МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БЄЛАЙ ВОЛОДИМИР СТАНІСЛАВОВИЧ

УДК 617.58-002.3-089.44:616.147.3-007.64:615.46(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

ЗАСТОСУВАННЯ НАНОКРИСТАЛІЧНОГО ГІДРОКСИАПАТИТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НИЖНІХ КІНЦІВОК НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

22 Охорона здоров’я
222 Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ В.С. БЄЛАЙ

Наукові керівники: **Дужий Ігор Дмитрович** доктор медичних наук, професор,
Суходуб Леонід Федорович доктор фізико-математичних наук, професор

Суми – 2022

АНОТАЦІЯ

Бєлай В.С. Застосування нанокристалічного гідроксиапатиту при лікуванні гнійно-запальних захворювань нижніх кінцівок на тлі хронічної венозної недостатності. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (22 Охорона здоров'я). Сумський державний університет МОН України, Суми, 2022 р.

Кількість хворих з гнійними патологічними процесами за даними різних авторів у хірургічних стаціонарах складають 15 – 40%. У структурі смертності після хірургічних втручань гнійні ускладнення досягають 30 %. Значні матеріальні витрати на лікування та терміни непрацездатності хворих трансформують цю проблему у соціально-економічну.

В Україні варикозне розширення вен нижніх кінцівок розвивається у 15–17 % дорослого населення: поміж яких у 25 % жінок та 10 % чоловіків. У 1–2 % хворих на варикозну хворобу процес ускладняється утворенням трофічних виразок. Поміж гнійно-запальних захворювань нижніх кінцівок трофічні виразки на тлі хронічної венозної недостатності найбільш поширені – понад 70 %. Трофічні виразки порушують функцію нижніх кінцівок, погіршують якість соціального та індивідуального життя хворих. Як наслідок, спостерігається значна втрата працездатності та рівень інвалідизації.

Хронічна венозна недостатність супроводжується розладами лімфо-венозного кровообігу, що за наявності прогресивного зростання резистентності мікрофлори ран, робить перспективу загоєння трофічних виразок нижніх кінцівок проблематичною та тривалою, а лікування високовартісним.

Сучасні методики мають на меті покращити умови для швидкого загоєння ранового дефекту зменшуючи ексудацію чи створюючи умови для видалення некротизованих тканин, деякі з них зменшують бактеріальну

контамінацію. Але жоден з наведених методів не має комбінації сорбційних, бактерицидних властивостей з впливом на регенеративні процеси.

Дисертаційна робота присвячена розв'язанню одного із актуальних питань хірургії, а саме підвищення ефективності лікування хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок на тлі хронічної венозної недостатності, за рахунок розробки нової методики місцевої санації, дезінтоксикації та прискорення процесів ранового загоєння, шляхом дослідження властивостей нанокристалічного гідроксиапатиту в умовах експерименту на білих щурах та клінічної апробації апатит полімерної дренуючої пов'язки до складу якої входять гідроксиапатит, альгінат, хітозан з додаванням оксиду цинку.

За результатами експериментального дослідження проведеного на 55 білих щурах підтверджені антибактеріальні, протизапальні та сорбційно-дезінтоксикаційні властивості гідроксиапатиту. Що дало можливість розробити та створити апатит полімерну дренуючу пов'язку, яка представляє собою альгінат – хітозановий пористий каркас на основі наноструктурованого гідроксиапатиту та запропонувати методику її використання. У якості біоактивного лікувального агента до гідроксиапатиту додано оксид цинку, який виявляє протимікробні властивості та надає матеріалу додаткової механічної міцності. Композитні матеріали на основі нанокристалічного гідроксиапатиту з додаванням цинку мають виражені сорбційні властивості, притаманні гідрофільним та гідрофобним сорбентам, що дає можливість ефективно використовувати їх в обох фазах ранового загоєння, проявляють антибактеріальну дію, прискорюють проліферацію фібробластів та позитивно впливають на фактор росту судинного ендотелію. Наведене створює умови для видалення нежиттєздатних тканин, пригнічення інфекції, стимуляції репаративних процесів та епітелізації, як наслідок зменшення термінів лікування.

