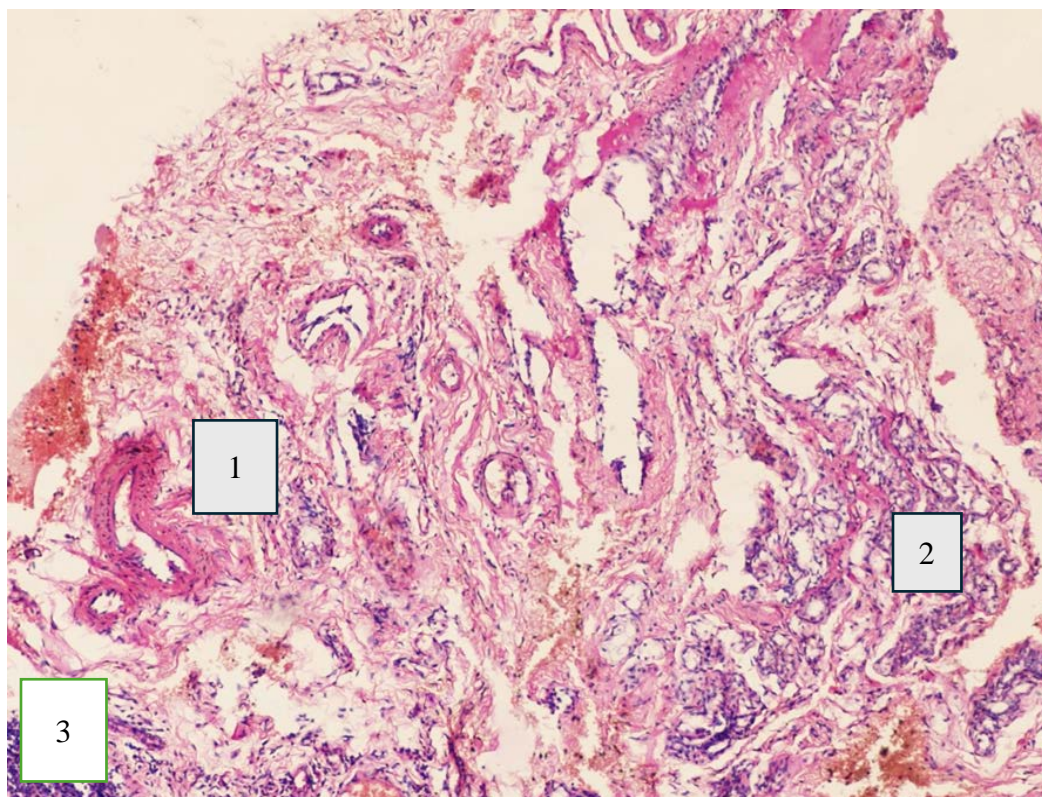
**Рис. 5.12.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта К. (контрольна група, МКСХ №6617) на 8-му добу спостереження. Патоморфологічні ознаки репарації при стандартному лікуванні: потовщення стінок артеріол (1), розширення капілярної мережі та макрофагально-лімфоцитарна інфільтрація інтерстицію на тлі початкової проліферації фібробластів (2). (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ ).

Клітинний склад інтерстицію в периваскулярних зонах характеризувався інфільтрацією макрофагами, лімфоцитами та поодинокими тканинними базофілами.

Процеси проліферації фібробластів та розростання колагенових волокон у цей період набували більш поширеного характеру, проте все ще супроводжувалися елементами хронічного запалення

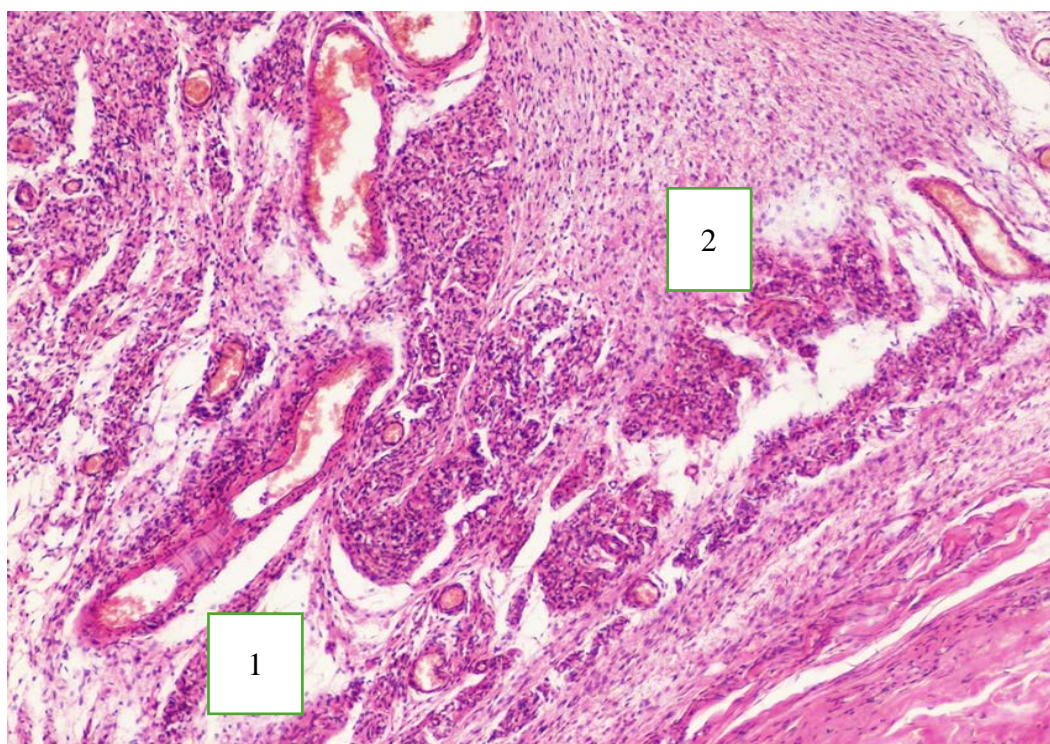
У сосочковому шарі дерми пацієнтів контрольної групи реєстрували структурні зміни мікроциркуляторного русла, аналогічні до таких у сітчастому шарі. В інтерстиції продовжувалася проліферація фібробластів та розростання колагенових волокон. В епідермісі на 8-му добу спостереження відмічали початкові ознаки регенерації у вигляді проліферації клітин базального шару (рис. 5.13).

Попри ці репаративні процеси, у групі порівняння зберігалися виражені ознаки діабетичної мікроангіопатії, що проявлялося стійким повнокров'ям вен та незворотними змінами стінок артеріол.



**Рис. 5.13.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта К. (контрольна група, МКСХ №6617: флегмона стопи) на 8-му добу спостереження. Патоморфологічні ознаки діабетичної ангіопатії: гіаліноз стінок артеріол (1), стійке венозне повнокров'я (2) та гістіолімфоцитарна інфільтрація строми дерми (3). (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ ).

На 7–8-му добу спостереження у пацієнтів контрольної групи реєстрували виражене потовщення та фіброз стінок артеріол, стійке венозне повнокров'я та початкові явища гіалінозу капілярів (рис. 5.13). В інтерстиції зберігалася макрофагально-лімфоцитарна інфільтрація з великою кількістю тканинних базофілів. Характерною ознакою цього періоду стала активна проліферація фібробластів, що супроводжувалася формуванням грубого склерозу інтерстицію (рис. 5.14). У сосочковому шарі дерми зміни мікроциркуляторного русла та строми були ідентичними до процесів у сітчастому шарі.

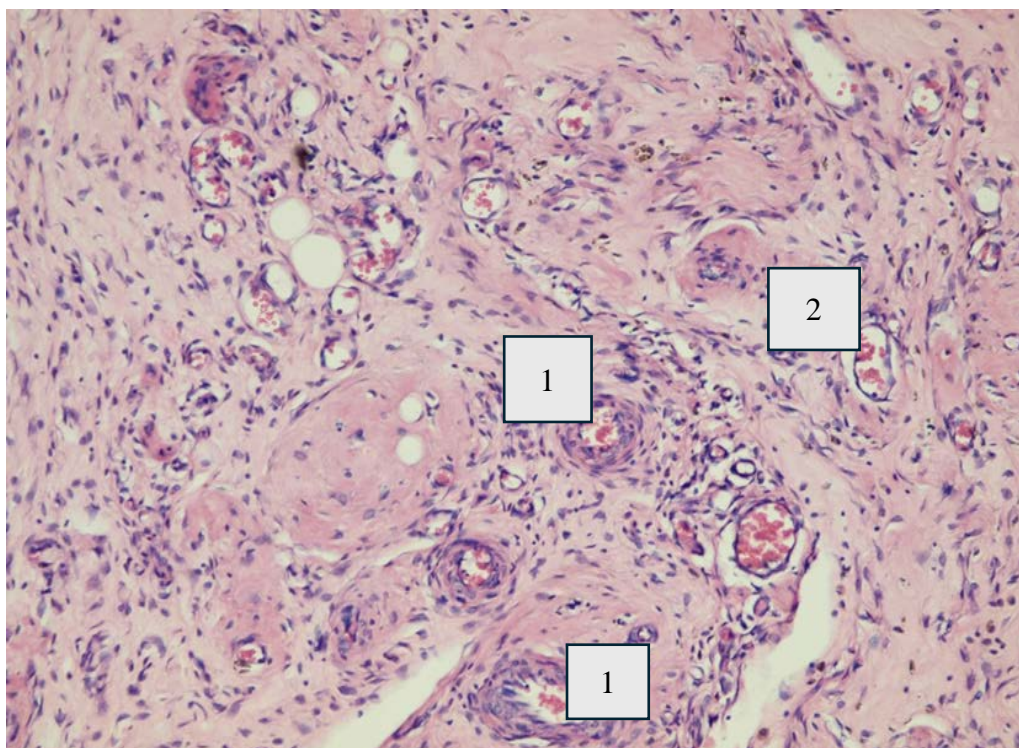


**Рис. 5.14.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта К. (контрольна група, МКСХ №6617: флегмона стопи) на 8-му добу спостереження. Морфологічні ознаки хронізації запалення та патологічного рубцювання: фіброз стінок артеріол (1) та грубий склероз інтерстицію дерми. (Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном,  $\times 400$ ).

На 9–11-ту добу в групі порівняння кількість фібробластів поступово зменшувалася, відбувалася їх морфологічна трансформація (зменшення ро-

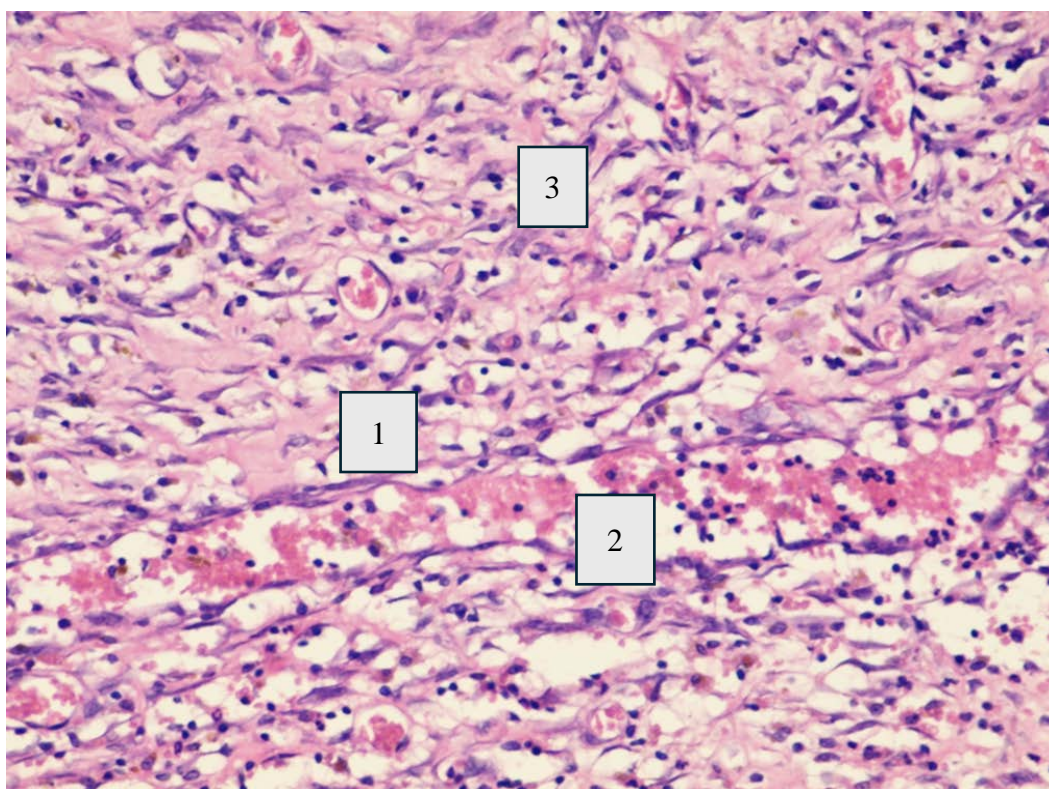
змірів). Чисельність кровоносних капілярів суттєво скорочувалася, їх просвіти набували нормального діаметра. Епідерміс мав дещо потовщений вигляд і за морфологічними ознаками наближався до норми. Водночас зберігалася підвищена мітотична активність епідермоцитів та наявність антигенпрезентуючих клітин Лангханса, що вказувало на незавершеність імуноморфологічної перебудови тканин.

В окремих випадках у групі порівняння в артеріолах сосочкового шару дерми спостерігали фібриноїдний некроз. Просвіт таких судин був виповнений тромбами, які спричиняли часткову або повну облітерацію, а периваскулярні зони характеризувалися розростанням грубоволокнистої сполучної тканини (рис. 5.15).



**Рис. 5.15.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта К. (контрольна група, МКСХ №6617: флегмона 2) на 10-ту добу спостереження. Морфологічні прояви декомпенсованої 2 ангіопатії: склероз стінок(1), фібриноїдний некроз та гіаліноз артеріол із явищами тромбозу (2). (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 400$ ).

У пацієнтів основної групи, які отримували лікування за розробленою схемою, на 1-шу добу спостереження в дермі реєстрували наступні патоморфологічні зміни: розширення просвіту артеріол та капілярів на тлі явищ еритростазу та крайового стояння лейкоцитів. У венулах фіксували лейкоцитарний стаз, еритроцитарні тромби та активний діapedез лейкоцитів через судинну стінку. Лімфатичні судини залишалися розширеними. В інтерстиції відмічали набряк, виражену ексудативно-лейкоцитарну інфільтрацію та деструкцію колагенових структур (рис. 5.16).



**Рис. 5.16.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта Д. (основна група, МКСХ №1109: флегмона стопи) на 1-шу добу спостереження. Початкові прояви гнійного запалення: розширення просвіту вен (1), лейкоцитарний стаз (2), еритроцитарний тромбоз (3) та виражена інфільтрація строми (4). (Забарвлення гематоксилином та еозином,  $\times 400$ ).

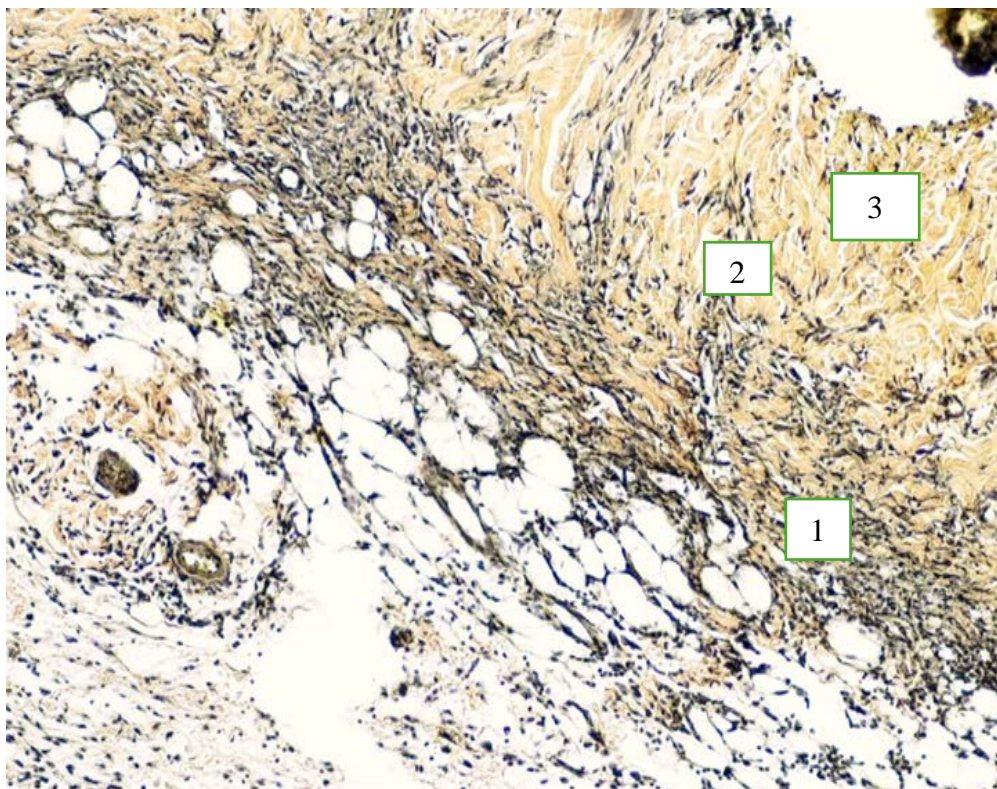
У сосочковому шарі дерми зміни мікроциркуляторного русла та інтерстицію були ідентичними до процесів у сітчастому шарі, що супроводжувалося деструкцією значних ділянок епідермісу.

На 2–3-тю добу в судинах мікроциркуляторного русла сітчастого шару дерми пацієнтів основної групи спостерігали стабільне розширення просвіту артерій та венул, помірний набряк венозної стінки та продовження діapedезу лейкоцитів в інтерстиції. Важливою ознакою цього періоду стало достовірне збільшення чисельності функціонуючих кровоносних капілярів.

У цей період спостерігали вогнищеву інфільтрацію строми макрофагами, лімфоцитами та плазмоцитами на тлі активної проліферації фібробластів та синтезу колагенових волокон. Зміни в мікроциркуляторному русі та інтерстиції сосочкового шару дерми відповідали процесам у сітчастому шарі. Характерною ознакою стало достовірне збільшення кількості функціонуючих кровоносних капілярів та значне розширення їх просвіту під впливом вазоактивної терапії (рис. 5.17, 5.18).

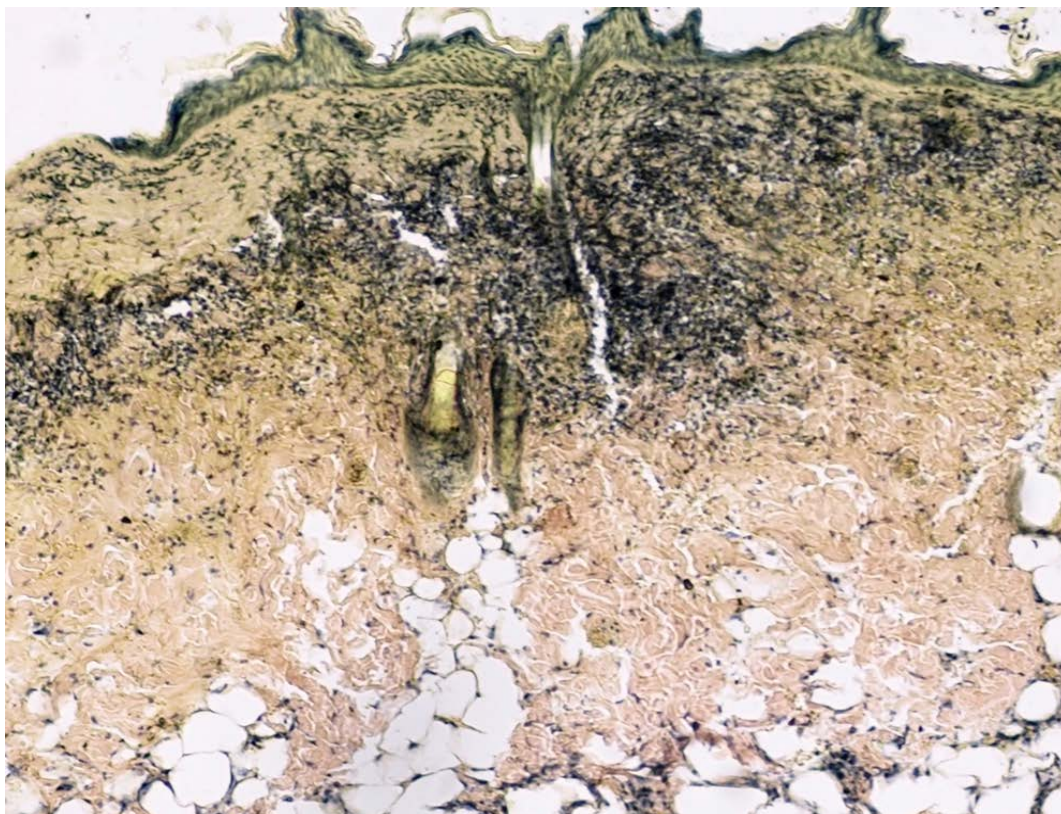
На 4–5-ту добу спостереження в сітчастому шарі дерми пацієнтів основної групи відмічали стабільне розширення просвіту судин мікроциркуляторного русла та лімфатичних капілярів. Реєстрували явища лейкоцитарної адгезії до стінок венул та активну лімфогістіоцитарну інфільтрацію інтерстицію. Характерною ознакою цього періоду стала поява осередків периваскулярного фіброзу (рис. 5.19).

В інших ділянках строми спостерігали формування ніжного сітчастого склерозу, що свідчило про впорядковане дозрівання сполучної тканини (рис. 5.20).



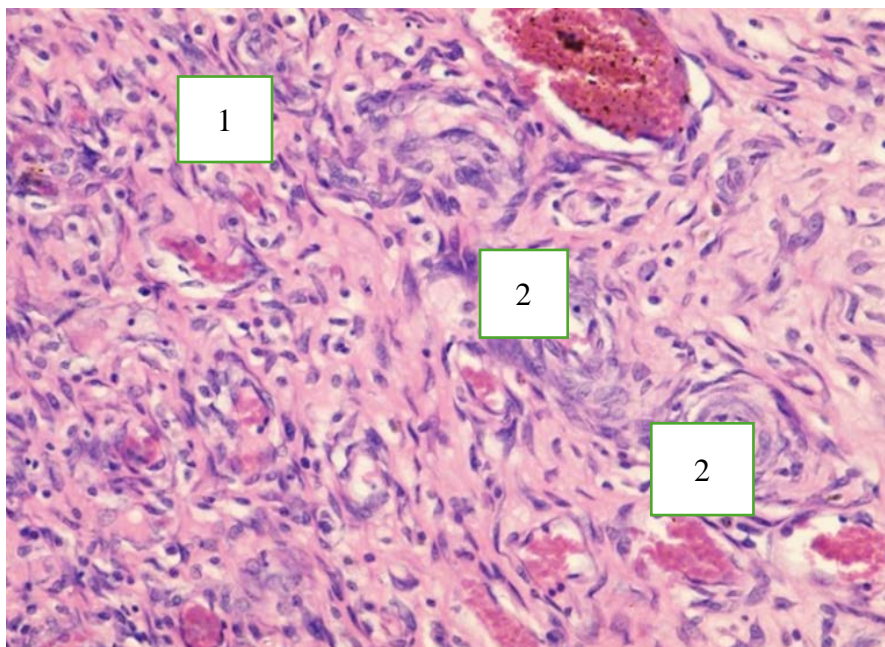
**Рис. 5.17.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта С. (основна група, МКСХ №811) на 3-тю добу лікування. Активація мікроциркуляції та репарації: збільшення кількості капілярів (1), набряк стінки венули (2) та макрофагально-лімфоцитарна інфільтрація строми (3). Початкова проліферація фібробластів. (Забарвлення пікрофуксином за ван Гізонном,  $\times 100$ ).

У сосочковому шарі дерми відзначали подальше збільшення чисельності кровоносних капілярів та розширення судин мікроциркуляторного русла. Попри збереження крайового стояння та діapedезу лейкоцитів у венулах, клітинний склад інтерстицію характеризувався домінуванням лімфоцитів, плазмоцитів та макрофагів. Відмічалось зростання кількості тканинних базофілів, активна проліферація 2 фібробластів та інтенсивне колагеноутворення. Паралельно реєстрували проліферацію клітин баз 1 го шару епідермісу та збільшення чисельності клітин Лангханса, що вказувало на активну фазу регенерації та відновлення бар'єрної функції шкіри (рис. 5.21).

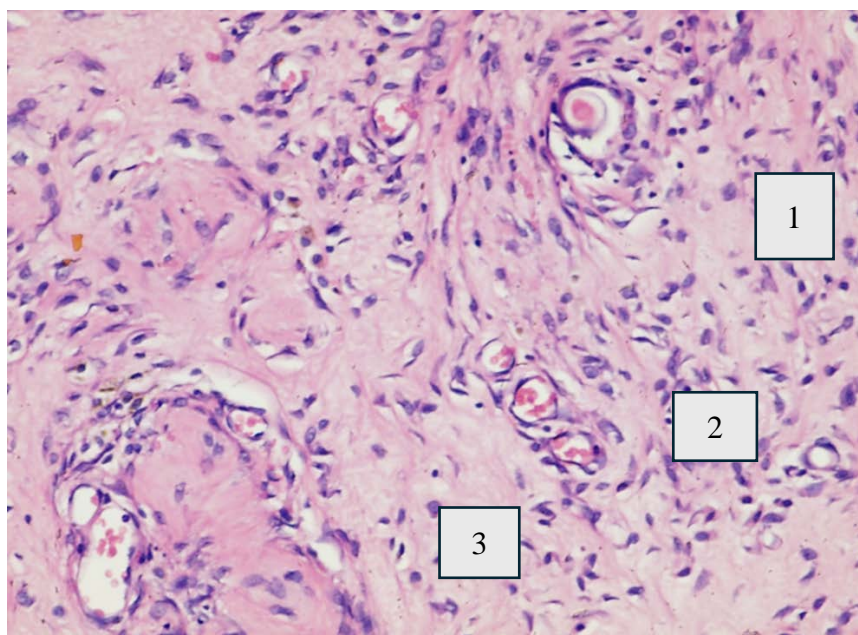


**Рис. 5.18.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта С. (основна група, МКСХ №811) на 3-тю добу лікування. Розширення просвіту капілярів та ознаки регенерації епідермісу (проліферація епідермоцитів). (Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном,  $\times 200$ ).

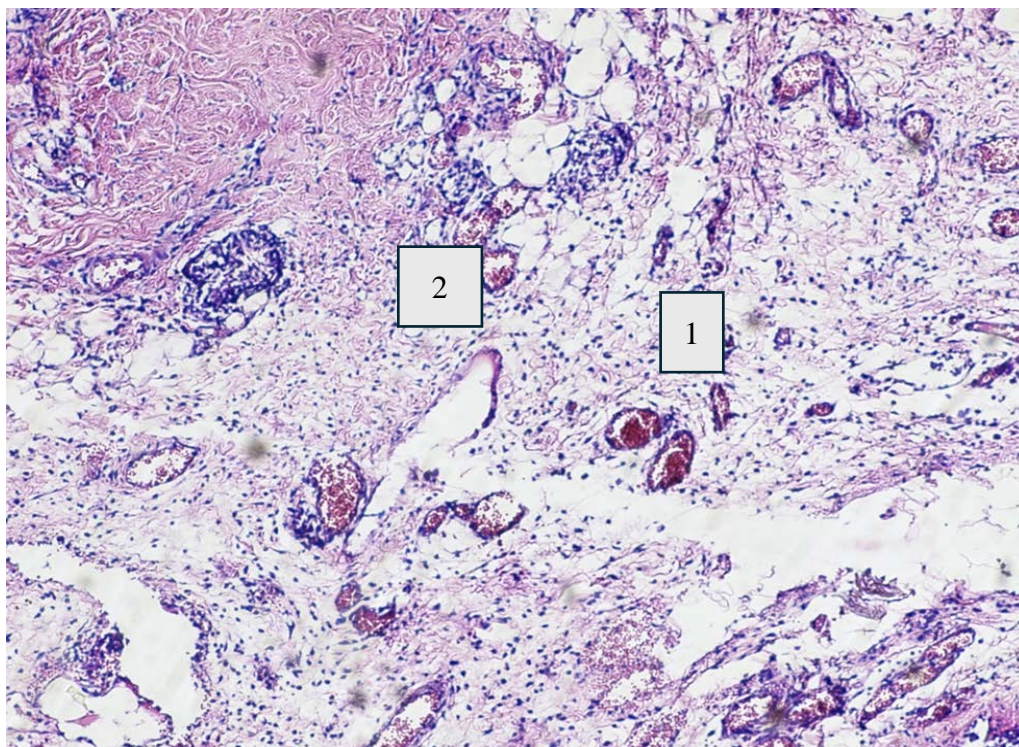
На 6–7-му добу спостереження в сітчастому шарі дерми пацієнтів основної групи відмічали стабілізацію мікроциркуляторного русла. Попри незначне розширення просвіту судин, реєстрували ущільнення судинних стінок та поступове нівелювання явищ діapedезу лейкоцитів. Клітинний склад інтерстицію був представлений переважно макрофагами, лімфоцитами та плазмоцитами. Характерною ознакою цього періоду стала активна проліферація фібробластів та формування дифузного фіброзу периваскулярного простору, що вказувало на впорядковане дозрівання рубцевої тканини (рис. 5.22).



**Рис. 5.19.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта Д. (основна група, МКСХ №1109) на 5-ту добу лікування. Гістіолімфоцитарна інфільтрація стромы (1) та початковий периваскулярний фіброз (2) як ознака стабілізації мікроциркуляції. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ ).



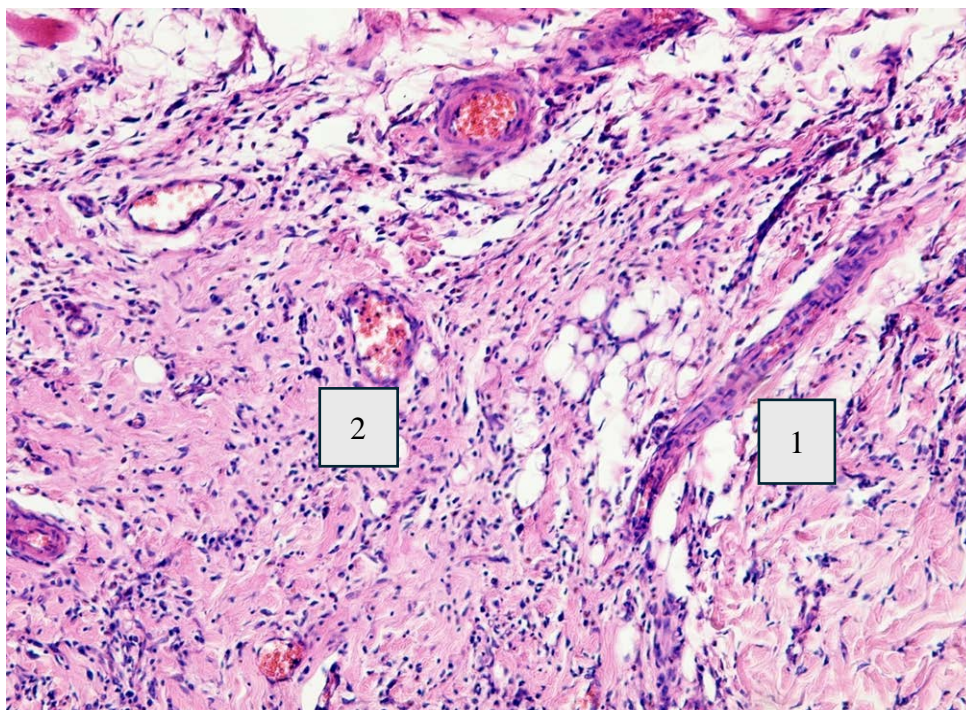
**Рис. 5.20.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта Д. (основна група, МКСХ №1109) на 5-ту добу лікування. Репаративні процеси в дермі: Гістіолімфоцитарна інфільтрація стромы 1) проліферація фібробластів (2) та формування ніжного сітчастого склерозу стромы (3). (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 400$ ).



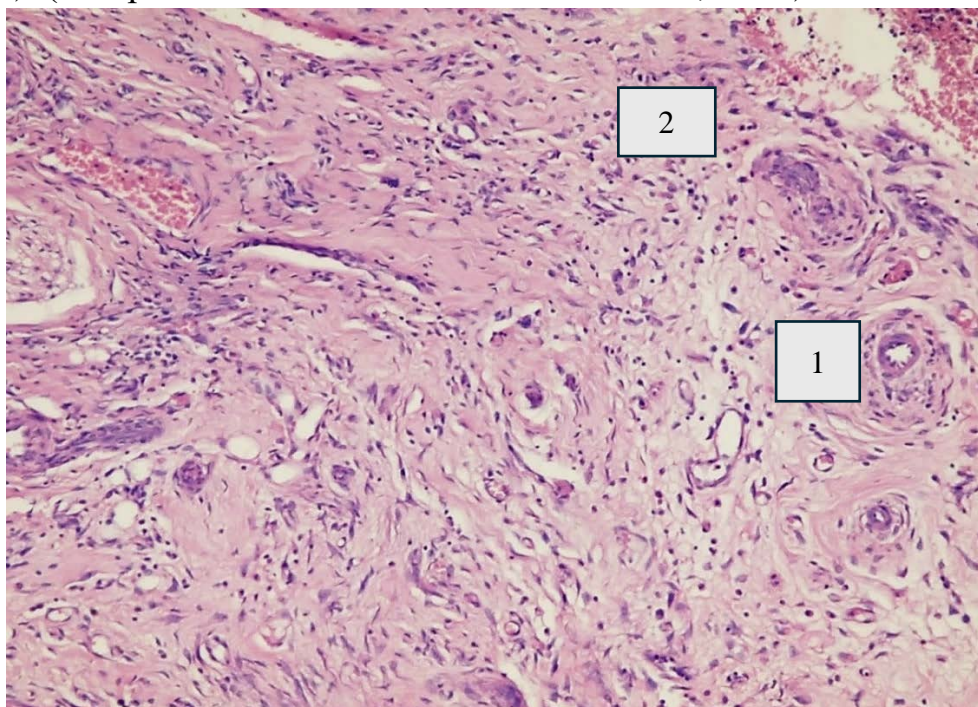
**Рис. 5.21.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта С. (основна група, МКСХ №811) на 5-ту добу лікування. Сосочковий шар дерми: неоангіогенез та розширення просвіту судин мікроциркуляторного русла як результат вазоактивної терапії: збільшення числа капілярів (1), розширення просвіту судин (2). (Забарвлення гематоксилином та еозином,  $\times 400$ ).

У сосочковому шарі дерми на 7–8-му добу реєстрували фізіологічне потовщення та фіброз стінок артеріол. Кількість кровоносних капілярів поступово зменшувалася до нормативних значень, їх просвіти не були розширеними. В інтерстиції на тлі зменшення розмірів фібробластів та зниження кількості тканинних базофілів відбувалося формування грубоволокнистої сполучної тканини.

Структура епідермісу за своїми морфофункціональними ознаками наближалася до норми, що свідчило про завершення основних етапів регенерації (рис. 5.23).



**Рис. 5.22.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта Д. (основна група, МКСХ №1109) на 6-ту добу лікування. Ущільнення стінок мікросудин (1) та дифузний фіброз периваскулярного простору(2). (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 200$ ).



**Рисунок 5.23.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнта С. (основна група, МКСХ №811) на 7-му добу лікування. Сосочковий шар дерми: редукція надлишкової капілярної мережі (1) та фіброз інтерстицію (2). Наближення структури епідермісу до фізіологічної норми. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ ).

Морфологічне дослідження продемонструвало, що запропонована схема лікування прискорює формування грануляційної тканини на 3-4 доби порівняно з традиційним підходом, мінімізуючи склерозування судин. В основній групі максимальна активність неоангіогенезу та проліферації фібробластів досягалася на 5-6 добу, тоді як у контрольній групі регенерація супроводжувалася гіалінозом та відтерміновувалася до 9-10 доби.

У контрольній групі процеси неоангіогенезу та проліферації фібробластів розпочиналися лише на 4–5-ту добу. Зворотний розвиток капілярної мережі наступав з 7–8-ї доби, проте супроводжувався патологічним гіалінозом їх просвіту. Трансформація юної грануляційної тканини у грубоволокнисту сполучну тканину відбувалася значно пізніше - на 9–10-ту добу. Слід наголосити, що навіть у ці терміни в групі порівняння зберігалися явища гіалінозу артеріол, що свідчило про некомпенсовану ішемію.

Критичною патоморфологічною відмінністю стало те, що в основній групі процеси неоангіогенезу та проліферації фібробластів набували максимальної активності вже на 5–6-ту добу. У цей період формувалася впорядкована грануляційна тканина (рис. 5.20). У контрольній групі аналогічні зміни відтерміновувалися до 9–10-ї доби, причому регенерація відбувалася на тлі вираженого гіалінозу та склерозу судин, що суттєво сповільнювало загоєння (рис. 5.15). Таким чином можна сформулювати основні висновки по дослідженнях цього розділу:

1. Патоморфологічне дослідження підтвердило, що розроблена схема лікування дозволяє скоротити тривалість фази запалення за рахунок ранньої ліквідації сладж-синдрому та активації макрофагальної відповіді вже на 2–3-тю добу спостереження.

2. Застосування комбінації імуномодулятора мурамілпептидного ряду та системної вазодилатації прискорює формування впорядкованої грануляційної тканини на 3–4 доби порівняно з традиційним лікуванням, забезпечуючи ранній перехід до фази проліферації.

3. Доведено, що запропонована тактика мінімізує деструктивні зміни в мікроциркуляторному руслі, запобігаючи незворотному гіалінозу капілярів та формуванню грубого склерозу тканин, що є характерним для діабетичної мікроангіопатії.

4. Цитологічний та гістологічний моніторинг об'єктивізував переваги поєднання локальної імунокорекції та корекції регіонарного кровотоку, що виражається у швидкій елімінації мікробної флори та ранній епітелізації ранового дефекту.

## РОЗДІЛ 6

### РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ ЛОКАЛЬНОЇ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ З ГНІЙНО-ДЕСТРУКТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ М'ЯКИХ ТКАНИН

Порушення локальної мікроциркуляції є одним із провідних патогенетичних факторів, що визначають тяжкість перебігу гнійно-деструктивних процесів у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. специфічні зміни судинного русла на тлі хронічної гіперглікемії суттєво обмежують перфузію тканин, поглиблюють гіпоксію та перешкоджають нормальній динаміці фаз раннього процесу.

У даному розділі висвітлено результати комплексного дослідження показників тканинного кровотоку за допомогою методів лазерної доплерівської флоуметрії та фотоплетизмографії. Поєднання цих оптичних технологій дозволило провести неінвазивний моніторинг капілярного русла, оцінити стан активних та пасивних механізмів регуляції судинного тонуусу, а також простежити динаміку відновлення перфузії під впливом запропонованого лікувального підходу. отримані дані слугують об'єктивним підтвердженням ефективності патогенетично спрямованої терапії, націленої на корекцію мікроциркуляторних порушень у цієї складної категорії хворих.

#### **6.1. Вивчення та корекція мікроциркуляторних змін в зоні гнійного вогнища у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу**

В даному розділі представлені результати порівняльного аналізу вивчення порушень локальної мікроциркуляції у хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу в ділянці гнійного запалення методами фотоплетизмографії та лазерно-доплерівської флоуметрії, щоб за їх допомогою оцінити ефективність посилення корекції існуючих порушень шляхом включення до комплексу лікування імуномодулюючої локальної та системної терапії

препарату простагландинової групи - алпростаділу [108], як засобу регуляції мікроциркуляції.

У відповідності до мети дослідження методом ФПГ було обстежено 30 хворих (39,5% від основного масиву основної групи дослідження) з ГЗЗМТ нижніх кінцівок на тлі ЦД 2 типу віком від 48 до 64 років (середній вік склав 61,4 р.). Серед обстежених було 11 (36,7%) жінок і 19 (63,3%) чоловіків. Середній вік обстежених хворих становив  $58,16 \pm 8,73$  років (табл.6.1).

Таблиця 6.1

**Демографічна та антропометрична характеристика пацієнтів з мікроциркуляторними розладами ( $M \pm m$ )**

Групи спостереження (n=30)	Кількість (n)	Середній вік (роки)	Гендерний розподіл (чоловіки / жінки)	Індекс гендерного співвідношення
Основна група	16	$57,97 \pm 4,12$	9 (56,3 %) / 7 (43,7 %)	1,28
Група порівняння	14	$58,20 \pm 5,16$	10 (71,4 %) / 4 (28,6 %)	2,50
Загальна вибірка	30	$58,05 \pm 4,78$	19 (63,3 %) / 11 (36,7 %)	1,72

Всі хворі були поділені на дві репрезентативні групи: основну - 16 хворих (до комплексу консервативної терапії було включено введення 60 мг Альпростаділу 1 раз на добу на 200 мл ізотонічного розчину) і контрольну - 14 хворих без застосування розчину вазодилататора. Всі хворі поступили в клініку в терміновому порядку і були прооперовані відразу ж після госпіталізації.

Основною патологією при обстеженні хворих були флегмони нижніх кінцівок - 9 (56,3%) в основній і 5 (35,7%) в контрольній групах. Серед іншої патології слід відмітити посттравматичні ускладнення: нагноєна гематома у 3 (18,7%) в основній і у 4 (28,6%) в контрольній групах, інфікована рана 3 (18,7%) і 2 (14,3%) відповідно. Абсцеси діагностовані у 1 (6,3%) пацієнта в основній і у 3 (21,4%) хворих в контрольній групах (табл.6.2).

Таблиця 6.2.

**Клініко-нозологічна структура ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу (аналіз мікроциркуляторної підвибірки)**

Форма гнійної патології	Дослідна група (n=16)	Питома вага, %	Група порівняння (n=14)	Питома вага, %
Флегмона м'яких тканин	9	56,37	5	35,79
Нагноєна гематома	3	18,71	4	28,64
Абсцес (різної локалізації)	1	6,37	3	21,40
Інфікована рана	3	18,74	2	14,36

Дослідження мікроциркуляції проводили при поступленні хворих в клініку, на 5 та 11 добу лікування.

Рівень кровонаповнення визначали в умовних одиницях у чотирьох точках:

- перша точка - епіцентр запалення;
- друга точка - на межі запального процесу;
- третя точка - за межею запального процесу;
- четверта точка - на симетричній ділянці тіла.

Співставляючи результати вимірювання в перших трьох точки з четвертою (контрольною), вираховували коефіцієнт асиметрії рівня кровотоку. Отримані результати рівня кровотоку представлено в табл. 5.3.

Аналізуючи отримані дані, відмічено, що рівень кровонаповнення до лікування в центрі гнійного запалення був самим високим - в основній групі становив  $24,43 \pm 4,3$ , в контрольній -  $23,53 \pm 5,26$  і суттєво відрізнявся від контрольної точки в обох групах спостережень ( $12,13 \pm 1,3$  в основній та  $13,57 \pm 2,1$  в контрольній;  $p \leq 0,001$ ).

На 5 добу лікування рівень кровонаповнення суттєво знизився в обох групах, проте, в основній групі, де в комплекс лікування було включено альпростаділ, він був достовірно вищим, ніж в контрольній -  $19,31 \pm 2,72$  проти  $16,79 \pm 3,14$  відповідно ( $p \leq 0,01$ ). Чим далі від

центру запалення, рівень кровонаповнення зменшувався, як до лікування, так і на 5 добу в обох групах. В основній групі на межі запалення (2 точка) до лікування він складав  $14,93 \pm 1,63$ , в контрольній групі -  $17,53 \pm 2,62$ . Відбулося достовірне його зниження в обох групах ( $p \leq 0,001$ ). Характеризуючи цей показник на 5 добу лікування на межі запалення, спостерігали його перевагу над рівнем кровонаповнення, який фіксували до лікування в основній групі -  $17,1 \pm 2,1$  проти показників контрольної групи ( $p \leq 0,01$ ). В контрольній групі він знизився до  $13,2 \pm 1,54$ . за межею запалення (3 точка) рівень кровонаповнення до лікування як в основній, так і в контрольній групах суттєво не відрізнялись від цих показників на симетричних ділянках тіла:  $12,56 \pm 1,6$  в основній групі проти  $12,13 \pm 1,3$  в групі контролю та  $12,21 \pm 2,2$  проти  $12,57 \pm 2,1$  в точці контролю;  $p \leq 0,05$ . Спостерігаючи за динамікою цього показника в основній групі на 5 добу лікування (3 точка) альпростаділом, спостерігали аналогічну ситуацію -  $14,5 \pm 1,52$  проти  $14,8 \pm 1,4$  контролю, проте ці показники достовірно відрізнялись від аналогічних показників контрольної групи, де на 5 добу лікування рівень кровонаповнення значно відставав від основної групи спостереження як в 3 точці за межею запалення, так і в контрольній точці:  $11,9 \pm 1,9$  в контрольній групі проти  $14,5 \pm 1,5$  в основній групі спостереження. Рівень кровонаповнення після лікування був вищим ніж до лікування і становив  $14,5 \pm 1,52$  ( $p \leq 0,01$ ), таку ж тенденцію спостерігали на симетричній ділянці тіла (контрольна точка). В цій точці рівень кровонаповнення після лікування становив  $14,8 \pm 1,4$ , до лікування -  $11,93 \pm 2,3$  (табл.6.3).

Після проведеного комплексного лікування ГЗЗМТ на 11 добу рівень кровонаповнення суттєво відрізнявся в групах дослідження. В основній групі, де в комплекс лікування було включено альпростаділ, він достовірно випереджав показники контрольної групи в усіх точках вимірювання: в центрі запалення рівень кровонаповнення в основній групі становив  $15,34 \pm 1,4$  проти  $12,82 \pm 1,1$  в контрольній групі ( $p \leq$

0,01). На межі запалення (2 точка) цей показник також достовірно перевищував аналогічний в контрольній групі:  $15,82 \pm 1,1$  проти  $13,44 \pm 1,1$  ( $p \leq 0,01$ ). Така ж дисипація показників зафіксована за межею запалення ( $17,52 \pm 1,7$  проти  $13,01 \pm 1,1$ ;  $p \leq 0,01$ ) та в точках контролю на симетричних ділянках тіла ( $17,63 \pm 1,5$  проти  $13,14 \pm 1,3$ ;  $p \leq 0,01$ , проте різниця показників була значно більшою ( $p \leq 0,01$ ) (див. табл.6.4).

Таблиця 6.3

**Динамічна характеристика регіонарного кровонаповнення тканин (за даними ЛДФ) на етапі активної некроектомії ( $M \pm m$ )**

Зони моніторингу мікроциркуляції	Етап курування	Дослідна група (n=16), перфузійні од.	Група порівняння (n=14), перфузійні од.	Індекс балансу (Осн/Контр)
Центр запалення (Точка 1)	До лікування	$24,4 \pm 4,3^{***}$	$23,5 \pm 5,3^{***}$	1,04
	5-та доба	$19,3 \pm 2,7^{**}$	$16,8 \pm 3,1$	1,15
Межа запалення (Точка 2)	До лікування	$14,9 \pm 1,6$	$17,5 \pm 2,6$	0,85
	5-та доба	$17,1 \pm 2,1^{**}$	$13,2 \pm 1,5$	1,29
За межею запалення (Точка 3)	До лікування	$12,56 \pm 1,6^*$	$12,21 \pm 2,2^*$	1,03
	5-та доба	$14,5 \pm 1,5^{**}$	$11,9 \pm 1,9$	1,22
Контрольна точка (симетрична)	До лікування	$12,13 \pm 1,3$	$12,57 \pm 2,1$	0,96
	5-та доба	$14,8 \pm 1,4^{**}$	$11,93 \pm 2,3$	1,24

Примітки: \* -  $p \leq 0,05$  порівняно з симетричною ділянкою; \*\* --  $p \leq 0,05$  порівняно з групою порівняння.

Таблиця 6.4

**Порівняльна характеристика параметрів мікроциркуляторного русла (за даними ЛДФ) на етапі завершення лікування ( $M \pm m$ )**

Анатомо-топографічні зони моніторингу	Період курування	Основна група (n=16), перфузійні од.	Контрольна група (n=14), перфузійні од.	Коефіцієнт стабілізації (Осн/Контр)
Осередок запалення (Точка 1)	Вихідний стан	$24,45 \pm 4,37^{***}$	$23,57 \pm 5,33^{***}$	1,04
	11-та доба	$15,35 \pm 1,49^{**}$	$12,80 \pm 1,10$	1,20
Перифокальна зона (Точка 2)	Вихідний стан	$14,92 \pm 1,66$	$17,50 \pm 2,07$	0,85
	1-та доба	$15,80 \pm 1,00^{**}$	$13,40 \pm 1,14$	1,18
Ділянка за межею (Точка 3)	Вихідний стан	$12,56 \pm 1,64^*$	$12,21 \pm 2,26^*$	1,03
	11-та доба	$17,50 \pm 1,72^{**}$	$13,00 \pm 1,10$	1,35
Симетрична ділянка (Контроль)	Вихідний стан	$12,13 \pm 1,38$	$12,57 \pm 2,14$	0,96
	11-та доба	$17,60 \pm 1,65^{**}$	$13,10 \pm 1,31$	1,34

Примітка: \* -  $p \leq 0,05$ ; \*\* -  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* -  $p \leq 0,001$

В результаті отриманих даних можемо зробити висновок, що в основній групі після застосування алпростаділу достовірно збільшився рівень кровотоку в мікроциркуляторному руслі у всіх точках замірів в середньому на 26,4% (за показниками точок контролю) .

Спостерігаючи за змінами коефіцієнта асиметрії кровонаповнення (табл.6.5), потрібно відзначити, що даний показник характеризує рівень кровонаповнення в даній точці по відношенню до контрольної точки. Показники цього коефіцієнту в центрі запалення були самими найвищими, що свідчило про підвищення кровообігу в місці запалення до лікування, в середньому у 2 рази (в основній групі  $2,12 \pm 0,46$  проти  $1,04 \pm 0,1$  в контрольній точці;  $2,48 \pm 0,14$  в контрольній групі проти  $1,08 \pm 0,14$  в контрольній точці цієї групи ).

На 5 день спостереження в основній групі дослідження цей показник був суттєво нижчим, ніж в контрольній групі ( $1,29 \pm 0,13$  проти  $1,57 \pm 0,41$  відповідно;  $p \leq 0,01$ ), що свідчило про вирівнювання стану мікроциркуляції в усіх зонах запалення.

Таблиця 6.5

### Динаміка коефіцієнта асиметрії мікроциркуляторної перфузії у зонах інтересу ( $M \pm m$ )

Локальні ділянки моніторингу та етапи моніторингу	Основна група (n=16)	Контрольна група (n=14)	Коефіцієнт регресу асиметрії
Центр запалення (Точка 1)			
- до лікування	$2,12 \pm 0,46$	$2,48 \pm 0,15$	1,00
- 5-та доба	$1,29 \pm 0,13^*$	$1,57 \pm 0,41$	1,64
- 11-та доба	$1,20 \pm 0,12^*$	$1,34 \pm 0,33$	1,77
Межа запалення (Точка 2)			
- до лікування	$1,37 \pm 0,14$	$1,36 \pm 0,21$	1,00
- 5-та доба	$1,15 \pm 0,12^*$	$1,21 \pm 0,24$	1,19
- 11-та доба	$1,08 \pm 0,15^*$	$1,18 \pm 0,05$	1,27
За межею (Точка 3)			
- до лікування	$1,04 \pm 0,12$	$1,08 \pm 0,15$	1,00
- 5-та доба	$1,02 \pm 0,13$	$1,04 \pm 0,13$	1,02
- 11-та доба	$1,01 \pm 0,02$	$1,04 \pm 0,02$	1,03

**Примітка:** \* - статистично значуща різниця щодо вихідного рівня ( $p \leq 0,05$ )

На 11 добу в основній групі в центрі запалення коефіцієнт асиметрії продовжив зменшуватись, але все ж був вищими, ніж за межею запалення ( $1,08 \pm 0,14$ ) і в точці контролю ( $1,19 \pm 0,12$  проти  $1,01 \pm 0,02$  ( $p \leq 0,05$ )). За межею запалення коефіцієнт асиметрії в основній групі після лікування на 5 та 11 добу практично вирівнявся, ( $p \leq 0,05$ ).

В контрольній групі вони були нижчі, ніж в основній і становили  $1,29 \pm 0,13$  і  $1,57 \pm 0,41$ ;  $1,04 \pm 0,08$  і  $1,18 \pm 0,05$  відповідно, що свідчило про те, що вони наближались до показників за межею запалення, проте були нижчими, ніж аналогічні показники коефіцієнта асиметрії в основній групі.

Отримані результати дослідження стану мікроциркуляції в ділянці гнійного запалення після застосування алпростаділу показали, що має місце збільшення кровотоку в мікроциркуляторному руслі в усіх точках замірів. В свою чергу, це позитивно вплинуло на перебіг ранового процесу, клінічна оцінка якого відображена в табл.6.6.

Як видно з приведених даних, термін очищення рани скоротився в основній групі до  $3,7 \pm 0,8$  доби проти  $6,8 \pm 1,2$  в контрольній групі, поява грануляцій зареєстрована в середньому на  $3,92 \pm 1,6$  добу проти  $6,28 \pm 1,6$ ; початок епітелізацій склав  $5,23 \pm 1,2$  доби проти  $11,43 \pm 1,47$ , зменшення днів госпіталізації в основній групі порівняно з контрольною з  $9,4 \pm 1,31$  до  $16,12 \pm 2,24$  доби.

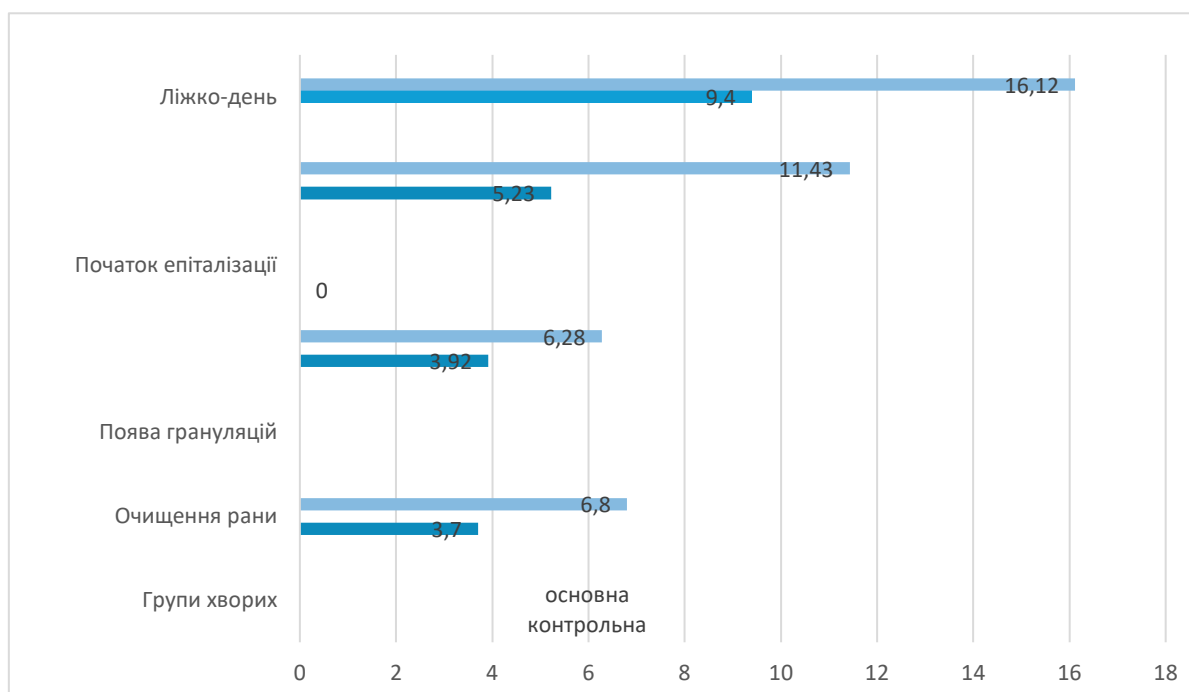
Таблиця 6.6

**Хронометричні характеристики етапів регенераторного процесу та тривалості стаціонарного етапу ( $M \pm m$ )**

Групи спостереження (n=148)	Очищення поверхні рани (доба)	Поява молодих грануляцій (доба)	Початок крайової епітелізації (доба)	Термін госпіталізації (ліжко-день)	Коефіцієнт клінічного прискорення
Основна (n=76)	$3,7 \pm 0,8^*$	$3,9 \pm 1,6^*$	$5,2 \pm 1,2^*$	$9,4 \pm 1,3^*$	1,78
Контрольна (n=72)	$6,8 \pm 1,2$	$6,3 \pm 1,6$	$11,4 \pm 1,5$	$16,1 \pm 2,2$	1,00

*Примітка:  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною за показником оцінювання*

Результати досліджень показали, що в ділянці запального процесу при ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу мають місце розлади мікрогемодинаміки, які негативно впливають на його перебіг. Порухення регіонарної мікрогемодинаміки є одним з основних механізмів патогенезу гнійної рани на тлі ЦД 2 типу, покращення або нормалізація яких (поряд із зниженням рівня мікробного забруднення, очищення ран, відновлення місцевого метаболізму) веде до активізації репаративних процесів.



**Рис. 6.1.** Гістограма порівняльного аналізу тривалості ключових етапів раневого процесу лікування хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу в групах порівняння

Встановлено, що у хворих на гнійно-деструктивні процеси м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу вихідний стан мікроциркуляції характеризується вираженим пригніченням перфузії (низькі значення ПМ) та переважанням патологічних типів мікроциркуляції (застійного та гіпомічного). Це підтверджується зниженням амплітуд вазомоцій за даними ЛДФ та фотоплетизмографії, що вказує на глибоку діабетичну ангіопатію.

У процесі лікування за розробленою методикою зафіксовано вірогідне ( $p < 0,05$ ) зростання показника мікроциркуляції (ПМ) вже на 3-5 добу,

що свідчить про ранню активацію капілярного кровотоку. На відміну від групи контролю, у пацієнтів основної групи спостерігалось відновлення нутрітивного русла, що є необхідною умовою для обмеження зони некрозу.

Аналіз спектральних показників апарату «ЛАКК-02» виявив позитивну трансформацію судинного тону: відбулося зростання активних флаксмоцій (ендотеліального та міогенного діапазонів). Це доводить, що запропонована терапія ефективно корегує регуляторні механізми, які були порушені внаслідок діабету, зменшуючи явище «шунтування» крові повз капіляри.

Динаміка показників фотоплетизмографії підтвердила стабілізацію артеріального припливу та покращення венозного відтоку в основній групі. Повне відновлення мікроциркуляторних показників до значень, близьких до фізіологічної норми, відбувалося в середньому на  $4,2 \pm 0,6$  доби швидше, ніж при традиційному лікуванні.

Кореляційний аналіз даних ЛДФ та фотоплетизмографії довів високу діагностичну цінність використаного комплексу (ЛАКК-02) для моніторингу ранового процесу, що дозволяє об'єктивно прогнозувати перехід запалення у фазу регенерації.

Таким чином, застосування в комплексному лікуванні гнійної рани засобів, що позитивно впливають на мікроциркуляцію, зокрема групи простагландинів  $E_1$ , дозволяє забезпечити полівекторний вплив на стан місцевого гомеостазу, що сприяє скороченню термінів очищення ран, швидшій появі грануляцій, початку епітелізації, скороченню термінів перебування хворого в стаціонарі.

Матеріали розділу відображені у наукових публікаціях здобувача, зокрема у статтях у фахових виданнях України та тезах доповідей на науково-практичних конференціях:

Мікроциркуляторні зміни в гнійно-запальному вогнищі у хворих на цукровий діабет 2 типу / М. Д. Желіба, **М. Г. Богачук**, Т. П. Зарезенко, В.

В. Балабуєва, І. М. Вовчук. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2017. Т. 16, №2(60).С.10– 12.URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch\\_2017\\_16\\_2\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2017_16_2_4).

**Bohachuk M.H.** Clinical and hemodynamic predictors of regenerative success in patients with purulent-inflammatory soft tissue infections and type 2 diabetes: a prognostic model. *Paediatric Surgery (Ukraine)*. 2025. 4(89):P.10-14. DOI: [10.15574/PS.2025.4\(89\).1014](https://doi.org/10.15574/PS.2025.4(89).1014) .

**Bogachuk M.G.** Synergistic effect of muramyl peptide immunocorrection and prostaglandin-based vasoactive therapy in the treatment of purulent-inflammatory soft tissue diseases. *Journal of Education, Health and Sport*. 2025;9(10):94- 102. eISSN 2391- 8306. DOI <https://doi.org/10.12775/JEHS.2025.80.69632>

**Богачук М.Г.** Оптимізація хірургічного лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу шляхом поєднання системної вазодилатації та локальної імунокорекції. *Шпитальна хірургія. Журнал професора Л.Я.Ковальчука*. 1(113)2026. С.54-62. DOI [10.11603/2414-4533.2026.1.16068](https://doi.org/10.11603/2414-4533.2026.1.16068).

Зміни локальної мікроциркуляції в гнійно-запальному вогнищі у хворих на цукровий діабет 2 типу / М. Д. Желіба, М. Г. Богачук. *Збірник наукових робіт за матеріалами XXIV з'їзду хірургів України*. Київ, 2018. С. 346–347.

**Богачук М.Г.** Вивчення та корекція мікроциркуляторних змін в зоні гнійного процесу у хворих з цукровим діабетом 2 типу. *Матер. наук.-практ. конф. «European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE»*. Київ, 2018. С. 62–64.

**Богачук М.Г.** Використання альпростадилу в комплексному лікуванні хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі діабетичної ангіопатії. *Матер. II Подільської всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання невідкладної допомоги»*. Вінниця, 2018. С. 34–35.

## РОЗДІЛ 7

### ОБҐРУНТУВАННЯ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РОЗРОБЛЕНОЇ СХЕМИ КОМ- ПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬ- НИМИ ПРОЦЕСАМИ М'ЯКИХ ТКАНИН НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Лікувальна стратегія щодо пацієнтів із ГЗЗМТ та супутнім ЦД 2 типу реалізовувалася через мультимодальний підхід. Він передбачав поєднання радикальної хірургічної санації з адекватним дрениванням інфекційного вогнища, системну фармакотерапію та патогенетично спрямоване місцеве лікування за розробленою схемою. Для верифікації переваг запропонованої корекції проведено порівняльний моніторинг клініко-лабораторних та біохімічних показників на ключових етапах стаціонарного лікування в основній та контрольній групах спостереження.

#### **7.1. Порівняльний аналіз динаміки клінічного перебігу запального процесу в обстежених групах**

Після завершення діагностичного етапу (клінічного, лабораторного та біохімічного профілів) усім пацієнтам виконували оперативне втручання: широке розкриття гнійного осередку, некректомію та дренивання. У післяопераційному періоді призначали стандартну анальгезуючу та емпіричну антибактеріальну терапію з подальшою корекцією відповідно до антибіограми виділеної мікрофлори.

В основній групі ( $n=76$ ) до стандартного протоколу було інтегровано локальне застосування імунотропної композиції в поєднанні із системним та введенням препаратів групи простагландинів. Метою такої модифікації було відновлення регіонарної мікроциркуляції, суттєво скомпрометованої внаслідок діабетичної мікроангіопатії, та подолання локальної імуносупресії. Доцільність впровадження даного комплексу була науково аргументо-

вана попередніми дослідженнями, які підтвердили стимулюючий вплив обраних засобів на неспецифічну ланку резистентності організму та стан капілярного кровотоку у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Групу порівняння (контрольну) склали 72 пацієнти, яким проводили загальноприйняте лікування. Місцева санація в цій групі обмежувалася застосуванням розчинів бетадину, гіпертонічного розчину натрію хлориду та мазей на гідрофільній основі (зокрема, «Левомеколь»).

Динаміку репаративного процесу оцінювали за ключовими клінічними маркерами: інтенсивністю больового синдрому, вираженістю набряку та перифокальної гіперемії. Результати гістологічного моніторингу на всіх етапах регенерації повністю корелювали з об'єктивними клінічними даними.

Комплексний аналіз продемонстрував, що в основній групі вдалося досягти статистично достовірного прискорення регресу запальних явищ. Зокрема, локальна гіперемія купірувалася на  $6,18 \pm 0,23$  добу порівняно з  $8,44 \pm 0,36$  доби у групі контролю ( $p \leq 0,05$ ). Очищення рани від гнійно-некротичних мас в основній групі відмічали на  $2,46 \pm 0,37$  добу, в контрольній на  $5,22 \pm 0,27$ ; ( $p \leq 0,05$ ). Процеси грануляції та епітелізації в основній групі активізувалися на  $5,72 \pm 0,26$  та  $9,22 \pm 0,24$  добу відповідно та епітелізації ( $6,56 \pm 0,24$  доба проти  $8,92 \pm 0,42$  доби, відповідно ( $p \leq 0,05$ ), що було значно швидшим за аналогічні показники контрольної групи ( $p \leq 0,05$ ), (табл. 7.1). З табл.7.1 видно, що некролізис у основній групі настував у 1,8 рази швидше, поява грануляцій та початок епітелізації у 1,5 рази швидше, ніж у контрольній групі.

Інші відповідні критерії клінічного аналізу перебігу ранового процесу також статистично відрізнялися: в основній групі носили достовірно більш позитивний характер у порівнянні з групою контролю: в основній групі зникнення болю наступало на  $4,66 \pm 0,22$  добу, зникнення інфільтрації та набряку – на  $5,63 \pm 0,21$  добу, тоді як в групі контролю аналогічні зміни відбувались на  $7,33 \pm 0,28$  добу та  $8,28 \pm 0,14$  добу відповідно (за всіма показниками  $p \leq 0,01$ ) (табл. 7.1, рис.7.1).

Таблиця 7.1

**Хронометричні критерії регресу локальних симптомів та етапів  
репарації ( $M \pm t$ ) в групах порівняння**

Клінічні ознаки та фази загоєння	Група контролю (n=72), доба	Основна група (n=76), доба	Коефіцієнт клінічного випередження
Купірування больового синдрому	7,33 ± 0,28	4,66 ± 0,22*	1,57
Терміни завершення некролізу	5,22 ± 0,27	2,46 ± 0,37*	2,12
Ліквідація локальної гіперемії	8,44 ± 0,36	6,18 ± 0,23*	1,37
Регрес набряку та інфільтрації	8,28 ± 0,14	5,63 ± 0,21*	1,47
Візуалізація грануляційної тканини	9,22 ± 0,24	5,72 ± 0,26*	1,61
Початок крайової епітелізації	8,92 ± 0,42	6,56 ± 0,24*	1,36

**Примітка\***- достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольної груп ( $p \leq 0,05$ )



**Рис. 7.1.** Гістограма динаміки загоєння ран в групах спостереження за клінічними критеріями

Показники нормалізації температури тіла в залежності від виду лікування представлено в табл. 7.2, з якої видно, що в основній групі хворих температура нормалізувалась у 1,7 рази швидше, ніж в контрольній.

Таблиця 7.2

**Характеристика температурної реакції та терміни купірування  
пірексії ( $M \pm m$ )**

Групи дослідження (n=148)	Вихідна гіпертермія при госпіталізації, °C	Термін нормалізації показників (доба)	Коефіцієнт температурної стабілізації
Контрольна (n=72)	37,67 ± 0,21	6,46 ± 0,37	1,00
Основна (n=76)	37,42 ± 0,15	3,83 ± 0,19*	1,69

Примітка: достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольної груп ( $p \leq 0,05$ )

Динаміка температурних змін в залежності від терміну перебування в стаціонарі відтворена в табл. 7.3. Важливо відзначити, що в основній групі на третю добу температура тіла нормалізувалась у 52 хворих, що становила 81,3%, в контрольній у 28 (38,9%).

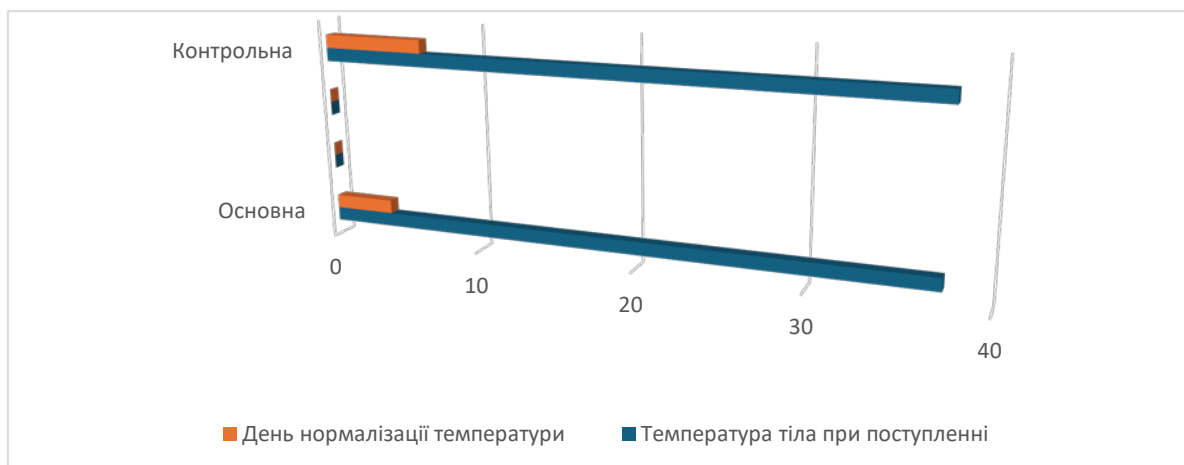
Таблиця 7.3

**Порівняльний аналіз часових інтервалів регресу основних клінічних проявів ранового процесу в обстежених групах ( $M \pm m$ )**

Термін спостереження (доба)	Основна група (n=76), °C	Група контрольна (n=72), °C	Індекс регресу пірексії ( $I_{гр}$ )
1 доба	37,42 ± 0,15	37,68 ± 0,21	1,00
2 доба	37,83 ± 0,11	38,04 ± 0,181	0,98
3 доба	37,12 ± 0,18*	37,85 ± 0,13	1,02
5 доба	36,81 ± 0,05*	37,43 ± 0,12	1,11
7 доба	36,68 ± 0,10*	37,28 ± 0,16	1,15
10 доба	36,44 ± 0,12*	36,96 ± 0,08	1,21

Примітка: \* - вірогідність розбіжностей щодо групи порівняння ( $p \leq 0,05$ )

У післяопераційний період контроль перебігу ранового процесу здійснювали згідно із загальними принципами, в першу чергу за термінами швидкості загоєння ран (відсоток зменшення площі та об'єму ран за одиницю часу), що представлені в табл. 7.4, рис.7.3.



**Рис. 7.2.** Гістограма динаміки нормалізації температури у хворих з ГЗЗМТ в групах спостереження

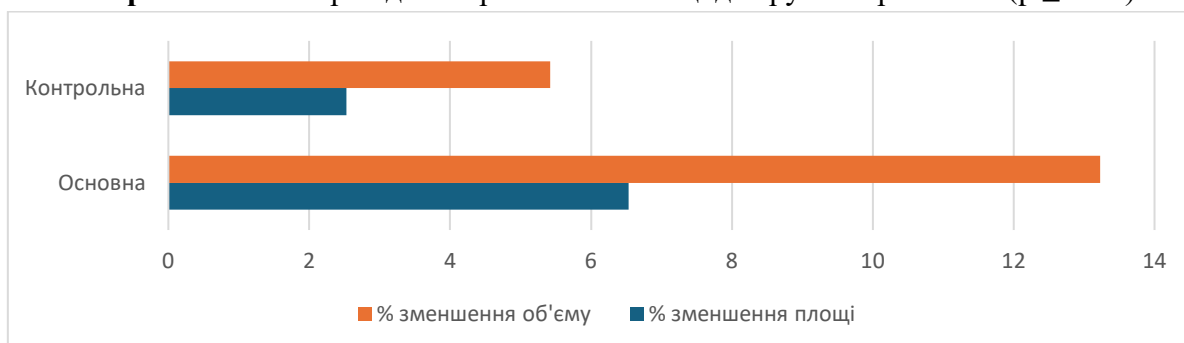
Аналіз отриманих результатів свідчить про позитивну динаміку в швидкості загоєння ран у хворих основної групи. Відсоток зменшення площі і об'єму ран за добу в середньому у 2,5 рази був вищим, ніж в контрольній групі.

Таблиця 7.4

**Порівняльні показники інтенсивності редукції площі та об'єму раневих дефектів у групах дослідження ( $M \pm m$ )**

Клінічні групи дослідження (n=148)	Редукція площі поверхні рани, %	Редукція об'ємних показників рани, %	Коефіцієнт інтенсифікації регенерації
Основна група (n=76)	6,53 ± 1,3*	13,23 ± 1,39*	2,51
Група контрольна (n=72)	2,53 ± 0,98	5,42 ± 1,29	1,00

**Примітка:** \* - вірогідність розбіжностей щодо групи порівняння ( $p \leq 0.05$ )



**Рис. 7.3.** Гістограма швидкості загоєння ран у хворих з ГЗЗМТ основної та контрольної груп дослідження

## 7.2. Аналіз динаміки лабораторних показників крові у пацієнтів із ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу

Результати лабораторного моніторингу в групах порівняння мали суттєві розбіжності. Динаміка загальної кількості лейкоцитів, показників лейкоцитарної формули, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) наведена в табл. 7.5 та на рис. 7.4.

Узагальнення даних табл. 7.5 свідчить, що загальна тенденція змін гематологічного профілю в основній групі мала достовірну позитивну кореляцію з клінічним перебігом ранового процесу. Зокрема, при госпіталізації у пацієнтів обох груп спостерігався лейкоцитоз ( $11,56 \pm 0,44$  Г/л в основній та  $10,83 \pm 0,22$  Г/л у контрольній групі) та підвищення відносного вмісту паличкоядерних нейтрофілів ( $9,51 \pm 0,19\%$  та  $8,34 \pm 0,33\%$  відповідно). На етапі подальшого лікування відмічено прискорену нормалізацію показників в основній групі: вже на 10-ту добу рівень паличкоядерних лейкоцитів склав  $4,18 \pm 0,27\%$ , що було достовірно нижчим за аналогічний показник у групі контролю -  $5,63 \pm 0,23\%$  ( $p \leq 0,05$ ).

Як видно з табл. 7.5, загальна тенденція динаміки змін гематологічних показників в основній групі достовірно має позитивну кореляцію, що відповідає динаміці клінічних показників лікування. Так, при поступленні у хворих основної групи та контрольної групи визначались: підвищення кількості лейкоцитів ( $11,56 \pm 0,44$  Г/л та  $10,83 \pm 0,22$  Г/л відповідно) і рівня відсоткового співвідношення паличкоядерних нейтрофілів ( $9,51 \pm 0,19\%$  та  $8,34 \pm 0,33\%$  відповідно) з подальшою тенденцією до нормалізації у більш пізні терміни в контрольній групі: на 10 добу відсотковий рівень паличкоядерних лейкоцитів в основній групі складав  $4,18 \pm 0,27\%$  проти  $5,63 \pm 0,23\%$  в контрольній групі ( $p \leq 0,01$ ).

Сегментоядерні нейтрофіли: на першу добу дослідження склали  $68,92 \pm 0,46\%$  в основній групі та  $69,56 \pm 0,59\%$  в контрольній, на 5 добу лікування  $64,6 \pm 0,55\%$  та  $65,51 \pm 0,67\%$  відповідно, на 10 добу -  $70,12\%$  в основній та  $64,66 \pm 0,43\%$  в контрольній ( $p \leq 0,01$ ).