В основу дисертації покладено аналіз результатів лікування 110 хворих з трофічними виразками венозного ґенезу у відділенні судинної хірургії

Сумської обласної клінічної лікарні в період 2019 – 2021 років. З метою оцінки ефективності проведеного лікування хворі були розподілені на дві групи. В основну групу входило 57 хворих, яким проводили лікування за запропонованою нами методикою без використання антибіотиків. В основі лікування було місцеве застосування апатит полімерної дренуючої пов'язки. Групу порівняння склали 53 хворих, які лікувалися згідно рекомендаціям затвердженим Асоціацією судинних хірургів України та клінічними протоколами затвердженими Наказом МОЗ України №1422 від 29.12.2016 року, які включали: флебопротекторні препарати, розчини антисептиків які застосовувалися місцево, антибіотики враховуючи інтенсивність гнійно – запальних процесів у ділянці виразки. Хворі обох груп отримували компресійну терапію.

Проведено характеристику клінічного матеріалу та дизайну наукового дослідження. Детально проаналізований розподіл хворих за віком, статтю, мешканням, тривалістю захворювання з трофічними виразками, етіологічними факторами, локалізацією виразок, за суб'єктивними та об'єктивними клінічними показниками.

Вивчено біоценоз трофічних виразок у хворих обох груп та антибактеріальні властивості нанокристалічного гідроксиапатиту з оксидом цинку, наведені результати морфологічних та імуногістохімічних досліджень у хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок на тлі хронічної венозної недостатності у процесі лікування, наведені близькі та віддалені результати лікування з застосуванням апатит полімерної дренуючої пов'язки.

У процесі виконання роботи використовувалися бактеріологічні, експериментальні, гістологічні, імуногістохімічні та статистичні методи дослідження.

Оцінка ефективності лікування, епітелізації, ангіогенезу та запальної інфільтрації виразкового дефекту проводилася шляхом гістологічного дослідження біопсійного матеріалу до та після лікування з апатит полімерною дренуючою пов'язкою. У процесі клініко-експериментальної роботи виявили

зменшення бактеріальної контамінації поверхні трофічних виразок при застосуванні гідроксиапатиту та композитних матеріалів, як складових апатит полімерної дренуючої пов'язки. Динаміка загоєння ранового дефекту у групі порівняння була повільнішою. Швидкість ранового загоєння у хворих групи порівняння становила 0,2 $см^2$/добу, що у 2,1 разу менше, ніж у хворих основної групи – 0,42 $см^2$/добу. Залежно від особливостей перебігу ранового процесу та площі ран середні терміни лікування у основній групі склали 19,6 дні, а у групі порівняння – 28,2 дні. Отже, при використанні АПДП середній термін лікування менший на 8,6 днів. Це безумовно має велике значення у моральному, соціально – психологічному і матеріальному аспектах.

У процесі морфологічних досліджень, в основній групі на тлі використання нанокристалічного гідроксиапатиту як основи апатит полімерної дренуючої пов'язки виявлено суттєву різницю в регенерації виразкового дефекту. Встановлено інтенсивне очищення ранової поверхні від некротичних тканин та фібринових нашарувань, активна стимуляція проліферації фібробластів, збільшення кількості колагенових волокон, більш швидше розростання грануляційної тканини та епітелізація виразкового дефекту порівняно із хворими групи порівняння.

Проводилися імуногістохімічні дослідження рецепторів до VEGF, який є фактором росту ендотелію судин, Podoplanine, який є маркером росту лімфатичних судин та CD – 31, який є маркером існуючих та новоутворених судин. При імуногістохімічному дослідженні у основній групі встановлено більшу кількість нових та функціонуючих артеріальних і венозних капілярів відмічених маркерами CD – 31 та VEGF. Кількість візуалізованих лімфатичних судин у грануляційній тканині за допомогою маркеру Podoplanin значно переважала у зразках отриманих у хворих основної групи. На відміну від осіб групи порівняння, у яких кількість рецепторів до CD – 31, VEGF та Podoplanin було значно меншою.

Основними клінічними та лабораторними показниками, на яких акцентували увагу при вивченні загоєння трофічної виразки були:

інтенсивність запального процесу (виразність больових відчуттів, набряк, гіперемія), зміна контамінації виразкового дефекту, поява грануляційної тканини, початок епітелізації. У перші 6 – 7 діб лікування, залежно від інтенсивності контамінації виразкової поверхні та площі ранового дефекту відмічалося зменшення інтенсивності запального процесу, очищення ранової поверхні від гнійно – фібринних нашарувань та активація росту грануляційної тканини, що сприяло загоєнню трофічної виразки. Враховуючи отримані результати досліджень вважаємо, що використання нанокристалічного гідроксиапатиту як базової складової апатит полімерної дренуючої пов'язки при лікуванні трофічних виразок нижніх кінцівок на тлі хронічної венозної недостатності це ефективний, простий у використанні та безпечний метод лікування. Відсутність необхідності у застосуванні антибіотиків підкреслюють економічну доцільність запропонованої нами методики.

Ключові слова: трофічна виразка, хронічна венозна недостатність, гідроксиапатит, фактори росту, регенерація, резистентність.

SUMMARY

Bielai V.S. The use of nanocrystalline hydroxyapatite in treating purulent-inflammatory diseases of the lower extremities associated with chronic venous insufficiency. – Qualifying scientific paper as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 Medicine (22 Healthcare). Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, 2022.

According to various authors, the number of patients with purulent pathological processes in surgical units is 15-40%. Purulent complications cause 30% of deaths after surgical interventions. Expensive treatment and long-lasting disability of patients transform this problem into a socio-economic one.

In Ukraine, varicose veins of the lower extremities develop in 15-17% of the adult population, including 25% of women and 10% of men. In 1-2% of patients

with varicose veins, the process is complicated by the formation of trophic ulcers. Among purulent-inflammatory diseases of lower extremities, trophic ulcers associated with chronic venous insufficiency constitute more than 70% of cases. Trophic ulcers disrupt the function of the lower extremities and worsen the quality of patients' social and individual life. As a result, there is significant incapacitation and disability.

Chronic venous insufficiency is accompanied by venous and lymphatic disorders, which, in case of a progressive increase in the resistance of the wound microflora, makes the prospect of healing trophic ulcers of the lower extremities complicated and lengthy, and results in expensive treatment.

Modern techniques aim to improve conditions for rapid wound healing by reducing exudation or creating conditions for removing necrotic tissue, some of which reduce bacterial contamination. However, none of these methods has a combination of sorption and bactericidal properties that influence the regenerative processes.

The dissertation aims to solve one of the topical issues of surgery – improving the effectiveness of treatment of patients with trophic ulcers of the lower extremities associated with chronic venous insufficiency by developing a new method of local rehabilitation, detoxification, and acceleration of wound healing processes through studying the properties of nanocrystalline hydroxyapatite in an experiment on white rats and clinical testing of apatite polymer drainage dressing, which includes hydroxyapatite, alginate, chitosan, and zinc oxide.

An experimental study on 55 white rats has confirmed the antibacterial, anti-inflammatory, and sorption-detoxification properties of hydroxyapatite. This made it possible to develop and create an apatite polymer drainage dressing, which is an alginate–chitosan porous scaffold based on nanostructured hydroxyapatite, and propose a method for its use. As a bioactive therapeutic agent, zinc oxide is added to hydroxyapatite, which exhibits antimicrobial properties and gives the material additional mechanical strength. Composite materials based on nanocrystalline hydroxyapatite with the addition of zinc have pronounced sorption properties

inherent in hydrophilic and hydrophobic sorbents. Therefore, they can be effectively used in both phases of wound healing, have an antibacterial effect, accelerate fibroblast proliferation, and positively impact a vascular endothelial growth factor. The above creates conditions for removing nonviable tissues, suppressing infection, and stimulating reparative processes and epithelialization, thus reducing the duration of treatment.