Таблиця 7.5

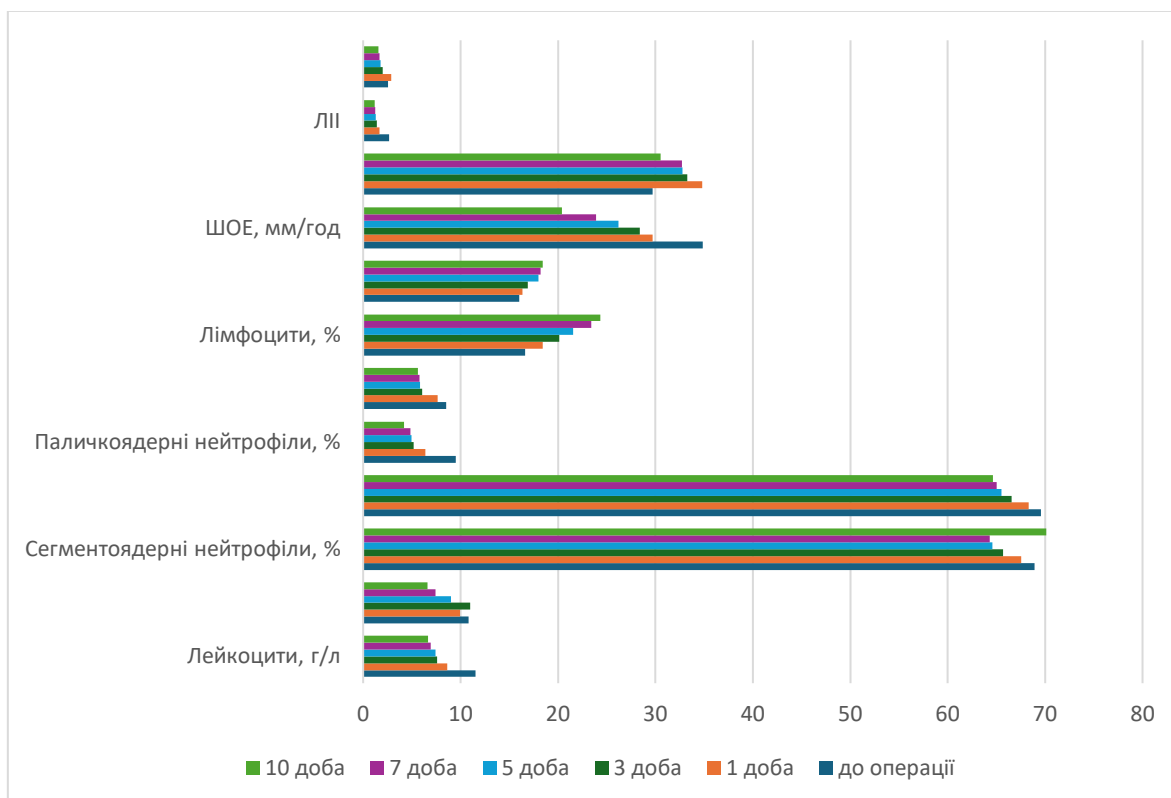
**Результати лабораторних досліджень крові пацієнтів  
порівняльних груп дослідження ( $M \pm m$ )**

Показники	Група спостереження	Терміни спостереження					
		до операції	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Гемоглобін, г/л	Основна	133,21 ±1,91	133,09±2,15	132,46±2,17	131,98±2,14	131,48±2,22	126,94±2,75
	Контрольна	134,37±1,94	132,89±1,54	133,34±1,94	133,61±1,89	132,13±1,95	129,88±2,33
Лейкоцити, Г/л	Основна	11,56±0,44	8,63±0,25	7,58±0,18	7,42±0,16	6,94±0,14	6,64±0,26
	Контрольна	10,83±0,22	9,93±0,32	10,07±0,32	8,99±0,22	7,42±0,16	6,62±0,19
Сегментоядерні нейтрофіли, %	Основна	68,92±0,46	67,54±0,34	65,66±0,56	64,6±0,55	64,33±0,42	70,12±0,48
	Контрольна	69,56±0,59	68,32±0,68	66,54±0,87	65,51±0,67	65,05±0,74	64,66±0,43
Еозинофіли, %	Основна	0,55±0,10	0,88±0,10	1,21±0,11	1,15±0,12	1,24±0,11	1,30±0,16
	Контрольна	0,64±0,12	0,87±0,12	1,15±0,14	1,21±0,13	1,28±0,14	1,46±0,12
Базофіли, %	Основна	0,02±0,02	0,07±0,04	0,02±0,05	0,04±0,02	0,07±0,04	0,04±0,02
	Контрольна	0,11±0,05	0,06±0,03	0,05±0,03	0,06±0,03	0,05±0,03	0,06±0,03
Паличкоядерні нейтрофіли, %	Основна	9,51±0,19	6,37±0,22	5,16±0,23*	4,95±0,21*	4,86±0,19	4,18±0,27
	Контрольна	8,34±0,33	7,67±0,36	6,08±0,34	5,864±0,27	5,77±0,15	5,63±0,23
Лімфоцити, %	Основна	16,62±0,46	18,42±0,29	20,15±0,44	21,54±0,48	23,42±0,58	24,34±0,56
	Контрольна	16,04±0,65	16,33±0,51	16,91±0,76	18,02±0,68	18,23±0,54	18,45±0,42
Моноцити, %	Основна	3,68±0,24	3,65±0,31	5,25±0,23	6,44±0,28	6,87±0,36	6,98±0,42
	Контрольна	3,82±0,31	3,91±0,41	4,22±0,19	4,63±0,23	5,19±0,24	5,32±0,16
ШОЕ, мм/год	Основна	34,87±1,46	29,72±1,84	28,39±1,79	26,23±2,16	23,90±1,56	20,42±2,3
	Контрольна	33,78±2,03	34,80±1,72	33,27±2,53	32,80±1,97	32,75±2,94	30,52±2,43
ЛП	Основна	2,67±0,13	1,66±0,05*	1,38±0,06	1,31±0,04*	1,26±0,03	1,16±0,09
	Контрольна	2,54±0,11	2,86±0,14	1,98±0,18	1,77±0,11*	1,67±0,04	1,58±0,8*

**Примітка:**\* – достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ( $p \leq 0,05$ )

Суттєвих патологічних відхилень з боку інших формених елементів крові як на початку дослідження, так і в динаміці лікування зафіксовано не було. Рівень еозинофілів при госпіталізації становив  $0,55 \pm 0,10\%$  в основній та  $0,64 \pm 0,12\%$  в контрольній групах відповідно, на 5 добу -  $1,15 \pm 0,12\%$  та  $1,21 \pm 0,13\%$  відповідно за групами та на 10 добу  $1,30 \pm 0,16\%$  та  $1,46 \pm 0,12\%$  ( $p \geq 0,01$ ); базофіли на початку лікування склали  $0,02 \pm 0,02\%$  в основній та  $0,11 \pm 0,05\%$  в контрольній групах відповідно, на 5 добу -  $0,04 \pm 0,02\%$  та  $0,06 \pm 0,03\%$  відповідно по групах та на 10 добу  $0,04 \pm 0,02\%$  та  $0,06 \pm 0,03\%$  ( $p \geq 0,01$ ). Вміст моноцитів склав –  $3,68 \pm 0,24\%$  та  $3,82 \pm 0,31\%$  відповідно на

початку спостереження та  $6,98 \pm 0,42\%$  і  $5,32 \pm 0,16\%$  на 10 добу спостереження ( $p \geq 0,01$ ).



**Рис. 7.4.** Результати змін кількості лейкоцитів, показників лейкоцитарної формули, ШОЕ та ЛПН у хворих х ГЗЗМТ груп спостереження.

Суттєвих патологічних відхилень з боку інших формених елементів крові як на початку дослідження, так і в динаміці лікування зафіксовано не було.

Аналіз динаміки вмісту лімфоцитів продемонстрував виражений стимулюючий вплив запропонованої терапії на імунний статус пацієнтів. При госпіталізації рівень лімфоцитів в основній групі становив  $17,54 \pm 0,48\%$ , у контрольній -  $16,02 \pm 0,68\%$ . У процесі лікування зафіксовано стійку тенденцію до відновлення лімфоцитарної ланки в основній групі: вже на 3-тю добу цей показник досяг  $20,15 \pm 0,44\%$ , тоді як у контрольній групі спостерігалось достовірне відставання протягом усього періоду спостереження.

На 5-ту добу лікування вміст лімфоцитів в основній групі зріс до  $23,42 \pm 0,58\%$ , а в контрольній залишився на рівні  $18,23 \pm 0,54\%$ . На 10-ту добу розрив між групами став ще більш значущим:  $24,34 \pm 0,56\%$  у пацієнтів

основної групи проти  $18,45 \pm 0,42\%$  у групі порівняння ( $p \leq 0,05$ ). Такі результати підтверджують ефективність мурамілпептидів у подоланні імуно-метаболическої депресії, характерної для гнійно-запальних процесів на тлі цукрового діабету.

Показник швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) при госпіталізації був суттєво підвищеним в обох групах: в основній він становив  $34,87 \pm 1,46$  мм/год, у контрольній -  $34,81 \pm 1,72$  мм/год. На етапі подальшого лікування спостерігалася стійка тенденція до зниження ШОЕ. На 10-ту добу спостереження рівень цього показника залишався вищим за нормативні значення, проте в основній групі він був достовірно нижчим порівняно з групою контролю і склав  $20,42 \pm 2,33$  мм/год проти  $30,52 \pm 2,43$  мм/год відповідно ( $p \leq 0,05$ ). (рис. 7.5)

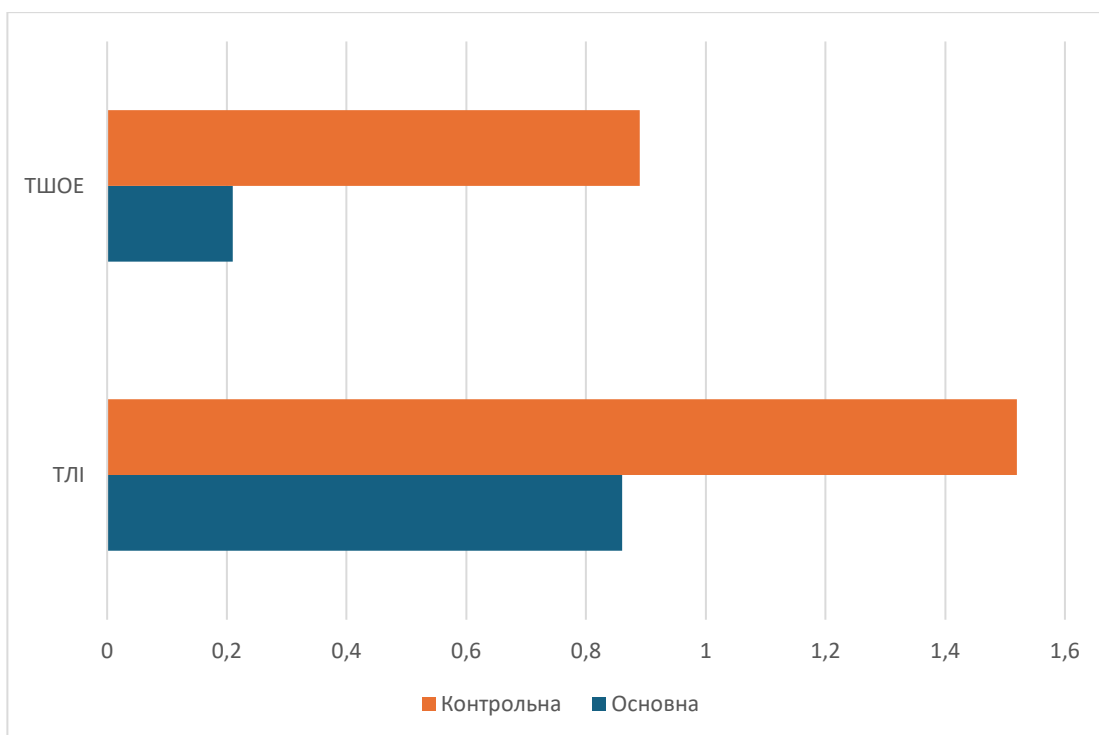
Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) при поступленні також перевищував норму в обох групах спостереження: в основній групі він становив  $2,67 \pm 0,13$ , у контрольній -  $2,54 \pm 0,11$ . У динаміці відмічено тренд до зниження ЛІІ в обох досліджуваних групах, проте в основній групі наближення показника до норми відбувалося швидше. Вже на 5-ту добу рівень ЛІІ в основній групі склав  $1,31 \pm 0,04$  проти  $1,77 \pm 0,11$  у контролі. На 10-ту добу лікування показник ЛІІ в основній групі знизився до  $1,16 \pm 0,09$ , тоді як у контрольній групі він залишався на рівні  $1,58 \pm 0,08$  ( $p \leq 0,05$ ).

Таблиця 7.6

**Порівняльна характеристика температурно-лейкоцитарних індексів у пацієнтів досліджуваних груп на 10-ту добу лікування ( $M \pm m$ )**

Групи дослідження	ТЛ	ТЛІ*	ТСІ	ТШОЕ	СІЗ
Основна	$2,46 \pm 0,12$	$0,86 \pm 0,06^{***}$	$1,82 \pm 0,11^*$	$0,21 \pm 0,01^*$	$6,24 \pm 0,43^{****}$
Контрольна	$2,94 \pm 0,16$	$1,52 \pm 0,03^{**}$	$2,98 \pm 0,23^*$	$0,89 \pm 0,09^*$	$9,58 \pm 0,22^{**}$

Примітки - ступені вірогідності порівняно з контролем \* ( $p \leq 0,05$ ); \*\* ( $p \leq 0,01$ ); \*\*\* ( $p \leq 0,001$ ).



**Рис. 7.5.** Гістограма показників температурно-лейкоцитарних індексів у хворих груп порівняння з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу на 10 добу лікування

### **7.3. Морфологічна верифікація регенераторних процесів за даними цитологічного моніторингу ранового вмісту**

Для об'єктивної оцінки динаміки перебігу ранового процесу було проведено цитологічне дослідження мазків-відбитків із поверхні гнійного вогнища у пацієнтів обох груп порівняння. Отримані результати якісного та кількісного складу клітинних елементів ранового ексудату на ключових етапах лікування наведені в табл. 7.7.

Статистичне порівняння результатів мікроскопічного аналізу ранового ексудату дозволило встановити наступні закономірності. На першу добу після хірургічної санації гнійного вогнища у цитограмах пацієнтів обох груп достовірної різниці між показниками зафіксовано не було (рис. 7.6, 7.7). Зокрема, в основній групі кількість нейтрофільних гранулоцитів (НГ) становила  $93,31 \pm 0,33\%$ , у групі контролю -  $94,75 \pm 0,31\%$ . Ознаки дегенеративних змін виявлено у  $(75,29 \pm 0,49)\%$  та  $(74,48 \pm 0,47)\%$  клітин відповідно, подекуди з формуванням детриту.

*Таблиця 7.7*

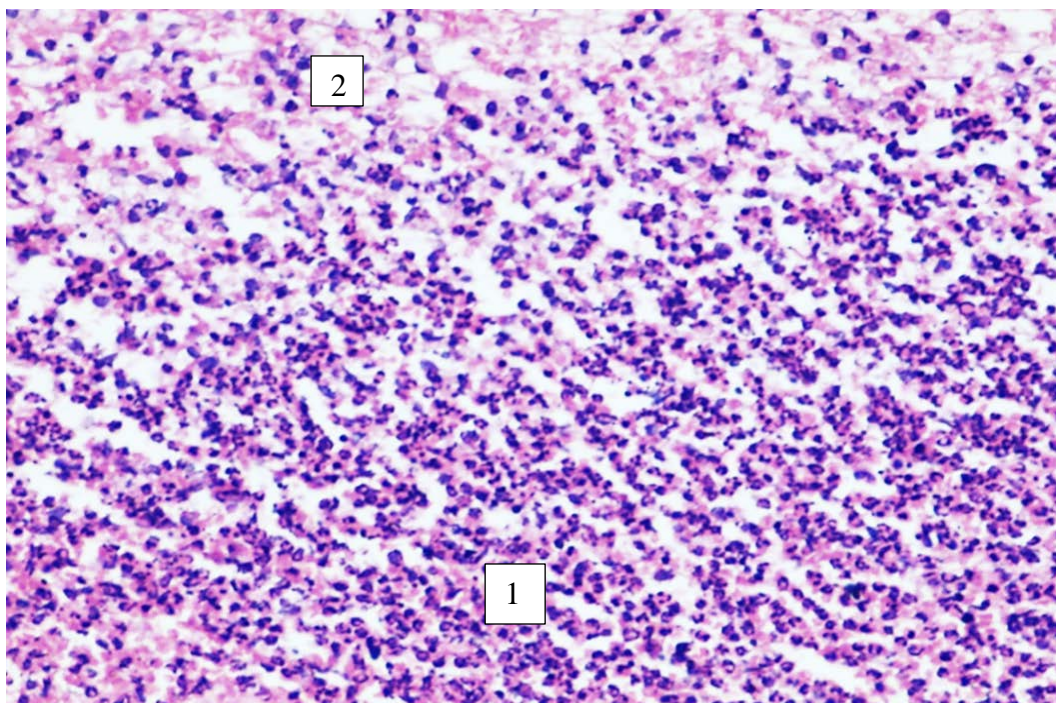
**Динаміка цитологічного складу ранового ексудату пацієнтів досліджуваних груп у процесі комплексного лікування ( $M \pm m$ )**

Клітинні елементи, %	Група	1 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Нейтрофільні лейкоцити	Основна	94,41±0,33	78,61±0,37*	70,78±0,59*	54,38±0,51*
	Контрольна	94,75±0,31	86,27±0,45	78,98±0,51	61,50±0,88
Дегенеруючі форми	Основна	75,29±0,49	46,37±0,59*	25,88±0,46*	8,59±0,45*
	Контрольна	74,48±0,47	54,91±0,69	34,07±0,37	13,45±0,39
Макрофаги	Основна	2,03±0,08	6,99±0,10*	9,51±0,26*	12,28±0,33*
	Контрольна	2,21±0,06	5,22±0,15	6,64±0,09	10,19±0,19
Фібробласти	Основна	2,42±0,12	5,30±0,19*	10,69±0,39*	22,71±0,43*
	Контрольна	2,48±0,14	6,53±0,32	16,48±0,53	18,02±0,24
Фагоцитарна активність	Основна	20,18±0,58	31,98±0,68	52,01±0,77*	35,56±0,70*
	Контрольна	20,70±0,41	30,53±0,30	46,57±0,32	39,91±0,74*

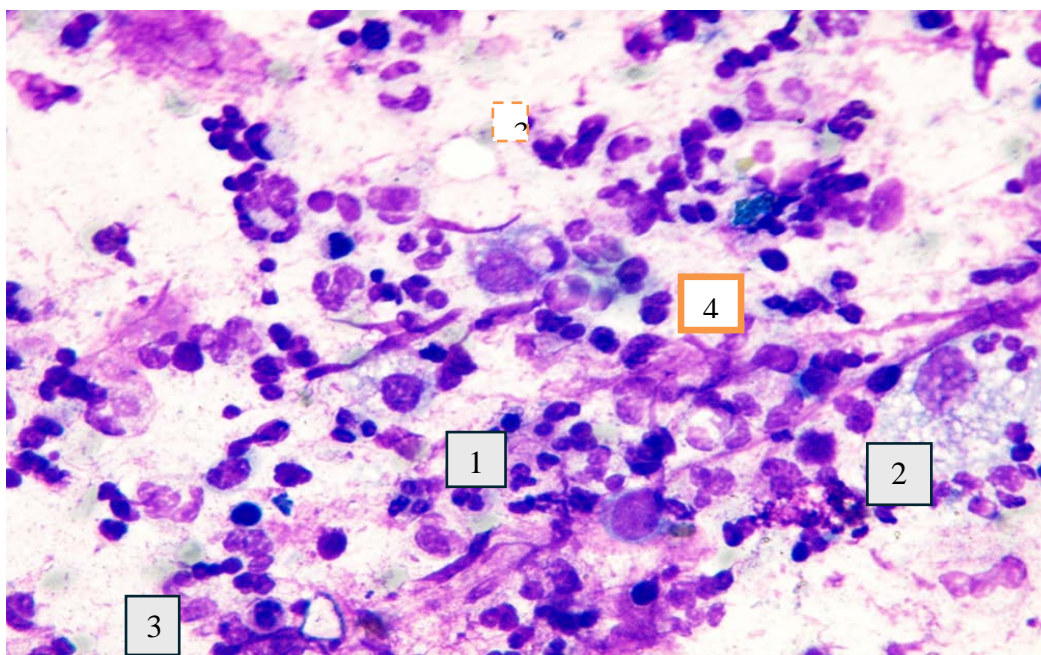
**Примітка:** \*-достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ( $p \leq 0,05$ )

Вміст лімфоцитів склав (1,74±0,07)% та (1,99±0,12)%, моноцитів – (1,98±0,19)% та (1,74±0,08)%, макрофагів – (2,03±0,08)% та (2,21±0,06)% відповідно для обох груп. Фібробласти на даному етапі не візуалізувалися. Статистично достовірної різниці між показниками активності фагоцитозу в основній групі ((20,18±0,58)%) та групі контролю ((20,70±0,41)%) також не виявлено ( $p \leq 0,05$ ). При мікроскопії визначалася значна кількість мікроорганізмів із внутрішньо- та позаклітинним розташуванням. Тип цитограм класифіковано як некротичний та дегенеративно-запальний із домінуванням останнього (рис. 7.6).

На 5-ту добу спостереження в мазках-відбитках пацієнтів основної групи, порівняно з показниками групи контролю, зафіксовано достовірне зниження кількості нейтрофільних гранулоцитів (НГ) та їх дегенеративних форм - до 78,61±0,37% і 46,37±0,59% відповідно ( $p \leq 0,05$ ). Водночас відмічено зростання вмісту макрофагів до 6,99±0,10% та появу фібробластів - до 5,3±0,19% ( $p \leq 0,05$ ). Показники активності фагоцитозу на даному етапі суттєво не відрізнялися між групами і становили 31,98±0,68% в основній групі проти 30,53±0,30% у групі порівняння. Цитологічна картина у пацієнтів основної групи вже відповідала запальному типу цитограми, тоді як у контрольній групі все ще зберігався дегенеративно-запальний тип (рис. 7.9, 7.10).

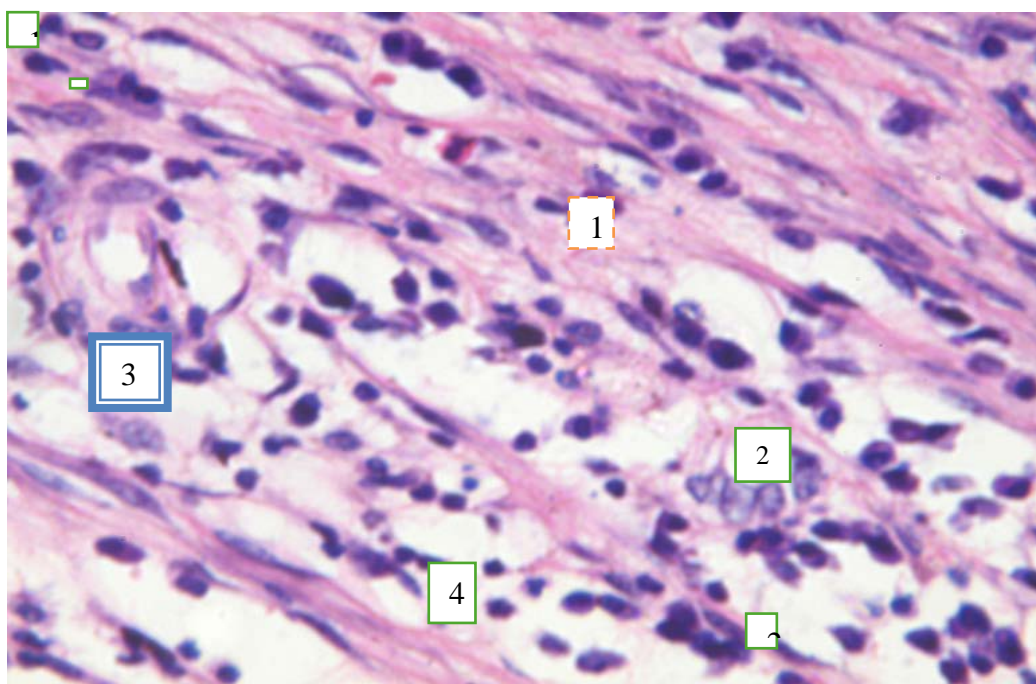


**Рис. 7. 6.** Мікрофотографія цитограми ранового вмісту пацієнта Б. (контрольна група, МКСХ №1722): флегмона стопи, 1-ша доба спостереження. Дегенеративно-запальний тип цитограми інфікованої рани (зabarвлення за Романовським–Гімзою,  $\times 200$ ): 1 - деструктивно змінені нейтрофільні лейкоцити; 2 - незначна кількість клітинного детриту з позаклітинно розташованими мікроорганізмами.



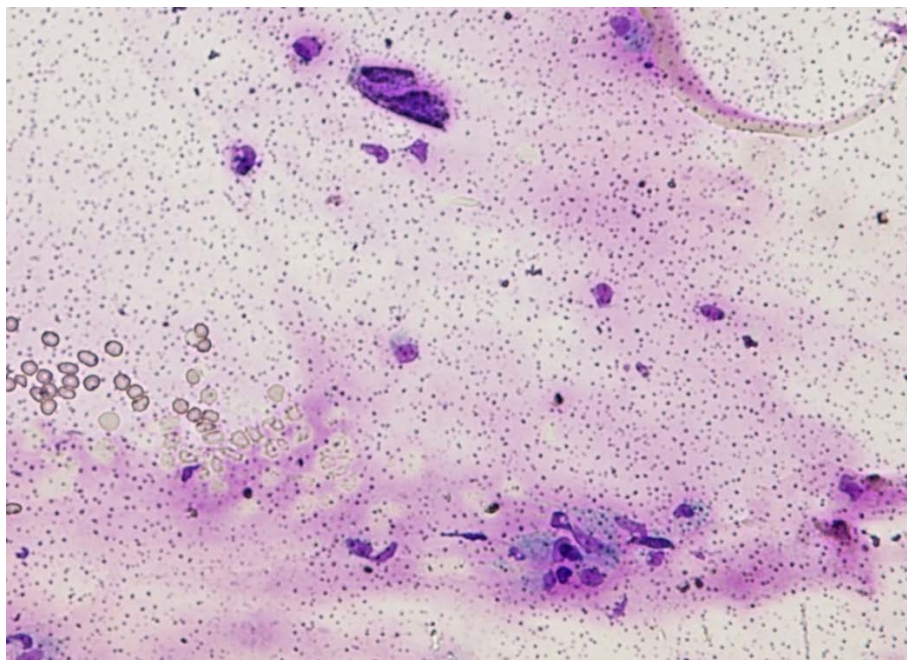
**Рис. 7.7.** Мікрофотографія цитограми ранового вмісту пацієнта К. (МКСХ № 799, основна група) на 1-шу добу спостереження.

Дегенеративно-запальний тип цитограми: 1-еритроцит; 2 - деструктивно змінені нейтрофільні лейкоцити; 3 – клітинний детрит; 4 - позаклітинно розташовані мікроорганізми. (Забарвлення за Романовським–Гімзою,  $\times 1000$ ).

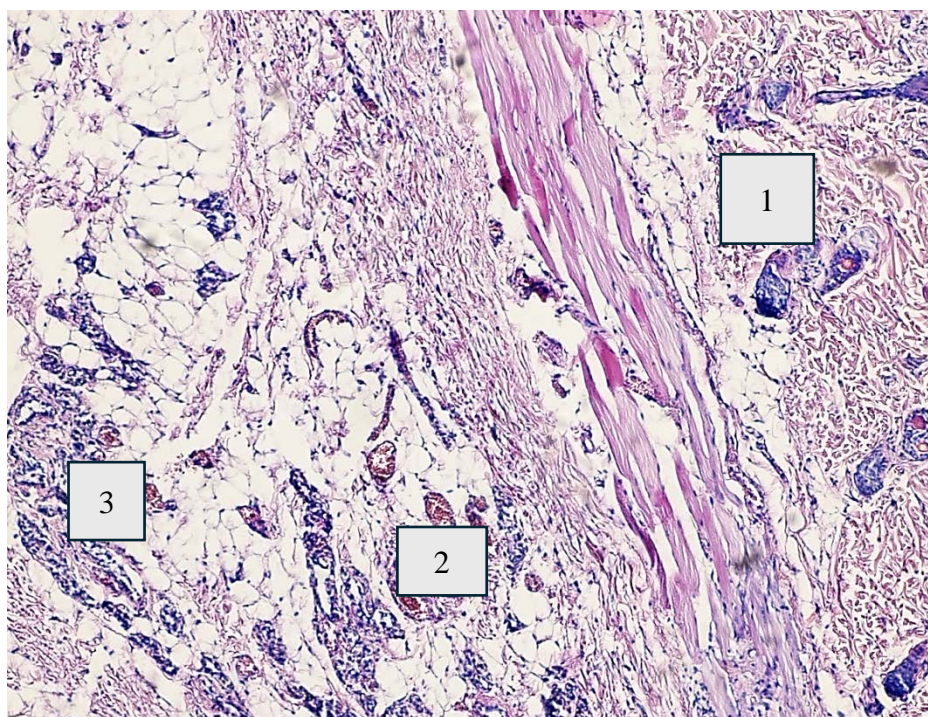


**Рис. 7.8.** Некротичний тип цитограми інфікованої рани пацієнта Б. (група контролю, МКСХ № 1722) на 1-шу добу спостереження. (Забарвлення за Романовським–Гімзою,  $\times 1000$ ): 1 - еритроцит; 2 - деструктивно змінені нейтрофільні лейкоцити; 3 - масивний клітинний детрит; 4 - позаклітинно розташовані мікроорганізми.

На 7-му добу спостереження в пацієнтів основної групи зафіксовано подальше прогресування позитивної цитологічної динаміки. Вміст нейтрофільних гранулоцитів (НГ) достовірно знизився до  $(70,78 \pm 0,59)\%$ , а їх дегенеративних форм - до  $(25,88 \pm 0,46)\%$ . Водночас відмічено значне зростання відсоткової частки макрофагів до  $(9,51 \pm 0,26)\%$  та фібробластів - до  $(10,69 \pm 0,39)\%$  ( $p \leq 0,05$ ). Показник активності фагоцитозу досяг свого максимуму і склав  $(52,01 \pm 0,77)\%$ , що мало статистично достовірну різницю з аналогічними параметрами у групі порівняння ( $p \leq 0,05$ ). Цитологічна картина в основній групі на даному етапі відповідала запально-регенераторному та регенеративно-запальному типам, тоді як у контрольній групі цитограма залишалася переважно запального типу (рис. 7.12, 7.13).



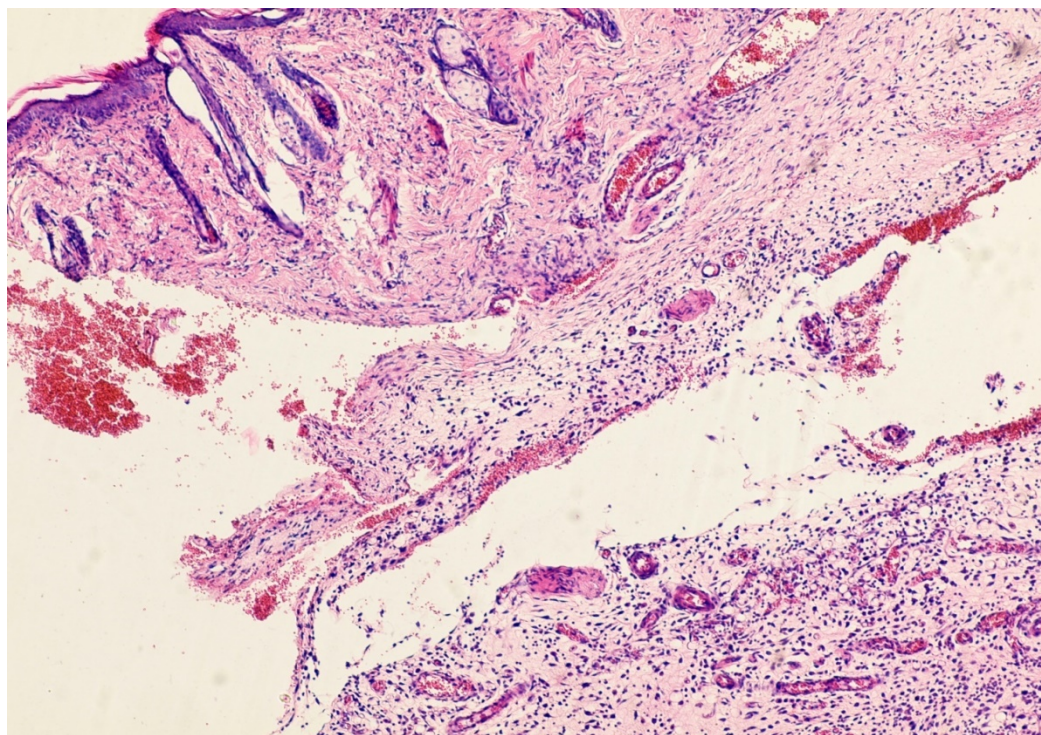
**Рис. 7.9.** Мікрофотографія цитограми ранового вмісту пацієнта К. (основна група, МКСХ № 799) на 5-ту добу спостереження. Запальний тип цитограми інфікованої рани (забарвлення за Романовським–Гімзою,  $\times 400$ ).



**Рис. 7.10.** Мікрофотографія гістоструктури ранового дефекту хворого К. (карта стаціонарного хворого № 1063) основної групи на 1 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення  $\times 100$ . 1 – набрякла дерма та гіподерма з додатками шкіри; 2 – еритростази в судинах; 3 – периваскулярна поліморфноклітинна запальна інфільтрація.

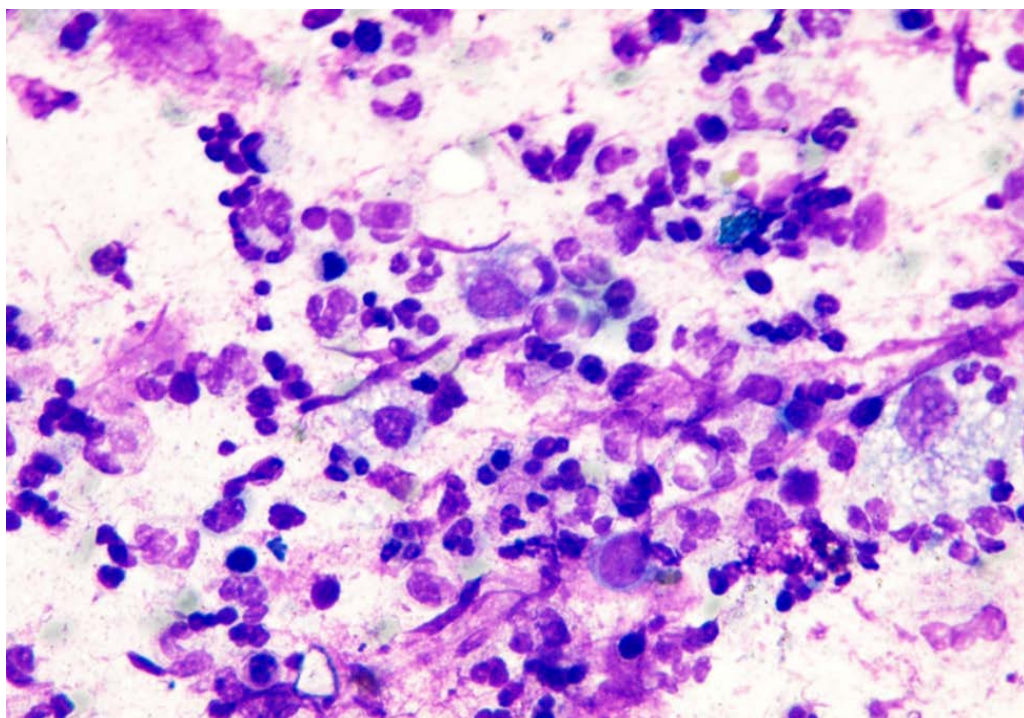
На 10-ту добу спостереження зафіксовано збереження аналогічної закономірності в динаміці трансформації клітинного складу ранового вмісту. В основній групі кількість нейтрофільних гранулоцитів (НГ) знизилася до  $54,38 \pm 0,51\%$ , тоді як у групі порівняння цей показник становив  $61,50 \pm 0,88\%$  ( $p \leq 0,05$ ). Вміст дегенеративних форм НГ склав  $8,59 \pm 0,45\%$  та  $13,45 \pm 0,39\%$  відповідно для основної та контрольної груп ( $p \leq 0,05$ ).

Важливою ознакою активного відновлення тканин стало переважання регенераторних клітинних форм в основній групі: відсоткова частка макрофагів досягла  $12,28 \pm 0,33\%$  (проти  $10,19 \pm 0,19\%$  у контролі;  $p \leq 0,05$ ), а кількість фібробластів зросла до  $22,71 \pm 0,43\%$ , що достовірно перевищувало показник групи порівняння -  $16,48 \pm 0,53\%$  ( $p \leq 0,05$ ). Отримані дані підтверджують завершення фази запалення та активний перебіг фази проліферації у пацієнтів, які отримували розроблене комплексне лікування.



**Рис. 7.11** Гістоструктура ранового дефекту хворого Б. (картастаціонарного хворого № 494) групи порівняння на 1 добу спостереження. Гематоксилін-еозин. Збільшення  $\times 100$ . 1 – набрякла дерма та гіподерма з додатками шкіри; 2 – еритростази в судинах; 3 – периваскулярна поліморфноклітинна запальна інфільтрація.

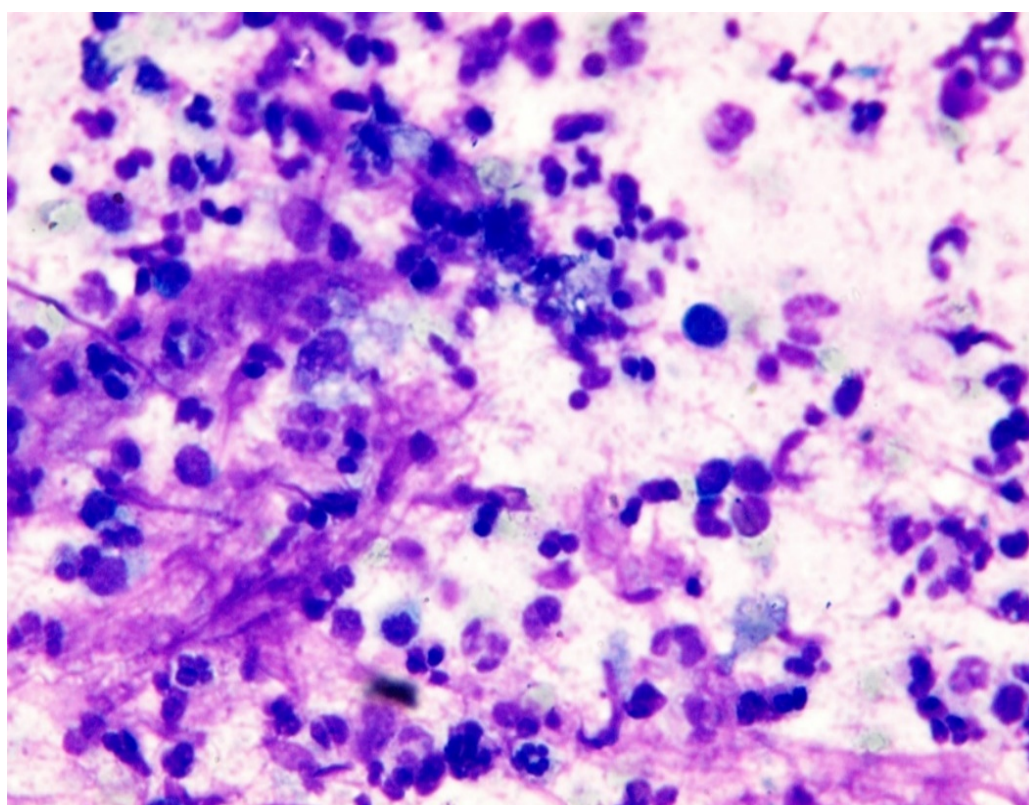
Показник активності фагоцитозу в основній групі на даному етапі достовірно знижувався до  $35,56 \pm 0,70\%$ , тоді як у групі порівняння він залишався на вищому рівні -  $39,91 \pm 0,74\%$  ( $p \leq 0,05$ ). Це свідчить про завершення активної фази очищення ранового дефекту в пацієнтів, які отримували розроблене лікування. У мазках-відбитках основної групи верифіковано регенеративний та регенеративно-запальний типи цитограми. Водночас цитологічна картина ранового вмісту у пацієнтів групи контролю все ще відповідала регенеративно-запальному або запально-регенераторному типам (рис. 7.13, 7.14).



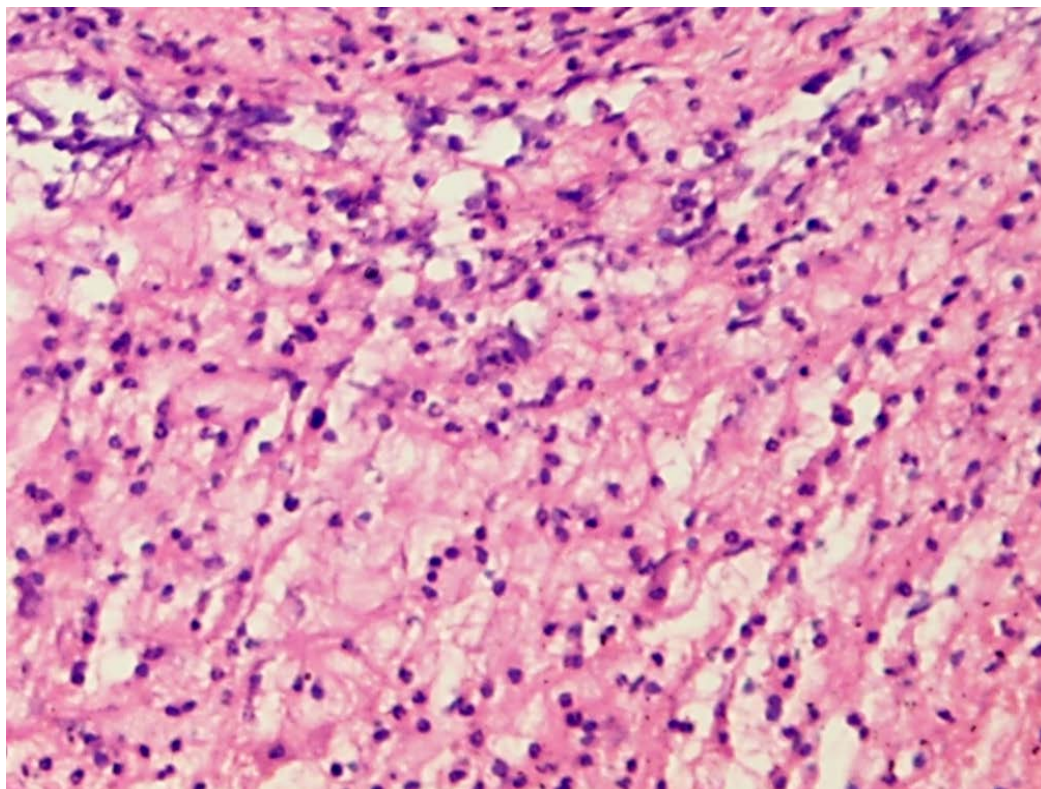
**Рис. 7.12.** Мікрофотографія цитограми ранового вмісту пацієнта Н. (МКСХ № 39, контрольна група) на 7-му добу спостереження. Запальний тип цитограми інфікованої рани (забарвлення за Романовським–Гімзою,  $\times 1000$ )

Таким чином, результати цитологічного моніторингу ранового вмісту пацієнтів, комплексне лікування яких поєднувало локальну імуномодуля-

цію мурамілпептидами та системну корекцію мікроциркуляції, продемонстрували виражену позитивну динаміку. Застосована тактика супроводжувалася інтенсивним зниженням кількості нейтрофільних гранулоцитів та їх деструктивних форм, ранньою появою макрофагів та активною проліферацією клітин грануляційної тканини. Це забезпечило прискорену трансформацію цитограми в бік регенеративно-запального та регенераторного типів порівняно з групою контролю. Описана морфологічна картина об'єктивізує стимулюючий вплив розробленого патогенетичного комплексу на процеси очищення та структурного відновлення тканин у хворих на ЦД 2 типу



**Рис. 7.13.** Мікрофотографія цитограми ранового вмісту пацієнта К. (основна група, МКСХ № 1063) на 10-ту добу спостереження. Регенеративний тип цитограми інфікованої рани (забарвлення за Романовським–Гімзою,  $\times 1000$ )



**Рис. 7.14.** Мікрофотографія цитограми ранового вмісту пацієнта Б. (група порівняння, карта стаціонарного хворого № 1494) на 10-ту добу спостереження. Регенеративно-запальний тип цитограми інфікованої рани (збарвлення за Романовським–Гімзою,  $\times 1000$ )

#### **7.4. Характеристика системної неспецифічної імунної відповіді у пацієнтів із ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу в динаміці лікування**

Стан імунної реактивності організму є прямим відображенням метаболічних процесів, що відбуваються в лімфоїдній тканині та периферичній крові. На даному етапі дослідження завданням було визначення ключових параметрів клітинної неспецифічної резистентності під впливом розробленої схеми терапії. Для об'єктивізації отриманих результатів проаналізовано динаміку показників неспецифічної клітинної ланки імунітету в крові пацієнтів досліджуваних груп, результати чого наведено в табл. 7.8.

Таблиця 7.8.

**Динаміка показників неспецифічної клітинної ланки імунітету у пацієнтів із ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу залежно від клінічного стану ( $M \pm m$ )**

Показники	Стан середнього ступеня важкості	Період клінічного покращення
ІРО, %	$59,96 \pm 3,415^*$	$71,47 \pm 1,717$
ФЧ, од.	$2,18 \pm 0,168^*$	$4,06 \pm 0,434$

**Примітка**\* \* - вірогідність різниці показників порівняно з періодом клінічного покращення ( $p \leq 0,001$ )

Аналіз показників неспецифічної клітинної ланки імунітету виявив виражену депресію фагоцитарної активності у пацієнтів із ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу при госпіталізації (стан середнього ступеня важкості). Імунореактивність організму (ІРО) на початковому етапі становила лише ( $59,96 \pm 3,415$ )%, що супроводжувалося низькими показниками фагоцитарного числа (ФЧ -  $2,18 \pm 0,168$ ) та фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ- ( $41,3 \pm 3,274$ )%) (табл. 7.8).

Застосування розробленого патогенетичного комплексу дозволило суттєво змінити імунний профіль пацієнтів при досягненні задовільного стану (етап виписки). Зокрема, рівень ІРО достовірно зріс до ( $71,47 \pm 1,717$ )%, а фагоцитарне число збільшилося майже вдвічі, досягнувши  $4,06 \pm 0,434$  ( $p \leq 0,001$ ). Позитивна динаміка ФАЛ (зростання до ( $58,29 \pm 3,295$ )%) підтверджує відновлення функціональної спроможності нейтрофілів. Такі зміни свідчать про ефективне подолання «імунометаболічного паралічу», що є критично важливим для профілактики рецидивів гнійної інфекції у хворих на цукровий діабет.

Аналіз динаміки спонтанного *НСТ*-тесту на початку спостереження виявив помірне підвищення показників із подальшою тенденцією до нормалізації вже на 3-тю добу лікування. Рівень стимульованого *НСТ*-тесту в обох групах змінювався протягом усього періоду моніторингу: в основній групі зафіксовано зростання з ( $30,17 \pm 0,60$ )% до ( $40,17 \pm 0,50$ )%, у контроль-

ній - з  $(32,58 \pm 1,28)\%$  до  $(37,42 \pm 1,12)\%$  на 10-ту добу. Попри позитивну динаміку, ці значення залишалися в межах фізіологічної норми, а статистично достовірної розбіжності між показниками обстежених груп зафіксовано не було ( $p > 0,05$ ) (табл. 7.9, рис. 7.15).

Таким чином, отримані результати свідчать про відсутність агресивного впливу локальної імуномодуляції на показники системного імунітету. Водночас більш інтенсивне відновлення фагоцитарної ланки захисту безпосередньо у вогнищі запалення підтверджує виражений патогенетичний ефект місцевого застосування імуномодулятора на перебіг ранового процесу у пацієнтів із цукровим діабетом.

Таблиця 7.9

**Порівняльна динаміка показників природної неспецифічної клітинної резистентності у пацієнтів досліджуваних груп ( $M \pm m$ )**

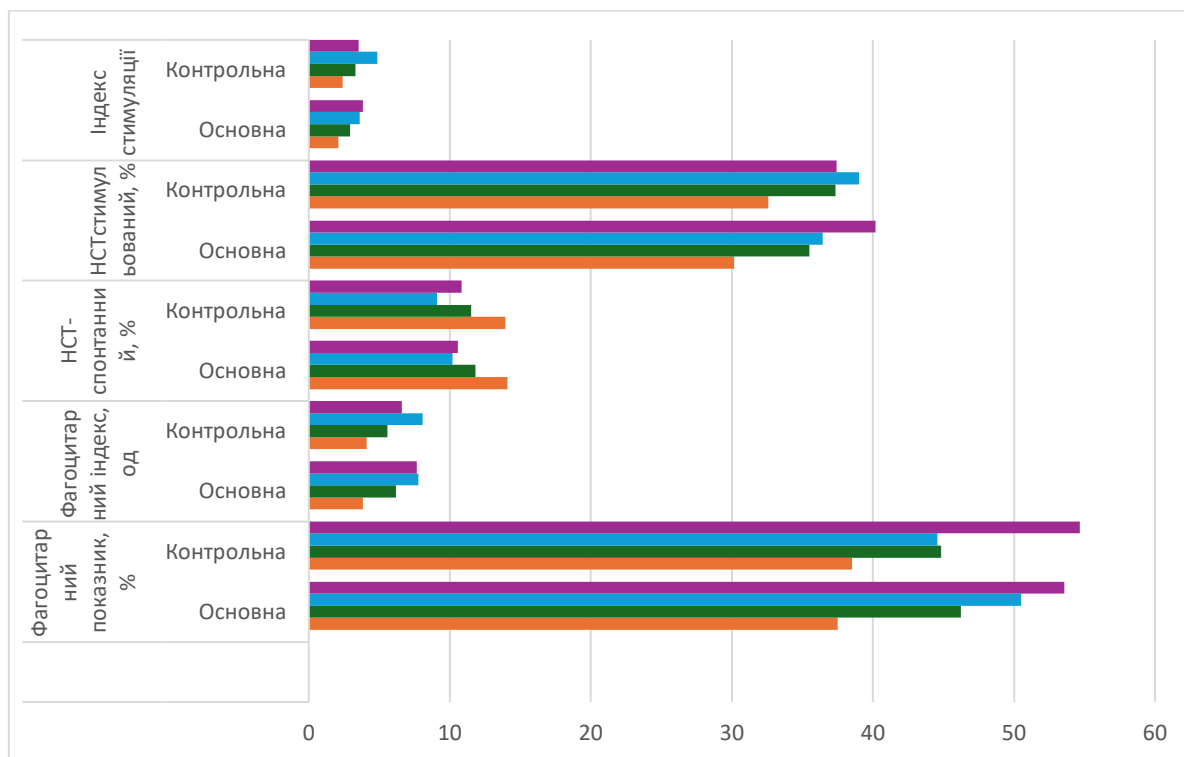
Показники	Норма	Група	До операції	3 доба	7 доба
Фагоцитарний показник, %	50–80	Основна	$37,49 \pm 0,74$	$46,30 \pm 0,46^*$	$52,22 \pm 0,74^*$
		Контрольна	$38,35 \pm 0,86$	$44,83 \pm 0,57$	$44,58 \pm 1,12$
Фагоцитарний індекс, од.	5–9	Основна	$3,89 \pm 0,24$	$6,17 \pm 0,34$	$7,75 \pm 0,33$
		Контрольна	$4,05 \pm 0,19$	$5,58 \pm 0,29$	$8,08 \pm 0,36$
НСТ-тест спонтанний, %	5–12	Основна	$14,08 \pm 0,47$	$11,83 \pm 0,30$	$10,17 \pm 0,36$
		Контрольна	$13,92 \pm 0,47$	$11,50 \pm 0,31$	$9,08 \pm 0,48$
НСТ-тест стимульований, %	20–40	Основна	$30,17 \pm 0,60$	$35,50 \pm 0,56$	$36,42 \pm 0,48$
		Контрольна	$32,58 \pm 1,28$	$37,33 \pm 1,16$	$39,00 \pm 1,14$
Індекс стимуляції	3–5	Основна	$2,10 \pm 0,06$	$2,92 \pm 0,11^*$	$3,61 \pm 0,13^*$
		Контрольна	$2,38 \pm 0,13$	$3,29 \pm 0,16$	$4,86 \pm 0,18$

**Примітка:**\*- достовірна різниця між відповідними показниками основної групи та групи порівняння ( $p \leq 0,05$ ).

При госпіталізації у пацієнтів обох груп спостерігалось пригнічення фагоцитарної ланки захисту без достовірної міжгрупової різниці: фагоцитарний показник (ФП) становив  $(37,49 \pm 0,742)\%$  та  $(38,35 \pm 0,862)\%$  відповідно, а фагоцитарний індекс (ФІ) -  $3,89 \pm 0,244$  од. та  $4,05 \pm 0,191$  од. ( $p > 0,05$ ). У процесі лікування відмічено загальну тенденцію до нормалізації цих параметрів.

Проте в основній групі відновлення фізіологічного рівня ФП відбувалося статистично достовірно швидше: вже на 7-му добу цей показник досяг

(52,22±0,743)%, а на 10-ту добу склав (54,19±0,574)%. У групі контролю на 10-ту добу зафіксовано результат (46,07±0,668)%, що становило лише 85,15% від показника основної групи. Отримані дані підтверджують ефективність запропонованої імунокорекції у стимуляції поглинальної здатності лейкоцитів, що є критичним для санації гнійного вогнища на тлі цукрового діабету.



**Рис. 7.15.** Гістограма порівняння результатів визначення природної неспецифічної клітинної резистентності організму хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу груп порівняння

При госпіталізації у пацієнтів обох груп спостерігалось пригнічення фагоцитарної ланки імунітету. Початкові показники основної та контрольної груп достовірно не відрізнялися: фагоцитарний показник (ФП) становив (37,50±0,74)% та (38,50±0,86)% відповідно, а фагоцитарний індекс (ФІ) - 3,83±0,24 од. та 4,08±0,19 од. ( $p>0,05$ ). У процесі лікування відмічено загальну тенденцію до нормалізації цих параметрів, що корелювало з результатами, отриманими нами раніше в попередніх дослідженнях (див. розділ 4).

Проте в основній групі відновлення фізіологічного рівня ФП відбувалося статистично достовірно швидше: вже на 7-му добу показник досяг  $(50,50 \pm 0,63)\%$ , тоді як у групі порівняння аналогічна динаміка спостерігалася лише на 10-ту добу  $((54,67 \pm 0,48)\%)$ . Рівень спонтанного *HCT*-тесту на початку обстеження був помірно підвищеним із подальшою нормалізацією вже на 3-тю добу. Рівень стимульованого *HCT*-тесту в динаміці зростав із  $(30,17 \pm 0,60)\%$  до  $(40,17 \pm 0,50)\%$  в основній групі та з  $(32,58 \pm 1,28)\%$  до  $(37,42 \pm 1,12)\%$  у контрольній (на 10-ту добу), залишаючись у межах нормативних значень. Достовірної різниці між групами за цим показником зафіксовано не було ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, отримані результати свідчать про відсутність агресивного системного впливу локальної імунокорекції на показники неспецифічної резистентності. Водночас більш інтенсивне відновлення фагоцитарної ланки захисту підтверджує виражений патогенетичний ефект місцевого застосування імуномодулятора на перебіг ранового процесу в умовах діабетичної мікроангіопатії.

### **7.5. Об'єктивізація функціонального стану фагоцитів за показниками індексу лейкоцитарної активності**

Аналіз динаміки показників фактору форми нейтрофільних гранулоцитів у системному кровотоці та безпосередньо у рановому вмісті пацієнтів із ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу дозволив детально оцінити морфофункціональну спроможність імунокомпетентних клітин. Отримані результати моніторингу наведено в табл. 7.10.

При госпіталізації показник ФФНГ крові у пацієнтів основної групи становив  $0,8783 \pm 0,0006$ , у групі контролю -  $0,8814 \pm 0,0008$ . У процесі лікування в обох групах спостерігалася тенденція до зростання цього параметра, проте в основній групі відновлення морфофункціональної активності нейтрофілів відбувалося інтенсивніше. Про це свідчить статистично достовірна різниця показників на 5-ту та 7-му доби спостереження:

0,9171±0,0007 і 0,9244±0,0006 в основній групі проти 0,8877±0,0008 і 0,8977±0,0009 у контрольній відповідно ( $p \leq 0,05$ ).

Таблиця 7.10.

**Динаміка фазового фактора нейтрофільних гранулоцитів  
(ФФНГ) крові та ранового вмісту ( $M \pm m$ )**

Терміни спостереження	Група	ФФНГ крові	ФФНГ ранового вмісту
До операції	Основна	0,8783±0,0006	0,8490±0,0010
	Контрольна	0,8814±0,0008	0,8534±0,0007
1 доба	Основна	0,8866±0,0008	0,8672±0,0009
	Контрольна	0,8832±0,0009	0,8581±0,0008
3 доба	Основна	0,9022±0,0008	0,8791±0,0010
	Контрольна	0,8912±0,0009	0,8786±0,0008
5 доба	Основна	0,9171±0,0007*	0,8960±0,0007
	Контрольна	0,9007±0,0008	0,8886±0,0007
7 доба	Основна	0,9244±0,0006*	0,9074±0,0120*
	Контрольна	0,9011±0,0009	0,8958±0,0008
10 доба	Основна	0,9288±0,0010*	0,9474±0,0120*
	Контрольна	0,9021±0,0002	0,8998±0,0006

**Примітка:-** достовірна різниця між відповідними показниками основної та контрольних груп ( $p \leq 0,05$ )

Виявлена закономірність підтверджує більш сприятливий перебіг регенераторного процесу в пацієнтів основної групи. Це проявлялося збалансованою стимуляцією клітинної ланки системного імунітету та швидким нівелюванням ознак імунометаболічної інертності фагоцитів, що характерно для розробленого патогенетичного підходу.

Найбільш інформативною виявилася динаміка фактору форми нейтрофільних гранулоцитів (ФФНГ), визначеного безпосередньо у рановому вмісті. Показники основної групи достовірно відрізнялися від результатів групи контролю протягом усього періоду спостереження. Характерно, що протягом перших 5 діб у пацієнтів основної групи цей параметр був достовірно нижчим порівняно з групою порівняння. Це підтверджує здатність імуномодулятора чинити локальний регулюючий вплив на активність нейтрофілів як ключових елементів клітинної резистентності. Подальше стрімке зростання ФФНГ та

його вищі значення в основній групі на етапі завершення лікування свідчать про нівелювання запальної реакції та домінування репаративних процесів.

Додатковим підтвердженням позитивного системного впливу розробленої методики стала динаміка індексу лейкоцитарної активності (ІЛА). Вже з 5-ї доби моніторингу в основній групі зафіксовано достовірно вищий рівень ІЛА порівняно з контролем ( $p \leq 0,05$ ). Така тенденція вказує на ранню стабілізацію метаболічного профілю лейкоцитів та ефективно обмеження зони системної запальної відповіді.

Для комплексної оцінки ефективності запропонованого алгоритму лікування проаналізовано інтегральні показники тривалості основних етапів ранового процесу та загальний термін перебування пацієнтів у стаціонарі (табл. 7.11, рис.7.16).

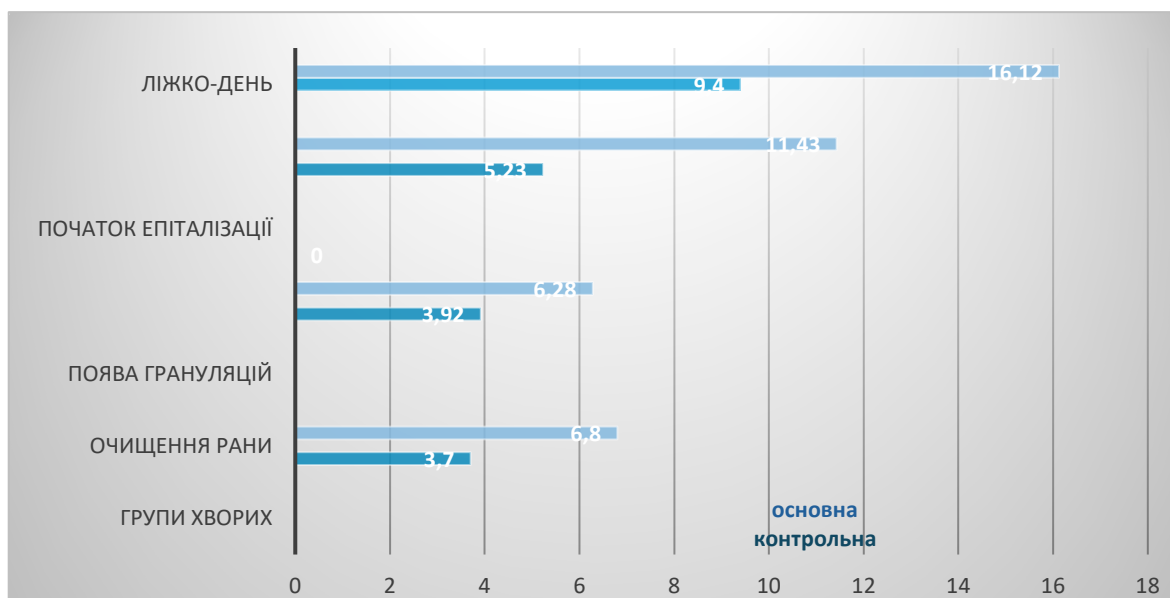
Таблиця 7.11

**Порівняльна характеристика термінів регенерації та тривалості госпіталізації пацієнтів досліджуваних груп ( $M \pm m$ )**

Критерії перебігу ранового процесу (доба)	Основна група (n=76)	Контрольна група (n=72)
Очищення рани (некроліз)	3,7 ± 0,8*	6,8 ± 1,2
Поява грануляційної тканини	3,92 ± 1,6*	6,28 ± 1,6
Початок крайової епітелізації	5,23 ± 1,2*	11,43 ± 1,47
Тривалість госпіталізації (ліжко-день)	9,4 ± 1,31*	16,12 ± 2,24

Примітка:  $p < 0,05$  порівняно з контрольною за показником оцінювання

Аналіз наведених даних свідчить, що впровадження розробленого патогенетичного комплексу дозволило скоротити термін підготовки рани до закриття майже вдвічі. Зокрема, повна санація вогнища та поява грануляцій в основній групі відбувалися достовірно раніше, що забезпечило скорочення середньої тривалості госпіталізації на 6,72 ліжко-дня порівняно зі стандартною тактикою лікування ( $p < 0,05$ ).

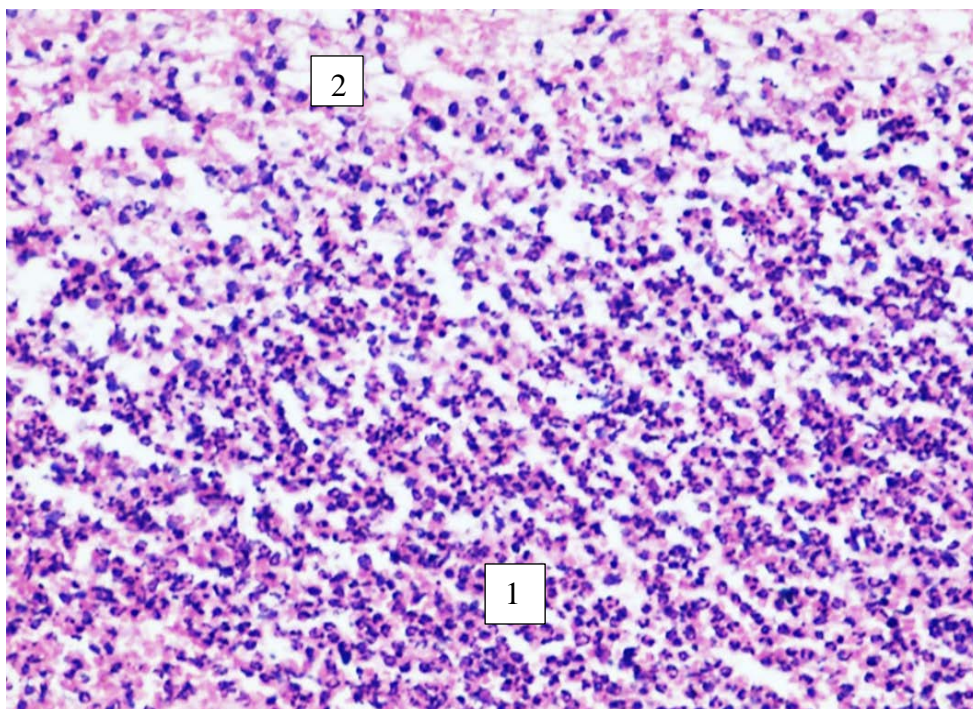


**Рис. 7.16.** Гістограма динаміки та строків лікування хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу в групах порівняння.

### **7.6. Порівняльний патоморфологічний аналіз динаміки репаративних процесів за умов застосування розробленої лікувальної тактики**

Узагальнення результатів гістологічного моніторингу дозволило верифікувати чіткі патоморфологічні відмінності у перебігу репаративних процесів між обстеженими групами.

На 1-шу добу спостереження у пацієнтів обох груп реєстрували ідентичну патогістологічну картину початкової стадії запальної реакції. Морфологічні ознаки характеризувалися вираженими явищами альтерації та ексудації: спостерігалось паретичне розширення судин мікроциркуляторного русла, дистрофічні зміни ендотелію та дифузний набряк дерми з характерним розволокненням колагенових структур (рис. 7.17, 7.18). Наявність масивних периваскулярних інфільтратів, сформованих переважно із сегментоядерних лейкоцитів та моноцитів, підтверджувала активну фазу гострого гнійного запалення, що є типовим для перебігу ГЗЗМТ на тлі діабетичної ангіопатії.

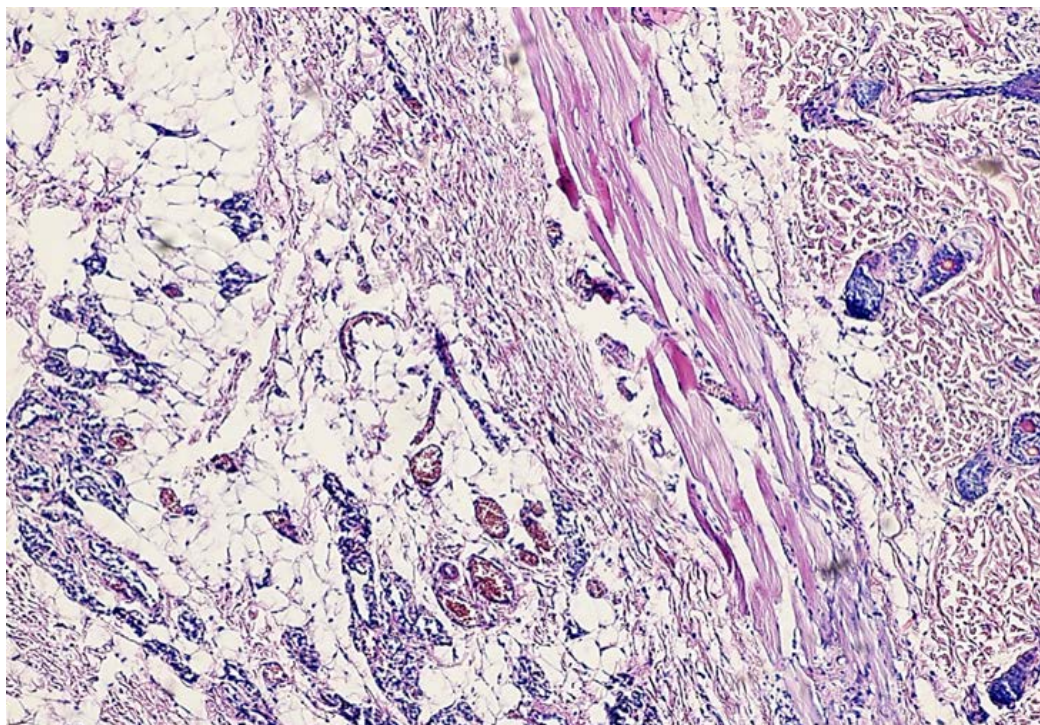


**Рис. 7. 17** Мікрофотографія цитограми ранового вмісту пацієнтки Б. (контрольна група, МКСХ №454): флегмона стопи, 1-ша доба спостереження. Дегенеративно-запальний тип цитограми інфікованої рани (забарвлення за Романовським–Гімзою,  $\times 200$ )

Принципові розбіжності у морфологічній картині з'явилися на 5-ту добу, що дозволяє оцінити ефективність запропонованої імунокорекції та вазодилатації:

1. Активність епітелізації: в основній групі на цей термін вже визначалася активна маргінальна епітелізація за рахунок високої мітотичної активності клітин базального шару та росту епітелію з волосяних фолікулів. У групі порівняння процеси епітелізації були заблоковані наявними зонами некрозу та набряком

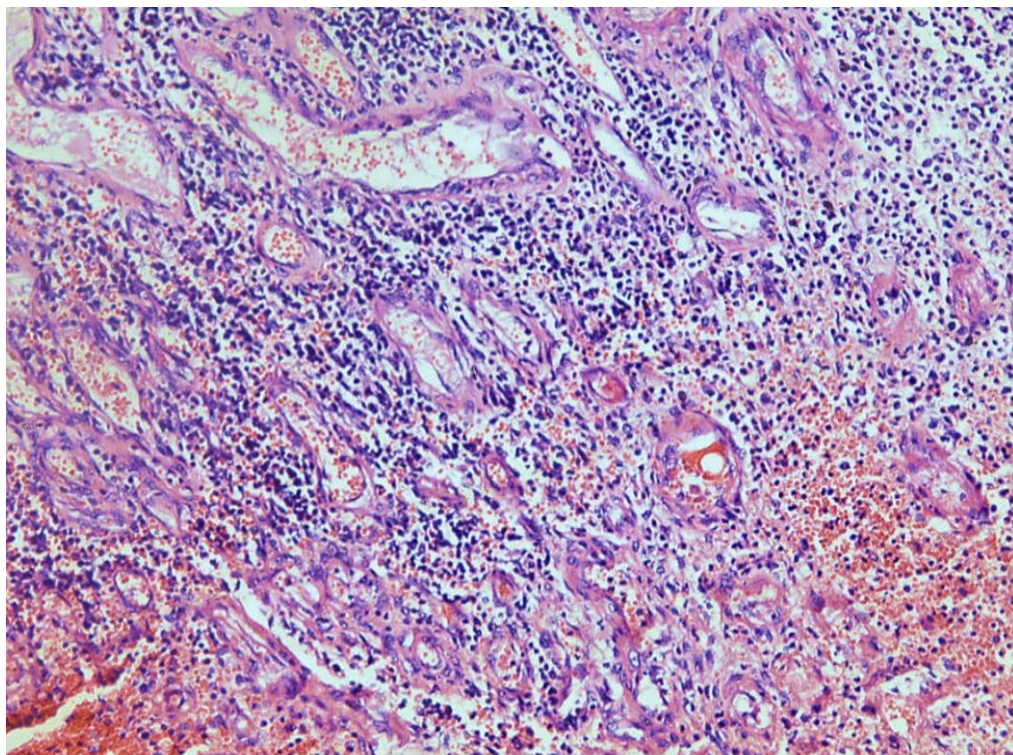
2. Якість грануляційної тканини: в основній групі сформована молода грануляційна тканина була насичена молодими фібробластами при мінімальній кількості сегментоядерних лейкоцитів. Натомість у групі порівняння дно рани залишалось нерівним, вкритим некротичними масами, а інфільтрація лейкоцитами мала дифузний, затяжний характер.



**Рис. 7.18.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнтки К. (основна група, МКСХ № 1063) на 1-шу добу спостереження. Патоморфологічні ознаки гострого запалення: виражений набряк дерми та гіподерми з елементами придатків шкіри; явища еритростазу в судинах мікроциркуляторного русла; дифузна периваскулярна поліморфоклітинна запальна інфільтрація. (Забарвлення гематоксилином та еозином,  $\times 100$ ).

3. Очищення від некрозів: критичною відмінністю стала поява в групі порівняння значної кількості гігантських багатоядерних клітин («сторонніх тіл»), що свідчило про незавершеність фагоцитозу та труднощі з елімінацією детриту (рис. 7.19). В основній групі завдяки стимуляції макрофагальної ланки цей етап завершувався швидше.

4. Ефект контракції: тільки в основній групі на 5-ту добу фіксували ознаки контракції рани (складчастість дерми), що є передвісником ефективного закриття дефекту.

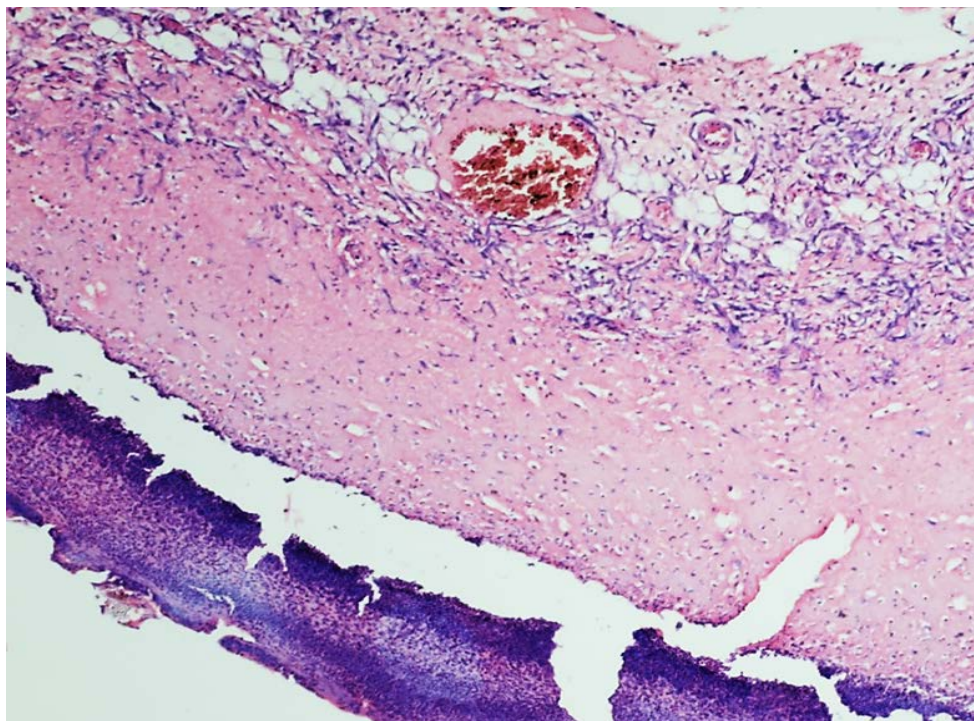


**Рис. 7.19** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнтки К. (основна група, МКСХ № 1063) на 5-ту добу спостереження. Ознаки активної репарації тканин: молода грануляційна тканина з помірним вмістом лімфогістіоцитарних елементів; численні дрібні новоутворені повнокровні судини мікроциркуляторного русла. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 200$ ).

У хворих основної групи на 5-ту добу лікування морфологічна картина свідчила про сприятливий перебіг репарації без ознак активного гнійного запалення, з чітким переважанням процесів проліферації.

На 7-му добу у пацієнтів основної групи зафіксовано завершальну стадію формування ранового бар'єру:

- епітелізація: відмічалася виражена тенденція до закриття дефекту за рахунок пласта молодого епітелію, що активно «наповзав» на ранову поверхню;



**Рис. 7.20** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнтки Б. (група контролю, МКСХ № 454) на 5-ту добу спостереження. Патоморфологічні ознаки персистуючого запалення: зона некротизованих тканин; паретично розширені повнокровні судини з явищами еритростазу; дифузна масивна поліморфноклітинна запальна інфільтрація (зона перифокальної реакції). (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ )

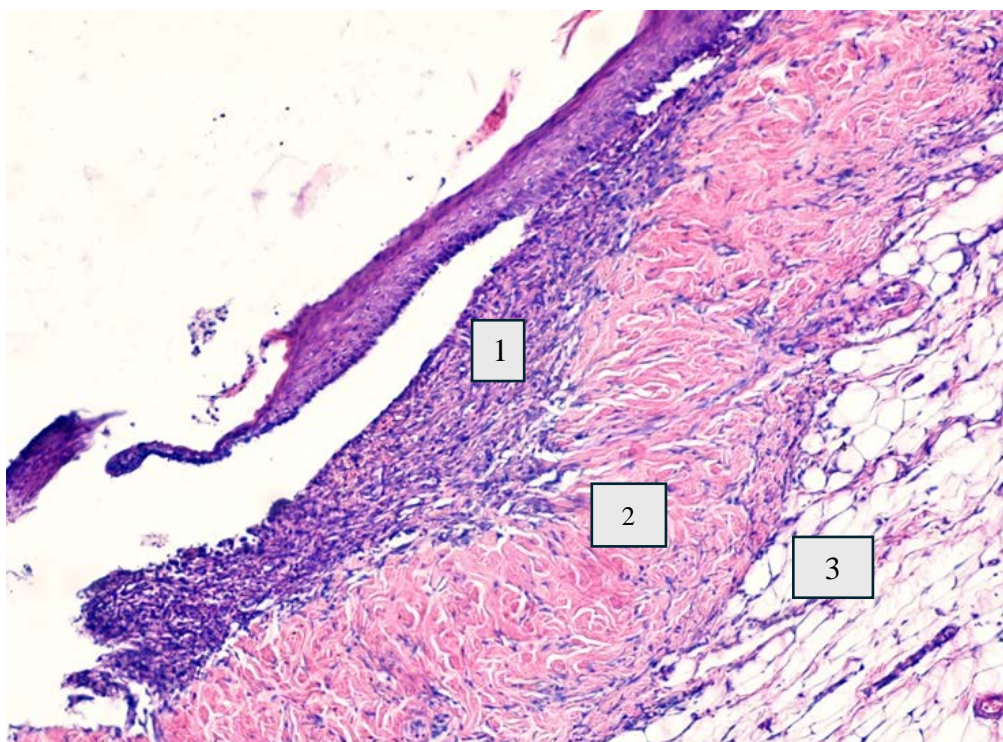
- дозрівання грануляцій: ранова порожнина була практично повністю виповнена зрілою грануляційною тканиною. Окремі ділянки набували характеристик оформленої сполучної тканини, збагаченої колагеновими волокнами;

- судинна реакція: спостерігалася редукція частини капілярів, судини мікроциркуляторного русла в оточуючих тканинах мали ознаки лише незначного повнокров'я без явищ стазу (рис. 7.21). Клітинний склад характеризувався лише поодинокими лімфогістіоцитарними елементами, що вказувало на стихання запальної реакції.

Натомість у пацієнтів групи порівняння на 7-му добу зберігався глибокий дефект тканин до рівня підшкірної клітковини. Хоча в краях рани

з'являлися ознаки проліферації базальних клітин епідермісу, загальна морфологічна картина суттєво відставала:

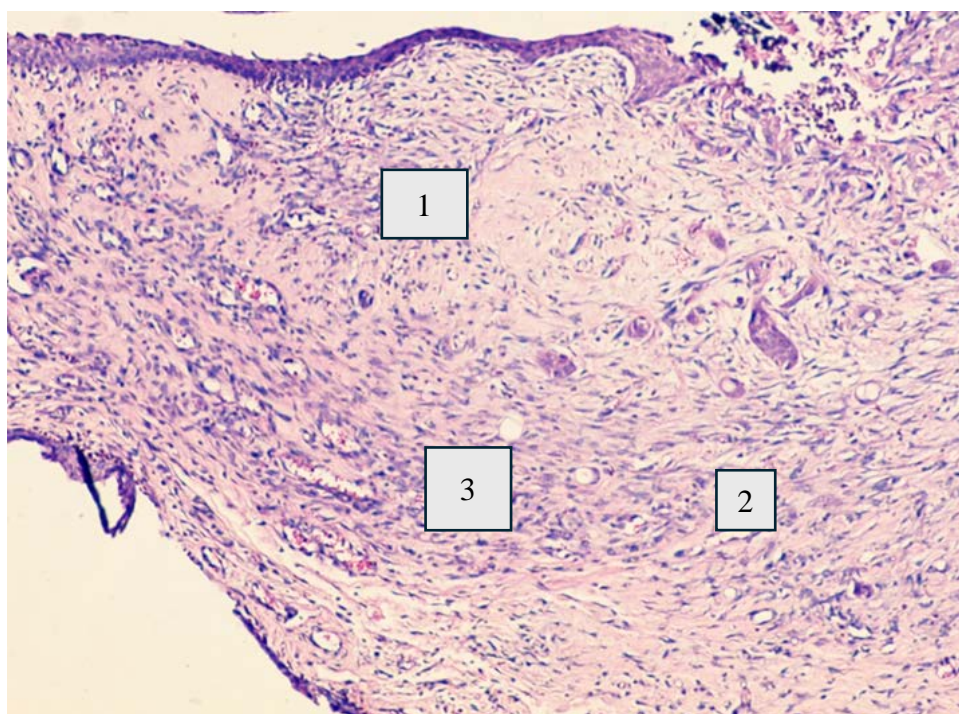
- запальний фон: у гіподермі та сітчастому шарі дерми зберігалася реактивна запальна інфільтрація (нейтрофіли, макрофаги, гігантські багатоядерні клітини), що свідчило про незавершеність фази очищення;
- стан грануляцій: грануляційна тканина була лише на етапі становлення (ріст ангіобластів), залишалася набряклою та містила значну кількість клітинних елементів крові;
- трофіка: повнокров'я та набряк тканин по краях рани вказували на збереження порушень мікроциркуляції (рис. 7.22).



**Рис. 7.21.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнтки К. (основна група, МКСХ № 1063) на 7-му добу спостереження. Ознаки активної епітелізації та дозрівання тканин: 1 - проліферація молодого багатошарового епітелію, що наповзає пластом на ранову поверхню від країв дефекту; 2 - зріла грануляційна тканина з ознаками фібрилогенезу; 3 - збережені придатки шкіри. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ ).

На 10-ту добу від початку терапії розробленою комбінацією препаратів у хворих основної групи було зафіксовано завершення основних етапів репаративної регенерації:

- авершення епітелізації: рановий дефект був повністю заміщений сполучнотканинним рубцем з повною епітелізацією поверхні;
- структурна реставрація: під сформованою фіброзною тканиною чітко диференціювався тонкий прошарок гіподерми, що свідчило про повноцінне відновлення пошарової структури шкіри;
- стабілізація мікроциркуляції: ознаки судинних розладів були мінімальними та проявлялися лише незначним повнокров'ям судин гіподерми без ознак ексудації (рис. 7.23).

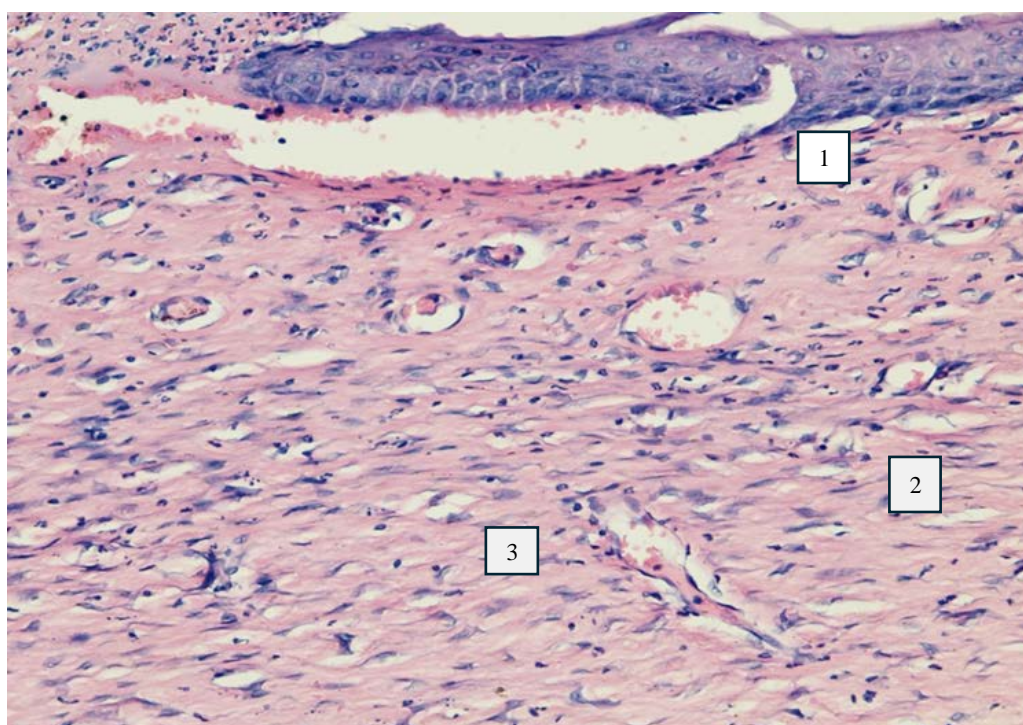


**Рис. 7.22.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнтки Б. (група контролю, МКСХ № 454) на 7-му добу спостереження. Морфологічні ознаки персистуючого запалення та уповільненої репарації: 1- молода грануляційна тканина з вираженою поліморфноклітинною запальною інфільтрацією та поодинокими юними фібробластиами; 2 -

гігантські багатоядерні клітини сторонніх тіл як ознака незавершеного очищення; 3 - дрібні новоутворені повнокровні судини мікроциркуляторного русла. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 200$ ).

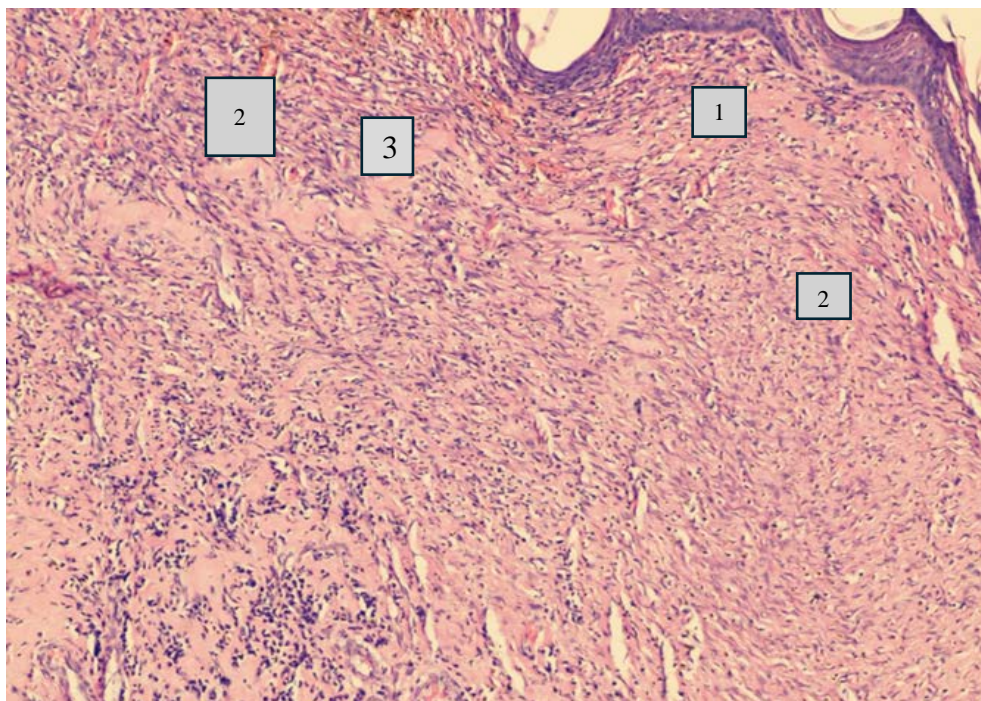
У хворих групи контролю на 10-ту добу традиційного лікування процес загоєння залишався незавершеним:

- затримка епітелізації: незважаючи на активну проліферацію базальних клітин епідермісу по краях, повного закриття ранового дефекту не спостерігалось;
- незрілість рубця: рановий дефект був виповнений грануляційною тканиною, яка лише в окремих ділянках набувала ознак зрілої сполучної тканини. Характерним було заміщення грануляціями навіть глибоких шарів гіподерми, що вказувало на менш упорядкований характер регенерації;
- затяжний набряк: зберігався набряк гіподерми та нерівномірне повнокров'я судин, що свідчило про персистуючі мікроциркуляторні порушення (рис. 7.24, 7.25).



**Рис. 7.23.** Мікрофотографія гістологічного препарату ділянки колишнього ранового дефекту пацієнтки К. (основна група, МКСХ № 1063) на

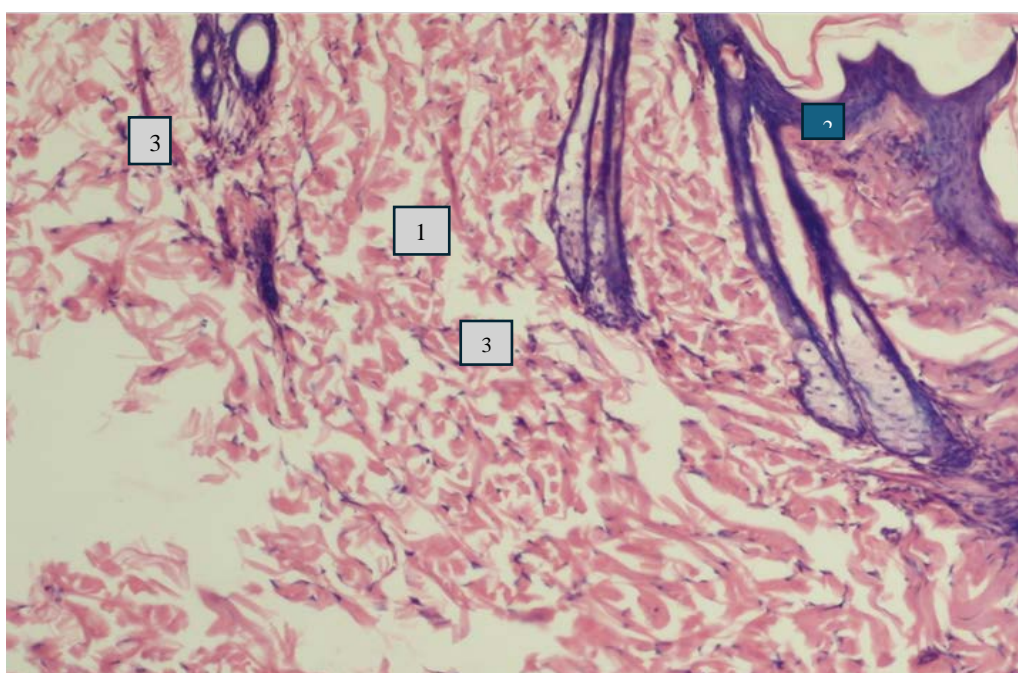
10-ту добу спостереження. Завершальна стадія репарації: 1 - повністю епітелізований, сформований зрілий сполучнотканинний рубець із чітким розмежуванням шарів; 2 - тонкий прошарок гіподерми з ознаками відновлення структури; 3 - помірно повнокров'я судин мікроциркуляторного русла. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ ).



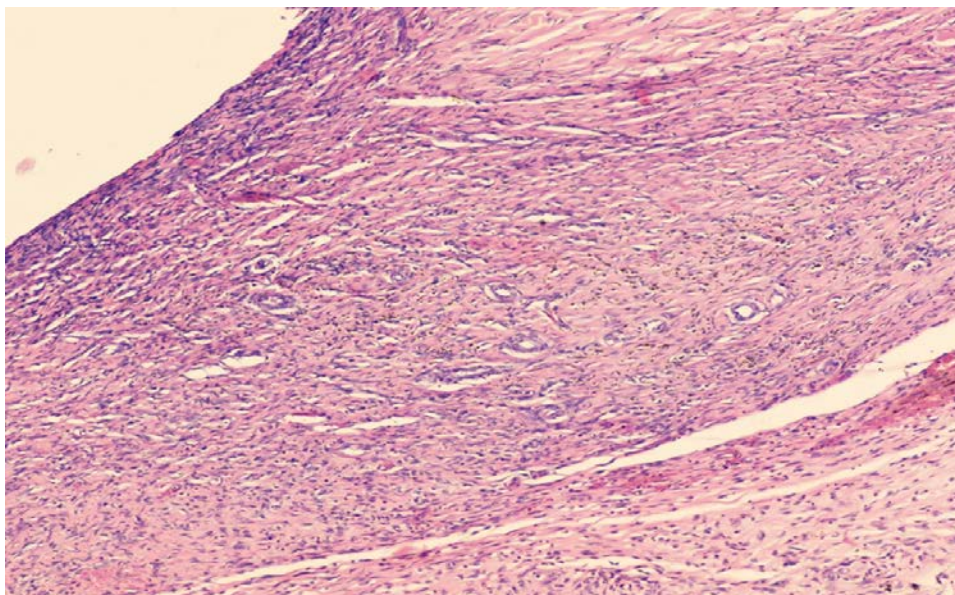
**Рис. 7.24.** Мікрофотографія гістологічного препарату ділянки ранового дефекту пацієнтки Б. (група контролю, МКСХ № 454) на 10-ту добу спостереження. Незавершений процес репарації: 1 - молодий багат шаровий епітелій, що наповзає на краї ранового дефекту; 2 - поєднання молоді та більш зрілої грануляційної тканини з помірним вмістом лімфогістіоцитарних елементів; 3 - дрібні повнокровні судини мікроциркуляторного русла. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ ).

На 14-ту добу спостереження у пацієнтів основної групи, які продовжували лікування через коморбітність стану, відзначалося повне завершення репаративного процесу. Морфологічна картина свідчила про формування повноцінного сполучнотканинного рубця з ознаками глибокого remodelювання:

- органотипова регенерація: ключовою особливістю стало відновлення специфічних структур шкіри - чітко візуалізувалися дермальні сосочки, волосяні фолікули, сальні та потові залози;
- структура рубця: тканина була представлена зрілими фіброцитами та впорядкованими колагеновими волокнами, розташованими паралельно поверхні;
- судинні зміни: зафіксована фізіологічна редукція судин із закриттям їхнього просвіту, що характерно для фази дозрівання рубця. Під фіброзним шаром визначався сформований тонкий прошарок гіподерми.



**Рис. 7.25.** Мікрофотографія гістологічного препарату ділянки колишнього ранового дефекту пацієнтки К. (основна група, МКСХ № 1063) на 14 добу спостереження. Ознаки повної реституції тканин: 1 - зрілий, повністю епітелізований сполучнотканинний рубець зі сформованою структурою; 2 - збережені та відновлені придатки шкіри (волосяні фолікули, сальні залози); 3 - тонкий прошарок гіподерми з ознаками нормальної архітекτονіки. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ ).



**Рис. 7.26.** Мікрофотографія гістологічного препарату ділянки ранового дефекту пацієнтки Б. (група контролю, MKCX № 454) на 14-ту добу спостереження. Патоморфологічні ознаки сповільненої регенерації та хронічної ішемії. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ ).

У хворих групи порівняння на 14-ту добу також фіксували ознаки епітелізації та формування рубця, проте якісні характеристики регенерату суттєво відрізнялися (рис. 7.26):

- відсутність додатків шкіри: на відміну від основної групи, у зоні рубцювання волосяні фолікули та залози не визначалися, що вказувало на заміщення дефекту грубою сполучною тканиною без відновлення спеціалізованих елементів дерми.
- запальний фон та мікроциркуляція: незважаючи на завершення епітелізації, у тканинах зберігалася помірна лімфогістіоцитарна інфільтрація та ознаки розладів мікроциркуляції у вигляді повнокров'я судин гіподерми.

## 7.7. Результати вивчення динаміки загоєння гнійно-запальних ран у групах дослідження

Динаміка планіметричних показників об'єктивувала клінічні спостереження. Результати спостереження за площею ранової поверхні наведені в табл. 7.12.

Як видно з табл.7.5, найбільш виражена динаміка репаративних процесів спостерігалася в основній групі в інтервалі між 3-ю та 5-ю добою, що корелює з термінами очищення ранової поверхні та початком активної фази проліферації

Аналіз отриманих даних свідчить, що при госпіталізації та на 3-тю добу післяопераційного періоду статистично достовірної різниці між площами ран у пацієнтів обох груп не спостерігалось ( $p \geq 0,05$ ). Початкова площа ранової поверхні в обох групах була співставною і становила в середньому  $64,8 \pm 3,2$  см<sup>2</sup> в основній групі та  $66,2 \pm 3,5$  см<sup>2</sup> у контрольній ( $p \geq 0,05$ ).

На 10-ту добу комплексного лікування в основній групі площа рани зменшилася до  $26,4 \pm 1,8$  см<sup>2</sup>, що становить 59,3% від вихідного рівня. Водночас у пацієнтів контрольної групи цей показник склав лише  $41,3 \pm 2,4$  см<sup>2</sup> (зменшення на 37,6%). Розрахунок середньодобової швидкості зменшення площі рани (V) підтвердив статистично достовірну ( $p \leq 0,05$ ) перевагу розробленої тактики: 7,6% проти 4,7% у контрольній групі.

Отримані результати підтверджують гіпотезу про те, що патогенетично обґрунтований вплив на мікроциркуляторне русло є ключовою передумовою успішної імунокорекції при цукровому діабеті. Встановлене прискорення регенерації на 5-ту добу в основній групі пояснюється нівелюванням «метаболічної інерції» тканин. Завдяки системному впливу алпростадилу на ендотеліальну функцію та локальній активації макрофагальної ланки мурамілпептидами, вдається перевести рановий процес із фази хронічного запалення у фазу активної проліферації. Це корелює з цитологічними даними про ранню появу фібробластів та об'єктивно підтверджується вираженим

регресом площі ранового дефекту, що дозволяє оптимізувати терміни підготовки до закриття ран та зменшити ризик висхідної інфекції.

Таблиця 7.12

**Моніторинг планіметричних характеристик репаративного процесу у хворих груп спостереження ( $M \pm m$ )**

Показники / Етапи ку- рування пацієнтів	Початко- вий стан (гос- піталізація)	Фаза актив- ної некролізу (3 доба)	Період ранньої гра- нуляції (5 доба)	Етап актив- ної репара- ції (7 доба)	Фаза стійкої епітелізації (10 доба)
<b>Площа рани (S), см<sup>2</sup></b>					
Дослідна група (n=76)	64,8 ± 3,2	61,4 ± 2,2	39,7 ± 1,9*	31,2 ± 0,8*	26,4 ± 1,8*
Група порівняння (n=72)	66,2 ± 3,5	65,2 ± 1,8	54,1 ± 0,8	49,1 ± 0,7	41,3 ± 2,4
<b>Редукція площі, %</b>					
Основна група (n=76)	-	5,2 %	38,7 %	51,9 %*	59,3 %*
Група конт- ролю(n=72)	-	1,5 %	18,3 %	25,8 %	37,6 %
<b>Коефіцієнт приско- рення реге- neraції (V<sub>0</sub>/V<sub>K</sub>)</b>	-	3,71	2,07	2,33	0,96

Примітка:- \* достовірність -  $p \leq 0,001$

Таким чином, використання розробленої тактики забезпечує не лише прискорення термінів загоєння, а й вищу якість регенерації з відновленням структурних компонентів шкіри, що мінімізує ризик розвитку трофічних порушень у майбутньому.

Для ілюстрації клінічного ефекту застосування запропонованої лікувальної схеми наводимо наступні приклади.

**Клінічний випадок № 1 (основна група)**

Хвора К., 59 років (МКСХ № 1063), госпіталізована 16.02.2024 року зі скаргами на інтенсивний біль у лівій стопі, гіпертермію ( до 38,0°C) та загальну слабкість. З анамнезу відомо, що пацієнтка має ЦД 2 типу протягом 7 років. приймає метформін 1000 мг та форксігу 10 мг. Притримується

спеціальної дієти. Об'єктивно: загальний стан середньої важкості. Шкіра чиста. Пульс 84 уд/хв, ритмічний, задовільного наповнення. Артеріальний тиск 130/85 мм рт. ст. Частота дихання – 21 за хвилину. Температура тіла – 37,7°C. Місцево: ліва стопа збільшена в об'ємі за рахунок набряку, різко гіперемована. На тильній поверхні визначався інфільтрат, болючий при пальпації, гіперемія шкіри, рановий дефект, прикритий некротичним струпом 2,0 x 1,5 см. Активні і пасивні рухи цією ділянкою викликали біль. При пальпації в центрі інфільтрату визначався симптом флюктуації.

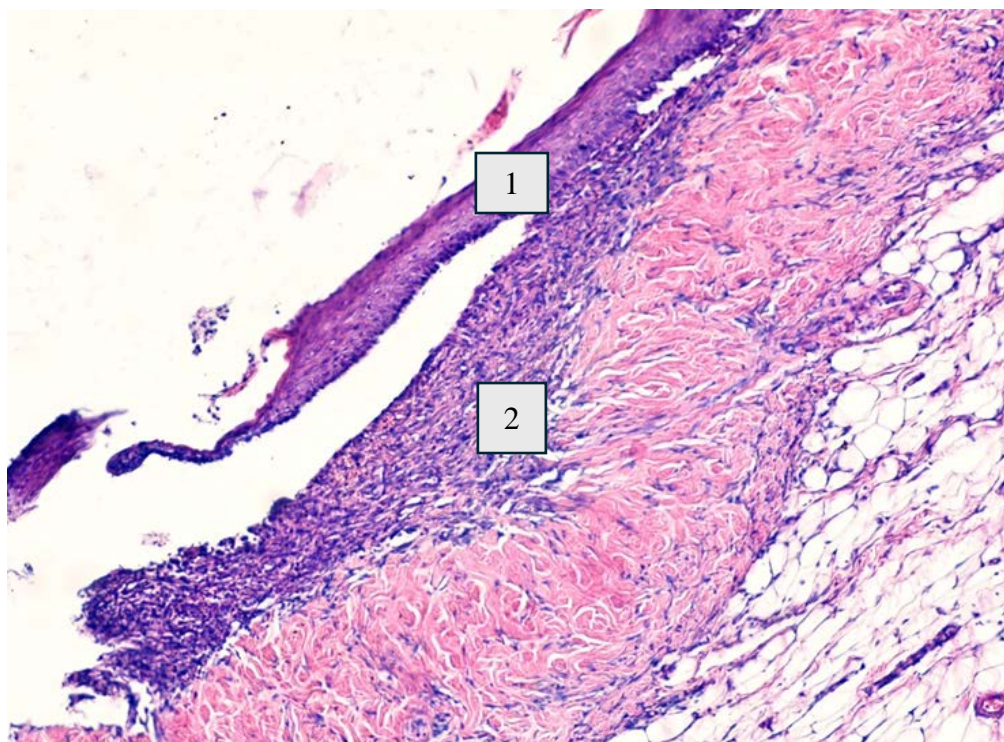
Діагноз: Флегмона тильної поверхні лівої стопи. ЦД 2 тип. 16.01.2024 року виконано оперативне втручання: Розкриття, санація та дренивання рани. При госпіталізації встановлено діагноз: Флегмона тильної поверхні лівої стопи.

Лабораторні показники при надходженні: Лейкоцитоз (14,7 Г/л) зі зсувом формули вліво (п - 12%).

- Високий лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ = 2,5).
- Гіперглікемія (14,8 ммоль/л).

Після оперативного втручання 16.02.2024 року (о 17<sup>20</sup>) (розкриття, санація та дренивання флегмони) пацієнтка отримувала розроблену комплексну терапію: місцеве застосування композиції з «Ліастеном» на тлі вазоактивної підтримки Алпростадиллом. В післяопераційному періоді хворій проводились щоденні перев'язки, що передбачали санацію ранового дефекту, його підсушування стерильною серветкою та внесення лікарської композиції, що складалася з 0,0005 г Ліастену з розчином ДМСО, з подальшим накладанням асептичної пов'язки.

Після проведеного комплексного лікування стан хворої покращився: нормалізацію температури тіла відзначено на 4 добу, біль зник на 5 добу, поява грануляцій – на 5 добу, зникнення перифокальної гіперемії – на 5 добу, зникнення інфільтрату та набряку – на 6 добу, поява ознак крайової епітелізації – на 7 добу (рис. 7.21(2)).



**Рис. 7.21.** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнтки К. (основна група, МКСХ № 1063) на 7-му добу спостереження. Ознаки активної епітелізації та дозрівання тканин: 1 - проліферація молодого багат шарового епітелію, що наповзає пластом на ранову поверхню від країв дефекту; 2 - зріла грануляційна тканина з ознаками фібрилогенезу; 3 - збережені придатки шкіри. (Забарвлення гематоксиліном та еозином,  $\times 100$ ).

Результати лікування: Застосування розробленої схеми дозволило значно прискорити регенераторні процеси. Температура тіла нормалізувалася вже на 4-ту добу. Поява грануляцій та зникнення перифокальної гіперемії зафіксовано на 5-ту добу, що на 2-3 доби випереджало середні показники групи контролю. Початок крайової епітелізації відмічено на 7-му добу. На 14 добу хвора виписана з одуженням із стаціонару з рекомендаціями спостереження у сімейного лікаря за місцем проживання

Морфологічний коментар: динаміка загоєння у даної пацієнтки повністю відповідає патоморфологічній картині, описаній раніше (див. рис. 7.21 та 7.23). Швидке очищення рани та рання епітелізація підтверджують стимулювальний вплив імуномодулятора на макрофагально-фіброblastну

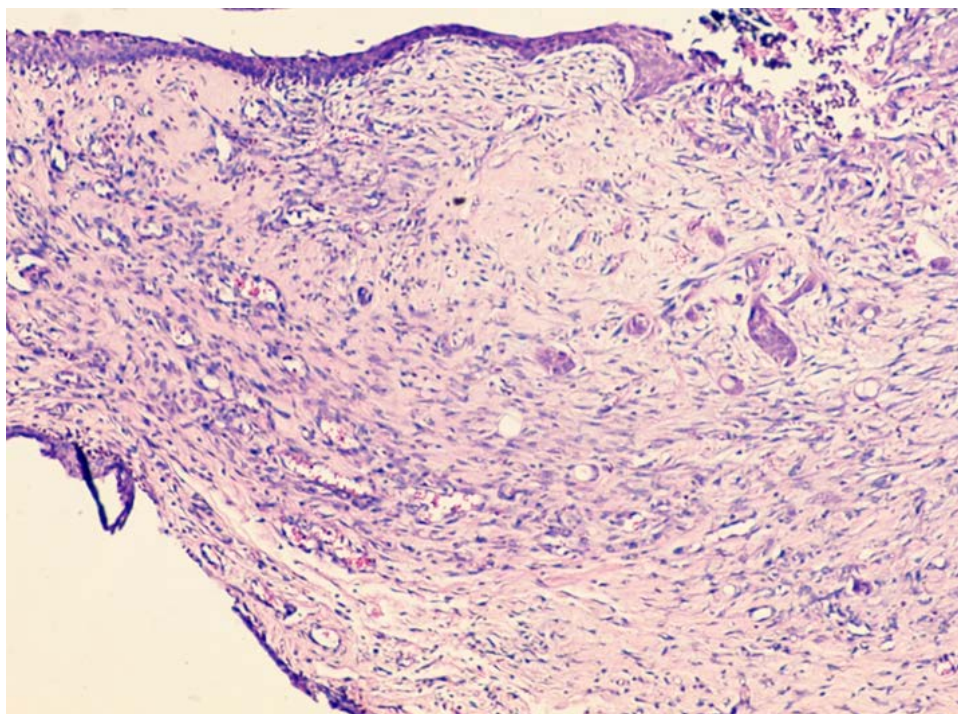
ланку, що забезпечило перехід до фази регенерації у максимально стислі терміни.

**Клінічний приклад № 2.** Хвора Б., 67 років, МКСХ № 454, поступила у гнійно-септичне відділення МКЛ ШМД м. Вінниці 12.02.2022 р. зі скаргами на інтенсивний біль в ділянці правої стопи, підвищення температури до 37,8°C, загальну слабкість, болючість при рухах. Зі слів хворої сім днів тому отримала травму цієї ділянки. За медичною допомогою не зверталась, лікувалась самостійно. Стан прогресивно погіршувався, що змусило звернутись за медичною допомогою. З анамнезу хвора повідомила, що хворіє на ЦД 2 типу 12 років (діагностовано), приймає метформін 1000 мг і намагається притримуватись дієти. Об'єктивно: загальний стан середньої важкості. Шкіра чиста. Пульс 82 уд/хв, ритмічний, задовільного наповнення. АТ 125/90 мм рт. ст. ЧД – 19 за хв. Температура тіла – 38,8°C. Місцево: права стопа збільшена в об'ємі за рахунок набряку, різко гіперемована. На тильній поверхні визначався інфільтрат, болючий при пальпації, гіперемія шкіри, рановий дефект, прикритий некротичним струпом 2,0 x 2,5 см. Активні і пасивні рухи в гомілково-ступневому суглобі викликали біль. При пальпації в центрі інфільтрату визначався симптом флюктуації.

Результати загального аналізу крові: гемоглобін – 146 г/л, лейкоцити –  $15,2 \times 10^9$ /л (е – 1 %, п – 10 %, с – 62 %, л – 22 %, мон. – 5 %), ШОЕ – 32 мм/год. ЛП – 2,8. Діагноз: Флегмона тильної поверхні правої стопи. ЦД 2 типу 12.02.2022 року виконано оперативне втручання: Розкриття, санація та дренивання флегмони стопи. Взяття гістологічного матеріалу (рис.7.22.2).

В післяопераційному періоді хворій проводились щоденні перев'язки, що передбачали санацію ранового дефекту, його підсушування та внесення антимікробної мазі левомеколь, з подальшим накладанням асептичної пов'язки, контролем загоєння взяттям біоптатів (рис. 7.20; 7.22; 7.24; 7.26). Після проведеного комплексного лікування стан хворої покращився: нормалізацію температури тіла відзначено на 7 добу, біль зник на 9 добу, поява грануляцій – на 13 добу, зникнення перифокальної гіперемії – на 11

добу, зникнення інфільтрату та набряку – на 11 добу, поява ознак крайової епітелізації – на 15 добу.



**Рис. 7.22.2** Мікрофотографія гістологічного препарату шкіри пацієнтки Б. (група контролю, МКСХ № 454) на 7-му добу спостереження. Морфологічні ознаки персистуючого запалення та уповільненої репарації: 1- молода грануляційна тканина з вираженою поліморфноклітинною запальною інфільтрацією та поодинокими юними фібробластиами; 2 - гігантські багатоядерні клітини сторонніх тіл як ознака незавершеного.

На 19 добу з покращенням хвора була виписаний із стаціонару для подальшого амбулаторного лікування. Рівень лейкоцитів на першу добу після операції становив 8,5 Г/л, на 3 добу – 8,1 Г/л, на 5 добу – 7,2 Г/л, на 7–6,9 Г/л. Рівень ЛПІ на другу добу спостереження становив 3,4, на 3 добу – 1,4, на 5 - 2,2, на 9 добу 1,7. При цитологічному дослідженні на 2 добу спостереження визначався дегенеративно-запальний тип цитограми, на 7 – запальний тип, на 10 – запально-регенеративний тип. До проведення лікування: ФП – 38,2 %, ФІ – 4,1 од., НСТ спонтанний – 13,8 %, НСТ стимульований – 32,4 %; на 3 добу: ФП – 44,5 %, ФІ – 5,8 Од., НСТ спонтанний –

11,8 %, НСТ стимульований – 36,3 %; на 7-у добу – ФП – 47,2 %, ФІ – 7,5 од., НСТ спонтанний – 9,6 %, НСТ стимульований – 37,4 %. Показник ФФНГ крові при поступленні становив 0,8818, на другу добу – 0,8879, на третю добу – 0,9025, на п'яту добу – 0,9125, на сьому добу – 0,9331. У рановому вмісті показник ФФНГ на другу добу становив 0,8476, на 3 добу – 0,8679, на 5 добу – 0,8793, на 8 добу – 0,8893.

Представлені клінічні приклади ілюструють результати клінічного застосування нової схеми комплексного лікування ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу.

У результаті проведеного порівняльного клініко-лабораторного, імунологічного, цитологічного та гістологічного досліджень груп спостереження встановлено високу ефективність запропонованої комплексної схеми лікування ГЗЗМТ у хворих на ЦД 2 типу, що підтверджується наступними даними:

1. Клінічна динаміка: застосування розробленої фармацевтичної композиції (ДМСО та «Ліастен») у поєднанні з вазоактивною підтримкою дозволило досягти швидшої регресії основних ознак запалення. Очищення ран у пацієнтів основної групи відбувалося у 1,8 рази швидше (на  $2,46 \pm 0,37$  добу проти  $5,22 \pm 0,27$  у контролі,  $p \leq 0,05$ ), а поява грануляцій та початок епітелізації - у 1,5 рази швидше.

2. Цитоморфологічний моніторинг: встановлено пришвидшення трансформації фаз ранового процесу: вже на 5-ту добу спостерігався перехід від дегенеративно-запального до запального типу цитограми, а на 7-му добу - до регенераторно-запального, що випереджало групу контролю на 3–4 доби. Відзначено достовірне зростання кількості макрофагів ( $(12,28 \pm 0,33)\%$ ) та фібробластів ( $(22,71 \pm 0,43)\%$ ) на фоні зниження частки дегенеративних форм нейтрофілів.

3. Лабораторні показники: застосування імуномодуляції сприяло швидшій нормалізації інтегральних індексів інтоксикації. Зокрема, ЛПІ в основній групі наближався до норми вже на 5-ту добу ( $1,31 \pm 0,04$  проти 1,77

$\pm 0,11$  у контролі), а СІЗ на 10-ту добу був у 1,53 раза меншим, ніж у групі порівняння ( $p \leq 0,001$ ).

4. Імунологічна активність: встановлено позитивний вплив на неспецифічну ланку імунітету: фагоцитарний показник відновлювався достовірно швидше (вже на 7-му добу, досягаючи  $50,50 \pm 0,63\%$ ). Покращення структурно-функціонального стану мембран нейтрофілів підтверджено зростанням показника ФФНГ до  $0,9141 \pm 0,0007$  вже на 5-ту добу.

5. Медико-соціальний ефект: Реалізація запропонованого алгоритму дозволила скоротити термін перебування хворих у стаціонарі в середньому на 6,7 ліжко-дня (з  $16,12 \pm 2,24$  до  $9,4 \pm 1,31$  доби), що доводить економічну доцільність та високу клінічну ефективність методу.

Матеріали розділу відображені у наукових публікаціях здобувача, зокрема у статтях у фахових виданнях України та тезах доповідей на науково-практичних конференціях:

1. Зміни імунологічного статусу у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу / М. Д. Желіба, **М. Г. Богачук**, І. М. Вовчук, О. А. Ярмак. *Харківська хірургічна школа*. 2017. № 1(82). С.72- 75. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh\\_2017\\_1\\_19](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh_2017_1_19)

2. **Богачук М.Г.** Застосування імуномодулятора мурамілпептидного ряду в комплексному ліуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. *Клінічна анатомія та оперативна хруїя* 2019 Т. 18, № 3. С. 21– .URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch\\_2019\\_18\\_3\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2019_18_3_6)

3. Мультидисциплінарний підхід до лікування хронічних ран залежно від патофізіології ранового процесу / В. В. Балабуєва, С. В. Філіппов, **М.Г.Богачук**. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2024. Т. 28, № 2. С. 342–348. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmu-2024-28\(2\)-24](https://doi.org/10.31393/reports-vnmu-2024-28(2)-24)

4. **Bohachuk M.H.** Clinical and hemodynamic predictors of regenerative success in patients with purulent-inflammatory soft tissue infections and

type 2 diabetes: a prognostic model. Paediatric Surgery (Ukraine). 2025. 4(89):P.10-14. [DOI: 10.15574/PS.2025.4\(89\).1014](https://doi.org/10.15574/PS.2025.4(89).1014) .

5. **Bogachuk M.G.** Synergistic effect of muramyl peptide immunocorrection and prostaglandin-based vasoactive therapy in the treatment of purulent-inflammatory soft tissue diseases. Journal of Education, Health and Sport. 2025;9(10):94-102. eISSN 2391-8306. DOI <https://doi.org/10.12775/JEHS.2025.80.69632> .

6. **Богачук М.Г.** Клініко-лабораторний аналіз результатів перебігу запального процесу у пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету. Харківська хірургічна школа. 2026. № 1(82). С. 59–66. [DOI: https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2026.0](https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2026.0).

7. **Богачук М.Г.** Оптимізація хірургічного лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу шляхом поєднання системної вазодилатації та локальної імунокорекції. Шпитальна хірургія. Журнал професора Л.Я.Ковальчука. 1(113)2026. С.54-62. DOI [10.11603/2414-4533.2026.1.16068](https://doi.org/10.11603/2414-4533.2026.1.16068)

8. **Богачук М.Г.** Оцінка імунного протиінфекційного захисту у хворих на цукровий діабет 2 типу з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин. *Тези наук.-практ. конф. «Актуальні питання ендоскопічної хірургії»*. Вінниця, 2016. С. 56. *Тези*

9. Абсолютні та відносні зміни клітинних показників імунограми у хворих на цукровий діабет 2 типу при застосуванні імуномодулятора мурамілпептидного ряду. *Матер. конф. молодих вчених ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Перший крок в науку-2017»*. Вінниця, 2017. С. 412–413. *Тези доповіді*.

10. **Богачук М.Г.** Стан імунокомпетентних клітин крові при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. *Матер. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю Вінницької ОКЛ ім. М. І. Пирогова*. Вінниця, 2017. С. 34.

11. Особливості складу та морфометрії лейкоцитів у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу / М. Д. Желіба, **М.Г.Богачук**. *Матер. XVII конф. «Клініко-*

*технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії*». Київ-Дніпро, 2017. С. 78–79.

12. **Богачук М.Г.** Аналіз результатів застосування альпростадилу у хворих на цукровий діабет 2 типу з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин. *Матер. LXI наук.-практ. конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»*. Тернопіль, 2018. С. 63–65.

13. **Богачук М.Г.** Результати дослідження та корекції мікроангіопатії в ділянці гнійно-запального процесу у хворих з цукровим діабетом 2 типу. *Матер. конф. молодих вчених ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Перший крок в науку-2019»*. Вінниця, 2019. С. 428–429.

14. **Bogachuk M.** Immunocorrection in the complex treatment of purulent-inflammatory diseases of soft tissues on the background of type 2 diabetes mellitus. *Science and practice, problems and innovations: abstracts of VII International Scientific and Practical Conference (February 25–27, 2021)*. Ottawa, Canada; 2021. P. 134–138.

15. **Богачук М.Г.** Вивчення та корекція мікроциркуляторних змін в ділянці гнійного запалення у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі ЦД 2 типу. *Матер. XVI всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»*, 24-25 листопада 2022 р., С.27-29.

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гнійно-запальні захворювання м'яких тканин (ГЗЗМТ) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу залишаються однією з найгостріших проблем сучасної хірургії, що підтверджується високим рівнем інвалідизації та летальності. Згідно з останніми глобальними прогнозами Lazzarini P. A. та Armstrong D.G. (2025), тягар діабетичних ускладнень діабету продовжує зростати, незважаючи на впровадження нових протоколів [140]. Представлене дисертаційне дослідження підтвердило, що результат лікування цієї категорії пацієнтів безпосередньо залежить від глибини імунометаболічних розладів, які супроводжують ЦД на всіх рівнях - від субклітинного до системного.

Проведений аналіз клінічного контингенту хворих (Розділ 3) дозволив об'єктивізувати вихідний стан пацієнтів та встановити складність ендокринно-метаболічного фону, на якому розвивався гнійно-запальний процес. Встановлено, що серед обстежених 148 пацієнтів переважали особи працездатного віку (середній вік —  $56,4 \pm 2,3$  року) з невираженим гендерним паритетом (чоловіки — 54,1%, жінки — 45,9%). Такі вікові характеристики повністю корелюють із даними звіту International Diabetes Federation (IDF, 2023), де зазначається, що пік інфекційних ускладнень діабету припадає саме на віковий діапазон 45–60 років, що зумовлює високу соціально-економічну значущість проблеми.

Ключовим фактором, що визначав важкість перебігу хірургічної інфекції, став метаболічний статус пацієнтів. У ході клініко-лабораторного аналізу було виявлено, що переважна більшість хворих (72,9%) перебувала у стадії вираженої декомпенсації цукрового діабету 2 типу. Високий рівень глікованого гемоглобіну ( $8,7 \pm 0,4\%$ ) та тривалий анамнез захворювання (понад 10 років у 63,5% осіб) свідчили про глибокі порушення гомеостазу ще до моменту госпіталізації. Ці результати узгоджуються з висновками Lipsky B. A. et al. (2021) та настановами IWGDF (2023), згідно з якими

рівень HbA1c понад 8,0% є незалежним предиктором формування стійкого «регенераторного плато» та високого ризику хронізації ранового процесу.

Було детально структуровано хворих за характером компенсації та типом цукрового діабету (інсулінозалежний та неінсулінозалежний). Встановлено, що поєднання тривалої гіперглікемії та декомпенсації метаболічних процесів виступало головним клінічним предиктором інертності репарації. Отримані дані підтверджують концепцію Armstrong D. G. (2023) про те, що глікемічний контроль є фундаментом хірургічного успіху, а виявлений у пацієнтів імунометаболічний дистрес є закономірним наслідком тривалого агресивного перебігу основного захворювання. Таким чином, результати вивчення вихідного клініко-лабораторного стану пацієнтів стали необхідним науковим підґрунтям для подальшого патогенетичного обґрунтування комплексної імуно-вазоактивної терапії.

Аналізуючи імунологічний профіль обстежених хворих, було виявлено характерну для ЦД 2 типу «метаболічну імунодепресію». Отримані дані щодо змін у лейкоцитарній формулі узгоджуються з концепцією Zahores R. (2001) про інформативність лімфоцитарно-гранулоцитарних співвідношень як маркерів системного запального стресу [137]. Зокрема, зафіксоване суттєве зростання лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу (ЛГІ) на 44,6% у пацієнтів основної групи свідчить не лише про інфекційну інтоксикацію, а й про напруженість аутоімуних механізмів, що є патогномічним для тривалого перебігу діабету [14, 20].

Центральною ланкою патогенезу ГЗЗМТ при діабеті, як показав аналіз, є дефект бактерицидної функції нейтрофілів. Встановлено, що пригнічення окисно-відновної активності (за даними *HCT*-тесту) та дефіцит катіонних лізосомальних білків (зниження на 17,7% порівняно з контролем) створюють умови для незавершеного фагоцитозу. Це корелює з дослідженнями Borgohain G. та співавт. (2022), які вказують на пряму залежність між оксидативним стресом та дисфункцією нейтрофілів у діабетичному середовищі [90].

Більш глибокий аналіз причин цієї інертності дозволяє стверджувати, що вона має енергетичну природу. Оскільки гліколіз у поліморфноядерних лейкоцитах забезпечує до 95% енергії, необхідної для «кисневого вибуху», порушення вуглеводного обміну при ЦД призводить до фактичного «енергетичного паралічу» імунних клітин [138]. Результати морфометричного дослідження лімфоцитів додатково підтвердили цей висновок: виявлений дефіцит малих імунокомпетентних форм вказує на пригнічення процесів лімфоцитопоезу, що узгоджується з даними Бродяк І. та Сибірної Н. (2006) щодо морфофункціональної деградації лейкоцитів при експериментальному діабеті [14].

Особливий науковий інтерес викликає роль макрофагальної поляризації у рановому процесі. Як зазначають Chen Y. та співавт. (2023), при діабеті спостерігається «застрягання» макрофагів у прозапальному фенотипі M1, що перешкоджає їх переходу до репаративного фенотипу M2 [94]. Наше дослідження показало, що саме застосування імуномодулятора мурамілпептидного ряду дозволило подолати цей блок.

Механізм дії мурамілпептидів, згідно з сучасними уявленнями Prasad S. та Kumar V. (2022), реалізується через активацію внутрішньоклітинних NOD2-рецепторів, що стимулює фагоцитарну активність макрофагів навіть в умовах гіперглікемії [143]. Включення цього компонента до нашої схеми лікування забезпечило ранішу (на 2-3 добу) появу лімфоцитарно-макрофагального ексудату. Це стало ключовим моментом, який запустив каскад репаративної регенерації, що зазвичай пригнічений у хворих на ЦД через інгібування експресії факторів росту, таких як IGF-I [84, 95].

Другою критичною складовою позитивного впливу запропонованої схеми стала корекція локальної ішемії. Діабетична мікроангіопатія створює стійкий бар'єр для дифузії кисню та антибіотиків у тканини [101]. Використання алпростадилу (препарату простагландину E<sub>1</sub>) як вазорегулятора дозволило нівелювати явища ендотеліальної дисфункції, на важливість якої вказують Герасимчук П. О. та співавт. (2016) [21]. Шляхом активації

аденілатциклази та зниження внутрішньоклітинного рівня кальцію в гладеньких м'язах судин, алпростадил сприяв розкриттю капілярів та покращенню локальної перфузії.

Результати проведеної фотоплетизмографії та ЛДФ чітко продемонстрували відновлення мікроциркуляторного русла, що корелює з прискоренням некролізу в основній групі у 1,8 рази. Це підтверджує тезу Falanga V. (2005) про те, що без адекватної підготовки ранового ложа та відновлення перфузії будь-яке місцеве лікування буде малоефективним [100, 126].

Важливим аспектом представленого дослідження став аналіз фазовості ранового процесу під впливом розробленої терапії. Традиційно у хворих на цукровий діабет фаза запалення набуває персистуючого характеру. Як зазначають Armstrong D. G. та співавт. (2017), рекурентність виразок та гнійних вогнищ при ЦД зумовлена саме неможливістю рани вийти з «пастки» хронічного запалення [87].

Проведений цитологічний моніторинг дозволив об'єктивувати швидкість очищення ран в основній групі. Якщо при стандартному лікуванні в мазках-відбитках тривалий час переважав дегенеративно-запальний тип цитограм з масивною мікробною флорою, то застосування імунокорекції мурамілпептидами та вазодилатації алпростадилем призвело до якісної перебудови клітинного складу вже на 3–5 добу.

Було зафіксовано феномен, який можна назвати «прискороною мобілізацією фагоцитів». Більш рання поява фібробластів та профілювання макрофагів (на 2,1 доби раніше, ніж у контролі) свідчить про відновлення міжклітинної кооперації. Це узгоджується з фундаментальними даними Werner S. (2007) щодо ролі цитокін-опосередкованої комунікації між кератиноцитами та макрофагами [95]. У наших пацієнтів цей зв'язок, імовірно, активувався швидше завдяки усуненню гіпоксії тканин, що є ключовим інгібітором проліферації.

Окремої уваги заслуговує аналіз інтоксикаційного синдрому. Використання інтегральних показників, таких як лейкоцитарний індекс інтокси-

кації (ЛП) та сумарний індекс запалення (СІЗ), дало змогу оцінити системний ефект місцевого лікування. На відміну від робіт Герасимчука М. Р. (2014), де основний акцент робився на діагностичній цінності індексів [20], ми використали їх як інструмент динамічного контролю ефективності. Швидша нормалізація СІЗ в основній групі (на 10-ту добу показник був у 1,53 рази нижчим за контроль) свідчить про те, що запропонована терапія не лише лікує локальне вогнище, а й запобігає розвитку синдрому системної запальної відповіді (SIRS), концепція якого в сучасних протоколах септичної хірургії розглядається як ключовий критерій оцінки тяжкості стану пацієнта та ризику органної дисфункції (Singer M. et al., 2016) [128].

Порівнюючи запропоновану методику з іншими сучасними підходами, зокрема з VAC-терапією (вакуум-асоційованою санацією), про яку пишуть Шкварковський І. В. та співавт. (2012) [50, 86], можна відмітити певну схожість у швидкості некролізу. Однак, комбінація «імуномодулятор + алпростадил», що досліджувалась, має перевагу в патогенетичному впливі на мікроангіопатію на системному рівні, що є недоступним для суто механічних методів санації.

Також, на відміну від методів озонотерапії, які застосовувала у своїй роботі Каратеєва С. Ю. (2011) [58, 141], апробований нами підхід забезпечує більш стабільну імунологічну відповідь. Озон, хоч і має виражену бактерицидну дію, може посилювати оксидативний стрес, який і без того є критичним при діабеті [90]. Мурамілпептиди ж діють через фізіологічні рецептори (*NOD2*), що робить імунну відповідь більш контрольованою та менш агресивною до власних тканин організму [143].

Таким чином, узагальнення отриманих результатів дозволяє стверджувати, що успіх лікування ГЗЗМТ при ЦД 2 типу лежить у площині мультимодального впливу. Відновлення перфузії за допомогою вазоділататора створює «транспортний коридор», а імунокорекція мурамілпептидами забезпечує «ефективну роботу» імунних клітин у зоні інфекції. Це поєднання дозволило досягти головної клінічної мети - зниження частоти високих ампутацій та скорочення термінів перебування пацієнтів у стаціонарі.

Особлива увага при аналізі результатів була приділена стану мікроциркуляції. Як зазначають Герасимчук П. О. та співавт. (2016), ендотеліальна дисфункція є фундаментом для розвитку діабетичних ускладнень [21]. Включення алпростадилу до лікувального комплексу дозволило досягти стійкої вазодилатації та покращити реологічні властивості крові. Це підтверджується позитивною динамікою показників ЛДФ-метрії та ФПМ, що корелює з клінічним скороченням фази запалення. Покращення оксигенації тканин створило передумови для активізації ангиогенезу, що є критично важливим для хворих на ЦД 2 типу, у яких процеси новоутворення судин зазвичай пригнічені [91, 101].

Проведений аналіз термінів госпіталізації підтвердив соціально-економічну доцільність розробленого підходу. Зниження кількості радикальних хірургічних втручань та скорочення ліжка-дня відповідає сучасним стратегіям «ощадливої хірургії», що обговорюються в працях Apelqvist J. et al. (2016) [105]. Встановлено, що патогенетично обґрунтована корекція імунometаболічного статусу дозволяє не лише ліквідувати гостре вогнище інфекції, а й стабілізувати загальний стан хворого, знижуючи ризик виникнення повторних гнійних ускладнень, які, за даними Armstrong D. G. (2017), сягають 40% протягом першого року після лікування [87].

Порівняння отриманих даних із результатами використання інших методів, зокрема кріотерапії [3] чи застосування сучасних сорбентів [9, 66], вказує на вищу ефективність запропонованої комплексної терапії. Це зумовлено тим, що більшість існуючих методів спрямовані на місцевий вплив на рану, тоді як розроблений алгоритм забезпечує системну корекцію основних ланок діабетичного патогенезу.

Таким чином, результати дослідження дають підстави стверджувати, що поєднання імунотуляції та вазодилатації є оптимальною стратегією лікування ГЗЗМТ на тлі цукрового діабету 2 типу, що дозволяє досягти кращих клінічних результатів порівняно із загальноприйнятими методиками.

Особливе місце в аналізі ефективності запропонованого лікування посідає вивчення цитологічної верифікації перебігу ранового процесу.

Оскільки цитологічне дослідження мазків-відбитків є високоінформативним методом прижиттєвої оцінки стану тканин, саме воно дозволило об'єктивувати вплив комплексної терапії на регенераторний потенціал.

Встановлено, що у хворих контрольної групи, які отримували стандартне лікування, спостерігалася тривала затримка у фазі запалення. Цитограми таких хворих характеризувалися значною кількістю дегенеративно змінених нейтрофілів, що свідчить про незавершеність фагоцитозу та високу токсичність ранового вмісту. Такі дані корелюють із концепцією Дадценка Б.М. (2005) про «патологічну інертність» діабетичної рани [27]. Навіть на 5–7 добу лікування у цих пацієнтів зберігався дегенеративно-запальний тип цитограм, що пояснюється неспроможністю локального імунітету подолати вплив гіперглікемії.

Натомість в основній групі під впливом імуномодуляції та покращення мікроциркуляції зафіксовано якісно іншу динаміку. Вже на 3-тю добу спостерігалось достовірне збільшення кількості активних макрофагів та поява перших профілів фібробластів. Це вказує на ранній початок фази проліферації. Вважається, що саме мурамілпептиди виступають пусковим механізмом для активації репарації. Згідно з поглядами Younis Y. та співавт. (2024), локальна імуномодуляція здатна перемикає поляризацію макрофагів у бік відновлення тканин [136]. У нашому дослідженні це проявилось трансформацією цитограми в запально-регенеративний, а згодом і в регенераторний тип на 4 доби швидше, ніж у групі порівняння.

Аналіз динаміки сумарного індексу запалення (СІЗ) дозволив виявити чітку закономірність: поєднання системного вазодилатора (алпростадилу) та імунокоректора забезпечує швидшу елімінацію ендогенної інтоксикації. Встановлено, що зниження СІЗ відбувалося синхронно з нормалізацією лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ). Це підтверджує системність розробленого підходу. Якщо традиційні методи місцевого лікування, описані в працях Блатуна Л. А. (2011), спрямовані переважно на санацію вогнища [10], то запропонований нами алгоритм впливає на імуно-метаболический статус організму в цілому.

Доцільність застосування алпростадилу в цьому контексті обґрунтовується необхідністю подолання «судинного бар'єра». Відомо, що при діабетичній ангіопатії доставка будь-яких лікарських засобів, у тому числі імуноотропних, до зони ураження утруднена [101]. Встановлене в дисертаційному дослідженні покращення показників ФПГ свідчить про відновлення колатерального кровотоку. Це дозволило створити умови для адекватного функціонування імунокомпетентних клітин, чий метаболізм був відновлений мурамілпептидами. Таким чином, було досягнуто ефекту потенціювання двох компонентів: вазодилататор забезпечив доставку, а імуномодулятор - функціональну активність.

Узагальнюючи клінічні аспекти, було виявлено, що скорочення термінів некролізу та появи грануляцій безпосередньо впливає на тривалість стаціонарного етапу. Отримані результати щодо зменшення ліжкодня узгоджуються з сучасними вимогами до оптимізації хірургічної допомоги [105]. Встановлено, що розроблена тактика є не лише клінічно ефективною, а й патогенетично виправданою, оскільки вона дозволяє розірвати хибне коло «ішемія - імунодепресія - гнійне запалення».

Результати проведеного клініко-лабораторного дослідження підтверджують складність патогенетичних механізмів розвитку ГЗЗМТ у хворих на цукровий діабет 2 типу. Встановлено, що перебіг гнійного процесу в цієї категорії пацієнтів визначається не лише агресивністю інфекції, а насамперед глибиною імунометаболічного дисбалансу.

Особлива увага в роботі приділена аналізу імунологічної реактивності. За результатами дослідження було виявлено стан, який можна охарактеризувати як функціональний параліч нейтрофільної ланки. Зниження активності *HCT*-тесту (як спонтанного, так і стимульованого) вказує на виражений дефіцит киснезалежних механізмів бактерицидності. Це узгоджується з даними Vargohain G. et al. (2022), які вказують, що гіперглікемія інгібує ферментативні системи, відповідальні за «кисневий вибух» [90]. Встановлено, що без належної корекції ці порушення стають підґрунтям для затяжного перебігу запалення та частих рецидивів [87].

Аналіз вмісту катіонних білків у нейтрофілах дозволив глибше оцінити стан кисненезалежних факторів захисту. Виявлене достовірне зниження середнього цитохімічного коефіцієнта (СЦК) свідчить про виснаження лізосомального апарату клітин. Це має критичне значення, оскільки саме катіонні білки забезпечують деструкцію клітинних стінок збудників в умовах гіпоксії, яка є постійним супутником діабетичної ангіопатії [101].

Встановлено, що застосування імуномодулятора мурамілпептидного ряду дозволило ефективно вплинути на ці ланки. На відміну від стандартної терапії, запропонований комплекс сприяв відновленню внутрішньоклітинного пулу катіонних білків та нормалізації метаболічної активності нейтрофілів. Згідно з дослідженнями Prasad S. та Kumar V. (2022), механізм такої дії реалізується через рецептори *NOD2*, що дозволяє «обійти» енергетичний дефіцит клітини, спричинений діабетом [143].

Важливим інструментом об'єктивізації загального стану пацієнтів став моніторинг інтегральних гематологічних індексів. Встановлено, що динаміка сумарного індексу запалення (СІЗ) та лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) є надійним прогностичним маркером. Швидша нормалізація СІЗ в основній групі (у 1,53 рази швидше порівняно з контролем) вказує на ефективне купірування системної запальної відповіді. Це корелює з клінічними спостереженнями щодо зменшення набряку, інфільтрації та гіперемії навколо ранового вогнища.

Окремого обговорення потребує роль мікроциркуляторних порушень. Було показано, що покращення локальної перфузії за даними фотоплетизмографії є обов'язковою умовою для успішної імунокорекції. Застосування алпростадилу дозволило нівелювати явища вазоконстрикції та покращити реологію крові. Встановлено, що відновлення капілярного кровотоку забезпечує «адресну доставку» імунокомпетентних клітин та лікарських засобів до вогнища інфекції. Подібна стратегія поєднання су-

динної та імунної корекції відповідає сучасним концепціям «підготовки ранового ложа» (Wound Bed Preparation), описаним у працях Schultz G. S. et al. (2003) [126].

Клінічна верифікація результатів показала, що запропонований підхід забезпечує прискорення некролізу та ранішу появу грануляційної тканини (візуально). Скорочення термінів очищення рани безпосередньо корелює з імунологічними показниками: чим вищим був рівень катіонних білків та активність *HCT*-тесту, тим швидше відбувався перехід рани до фази репарації. Таким чином, встановлено пряму залежність між функціональним станом імунної системи та темпами клінічного одужання.

Важливим етапом роботи стала морфологічна верифікація ефективності запропонованого лікувального комплексу. Цитологічне та гістологічне дослідження дозволили об'єктивувати динаміку переходу рани з фази запалення до регенерації, що є критичним моментом при лікуванні ГЗЗМТ на тлі цукрового діабету 2 типу.

Встановлено, що в першу добу лікування в обох групах переважав некротичний тип цитограми. Наявність дегенеративно змінених лейкоцитів із розпадом ядер та червоним відтінком хроматину вказує на виражений ацидоз та токсичність ранового середовища. Велика кількість позаклітинно розташованої мікрофлори при відсутності активного фагоцитозу свідчить про глибоку депресію локальних захисних механізмів, що корелює з раніше описаними низькими показниками *HCT*-тесту та дефіцитом катіонних білків.

Ключова відмінність між групами почала проявлятися вже на 2–3 добу. В основній групі під впливом імуномодуляції та покращення перфузії зафіксовано прискорення фагоцитарної реакції. Трансформація полібластів у профібробласти та поява макрофагів свідчать про ранній старт репаративних процесів. На відміну від контрольної групи, де на 4-ту добу все ще зберігався деструктивно-запальний тип цитограми з масивним лейкоцитарним детритом, в основній групі спостерігався перехід до запально-регене-

ративного типу. Це підтверджує гіпотезу про те, що імунокорекція мураміл-пептидами здатна «розблокувати» інертний регенераторний потенціал тканин у хворих на ЦД 2 типу.

Гістологічне дослідження біоптатів надало ще більш переконливі докази переваг розробленої методики. Встановлено, що при стандартному лікуванні (контрольна група) судинні порушення мали затяжний та деструктивний характер. Явища агрегації еритроцитів, стазу та гіалінозу артерій, зафіксовані на 8-му добу в контрольній групі, є морфологічним субстратом діабетичної ангіопатії, яка перешкоджає загоєнню.

Натомість в основній групі деструктивні зміни в стінках судин були менш виражені. Особливої уваги заслуговує динаміка ангіогенезу. В основній групі збільшення кількості новоутворених кровоносних капілярів відмічалось вже на 2–3 добу, досягаючи піку на 5–6 добу. В контрольній групі цей процес запізнювався на 2 доби й супроводжувався патологічним гіалінозом просвіту судин. Обґрунтовано, що застосування вазодилататора забезпечує не лише механічне розширення судин, а й створює умови для формування повноцінної грануляційної тканини без явищ раннього фіброзу.

Виявлена в основній групі лімфогістоцитарна інфільтрація з проліферацією фібробластів вже на 5-ту добу вказує на ефективну заміну нейтрофільного ексудату на макрофагально-лімфоцитарний. Це має фундаментальне значення: швидка зміна клітинного пулу в рані запобігає надлишковій деструкції колагену та сприяє формуванню «ніжного» сітчастого склерозу замість грубого рубця, що спостерігався в контролі на 10-ту добу.

Таким чином, інтеграція результатів імунологічного та морфологічного досліджень дозволяє стверджувати, що запропонована схема лікування забезпечує скорочення фази запалення на 2–3 доби за рахунок активації фагоцитозу, стимуляції раннього ангіогенезу та проліферації фібробластів та запобігання мікроциркуляторному тромбозу та гіалінозу

судин, що є типовим для ГЗЗМТ при ЦД 2 типу. Це призводить до прискорення клінічного одужання пацієнтів в середньому на 5–6 діб та значно покращує якість сформованого регенерату.

Аналіз гістологічних препаратів у динаміці дозволив розкрити патогенетичну суть «діабетичного гальмування» загоєння ран та продемонструвати ефективність розробленої тактики. Встановлено, що ключовим фактором персистенції гнійного вогнища у хворих контрольної групи є прогресуюча дезорганізація мікроциркуляторного русла.

Виявлені явища агрегації еритроцитів, набряку стінок артеріол та стазу крові в перші доби є морфологічним підтвердженням критичної ішемії. Особливо показовим є те, що в контрольній групі навіть на 8–10 добу спостерігалися явища фібриноїдного некрозу та тромбозу судин, що свідчить про необоротність судинних змін за умов традиційного лікування. Гіаліноз артеріол, зафіксований у ці терміни, фактично блокує можливість адекватної регенерації, що клінічно проявляється млявими грануляціями та високим ризиком повторної некротизації.

Натомість в основній групі під впливом запропонованої терапії спостерігалася принципово інша морфофункціональна картина. Вже на 2–3 добу було зафіксовано значне збільшення чисельності кровоносних капілярів та розширення їх просвіту. Це дозволяє стверджувати, що системне застосування вазодилататора не лише усуває спазм, а й стимулює неоангіогенез. Встановлено, що рання реваскуляризація зони запалення (на 2 доби раніше, ніж у контролі) є фундаментом для ефективної роботи імунomodулятора. Без відновлення капілярного кровотоку доставка імунокomпетентних клітин до вогнища залишається обмеженою, що пояснює знижену ефективність імунокорекції без судинної підтримки.

Окремого обговорення заслуговує зміна характеру інфільтрації. Нами доведено, що в контрольній групі протягом перших трьох діб переважав нейтрофільний ексудат, який через метаболічні порушення (дефіцит гліколізу) швидко перетворювався на клітинний детрит (дегенеративний тип цитограми). В основній групі, завдяки покращенню оксигенації тканин,

вже з другої доби відбувалася трансформація в макрофагально-лімфоцитарний інфільтрат.

Макрофаги, які спостерігали в препаратах основної групи на 4–5 добу, відіграють роль ключових «координаторів» регенерації, стимулюючи проліферацію фібробластів. Це підтверджується даними про появу юної грануляційної тканини вже на 2–3 добу в основній групі, тоді як у контролі цей процес запізнювався до 4–5 доби. Більше того, характер фіброзу в основній групі описувався як «ніжний сітчастий склероз», що є прогностично сприятливим, на відміну від «грубого склерозу» та гіалінозу в контрольній групі на 9–10 добу.

Таким чином, узагальнення морфологічних даних дозволяє сформулювати концепцію патогенетичного синергізму: вазодилататор нівелює ішемічний компонент, запобігає гіалінозу судин та створює умови для неогенезу. Імуномодулятор на тлі відновленого кровотоку забезпечує швидку зміну фаз запалення, активуючи макрофагальну трансформацію та фагоцитоз.

Це поєднання дозволяє розірвати вадне коло «діабетичної рани» та досягти очищення і початку епітелізації на 5–6 діб раніше за загальноприйнятні терміни.

Патогенетична інтерпретація порушень лейкоцитарної ланки та морфометричних параметрів імуніцитів, що базується на аналізі кількісного складу лейкоцитів у хворих основної групи виявив стан, який можна охарактеризувати як системну імунну дезорганізацію. Встановлений рівень загальної кількості лейкоцитів ( $7,98 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ ) на тлі гнійно-запального процесу свідчить про інертність системи імунігенезу та відсутність адекватної лейкоцитарної відповіді, що є патогномонічним для хворих на ЦД 2 типу. Така відносна нормоцитемія при наявності гнійного осередку об'єктивізує стан «метаболічної імунодепресії», проте детальний розбір лейкоцитарної формули вказує на більш глибокі якісні аномалії.

Зокрема, зафіксоване зменшення вмісту сегментоядерних нейтрофілів на 14,7% відносно контролю ( $(43,5 \pm 3,3)\%$  проти  $(58,2 \pm 2,6)\%$ , р

$\leq 0,05$ ) за умови гострого гнійного процесу є патогномонічною ознакою діабетичної імунопатії. У нормі ГЗЗМТ мають супроводжуватися вираженим нейтрофіліозом, проте при ЦД 2 типу спостерігається «ефект виснаження» або неадекватна відповідь кісткового мозку. Це підтверджується високим показником лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу (ЛГІ -  $5,8 \pm 0,5$ ), що вказує на переважання аутоінтоксикації над інфекційною відповіддю. Було встановлено, що лімфоцитоз у цих пацієнтів носить відносний характер і є наслідком нейтропенії, що створює хибне враження про збереженість імунних сил.

Особливу наукову цінність становлять результати морфометричного розподілу мононуклеарів. Традиційно лімфоцити розглядаються як єдина популяція, проте дослідження за розмірними характеристиками дозволило виявити прихований дефект:

1. Малі лімфоцити (до 7 мкм): Їхня кількість в основній групі виявилася критично низькою –  $(5,1 \pm 0,4)\%$  проти  $(11,1 \pm 0,7)\%$  у контролі (у практично здорових особ). Оскільки цей пул клітин переважно представлений *T*-хелперами ( $CD4+$ ), їх дефіцит пояснює неспроможність організму до адекватної координації імунної відповіді. Тобто це обґрунтовує, що хронічна гіперглікемія та інсулінорезистентність призводять до апоптозу саме цієї фракції клітин, позбавляючи рану «диригентів» регенерації.

2. Великі мононуклеари (понад 12 мкм): Збільшення цієї фракції до  $34,0 \pm 2,2\%$  (у 1,7 рази вище контролю) свідчить про напруження гуморальної ланки. Зсув частотного розподілу вправо вказує на компенсаторну активацію *B*-лімфоцитів та плазмоцитів, які намагаються нівелювати дефіцит клітинного захисту шляхом синтезу антитіл. Проте, як свідчать наші подальші дослідження, ця активація є функціонально неповноцінною в умовах діабетичної ангіопатії.

Переходячи до аналізу морфофункціонального стану нейтрофілів, слід зазначити критичну роль метаболічного дефіциту. Показники спонтанного *HCT*-тесту в основній групі ( $(9,6 \pm 0,8)\%$ ) були вищими за контроль, що свідчить про стан «передактивації» клітин через постійну бактеріємію.

Проте справжній потенціал імунітету відображає індекс стимуляції. Його зниження в 1,6 рази (з 8,4 до 5,3) є доказом того, що нейтрофіли пацієнтів із ЦД 2 типу працюють на межі своїх можливостей.

Зниження потенціалу імунної відповіді також доводить задокументоване зниження рівня катіонних білків (на 17,7%) та інертністю мієлопероксидази. В умовах енергетичного дефіциту (порушення гліколізу) процес дегрануляції стає неможливим. Це пояснює морфологічну картину, яку спостерігали в мазках-відбитках: наявність позаклітинних мікроорганізмів при великій кількості нейтрофілів. Клітини «бачать» ворога, але не мають «патронів» (катіонних білків та активних форм кисню) для його знищення.

Саме цей «функціональний параліч» фагоцитів і був точкою прикладання для запропонованого лікування. Застосування імуномодулятора дозволило активувати внутрішньоклітинні резерви, що клінічно проявилось швидкою зміною некротичного типу цитограми на запально-регенераторний.

Центральним доказом ефективності розробленої методики є якісна трансформація ранового ложа, зафіксована при гістологічному дослідженні біоптатів. Було встановлено, що при ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу патологія судин мікроциркуляторного русла виступає первинним детермінуючим фактором, що гальмує всі наступні етапи репарації.

Аналіз динаміки судинних порушень у контрольній групі продемонстрував класичну картину «діабетичного стазу». Виявлені на 1–2 добу зміни в судинах сітчастого шару дерми - розширення просвіту артеріол із одночасною агрегацією еритроцитів та набряком стінки - свідчать про глибоку ендотеліальну дисфункцію. Крайове розташування лейкоцитів та їх діapedез у поєднанні з пошкодженням ендотеліоцитів створюють передумови для тромбоутворення. Особливо критичним вважаємо той факт, що в контрольній групі навіть на 3–4 добу спостерігалось звуження просвіту артеріол через набряк, що посилювало ішемію тканин.

Найбільш вагомим морфологічним доказом неспроможності традиційної терапії є стан судин на 8–10 добу в групі контролю. Зафіксований

фібриноідний некроз та гіаліноз артеріол свідчить про те, що замість відновлення кровотоку відбувається облітерація судинного русла. Тромби, що частково або повністю виповнюють просвіт, оточуються грубоволокнистою сполучною тканиною, що фактично консервує стан хронічної гіпоксії. Саме цей механізм пояснює «інертність» діабетичної рани та її схильність до повторної некротизації.

В основній групі, де до протоколу лікування був включений алпростадил, морфологічна картина мала принципово інший вектор розвитку. Вже з 1-ї доби спостерігалось розширення судин без ознак деструкції ендотелію, що ми пов'язуємо з прямим вазодилатуючим та ангіопротекторним ефектом препарату. Проте найбільш значущим результатом стало стимулювання раннього неоангіогенезу.

За даними дисертаційного дослідження, збільшення чисельності кровоносних капілярів в основній групі зафіксовано вже на 2–3 добу, тоді як у контролі цей процес запізнявався до 4-ї доби. Ці результати обґрунтовують, що «ангіогенний вибух» під впливом лікування створює умови для доставки імуномодулятора безпосередньо в епіцентр інфекції. Це підтверджується зміною характеру інфільтрації: замість стійкого нейтрофільного лейкостазу, характерного для контролю, в основній групі вже на 2–3 добу формувалася макрофагально-лімфоцитарний ексудат.

Динаміка сполучнотканинної перебудови також мала суттєві відмінності. В основній групі активна проліферація фібробластів та синтез колагенових волокон починалися на 2–3 добу, досягаючи піку на 5–6 добу. Характерним є те, що утворений регенерат в основній групі описувався як «ніжний сітчастий склероз» (рис. 5.20), що забезпечує еластичність тканин. У контрольній групі цей етап наступав лише на 9–10 добу і супроводжувався формуванням грубоволокнистої тканини з явищами склерозу та гіалін. Завершальним етапом нашого дослідження став аналіз клінічної реалізації встановлених імунологічних та морфологічних закономірностей. Отримані дані (Розділ 7) демонструють не просто пришвидшення загоєння, а якісну зміну перебігу ранового процесу.

Встановлено, що в основній групі некролізис відбувався у 1,8 рази швидше ( $2,46 \pm 0,37$  доби проти  $5,22 \pm 0,27$  у контролі), а поява грануляцій та початок епітелізації - у 1,5 рази швидше.

Патогенетичне тлумачення цих результатів: такі стислі терміни очищення рани в основній групі пов'язуємо з успішним подоланням «імунного стазу», характерного для цукрового діабету. Традиційно вважається, що тяжкий некролізис при діабеті зумовлений лише гіперглікемією. Проте наше дослідження довело, що першопричиною є неможливість активованих імуніцитів досягти вогнища. Застосування алпростадилу дозволило нівелювати явища діабетичної мікроангіопатії (гіаліноз та стаз капілярів), що створило «судинний коридор» для міграції імунокомпетентних клітин. Це дозволило локальному імуномодулятору повноцінно реалізувати свій потенціал. Як результат: фагоцитарна активність в основній групі відновлювалася достовірно швидше вже на 7-му добу ( $(50,50 \pm 0,63)\%$  проти  $(44,58 \pm 1,12)\%$  у контролі).

Цитологічна картина демонструвала випередження фаз запалення на 3-4 доби: в той час як у контрольній групі зберігався дегенеративно-запальний тип цитограми, в основній групі вже фіксувався активний фібробластогенез ( $(22,71 \pm 0,43)\%$  фібробластів на 10-ту добу проти  $(16,48 \pm 0,53)\%$  у контролі).

Важливою знахідкою стало спостереження за клітинами Лангханса в епідермісі. Їх збільшення в основній групі на 5-ту добу вказує на відновлення місцевого імуного нагляду, що є необхідною умовою для завершення епітелізації. Встановлено, що завдяки поєднанню вазодилатації та імунокорекції, зворотний розвиток капілярів (шляхом запусіння, а не гіалінозу!) розпочинався вже з 6-ї доби, що свідчить про фізіологічне, а не патологічне завершення репарації.

Узагальнення отриманих результатів дозволяє констатувати, що розроблена імуновазоактивна тактика забезпечує:

- трансформацію патологічного гіалінозу судин у функціональний неоангіогенез з відновленням капілярної перфузії;

- прискорення інверсії клітинних фаз (нейтрофіл → макрофаг → фібробласт) на 48–72 години;
- досягнення морфологічної зрілості грануляційної тканини в середньому на 5–6 діб раніше порівняно зі стандартним лікуванням.

Запропонована схема забезпечує перехід ранового процесу з фази деструкції у фазу активної регенерації на 3–4 доби швидше, ніж при традиційному підході, що є морфологічним підґрунтям для скорочення термінів госпіталізації.

Клініко-економічна значущість апробованого лікування базується на вираженому детоксикаційному ефекті, що маніфестує нормалізацією температури тіла у 1,7 раза швидше за контроль, та пришвидшеній епітелізації. Це повністю підтверджує наукову гіпотезу дослідження: пріоритетна імунокорекція мурамілпептидами, реалізована на тлі відновленої мікроциркуляції, є найбільш фізіологічним шляхом подолання «регенераторного плато» та забезпечує стабільне скорочення перебування пацієнтів у стаціонарі на 6,7 ліжко-дня.

Підсумовуючи результати проведеного дослідження, слід зазначити, що розроблена імуновазоактивна тактика дозволила якісно змінити підхід до лікування хірургічної інфекції у хворих на ЦД 2 типу. Нами доведено, що ключем до успішної репарації є не просто механічна санація вогнища, а подолання «метаболічної імунодепресії» через розблокування енергетичного потенціалу фагоцитів.

Встановлено, що синергічне поєднання таргетної імуномодуляції мурамілпептидами та системної вазодилатації дозволяє розірвати хибне коло діабетичного патогенезу. В цій системі відновлення мікроциркуляторної перфузії виступає необхідним фундаментом для повноцінної реалізації імунотропного ефекту, що забезпечує трансформацію незавершеного фагоцитозу в ефективний внутрішньоклітинний кілінг.

Клінічна верифікація запропонованого алгоритму продемонструвала його високу ефективність: скорочення термінів очищення ран, ранній старт

фізіологічної регенерації та стабільне зменшення перебування хворих у стаціонарі. Таким чином, отримані дані дозволяють рекомендувати впровадження розробленої комплексної схеми у широку клінічну практику як патогенетично обґрунтованого та економічно доцільного стандарту надання допомоги пацієнтам із гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу.

## ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального науково-практичного завдання – підвищенню ефективності лікування хворих на гнійно-запальні захворювання м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу шляхом розробки та впровадження патогенетично обґрунтованої схеми корекції локального і системного імуногенезу та регіонарної мікроциркуляції.

1. Встановлено, що контингент хворих на гнійно-запальні захворювання м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу представлений переважно особами віком 50–79 років (80,3 %), які у 72,9 % випадків були госпіталізовані у стані декомпенсації вуглеводного обміну. Це супроводжується вираженою ендogenous інтоксикацією, для диференціальної діагностики якої доцільно використовувати лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс, що в основній групі достовірно зростав на 44,6% ( $5,8 \pm 0,5$  проти  $4,3 \pm 0,3$  у контролі;  $p \leq 0,01$ ).

2. Доведено, що інсулінова недостатність при цукровому діабеті 2 типу призводить до часткової інгібіції центрального лімфоцитопоезу, що проявляється достовірним зниженням вмісту малих форм лімфоцитів (до 7 мкм) у 2,2 рази (з  $11,1 \pm 0,7$ % у контролі до  $5,1 \pm 0,4$ % в основній групі;  $p \leq 0,05$ ) та дефіцитом  $CD4+$  субпопуляції ( $T$ -хелперів). Вказані зміни зумовлюють пригнічення ефекторної ланки клітинного імунітету та цитотоксичної функції  $T$ -лімфоцитів у вогнищі запалення.

3. Функціональний стан нейтрофільних гранулоцитів при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу характеризується виснаженням клітинного метаболізму та зниженням фагоцитарного резерву: показник «спонтанного»  $HCT$ -тесту, базового маркера метаболічної депресії нейтрофілів, у 1,6 рази нижчий за норму ( $5,3 \pm 0,2$ % в основній групі проти  $8,4 \pm 0,4$ % у контролі;  $p \leq 0,05$ ), що є об'єктивним маркером депресії неспецифічної резистентності організму.

4. Виявлений дефіцит катіонних білків (зниження до  $(70,9 \pm 2,1)\%$  та пригнічення резервної активності мієлопероксидази (кількість МПО-позитивних нейтрофілів при індукції –  $(72,0 \pm 6,1)\%$  проти  $(96,2 \pm 7,7)\%$  у контролі) підтверджують критичну недостатність бактерицидних систем фагоцитів. Це призводить до імунометаболічного виснаження макрофагальної ланки, що морфологічно корелює з ознаками запалення та «регенераторним плато», проте застосування розробленого протоколу дозволяє активізувати ангиогенез та зростання вмісту фібробластів до  $(22,71 \pm 0,43)\%$  вже на 10-ту добу лікування.

5. Застосування розробленої схеми комплексної імунокорекції препаратом мурамілпептидного ряду в поєднанні з системною вазоактивною терапією забезпечує синергійний ефект: відновлення регіонарної перфузії (зниження коефіцієнта асиметрії до  $1,19 \pm 0,12$ ;  $p \leq 0,05$ ) та активацію імунокомпетентних клітин безпосередньо у вогнищі інфекції.

6. Впровадження запропонованої методики дозволило суттєво покращити клінічні результати: за даними комп'ютерної планіметрії на 10-ту добу площа ран в основній групі зменшилася на 59,3% (проти 24,9% у контролі;  $p \leq 0,05$ ), термін очищення від некрозу скоротився у 1,8 рази, а середня тривалість стаціонарного лікування скоротилася на 6,7 ліжко-дня (з  $16,12 \pm 2,24$  до  $9,4 \pm 1,31$  доби;  $p \leq 0,05$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Отримані дані суттєво впливають на оптимізацію тактики лікування пацієнтів із гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. Практична значущість роботи полягає у розробці та впровадженні в клінічну практику хірургічних стаціонарів алгоритму комплексної імунометаболічної корекції, що дозволяє суттєво покращити результати надання медичної допомоги цій категорії хворих.

1. Для ранньої діагностики та прогнозування перебігу запалення у пацієнтів із ЦД 2 типу рекомендується використовувати лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛГІ) у поєднанні з морфометричною оцінкою вмісту малих лімфоцитів (діаметром до 7 мкм). Значення ЛГІ нижче  $4,3 \pm 0,3$  у поєднанні з вираженою лімфоцитопенією слід вважати прогностичним маркером високого ризику хронізації гнійного процесу та розвитку ішемічних ускладнень.

2. У комплексному лікуванні хворих на ГЗЗМТ на тлі декомпенсованого ЦД 2 типу, поряд із радикальною хірургічною обробкою гнійного вогнища, доцільно застосовувати системну імунокорекцію препаратом мурамілпептидного ряду Ліастен. Препарат рекомендується вводити внутрішньом'язово у дозі 0,002 г з інтервалом у 3–5 діб (курс - 3–5 ін'єкцій), що дозволяє ефективно активувати бактерицидні системи нейтрофілів та макрофагів.

3. З метою ліквідації регіонарної ішемії та забезпечення цільової доставки імуностропних засобів до вогнища запалення, схему терапії необхідно доповнювати вазоактивними препаратами групи простагландину E1 (Алпростадил). Рекомендоване дозування: 40–60 мкг препарату внутрішньовенно краплинно на 200,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу, курсом 5–10 інфузій. Це забезпечує зниження коефіцієнта асиметрії кровонаповнення та створює умови для прискореного некролізу.

4. Контроль ефективності лікування та верифікацію готовності рани до хірургічного закриття рекомендується проводити на 5-ту та 10-ту

добу шляхом моніторингу показників мікроциркуляції та комп'ютерної планіметрії. Досягнення значень коефіцієнта асиметрії  $1,19 \pm 0,12$  та зменшення площі рани на 59,3% і більше є об'єктивними критеріями стабілізації процесу та можливості виконання ранніх реконструктивних втручань.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрющенко В. П., Куновський В. В., Андрющенко І. В. Вибір тактики та методів хірургічного лікування об'єктів малого та великого таза при гнійних ускладненнях. Львівський медичний часопис. 2021. Т. 27, № 1-2. С. 34–41. [URL: doi.org](https://doi.org/10.25040/aml2021.01-02.034) DOI: [10.25040/aml2021.01-02.034](https://doi.org/10.25040/aml2021.01-02.034)
2. Барінова М. Е., Сулаєва О. М. Цитохімія нейтрофілів у прогнозуванні перебігу ранового процесу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018. № 2. С. 14–18. [DOI: 10.11603/1811-2471.2018.2.8856](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.2.8856)
3. Дронов О. І. та ін. Сучасні аспекти застосування кріохірургічних методів у лікуванні гнійних ран. Клінічна хірургія. 2020. № 9-10. С. 12–16. [URL: hirurgiya.com.ua](http://hirurgiya.com.ua)
4. Беляєва О. О. та ін. Хірургічне лікування нейроішемічної форми синдрому діабетичної стопи з використанням сучасних технологій. *Харківська хірургічна школа*. 2024. № 1. С. 58–63. [URL: surgical-school.com.ua](http://surgical-school.com.ua)
5. Біда Р. Ю., Павленко О. В., Кузнецов О. П. Використання плазми, збагаченої тромбоцитами, в регенеративній медицині та хірургії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022. Т. 7, № 3. С. 45–51. [doi: 10.26693/jmbs07.03.045](https://doi.org/10.26693/jmbs07.03.045)
6. Бліндер О. О. Сучасний стан антибіотикорезистентності збудників гнійно-запальних захворювань м'яких тканин / О. О. Бліндер, П. Д. Фомін, В. М. Короткий та ін. *Хірургія України*. 2020. № 3. С. 15–21. [URL: doi.org](https://doi.org)
7. Богачук М. Г. Застосування імуномодулятора мурамілпептидного ряду в лікуванні ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія 2019. Т. 18, № 3. С. 21–25. [doi:10.24061/1727-847.18.3.2019.23](https://doi.org/10.24061/1727-847.18.3.2019.23)
8. Бондарчук О. І., Поляков С. Д. Флегмони та абсцеси - сучасні можливості лікування. Шпитальна хірургія. 2018. № 2. С. 15–22. [Internet].

2018 [cited 2024 May 22];(2):15-22. Available from: [tdmu-journal.com](http://tdmu-journal.com) [doi: 10.11603/2414-4533.2018.2.9091](https://doi.org/10.11603/2414-4533.2018.2.9091)

9. Варіанти клінічного перебігу синдрому діабетичної стопи (науковий огляд) В. Рева, В. Польовий, О. Аршуков, К. Волянчук. Клінічна ана томія і опера тивна хірургія. Том 24. № 1 (2025).doi: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.1.2025.16>

10. Васильчук О. В., Павлов С. В. Біологічно активні текстильні перев'язувальні матеріали. Хірургія України. 2019. № 1. С. 98–103. [Internet]. 2019 [cited 2024 May 22];(1):98-103. Available from: [hirurgiya.com.ua](http://hirurgiya.com.ua) [doi: 10.30978/SU2019-1-98](https://doi.org/10.30978/SU2019-1-98)

11. Велігоцький М. М. Протоколи лікування гнійних ран із застосуванням вакуум-асистованих технологій / М. М. Велігоцький, О. В. Арсеній, В. В. Горбунов та ін. Харківська хірургічна школа. 2023. № 2. С. 114–119.[URL: surgical-school.com.ua](http://surgical-school.com.ua)

12. Вільцанюк О. А., Хуторянський М. О. Динаміка рівнів прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих із гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2021. Т. 25, № 1. С. 77–82.[doi: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(1\)-](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-)

13. Герасимчук П.О., Фіра Д.Б., Павлишин А.В., Гриньків Н.І. Вакуумна терапія в лікуванні ускладнених форм діабетичної стопи // Клінічна анатомія та оперативна хірургія – 2025.- Т. 24, № 2 – С. 40-46. [doi: 10.24061/1727-0847.24.2.2025.23](https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.2.2025.23).

14. Герасимчук П.О., Шідловський В.О., Фіра Д.Б. Варіанти перебігу ранового процесу у хворих із синдромом діабетичної стопи на тлі вакуумної терапії// Сучасні медичні технології. – 2019. – №2. - С. 40-44

15. Герасимчук П.О., Фіра Д.Б., Павлишин А.В. Медико-соціальні та економічні питання в лікуванні хворих із синдромом діабетичної стопи // Лікарська справа. – 2020. - №3-4. – С. 42-48.

16. Гюльмамедов Ф. І., Гюльмамедов П. Ф. Сучасна тактика хірургічного лікування гнійно-некротичних ускладнень синдрому діабетичної

стопи. Український журнал хірургії. [Internet]. 2021 [cited 2024 May 22];(1):34-8. [doi: 10.22141/2301-7716.1.44.2021.233075](https://doi.org/10.22141/2301-7716.1.44.2021.233075)

17. Дерев'янка О. С., Паньків В. І. Цукровий діабет: багатоманітність форм та стратегії лікування. Міжнародний ендокринологічний журнал. [Internet]. 2017 [cited 2024 May 22];13(5):342-8. [doi: 10.22141/2224-0721.13.5.2017.113110](https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.5.2017.113110)

18. Дзюбановський І. Я., Бенедикт В. В., Мігенько Л. М. Сучасні аспекти діагностики та лікування гнійно-некротичних ускладнень синдрому діабетичної стопи. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2019. № 3. С. 5–11. [doi: 10.11603/2414-4533.2019.3.10660](https://doi.org/10.11603/2414-4533.2019.3.10660)

19. Дзюбановський І. Я. Хірургія гнійно-некротичних ускладнень за синдрому діабетичної стопи: монографія / І. Я. Дзюбановський, В. П. Польовий, В. В. Бенедикт та ін. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2018. — 314 с.

20. Дзюбановський І. Я., П'ятночка В. І. Новітні технології в комплексному лікуванні гнійно-запальних процесів м'яких тканин. *Шпитальна хірургія*. 2024. № 1. С. 5–10. [doi: 10.11603/2414-4533.2024.1.14352](https://doi.org/10.11603/2414-4533.2024.1.14352)

21. Дрижак В. І., Ковальчук Л. Я. Дисбаланс цитокінів як фактор патогенезу гнійних захворювань. Шпитальна хірургія. 2014. № 2. С. 11–15.

22. Дороніна О. В., Васильєв А. В. Сучасні перев'язувальні засоби для лікування ран. Український журнал хірургії. 2018. № 2. С. 54–59. [doi: 10.22141/2301-7716.2.37.2018.136368](https://doi.org/10.22141/2301-7716.2.37.2018.136368)

23. Дубінський В. В. Комплексне лікування гнійних захворювань у хворих на цукровий діабет. Вісник проблем біології і медицини. 2009. № 1. С. 17–19.

24. Желіба М. Д. Профілактика та лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин: дис. ... д-ра мед. наук. Вінниця, 2001. 335 с.

25. Желіба М. Д., Палій В. Г. Місцева медикаментозна підтримка при хірургічному лікуванні гнійного запалення. Клінічна хірургія. 2003. № 6. С. 38–40.

26. Желіба М. Д., Богачук М. Г. Морфометричний стан лейкоцитів при ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу. *Art of Medicine*. 2018. № 4. С. 74–78. [doi: 10.21802/artm.2018.4.8.74](https://doi.org/10.21802/artm.2018.4.8.74)
27. Желіба М. Д., Богачук М. Г. Результати цитогістохімічного вивчення нейтрофілів. *Вісник ВНМУ*. 2018. Т. 22, № 3. С. 467–471. [doi: 10.31393/reports-vnmu-2018-22\(3\)-11](https://doi.org/10.31393/reports-vnmu-2018-22(3)-11)
28. Желіба М. Д., Богачук М. Г. Структурний аналіз імунокомпетентних клітин крові. *Український журнал хірургії*. 2018. № 2. С. 15–20. [doi: 10.22141/2301-7716.2.37.2018.136361](https://doi.org/10.22141/2301-7716.2.37.2018.136361)
29. Застосування вакуумних методів санації в лікуванні ГЗЗМТ / І. В. Шкварковський та ін. *Буковинський мед. вісник*. 2012. № 4. С. 184–186.
30. Зайцев О. В., Запорожан В. М. Клінічна ефективність імунотропних препаратів при гнійних інфекціях. *Одеський мед. журнал*. 2012. № 1. С. 4–10.
31. Зоря О. В., Кузнецов О. П. Вплив полімерів на перебіг ранового процесу. *Хірургія України*. 2010. № 2. С. 66–69.
32. Іванчик Л. Б. та ін. Порівняння протизапальної активності мазей вітчизняного виробництва. *Укр. журнал клін. та лаб. медицини*. 2014. Т. 6, № 3. С. 48–52.
33. Казмірчук В. Є., Ковальчук Л. В. *Клінічна імунологія: підручник*. Київ: Медицина, 2012. 520 с.
34. Каратєєва С. Ю. Ефективність озонотерапії при лікуванні гнійно-запальних ускладнень у хворих на ЦД: автореф. дис. Чернівці, 2011. 29 с.
35. Ковальчук В. П. Порівняльне дослідження чутливості до антисептиків плівкових та планктонних форм бактерій. *Biomedical Anthropology*. 2014. № 22. С. 92–95.
36. Ковальчук В. П., Кондратюк В. М. Мікробіологічне обґрунтування застосування сучасних антисептиків при ГЗЗМТ. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2023. № 48. С. 110–115. [doi: 10.31393/bba48-2022-16](https://doi.org/10.31393/bba48-2022-16)

37. Косульников С. О. Доступна ліцензована вакуум-терапія в гнійній хірургії. *Клінічна хірургія*. 2016. № 13. С. 14.
38. Кондратенко П. Г., Мішалов В. Г. Синдром системної запальної відповіді у хірургічних хворих. *Хірургія України*. 2015. № 2. С. 54–59.
39. Кузняк Н. Б. Значення сорбційної дії в комплексному лікуванні гнійних ран. *Шпитальна хірургія*. 2014. № 1. С. 114–117.
40. Лігоненко О. В., Дігтяр І. І. Прогнозування перебігу загоєння гнійних ран. *Хірургія України*. 2011. № 2. С. 60–64.
41. Луніна Н. В., Степаненко В. В. Функціональний стан моноцитів при стрес-реакції. *Фізіологічний журнал*. 2011. Т. 47, № 4. С. 30–35.
42. Люлько І. В., Ткаченко В. М. Застосування серветок з метало-комплексом для лікування гнійної рани. *Клінічна хірургія*. 2012. № 11–12. С. 44–45.
43. Міщенко М. В. Місцеве застосування регуляторних пептидів в лікуванні гнійних ран. *Шпитальна хірургія*. 2012. № 2. С. 139–143.
44. Нікітін Є. В., Чабан Т. В. Сучасні уявлення про систему цитокінів. *Інфекційні хвороби*. 2013. № 2. С. 64–69.
45. Охорона здоров'я Вінниччини [Електронний ресурс]. 2023. URL: <https://vinobliacms.vn.ua>.
46. Оцінка стадії розвитку гнійного процесу за індексом лейкоцитарної активності / М. І. Бурковський та ін. *Український журнал хірургії*. 2012. № 2. С. 69–73.
47. Павленко О. В., Біда Р. Ю. Застосування методики PRGF-Endoret для регенерації м'яких тканин. *Галицький лікарський вісник*. 2015. № 4. С. 106–109. Available from: [nbuv.gov.ua](http://nbuv.gov.ua)
48. Паламарчук В. І. VАС-терапія та ультразвукова кавітація у хворих на цукровий діабет. *Клінічна хірургія*. 2016. № 13. С. 23–24.
49. Польовий ВП, Шкварковський ІВ, Польовий ПВ, Желіба МД. Сучасні підходи до комплексного хірургічного лікування гнійних ран, що тривало не загоюються. *Art of Medicine*. 2020;(2):107-112. doi: [10.37699/2308-7005.5-6.2020.11](https://doi.org/10.37699/2308-7005.5-6.2020.11)

50. Поляков С. Д., Желіба М. Д. Сучасні підходи до місцевого лікування гнійних ран. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018. № 1. С. 142–145. [Internet]. 2018 [cited 2024 May 22];22(1):142-5. Available from: [reports-vnmu.com.ua](http://reports-vnmu.com.ua)

51. Сучасний погляд та перспективи застосування вакуум-терапії у комплексному лікуванні вогнепальних ран (огляд літератури) / К. Ю. Пархоменко, О. І. Шевченко, В. К. Швидрук, Т. О. Брюханова. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023. Вип. 46. С. 89–100. DOI: [doi.org](https://doi.org/)

52. Тронько М. Д., Паньків В. І. Стандарти надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2 типу. Ендокринологія. 2021. Т. 26, № 3. С. 210–215. [doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.210](https://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26-3.210)

53. Хірургічне лікування гнійних захворювань м'яких тканин / М. Ю. Ничитайло та ін. Український журнал хірургії. [Internet]. 2017 [cited 2024 May 22];(1):22-9. Available from: [ujr.com.ua](http://ujr.com.ua)

54. Хірургія гнійно-некротичних ускладнень за синдрому діабетичної стопи / І. Я. Дзюбановський [та ін.] ; Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, Буковин. держ. мед. ун-т. - Тернопіль : ТДМУ:Укрмедкн., 2018. - 314 с

55. Шапринський В. О., Каратєєва С. Ю., Вільцанюк О. А. Особливості перебігу гнійно-запальних процесів у хворих на цукровий діабет при застосуванні методів активного хірургічного лікування. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019. Т. 23, № 2. С. 312–316. doi: [10.31393/reports-vnmu-2019-23\(2\)-doi:10.31393/reports-vnmu-2019-23\(2\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmu-2019-23(2)-doi:10.31393/reports-vnmu-2019-23(2)-19)

56. Шапринський В. О., Каратєєва С. Ю. Роль імунологічного моніторингу в хірургічному лікуванні хворих на цукровий діабет. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022. Т. 26, № 1. С. 45–49. [doi: 10.31393/reports-vnmu-2022-26\(1\)-09](https://doi.org/10.31393/reports-vnmu-2022-26(1)-09)

57. Шкварковський І. В., Польовий В. П., Ефективність вакуумної терапії в лікуванні гнійно-некротичних ускладнень діабетичної стопи. Буквинський медичний вісник. 2021. Т. 25, № 3 (99). С. 98–104. [DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.17](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.3.99.2021.17)
58. Якимів Д.О., Приступюк М.О Лікування гострих та хронічних ран стоп у пацієнтів з цукровим діабетом. огляд опублікованих досліджень одеський медичний журнал № 2 (193) 2025.С.74-80. [doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-12](https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-12)
59. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology [Internet]. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017 [cited 2024 May 22]. 600 p. [Available from: clinicalkey](https://www.clinicalkey.com).
60. Alba-Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO, Cerchiaro GA, Scavone C, Curi R, Sannomiya P. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res*. 2007 Aug;40(8):1037-44. [doi: 10.1590/s0100-879x2006005000143](https://doi.org/10.1590/s0100-879x2006005000143). [PMID: 17665039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17665039/).
61. Al-Zahrani A. S., Al-Ghamdi A. A. The impact of glycemic control on neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with diabetic foot infections. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11, No. 3. P. 712–724. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11030712>
62. Al-Mulla F., Leibovich S. J., Francis I. M., Bitar M. S. Impaired IGF-I expression in diabetic wound healing. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2011. Vol. 348. P. 15–26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-010-0632-1>
63. Andrews KL, Houdek MT, Kiemele LJ. Wound management of chronic diabetic foot ulcers: From the basics to regenerative medicine. *Prosthet Orthot Int*. 2015; 39(1): 29–39. Available from: <https://doi.org/10.1177/0309364614534296>.
64. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg* [Internet]. 1997 Jun [cited 2024 May 22];38(6):563-76. Available from: [lww.com](https://www.lww.com) [doi: 10.1097/0000637-199706000-00001](https://doi.org/10.1097/0000637-199706000-00001)

65. Armstrong D. G., Boulton A. J., Bus S. A. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 376, № 24. P. 2367–2375. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>
66. Bagust A., Hopkinson P. K., Maier W., Currie C. J. An economic model of the long-term health care burden associated with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2001. Vol. 18, № 3. P. 169–177. doi: [10.1046/j.1464-5491.2001.00445.x](https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2001.00445.x)
67. Bocci V. A. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. State of the Art. *Archives of Medical Research*. 2006. Vol. 37, № 4. P. 425–435. doi: [10.1016/j.arcmedres.2005.08.006/](https://doi.org/10.1016/j.arcmedres.2005.08.006/)
68. Bogachuk M. Immunocorrection in the complex treatment of purulent-inflammatory diseases of soft tissues on the background of type 2 diabetes mellitus. Science and practice, problems and innovations: abstracts of VII International Scientific and Practical Conference (February 25–27, 2021). Ottawa, Canada; 2021. P. 134–139. doi - [10.46299/isg.2021.i.vii](https://doi.org/10.46299/isg.2021.i.vii)
69. Borgohain G., Shiju S. M., Kurup S. S. et al. Neutrophil function and oxidative stress in patients with diabetic foot infections: a clinical study. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2022. Vol. 21. P. 483–491. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40200-022-00993-y>
70. Brem H., Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2007. Vol. 117, № 5. P. 1219–1222. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI32169>
71. Bryant R, Nix D, editors. Acute and chronic wounds: current management concepts [Internet]. 5th ed. St. Louis: Elsevier; 2016 [cited 2024 May 22]. 648 p. Available from: [clinicalkey.com](https://www.clinicalkey.com)
72. Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, et al. Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications. Arlington (VA): American 2018 doi <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538977/>
73. Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes. 2023. Available from:

<https://iwgdfguidelines.org/guidelines/guidelines-on-the-prevention-of-foot-ulcers-in-persons-withdiabetes/>.

74. Burgess L. G. et al. Diabetic Foot Ulcers: A Review. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2016. Vol. 316, № 2. P. 188–198. doi: [10.1001/jama.2016.7714](https://doi.org/10.1001/jama.2016.7714)

75. Carnevale S, Di Ceglie I, Grieco G, Rigatelli A, Bonavita E and Jaillon S (2023) Neutrophil diversity in inflammation and cancer. *Front. Immunol.* 14:1180810. doi: [10.3389/fimmu.2023.1180810](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1180810)

76. Clinical utility of the silver-releasing dressing Silvercel in the treatment of infected chronic wounds / A. M. Jørgensen et al. *Journal of Wound Care*. 2013. Vol. 22, № 2. P. 55–60. doi: [10.12968/jowc.2013.22.2.55](https://doi.org/10.12968/jowc.2013.22.2.55)

77. Chen Y., Kuang X., Lan T. et al. Macrophage polarization and its role in the pathogenesis of diabetic foot ulcers. *Frontiers in Endocrinology*. 2023. Vol. 14. P. 112–128. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1129408>

78. Dinarello CA. Historical review of cytokines. *Eur J Immunol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2024 May 22];37(S1):S34-45. Available from: wiley.com doi: [10.1002/eji.200737772](https://doi.org/10.1002/eji.200737772)

79. Effects of a silver-releasing dressing on the microbial load of infected chronic wounds / S. Meaume et al. *Journal of Wound Care*. [Internet] 2012. Vol. 21, № 10. P. 488–494. doi: [10.12968/jowc.2012.21.10.488](https://doi.org/10.12968/jowc.2012.21.10.488)

80. Elvis A. M., Ekta J. S. Ozone therapy: A clinical review. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2011. Vol. 2, № 1. P. 66–70. doi: [10.4103/0976-9668.82319](https://doi.org/10.4103/0976-9668.82319)

81. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *The Lancet*. 2005. Vol. 366, № 9498. P. 1736–1743. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67697-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67697-4)

82. Flyvbjerg A. Diabetic angiopathy, the complement system and the tumor necrosis factor superfamily. *Nat Rev Endocrinol*. 2016. Vol. 6. P. 94–101. Available from: nature.com doi: [10.1038/nrendo.2009.247](https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.247)

83. Frykberg R. G., Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in Wound Care*. 2015. Vol. 4, № 9. P. 560–582. doi: [10.1089/wound.2015.0635](https://doi.org/10.1089/wound.2015.0635)
84. Fernanda V. S. Castanheira, Paul Kubes; Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood* 2019; 133 (20): 2178–2185. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844530>
85. Gurtner G. C., Werner S., Barrandon Y., Longaker M. T. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008. Vol. 453. P. 314–321. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07039>
86. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al. Hematology: basic principles and practice [Internet]. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017 [cited 2024 May 22]. 2500 p. Available from: clinicalkey. [clinicalkey.com](https://www.clinicalkey.com) Elsevier,
87. Integrated management of diabetic foot ulcers: a cost-effective approach / J. Apelqvist et al. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2016. Vol. 32, № S1. P. 233–245. doi: [10.1002/dmrr.2703](https://doi.org/10.1002/dmrr.2703).
88. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2023. 150 p. URL: <https://diabetesatlas.org/>
89. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes. Brussels, 2023. 114 p. URL: <https://iwgdfguidelines.org/>
90. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease [Electronic resource]. *International Working Group on the Diabetic Foot*. 2019. URL: <https://iwgdfguidelines.org> (accessed: 13.02.2026).
91. Jeffcoate W. J., Harding K. G. Diabetic foot ulcers. *The Lancet*. 2003. Vol. 361, № 9368. P. 1545–1551. doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)13169-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13169-7).
92. Jeffcoate W, Kerr M. The costs of foot disease in diabetes in resource poor countries. *Diabet Med*. 2022; 39(9): e14900. Available from: <https://doi.org/10.1111/dme.14900>.

93. Gushiken LFS, Beserra FP, Bastos JK, Jackson CJ, Pellizzon CH. Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies. *Life (Basel)*. 2021 Jul 7;11(7):665. doi: [10.3390/life11070665](https://doi.org/10.3390/life11070665). PMID: 34357037; PMCID: PMC8307436.

94. Gerasymchuk PO., Pavlyshyn AV, Fira DB., Volotovska NV. Features of endothelial dysfunction markers in patients with diabetes mellitus with diabetic foot syndrome // *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2025; volume 32, issue 4, pages 427–432. <https://doi.org/10.46389/rjd-2025-2039>

95. King H., Aubert R. E., Herman W. H. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998. Vol. 21, № 9. P. 1414–1431. doi: [10.2337/diacare.21.9.1414](https://doi.org/10.2337/diacare.21.9.1414).

96. Kolimi P, Narala S, Nyavanandi D, Youssef AAA, Dudhipala N. Innovative treatment strategies to accelerate wound healing: trajectory and recent advancements. *Cells*. 2022;11(15):2439. <https://doi.org/10.3390/cells11152439>

97. Leoni G. et al. Fernanda V. S. Castanheira, Paul Kubes; Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation. *Blood* 2019; 133 (20): 2178–2185. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844530>. *Mucosal Immunology*. 2015. Vol. 8, № 5. P. 959–968. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2015.54>

98. Ley, K., Laudanna, C., Cybulsky, M. *et al*. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol* **7**, 678–689 (2007). <https://doi.org/10.1038/nri2156>

99. Lipsky B. A., Berendt A. R., Cornia P. B. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2012. Vol. 54, № 12. P. 132–173. doi: [10.1093/cid/cis346](https://doi.org/10.1093/cid/cis346).

100. Lipsky B. A., Aragón-Sánchez J. et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016. Vol. 32. P. 45–74. doi: [10.1002/dmrr.2699](https://doi.org/10.1002/dmrr.2699).

101. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2023; 39 (Suppl 1): e3668. Available from: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3668>.
102. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1999 Jan [cited 2024 May 22];12(1):147-79. Available from: nih.gov [doi: 10.1128/CMR.12.1.147](https://doi.org/10.1128/CMR.12.1.147)
103. Mast B. A., Schultz G. S. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 2003. Vol. 4, № 4. P. 411–420. doi: 10.1046/j.1524-475X.1996.40404.x. [doi: 10.1046/j.1524-475X.1996.40404.x](https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1996.40404.x).
104. Modern dressing in the treatment of diabetic foot ulcers / A. Piaggese et al. *Journal of Wound Care*. 2013. Vol. 22, № 6. P. 273–279. [doi: 10.12968/jowc.2013.22.6.273](https://doi.org/10.12968/jowc.2013.22.6.273).
105. Motulsky H. *Intuitive Biostatistics: A Nonmathematical Guide to Statistical Thinking*. 4th ed. Oxford University Press, 2017. 592 p. [eText ISBN: 9780190643591](https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780190643591)
106. Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russel DA, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes IWGDF 2023 update. 2023; 6–7. Available from: <https://iwgdfguidelines.org>.
107. Murphy K., Weaver C. *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. New York : Garland Science, 2016. 928 p. [eBook ISBN: 9781315533247](https://doi.org/10.1016/j.imm.2016.08.001)
108. Negative Pressure Wound Therapy: Technical Aspects and Guidelines / ed. by W. S. Huang et al. *Frontiers in Surgery*. 2014. Vol. 1. P. 23–29. [doi: 10.3389/fsurg.2014.00023](https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00023).
109. Ng, L.G., Ostuni, R. & Hidalgo, A. Heterogeneity of neutrophils. *Nat Rev Immunol* **19**, 255–265 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0141-8>
110. Ousey K., Roberts D., Wenlock G. The role of the immune system in diabetic wound healing: a review of current evidence.

*Journal of Wound Care*. 2023.Vol.32,No.4.P. 210– 18. DOI:<https://doi.org/10.12968/jowc.2023.32.4.210>

111. Park J. S. et al. Role of cytokines in wound healing. *Journal of Dermatological Science*.2011.Vol. 63.P.3– 10. [doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2011.03.003).

112. Percival S. L., Hill K. E., Williams D. W. et al. A review of the scientific evidence for biofilms in wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 2012. Vol. 20, № 5. P. 647–657. [doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00836.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2012.00836.x).

113. Petrenko O., Badziukh S., Korsya V., Kolosovych I., Tykhomyrov A. Topical Application of Autologous Plasma-Derived Plasminogen Accelerates Healing of Chronic Foot Ulcers in Type 2 Diabetes Patients. *The international journal of lower extremity wounds*. 2024. 15347346241256025. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/15347346241256025>.

114. Petrenko OM., Badziukh SV, Tykhomyrov AO. The particularity plastic closure of wound defects in patients with chronic diabetic wounds. *Medical Science of Ukraine (MSU)*, 19(4), 63. [10.32345/2664-4738.4.2023.08](https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2023.08)

115. Pierrakos C., Vincent J. L. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 2010. Vol. 14, № 1. P. R15.[doi: 10.1186/cc8872](https://doi.org/10.1186/cc8872).

116. Polovyi VP, Shkvarkovskyi IV, Polovyi PV. Vacuum-assisted closure therapy in the complex treatment of purulent-necrotic wounds. *Bukovinian Medial Heald*. 2021;25(1):74- 78. [doi:10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.13](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.13)

117. Portou M. J., Baker D. et al. The innate immune system, toll-like receptors and dermal wound healing: A review. *Vasc Pharmacol*. 2015. Vol. 71. P. 31–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.02.005>

118. Rayman G, Vas P, Dhatariya K, et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36 (Suppl 1). Available from: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3283>.

119. Santema TB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic diabetic lower-extremity ulcers: a

randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(1): 112–119. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/41/1/112/36696>.

120. Schaper N. C. et al. Diagnosis and management of diabetic foot complications. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020. Vol. 36, № S1. P. 32–66. [doi: 10.1002/dmrr.3266](https://doi.org/10.1002/dmrr.3266).

121. Schultz G. S. et al. Wound bed preparation: a systematic approach to managing chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 2003. Vol. 11. P. 1–28. DOI:[10.1111/vde.13104](https://doi.org/10.1111/vde.13104) [Corpus ID: 251039009](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC251039009/)

122. Shaw J. E., Sicree R. A., Zimmet P. Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011. Vol. 94. P. 311– 21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>

123. Singer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016. Vol. 315, № 8. P. 801–810. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

124. Stevens D. L., Bisno A. L., Chambers H. F. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2014. Vol. 59, № 2. P. 10– 52. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu296>

125. van der Meer JH, Netea MG, Dinarello CA. Modulation of muramyl dipeptide stimulation of cytokine production by blood components. *Clin Exp Immunol*. 2009 Jun;156(3):428-33. [doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03926.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03926.x). PMID: [19438594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19438594/); PMCID: [PMC2691970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2691970/)..

126. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2017; 49(2): 106– 116. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2016.123193>

127. Zhang Y, Carter HE, Lazzarini PA, et al. Cost-effectiveness of guideline-based care provision for patients with diabetes-related foot ulcers: a modelled analysis using discrete event simulation. *Diabet Med*. 2023; 40(1). Available from: <https://doi.org/10.1111/dme.14961>.

128. Zhang, F., Xia, Y., Su, J. *et al.* Neutrophil diversity and function in health and disease. *Sig Transduct Target Ther* **9**, 343 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02049-y>
129. Younis Y., Sharma S., Misra S. Local immunomodulation in diabetic foot ulcers: focusing on macrophage and neutrophil polarization. *Wound Repair and Regeneration*. 2024. Vol. 32, No. 1. P. 15–28. DOI: <https://doi.org/10.1111/wrr.13145>
130. Kavitha M., Senthil Kumar S. Cytokine storm and immune dysregulation in diabetic wound healing: a molecular perspective. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, No. 2. P. 890–905. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25020890>
131. Lazzarini P. A., Armstrong D. G. The global burden of diabetic foot disease: a systematic review and meta-analysis of 2025 projections. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2025. Vol. 13, No. 1. P. 45–58. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00312-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00312-4)
132. Liu J., Wang L., Jiao J. Ozone therapy for diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair and Regeneration*. 2021. Vol. 29, No. 4. P. 543–555. DOI: <https://doi.org/10.1111/wrr.12918>
133. Moura J., Børsheim E., Casadei A. High-frequency ultrasound in the assessment of diabetic chronic wounds: a new diagnostic standard. *Medical Ultrasonography*. 2023. Vol. 25, No. 1. P. 88–96. DOI: <https://doi.org/10.11152/mu-3814>
134. Prasad S., Kumar V. Role of Muramyl Dipeptide in enhancing macrophage phagocytosis in diabetic models. *Journal of Immunology Research*. 2022. Vol. 2022. Art. ID 5567812. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/5567812>
135. Sami A., Al-Musawi S. Biofilm-disrupting antiseptics: a comparative study of modern surgical agents. *Journal of Hospital Infection*. 2024. Vol. 144. P. 22–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.11.005>
136. Schaper NC, van Netten J, Apelqvist J, et al. on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). IWGDF Guidelines on

the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease. Accessed online 23.02.2020 from <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/01->

137. Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2018; 56(2): 191–200. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.02.015>.

138. Soehnlein, O., Lindbom, L. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* **10**, 427–439 (2010). <https://doi.org/10.1038/nri2779>

139. Werner S, Krieg T, Smola H. Cytokine-mediated communication between keratinocytes and macrophages during wound healing. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2007 May [cited 2024 May 22];127(5):1011-7. Available from: [jidonline.org](http://jidonline.org) doi: [10.1038/sj.jid.5700808](https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700808)

140. Wong E. et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013. Vol. 1. P. 106–114. DOI: [10.1016/S2213-8587\(13\)70046-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70046-9)

141. World Health Organization Diabetes, 2017 [Electronic resource]. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (accessed: 30.05.2019).

142. Wound Dressings: Principles and Practice / ed. by J. S. Boateng. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 104, № 11. P. 3653–3680 DOI: [10.1016/j.mpsur.2014.07.001](https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2014.07.001).

143. Wound healing treatment by high frequency ultrasound, microcurrent, and combined therapy modifies the immune response in rats / R. I. G. Korelo et al. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2016. Vol. 20, № 2. P. 133–141. DOI: [10.1590/bjpt-rbf.2014.0141](https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0141)

144. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14. English, Slovak. PMID: [11723675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11723675/).

145. Zhu S, Yu Y, Ren Y, Xu L, Wang H, Ling X, Jin L, Hu Y, Zhang H, Miao C, Guo K. The emerging roles of neutrophil extracellular traps in wound

healing. *Cell Death Dis.* 2021 Oct 22;12(11):984. doi: [10.1038/s41419-021-04294-3](https://doi.org/10.1038/s41419-021-04294-3). PMID: 34686654; PMCID: PMC8536667.

146. Zhao H., Huang J., Wu L. Neutrophil extracellular traps (NETs) in diabetic wound healing: friend or foe? *Frontiers in Immunology.* 2023. Vol. 14. P. 124–139. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1245601>

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

#### НАУКОВІ ПРАЦІ, У ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Зміни імунологічного статусу у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу / М. Д. Желіба, **М. Г. Богачук**, І. М. Вовчук, О. А. Ярмач. Харківська хірургічна школа. 2017. № 1(82).С.72–75. URL:[http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh\\_2017\\_1\\_19](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh_2017_1_19)

*Особистий внесок здобувача: автором проведено комплексний аналіз сучасної літератури за темою дослідження, здійснено відбір та клінічне обстеження пацієнтів груп спостереження, виконано статистичну обробку отриманих даних та підготовку рукопису до друку. М. Д. Желіба - приймав участь у концептуалізації дослідження, організації методології дослідження, погодженні до друку. І. М. Вовчук - приймав участь у імунологічних дослідженнях, О.А.Ярмач - приймав участь у проведенні дослідження.*

2. Мікроциркуляторні зміни в гнійно-запальному вогнищі у хворих на цукровий діабет 2 типу. / М. Д. Желіба, **М. Г. Богачук**, Т. П. Зарезенко, В. В. Балабуєва, І. М. Вовчук. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017. Т. 16, №2(60).С.10–12.URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch\\_2017\\_16\\_2\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2017_16_2_4)

*Особистий внесок здобувача: здобувачем проведено клінічне обстеження хворих, виконано інструментальне дослідження регіонарної мікроциркуляції, узагальнено результати лабораторних досліджень, проведено статистичний аналіз та оформлення статті. М. Д. Желіба відповідав за вибір методології дослідження. Т. П. Зарезенко допомога в проведенні ін-*

*струментальних методів дослідження. В. В. Балабуєва- допомога в проведенні інструментальних методів дослідження. І. М. Вовчук - допомога в проведенні інструментальних методів дослідження.*

**3. Богачук М. Г.** Морфометричний та морфофункціональний стан лейкоцитів периферичної крові при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. Art of Medicine. 2018. № 4(8). С. 74–78. URL: <https://doi.org/10.21802/artm.2018.4.8.74>

*Особистий внесок здобувача: автором самостійно проведено морфометричне дослідження популяції агранулоцитів (лімфоцитів діаметром до 7 мкм), здійснено розрахунок лейкоцитарних індексів, проведено варіаційно-статистичну обробку та підготовку тексту публікації*

**4. Желіба М. Д., Богачук М. Г.** Результати цитогістохімічного вивчення нейтрофільних гранулоцитів у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018. Т. 22, № 3. С. 467–471. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnm\\_u\\_2018\\_22\\_3\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnm_u_2018_22_3_16)

*Особистий внесок здобувача: здобувачем виконано збір клінічного матеріалу (мазків-відбитків), проведено цитохімічний аналіз активності мієлопероксидази та катіонних білків у нейтрофілах, здійснено інтерпретацію результатів та підготовку статті до друку. М. Д. Желіба - участь в розробці концепції і плану дослідження, вибір методології дослідження, наукове керівництво реалізацією досліджень та погодженні до друку.*

**5. 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 типу. Український журнал хірургії. 2018. № 2(37). С.15–20. DOI: <https://doi.org/10.22141/1997-2938.2.37.2018.147843>

*Особистий внесок здобувача: автором проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, верифіковано імуноморфологічні особливості «регенераторного плато», виконано статистичний аналіз даних та оформлення рукопису. М. Д. Желіба – - участь в розробці концепції і*

плану досліджень, вибір методології досліджень, наукове керівництво реалізацією досліджень та погодженні до друку.

6. **Богачук М. Г.** Застосування імуномодулятора мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019. Т. 18, № 3. С. 21–25. URL: [http:// nbuv.gov.ua/ UJRN/kaoch\\_2019\\_18\\_3\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2019_18_3_6).

*Особистий внесок здобувача: одноосібна праця. Автором проведено глибокий аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, здійснено самостійне курування та лікування пацієнтів основної групи, узагальнено результати клінічних спостережень та підготовлено текст публікації.*

7. Мультидисциплінарний підхід до лікування хронічних ран залежно від патофізіології ранового процесу / В. В. Балабуєва, С. В. Філіппов, **М. Г. Богачук**. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2024. Т. 28, № 2. С. 342–348. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmu-2024-28\(2\)-24](https://doi.org/10.31393/reports-vnmu-2024-28(2)-24)

*Особистий внесок здобувача: здобувачем проведено систематизацію складних клінічних випадків, виконано статистичну оцінку результатів лікування за мультидисциплінарним протоколом, підготовлено ілюстративний матеріал та рукопис до друку. В. В. Балабуєва – допомога в бібліографічному дослідженні за темою дослідження. С. В. Філіппов - допомога в бібліографічному дослідженні за темою дослідження.*

8. **Bogachuk M.H.** Clinical and hemodynamic predictors of regenerative success in patients with purulent-inflammatory soft tissue infections and type 2 diabetes: a prognostic model. *Paediatric Surgery. Ukraine*. 2025. 4(). P. 45–50. ). DOI: [10.15574/PS.2025.4\(89\).1014](https://doi.org/10.15574/PS.2025.4(89).1014)

*Особистий внесок здобувача: Одноосібна праця. Здобувачем проведено систематизацію результатів вивчення клінічних груп дослідження, виконано статистичну оцінку результатів лікування за мультидисциплінарним протоколом, підготовлено ілюстративний матеріал та рукопис до друку.*

9. **Bogachuk M.G.** Synergistic effect of muramyl peptide immunocorrection and prostaglandin-based vasoactive therapy in the treatment of purulent-inflammatory soft tissue diseases. Journal of Education, Health and Sport.2025;9(10):94- 102.eISSN2391- 8306. DOI <https://doi.org/10.12775/JEH.S.2025.80.69632>

*Особистий внесок здобувача: одноосібна праця. Здобувачем науково обґрунтовано поєднану дію комбінованої імуномодуляції та вазодилатації при лікуванні пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу, проведено порівняльний клінічний, лабораторний та імунологічний аналіз та доведено ефективність запропонованої схеми лікування, підготовлено статтю до публікації.*

10. **Богачук М.Г.** Клініко-лабораторний аналіз результатів перебігу запального процесу хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету другого типу. Харківська хірургічна школа. 2026. № 1(82). С. 59–66. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2026.0>.

*Одноосібна праця. Здобувачем створено методологію дослідження, проведено клініко-лабораторні дослідження та проаналізовано отримані результати, виконано статистичну обробку даних. Автором самостійно проведено моніторинг показників НСТ-тесту та фагоцитарної активності нейтрофілів у динаміці лікування, здійснено математичне моделювання імунної відповіді та написання статті.*

11. **Богачук М. Г.** Оптимізація хірургічного лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу шляхом поєднання системної вазодилатації та локальної імунокорекції. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 1(113)2026. С.54-62. DOI [10.11603/2414-4533.2026.1.16068](https://doi.org/10.11603/2414-4533.2026.1.16068).

*Особистий внесок здобувача: одноосібна праця. Здобувачем науково обґрунтовано синергійну дію імуномодуляції та вазодилатації, проведено планіметричний аналіз та доведено скорочення термінів лікування, підготовлено статтю до публікації.*

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

**12. Богачук М. Г.** Оцінка імунного протиінфекційного захисту у хворих на цукровий діабет 2 типу з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин. Тези науково-практичної конференції «Актуальні питання ендоскопічної хірургії». Вінниця, 2016. С. 56.

- *Особистий внесок здобувача: одноосібна праця. Здобувачем проаналізовано стан неспецифічного захисту організму за допомогою серії біохімічних специфічних тестів: виконано НСТ-тест та статистичну обробку даних, підготовлено тези та доповідь на конференцію.*

**13.** Імуномодуляція мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних процесів м'яких тканин у хворих на цукровий діабет / **М.Г. Богачук**, М.Д. Желіба, О.А. Жупанов. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії». Вінниця, 2016. С. 14–15.

- *Особистий внесок здобувача: автором виконано клінічний моніторинг пацієнтів груп дослідження, статистичну обробку даних щодо термінів очищення ран в групах порівняння та встановлено, що в основній групі вдалося досягти статистично достовірного прискорення регресу клінічних проявів запалення, підготовлено матеріали до публікації. М.Д Желіба відповідав за вибір методології дослідження. О. А. Жупанов – допомога в проведенні імунологічного дослідження.*

**14. Богачук М. Г.** Абсолютні та відносні зміни клітинних показників імунограми у хворих на цукровий діабет 2 типу при застосуванні імуномодулятора мурамілпептидного ряду. Матеріали конференції молодих вчених ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Перший крок в науку-2017». Вінниця, 2017. С. 412–413.

- *Особистий внесок здобувача: одноосібна праця. Здобувачем представлено результати порівняльного аналізу показників імунограми, розраховано лейкоцитарні індекси; створено тези та підготовлено доповідь на конференцію.*

**15. Богачук М. Г.** Стан імунокомпетентних клітин крові при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю Вінницької ОКЛ ім. М. І. Пирогова. Вінниця, 2017. С. 34.

- *Особистий внесок здобувача: автором самостійно проведено морфометричний аналіз лімфоцитів периферичної крові у хворих з ГЗЗМТ, який виявив зниження вмісту малих лімфоцитів до 7 мкм, що свідчило про зниження вмісту CD4+ лімфоцитів (Т-хелперів) у периферичній крові у зв'язку з частковим порушенням центрального лімфоцитопоезу через недостатній гормональний вплив інсуліну на ці клітини, і, як наслідок, свідчить про порушення клітинного імунітету та цитотоксичної функції Т-лімфоцитів; інтерпретовано результати та підготовлено тези.*

**16.** Особливості складу та морфометрії лейкоцитів у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу / М. Д. Желіба, **М. Г. Богачук**. Матеріали XVII конференції «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії». Київ-Дніпро, 2017. С. 78–79.

- *Особистий внесок здобувача: здобувачем проведено забір крові, виконано морфометричне вимірювання лімфоцитів малих розмірів, де показано зниження вмісту CD4+ лімфоцитів (Т-хелперів) у периферичній крові у зв'язку з частковим порушенням центрального лімфоцитопоезу через недостатній гормональний вплив інсуліну на ці клітини, що свідчить про порушення клітинного імунітету та цитотоксичної функції Т-лімфоцитів та здійснено статистичний аналіз та підготовку тез. М. Д. Желіба відповідав за вибір методології дослідження.*

**17.** Зміни локальної мікроциркуляції в гнійно-запальному вогнищі у хворих на цукровий діабет 2 типу / М. Д. Желіба, **М. Г. Богачук**. Збірник наукових робіт за матеріалами XXIV з'їзду хірургів України. Київ, 2018. С. 346–347.

- *Особистий внесок здобувача: автором проведено відбір пацієнтів для дослідження локальної мікроциркуляції в ділянках запалення, виконано вимірювання показників мікроциркуляції методом фотоплетизмографії та лазерної доплерівської флоуметрії, узагальнено результати та підготовлено тези до друку. М. Д. Желіба відповідав за вибір методології дослідження.*

**18. Богачук М. Г.** Системний та локальний вплив імуномодулятора мурамілпептидного ряду ліастену на імунологічний статус у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матер. конф. молодих вчених ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Перший крок в науку-2018». Вінниця, 2018. С. 401–402.

- *Особистий внесок здобувача: одноосібна праця. Автором проведено дослідження імунологічного статусу пацієнтів при локальному та системному застосуванні мурамілпептидів, досліджено рівні індукованої активності мієлопероксидази у хворих з ГЗЗМТ на тлі ЦД 2 типу, які свідчили про порушення бактерицидної системи захисту організму: пригнічення внутрішньоклітинного перетравлення мікроорганізмів як наслідок інертності дії у відповідь з боку мієлопероксидази в гранулоцитах, підготовлено тези.*

**19. Богачук М. Г.** Вивчення та корекція мікроциркуляторних змін в зоні гнійного процесу у хворих з цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції «European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE». Київ, 2018. С. 62–64.

- *Особистий внесок здобувача: одноосібна праця. Автором представлено результати власного дослідження мікроциркуляції у пацієнтів груп дослідження методом ФПГ та підготовлено доповідь та публікацію.*

**20. Богачук М. Г.** Використання альпростадилу в комплексному лікуванні хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі діабетичної ангіопатії. Матеріали II Подільської всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання невідкладної допомоги». Вінниця, 2018. С. 34–35.

- *Особистий внесок здобувача: одноосібна праця. Здобувачем проведено клінічну апробацію вазоактивної терапії в комплексній терапії з системною та локальною імунокорекцією, розраховано швидкість регенерації та підготовлено тези.*

**21. Богачук М. Г.** Аналіз результатів застосування альпростадилу у хворих на цукровий діабет 2 типу з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин. Матеріали LXI науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». Тернопіль, 2018. С. 63–65.

- *Особистий внесок здобувача: автором самостійно проведено аналіз клінічних результатів застосування простагландинів, статистично підтверджено покращення мікроциркуляції методом ФПГ в комплексному лікуванні з імуномодулюючою терапією пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу, підготовлено тези до друку.*

**22. Богачук М. Г.** Результати дослідження та корекції мікроангіопатії в ділянці гнійно-запального процесу у хворих з цукровим діабетом 2 типу. Матеріали конференції молодих вчених ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Перший крок в науку-2019». Вінниця, 2019. С. 428–429.

- *Особистий внесок здобувача: одноосібна праця. Автором проведено оцінку ефективності вазоактивної терапії у пацієнтів основної групи дослідження в порівнянні з контрольною групою, проаналізовано стан капілярного русла та підготовлено рукопис у вигляді тез та доповідь на конференцію.*

**23. Bogachuk M.** Immunocorrection in the complex treatment of purulent-inflammatory diseases of soft tissues on the background of type 2 diabetes mellitus. Science and practice, problems and innovations: abstracts of VII International Scientific and Practical Conference (February 25–27, 2021). Ottawa, Canada; 2021. P. 134–139. [DOI - 10.46299/ISG.2021.I.VII](https://doi.org/10.46299/ISG.2021.I.VII)

- *Особистий внесок здобувача: одноосібна публікація. Автором самостійно проведено лікування за вивченою в процесі дисертаційного до-*

*слідження імуностимулюючою ефективністю запропонованої схеми лікування пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу, підготовлено тези до друку.*

24. **Богачук М.Г.** Вивчення та корекція мікроциркуляторних змін в ділянці гнійного запалення у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі ЦД 2 типу. Матер.ХVІ всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини», 24-25 листопада 2022 р., С.27-29.

- *Особистий внесок: одноосібна праця. Автор провів дослідження, приймав участь у перевірці та аналізі даних дослідження, в організації методології дослідження, написанні тез).*

25. **Богачук М.Г., Філіппов С.В.** Сучасні концепції патогенезу хронічних ран. Матер.ХVІ всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини», Запоріжжя, 24-25 листопада 2022 р., С.29-31.

- *Особистий внесок: дисертант приймав участь у бібліографічному дослідженні, аналізі і написанні тез. С.В.Філіппов - допомога в проведенні бібліографічного дослідження*

## Додаток Б

### АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Матеріали досліджень доповідались на конгресах на конференціях:

XIII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених "Перший крок в науку - 2016", (Вінниця, Україна, 11-13 квітня 2016) - усна доповідь і публікація тез.

XV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених "Перший крок в науку - 2018", (Вінниця, Україна, 08-11 квітня 2016,) - публікація тез.

XIV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених "Перший крок в науку - 2017", (Вінниця, Україна, 05-07 квітня 2017) - усна доповідь і публікація тез.

Щорічна науково-практична конференція «Актуальні проблеми сучасної хірургії», (Харків, Україна, 05-07 квітня 2017) - усна доповідь і публікація тез.

II науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії», (Вінниця, Україна, 02-03 квітня 2017) - усна доповідь і публікація тез.

I-й Буковинський хірургічний форум – Науково-практична конференція з міжнародною участю, (Чернівці, Україна, 28 – 29 вересня 2017) - усна доповідь і публікація тез.

I Подільська міжрегіональна науково-практична конференція з міжнародною участю: «Сучасні методи діагностики, невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення важких хворих», (Вінниця, Україна, 5-6 жовтня 2017) - публікація тез.

Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної хірургії», (Київ, Україна, 9-10 листопада 2017) - усна доповідь і публікація тез.

Науково-практична конференція, присвячена 100-річчю ВОКЛ ім. М.І.Пирогова (Вінниця, Україна, 31 жовтня 2017) - публікація тез.

Науково-практична конференція «Актуальні питання ендоскопічної хірургії» (Вінниця, Україна 09 жовтня 2016) - усна доповідь і публікація тез.

XVII конференції «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани, електрозварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа», (Київ-Дніпро, Україна, 30 листопада-1 грудня 2017) - усна доповідь і публікація тез.

Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю Національної академії медичних наук України, (Київ, Україна, 23 березня 2018) - публікація тез.

Науково-практична конференція з міжнародною участю «EUROPEAN BIOMEDICAL YOUNG SCIENTIST CONFERENCE NMAPRE» (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України), (Київ, Україна, 19-21 квітня 2021) - публікація тез.

Science and practice, problems and innovations: abstracts of VII International Scientific and Practical Conference (Ottawa, Canada, February 25–27, 2021) - публікація тез.

XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини», (Запоріжжя, Україна, 24-25 листопада 2022) - усна доповідь і публікація тез.

## Додаток В

## АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ:  
 Директор КПШ "Іллінецька міська лікарня"  
 О.М.Бабушок  
 01/01/2026 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

за результатами дисертаційної роботи **Богачука Максима Григоровича**

Комісія в складі: заступника директора з медичної частини - **Поцілуйко А.Г.**

завідувача хірургічно-травматологічним відділення, лікаря-ортопеда-травматолога - **Бойко В.О.**

лікаря-ендокринолога- **Никитюк Т.Д.**

встановила, що розроблені та дослідженні методи комплексного лікування хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин у пацієнтів з цукровим діабетом - «Спосіб комплексної патогенетичної корекції гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих на цукровий діабет 2 типу», які впроваджені в практику хірургічного відділення мають позитивний клінічний та економічний ефект.

Джерело розробок для впровадження: дисертаційне дослідження М.Г.Богачука


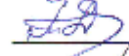

**Суть впровадження:** Використання діагностичного алгоритму на основі лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу та морфометрії малих лімфоцитів для прогнозування перебігу гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом. Впровадження дозволило своєчасно виявляти пацієнтів групи ризику та призначати патогенетичну терапію, що призвело до скорочення термінів очищення ран від некротичних мас у 2 рази та швидкої нормалізації температурно-лейкоцитарних показників.

**Результати:**

- пришвидшення процесів епітелізації та рубцювання хронічних та гострих ран;
- зменшити термін перебування хворих у стаціонарі в середньому на 6,7 ліжко-дня;
- покращити якість життя пацієнтів, що лікуються.

**Економічний ефект:** Полягає у скороченні витрат на медикаментозне лікування та пришвидшенні лікування пацієнтів.

**Члени комісії:**

заступник директора з медичної частини		Аліса ПОЦЛУЙКО
лікар-ендокринолог		Тетяна НИКИТЮК
завідувач хірургічно-травматологічним відділенням		Владислав БОЙКО
лікар-ортопед-травматолог		

**ЗАТВЕРДЖУЮ:**  
 Профектор з науково-педагогічної  
 та лікувальної роботи.  
 ЗВО ВНМУ ім.М.І.Пирогова  
 Д.мед.н., професор В.В.Погорілий  
 р. 2018.04.26

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва наукової розробки, що впроваджується:** результати науково-дослідницької роботи «Імуномодулювля мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань у хворих з цукровим діабетом»

**Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова МОЗ України, 21018, м.Вінниця, вул.Пирогова, 56

**Розробник:** асистент кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії ВНМУ ім.М.І.Пирогова МОЗ України Богачук М.Г.

**Джерела розробки:** матеріали дисертаційного дослідження «Імуномодуляція мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом»

**Базова установа, що проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова МОЗ України, 21018, м.Вінниця, вул.Пирогова, 56

**Результати застосування:** запроваджені у використання у навчальний процес кафедр хірургічного профілю, а саме загальної хірургії, ендоскопічної та серцево-судинної хірургії, результатів дослідження Богачука М.Г., присвячених вивченню патоморфогенетичних та імунологічних закономірностей гнійно-запальних процесів м'яких тканин у пацієнтів з цукровим діабетом, розширює знання студентів патогенезу патологічних процесів, які відбуваються при імуносупресії на тлі декомпенсованого стану цукрового діабету та порушень мікроциркуляції, що взаємообтяжують ці стани.

**Ефективність впровадження:** вивчення результатів імунологічного та патоморфологічного кейсу дисертаційної роботи Богачука М.Г. посилюють знання патогенезу гнійно-запальних процесів людського організму та основою для подальших наукових досліджень університету.

**Відповідальний за впровадження:**

Д.мед.н., професор ЗВО

кафедри загальної хірургії

**ВІДДІЛ КАДРІВ**  
 Вінницького національного  
 медичного університету  
 ім. М. І. Пирогова  
 20 р.  
 Р.А.Лутковський

ПРИТВЕРДЖУЮ:  
Директор КТ «Дирівська міська лікарня»  
О. Костенко



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи Богачука Максима Григоровича

1. Комісія в складі О.Костенка, директора, Н.Навроцької, медичного директора, В.Бородуліна, в.о. зав. хірургічним відділенням, - встановила, що у практику хірургічного відділення був впроваджений «Спосіб комплексної патогенетичної корекції гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих на цукровий діабет 2 типу».

**Джерело розробок** для впровадження: дисертаційне дослідження М.Богачука


**Суть впровадження:** Використання діагностичного алгоритму на основі лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу та морфометрії малих лімфоцитів для прогнозування перебігу гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом. Впровадження дозволило своєчасно виявляти пацієнтів групи ризику та призначати патогенетичну терапію, що призвело до скорочення термінів очищення ран від некротичних мас у 2 рази та швидкої нормалізації температурно-лейкоцитарних показників.

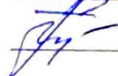
#### Результати:

- пришвидшення процесів епітелізації та рубцювання хронічних та гострих ран;
- зменшити термін перебування хворих у стаціонарі в середньому на 6,7 ліжко-дня;
- покращити якість життя пацієнтів, що лікуються.

**Економічний ефект:** Полягас у скороченні витрат на медикаментозне лікування та пришвидшенні лікування пацієнтів.

**Члени комісії:**  (О.Костенко)

 (Н.Навроцька)

 (В.Бородулін)



**УКРАЇНА**  
**КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО**  
**«ХМІЛЬНИЦЬКА ЦЕНТРАЛЬНА ЛІКАРНЯ»**  
**ХМІЛЬНИЦЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ**

вул. Монастирська, 71, місто Хмельник, Хмельницький р-н, Вінницька обл., 22000  
 e-mail: hm-crl@ukr.net факс (04338) 2-33-40, Код ЄДРПОУ 01982695

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

В.о. Генерального Директора

КНП «Хмельницька ЦЛ»

Хмельницької міської ради



«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів дисертаційної роботи *Богачука Максима Григоровича*

Комісія в складі: (Гуцука О.В., в.о. директора, Шумигори Юлії Василівни, медичного директора, Котика Олега Миколайовича, зав. хірургічним відділенням) встановила, що у практику хірургічного відділення «*Спосіб комплексної патогенетичної корекції гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих на цукровий діабет 2 типу*».

**Джерело розробок** для впровадження: дисертаційне дослідження М.Г.Богачука

**Зміст впровадження:** Застосування розробленої методики комплексної імуноткорекції препаратами мурамілпептидного ряду. Впровадження дозволило активувати бактерицидні системи фагоцитів (відновлення активності мієлопероксидази до  $72,0 \pm 6,1\%$ ) та подолати «регенераторне плато». Це забезпечило прискорення неоангіогенезу та проліферації

фіброblastів на 3–4 доби швидше порівняно з традиційними методами, що верифіковано даними цитологічного та гістологічного моніторингу. Це дозволило отримати позитивні результати в лікуванні цієї категорії пацієнтів.

**Результати:**

- пришвидшення процесів епітелізації та рубцювання хронічних та гострих ран;
- зменшити термін перебування хворих у стаціонарі

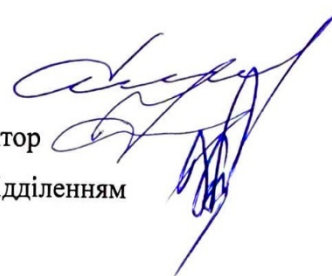
**Економічний ефект:** Полягає у скороченні витрат на медикаментозне лікування та пришвидшенні лікування пацієнтів.

**Члени комісії:**

Гуцук О.В., В.о. Генерального директора

Шумигора Юлія Василівна, Медичний Директор

Котик Олег Миколайович, зав. хірургічним відділенням



ЗАТВЕРДЖУЮ:  
Директор КНП «Шаргородська міська лікарня»



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва наукової розробки, що впроваджується:** «Спосіб комплексної патогенетичної корекції гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих на цукровий діабет 2 типу»

**Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова МОЗ України, 21018, м.Вінниця, вул.Пирогова, 56

**Розробник:** Богачук М.Г.

**Джерела розробки:** матеріали дисертаційного дослідження «Імуномодуляція мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом»

**Базова установа, що проводить впровадження:** КНП «Шаргородська міська лікарня», відділення хірургії., 23500,Вінницька обл, Жмеринський р-н, м. Шаргород, вул. Чорновола, буд. 9

**Результати застосування:** в хірургічному відділенні запроваджено для апробації запроваджений у практику спосіб комплексної патогенетичної корекції гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих на цукровий діабет 2 типу, який дав позитивний клінічний результат, що проявився в покращенні динаміки лікування: дає позитивний клінічний ефект, який призводить до швидшого регресу ранової поверхні і скорочує очищення ран в порівнянні з традиційними методами лікування цієї категорії хворих, і може в подальшому використовуватись в лікувальній схемі.

**Ефективність впровадження:** застосування розробленого та апробованого методу корекції в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом значно покращує основні показники загоєння ран: очищення від гнійного вмісту, появу грануляцій і швидшу епітелізацію та рубцювання ран., що в загальному впливає на ефективність лікування цієї категорії хворих та скорочує витрати на медикаментозне лікування та пришвидшує реабілітацію пацієнтів.

**Відповідальний за впровадження:**

Лікар-хірург

Зав.хірургічним відділенням

Мишолов Є.О.

Коновальчук О.В.



Комунальне некомерційне підприємство  
"Хмельницька обласна лікарня"  
Хмельницької обласної Ради

**"ЗАТВЕРДЖУЮ"**

ВО директора КНП «Хмельницька  
обласна лікарня Хмельницької  
обласної Ради»

Федів Наталія Василівна

16.03.2026 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва наукової розробки, що впроваджується:** *«Спосіб комплексної патогенетичної корекції гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих на цукровий діабет 2 типу»*

**Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова МОЗ України, 21018, м.Вінниця, вул.Пирогова, 56

**Розробник:** Богачук М.Г.

**Джерела розробки:** матеріали дисертаційного дослідження кандидатської дисертації «Імуномодуляція мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом» Богачука М.Г.

**Базова установа, що проводить впровадження:** КНП «ХОЛ ХОР» м.Хмельницький, хірургічне відділення.

**Результати застосування:** запроваджений розробником за результатами дисертаційного дослідження у практику відділення хірургічного відділення «Спосіб комплексної патогенетичної корекції гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих на цукровий діабет 2 типу» дав позитивний клінічний ефект, який призвів до швидшого регресу ранової поверхні згідно контролем комп'ютерної планіметрії, скоротив очищення ран у 2 рази в порівнянні з традиційними методами лікування цієї категорії хворих, що дає економічний ефект і може в подальшому використовуватись в лікувальній схемі лікування цієї категорії пацієнтів..

**Ефективність впровадження:** використання запропонованого методу комплексного лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом значно покращує основні показники загоєння ран: очищення від гнійного вмісту, появу грануляцій і швидшу епітелізацію та рубцювання ран, що в загальному впливає на ефективність лікування цієї категорії хворих та скорочує витрати на стаціонарне лікування та пришвидшує реабілітацію пацієнтів.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри хірургії

з курсом стоматології ФПО

ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Д.мед.н., професор



Анатолій СУХОДОЛЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ:

Директор КНП "Калинівська районна

лікарня" Калинівської міської ради



2025 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва наукової розробки, що впроваджується:** «Спосіб комплексної патогенетичної корекції гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих на цукровий діабет 2 типу»

**Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова МОЗ України, 21018, м.Вінниця, вул.Пирогова, 56

**Розробник:** Богачук М.Г.

**Джерела розробки:** матеріали дисертаційного дослідження «Імуномодуляція мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом»

**Базова установа, що проводить впровадження:** КНП «Калинівська районна лікарня», відділення хірургії., 24500, Вінницька обл, Хмельницький р-н, м.Калинівка, вул.Медична, буд. 6

**Результати застосування:** за матеріалами дисертаційного дослідження в роботу хірургічного відділення впроваджено для апробації спосіб комплексної патогенетичної корекції гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих на цукровий діабет 2 типу, який дав позитивний клінічний результат, що проявився в покращенні динаміки лікування: до швидшого регресу ранової поверхні і скорочує очищення ран в порівнянні з традиційними методами лікування цієї категорії хворих, і може в подальшому використовуватись в лікувальній схемі.

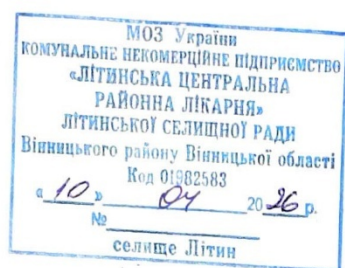
**Ефективність впровадження:** впровадження нового патогенетично обгрунтованого та апробованого методу корекції гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у пацієнтів з цукровим діабетом в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом значно покращує основні показники загоєння ран: очищення від гнійного вмісту, появу грануляцій і швидшу епітелізацію та рубцювання ран., що в загальному впливає на ефективність лікування цієї категорії хворих та скорочує витрати на медикаментозне лікування та пришвидшує реабілітацію пацієнтів.

**Відповідальний за впровадження:**

Лікар-хірург

Зав.хірургічним відділенням





**ЗАТВЕРДЖУЮ:**  
Директор КНП "Літинська ЦРЛ"

Кобель С.У.

30 березень 2026р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи *Богачука Максима Григоровича*

Комісія в складі (Кобель С.У. директора, Корнійчук Л.В. медичного директора, Лавренчук Ю.Л. зав. хірургічним відділенням, Алієв А.Е. лікар хірург) встановила, що у практику хірургічного відділення «Спосіб комплексної патогенетичної корекції гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих на цукровий діабет 2 типу».

**Джерело розробок** для впровадження: дисертаційне дослідження М.Г.Богачука

**Суть впровадження:** Застосування поєднання мурамідпептидної імунокорекції (Ліастен) та системної вазоактивної терапії (Алпростадил) в комплексному лікуванні пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин на тлі цукрового діабету 2 типу. Це дозволило:

меншити витрати лікарні на медикаментозне забезпечення цієї категорії хворих на 38,0%

осягти регресу площі ранової поверхні на 68,2% на 10-ту добу.

меншити термін перебування хворих у стаціонарі в середньому на 6,7 ліжко-дня.

окращити якість життя пацієнтів, що лікуються.

**Економічний ефект:** Полягас у скороченні витрат на медикаментозне лікування та пришвидшенні реабілітації пацієнтів.

**Члени комісії:** зав.хір.відділенням Лавренчук Ю.Л.  
лікар хірург Алієв А.Е.





ЗАТВЕРДЖУЮ:

Директор КНП МКЛ ШМД

В.П.Мазур

202 бр.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва наукової розробки, що впроваджується:** «Спосіб комплексної патогенетичної корекції гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих на цукровий діабет 2 типу»

**Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова МОЗ України, 21018, м.Вінниця, вул.Пирогова, 56

**Розробник:** Богачук М.Г.

**Джерела розробки:** матеріали дисертаційного дослідження «Імуномодуляція мурамілпептидного ряду в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом»

**Базова установа, що проводить впровадження:** КНП МКЛ ШМД м.Вінниці, відділення гнійно-септичної хірургії.

**Результати застосування:** запроваджений у практику відділення гнійно-септичної хірургії спосіб комплексної патогенетичної корекції гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих на цукровий діабет 2 типу дає позитивний клінічний ефект, який призводить до швидшого регресу ранової поверхні і скорочує очищення ран у 1,8 рази в порівнянні з традиційними методами лікування цієї категорії хворих, що дає економічний ефект і може в подальшому використовуватись в лікувальній схемі.

**Ефективність впровадження:** використання запропонованого методу комплексного лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих з цукровим діабетом значно покращує основні показники загоєння ран: очищення від гнійного вмісту, появу грануляцій і швидшу епітелізацію та рубцювання ран., що в загальному впливає на ефективність лікування цієї категорії хворих та скорочує витрати на медикаментозне лікування та пришвидшує реабілітацію пацієнтів.

**Відповідальний за впровадження:**

В.о. зав. відділення гнійно-септичної хірургії

Ворона М.Ю.



КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
«ГОСПІТАЛЬ ВЕТЕРАНІВ ВІЙНИ» ЖИТОМИРСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ  
(КНП «ГВВ» ЖОР)

13300, м. Бердичів, вул. Європейська, 52, тел./факс (04143) 4-08-05,  
e-mail: gospberd@ukr.net Код ЄДРПОУ 01991429



ЗАТВЕРДЖУЮ  
Директор КНП «ГВВ» ЖОР  
Павло ЖУРБЕНКО  
2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи **Богачука Максима Григоровича**  
Комісія в складі (Директор Журбенко П.Ю., медичний директор Соцький О.М., завідувач хірургічного відділення Цюзь М.Д.) встановила, що при запровадженні у практику хірургічного відділення **«Способу комплексної патогенетичної корекції гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у хворих на цукровий діабет 2 типу»** отримані позитивні клінічні результати.  
**Джерело розробок** для впровадження: дисертаційне дослідження М.Г. Богачука

**Зміст впровадження:** Застосування розробленої методики комплексної імуноткорекції препаратами мурамілпептидного ряду. Впровадження дозволило активувати бактерицидні системи фагоцитів (відновлення активності міслопероксидази до  $72,0 \pm 6,1\%$ ) та подолати «регенераторне плато». Це забезпечило прискорення неоангіогенезу та проліферації фібробластів на 3–4 доби швидше порівняно з традиційними методами, що верифіковано даними цитологічного та гістологічного моніторингу. Це дозволило отримати позитивні результати в лікуванні цієї категорії пацієнтів.

**Результати:**

- пришвидшення процесів епітелізації та рубцювання хронічних та гострих ран;
- зменшити термін перебування хворих у стаціонарі

**Економічний ефект:** Полягає у скороченні витрат на медикаментозне лікування та пришвидшенні лікування пацієнтів.

**Члени комісії:**

Директор  
медичний директор  
завідувач хірургічного відділення

Журбенко П.Ю.,  
Соцький О.М.,  
Цюзь М.Д.