The dissertation is based on the analysis of the results of the treatment of 110 patients with trophic ulcers of venous origin in the Department of Vascular Surgery of the Sumy Regional Clinical Hospital in 2019-2021. Patients were divided into two groups to assess the effectiveness of the treatment. The treatment group included 57 patients treated according to our proposed method without using antibiotics. The treatment was based on the topical application of apatite polymer drainage dressing. The comparison group consisted of 53 patients who were treated according to the recommendations approved by the Association of Vascular Surgeons of Ukraine and clinical protocols approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1422 as of December 29, 2016, which included: phleboprotective drugs, antiseptic solutions that were applied topically, antibiotics taking into account the intensity of purulent-inflammatory processes in the ulcer area. Patients in both groups received compression therapy.

The clinical material and design of the study were characterized. The distribution of patients by age, gender, residence, duration of the disease with trophic ulcers, etiological factors, localization of ulcers, and subjective and objective clinical indicators was analyzed in detail.

The biocenosis of trophic ulcers in patients of both groups and the antibacterial properties of nanocrystalline hydroxyapatite with zinc oxide were studied. The results of morphological and immunohistochemical studies in patients with trophic ulcers of the lower extremities associated with chronic venous insufficiency during treatment were presented. Early and long-term results of treatment using apatite polymer drainage dressing were presented.

Bacteriological, experimental, histological, immunohistochemical, and statistical research methods were used during this study.

The effectiveness of treatment, epithelialization, angiogenesis, and inflammatory infiltration of the ulcer defect was evaluated by histological examination of biopsy material before and after treatment with apatite polymer drainage dressing. During clinical and experimental work, a decrease in bacterial contamination of the surface of trophic ulcers was revealed when using hydroxyapatite and composite materials as components of apatite polymer drainage dressing. The wound healing in the comparison group was slower. The rate of wound healing in patients of the comparison group was 0.2 cm^2/day, which is 2.1 times less than in patients of the treatment group – 0.42 cm^2/day. Depending on the characteristics of the course of the wound process and the area of wounds, the average treatment time in the treatment group was 19.6 days, and in the comparison group – 28.2 days. Thus, when using apatite polymer drainage dressing, the average treatment time is less by 8.6 days. This is undoubtedly important in moral, socio-psychological, and material aspects.

During morphological studies, a significant difference in the regeneration of the ulcer defect was revealed in the treatment group against the background of using nanocrystalline hydroxyapatite as the basis of an apatite polymer drainage dressing. Intensive cleaning of the wound surface from necrotic tissues and fibrin layers, active stimulation of fibroblast proliferation, increased collagen fibers, the faster proliferation of granulation tissue, and epithelialization of the ulcer defect were observed in comparison with patients of the comparison group.

The authors conducted immunohistochemical studies of receptors for VEGF, a vascular endothelial growth factor, Podoplanine, a marker of lymphatic vessel growth, and CD-31, a marker of existing and newly formed vessels. An immunohistochemical study revealed a larger number of new and functioning arterial and venous capillaries marked with CD-31 and VEGF markers in the treatment group. The number of visualized lymphatic vessels in granulation tissue using the Podoplanine marker significantly prevailed in samples obtained from

patients in the treatment group. In contrast to individuals in the comparison group, whose CD-31, VEGF, and Podoplanine receptor counts were significantly lower.

The main clinical and laboratory indicators when studying the healing of trophic ulcers were the intensity of the inflammatory process (severity of pain, edema, hyperemia), changes in the contamination of the ulcer defect, the appearance of granulation tissue, and the beginning of epithelialization. In the first 6-7 days of treatment, depending on the intensity of contamination of the ulcerative surface and the area of the wound defect, there was a decrease in the intensity of the inflammatory process, cleaning the wound surface from purulent-fibrin layers and activation of granulation tissue growth, which contributed to the healing of trophic ulcers. Taking into account the research results, we believe that the use of nanocrystalline hydroxyapatite as the basic component of apatite polymer drainage dressing in the treatment of trophic ulcers of the lower extremities associated with chronic venous insufficiency is an effective, easy-to-use and safe treatment method. The absence of the need for the use of antibiotics emphasizes the economic feasibility of our proposed method.

Keywords: trophic ulcer, chronic venous insufficiency, hydroxyapatite, growth factors, regeneration, resistance.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Белай ВС, Кумеда МА, Остольский ВВ, Суходуб ЛБ, Суходуб ЛФ. In vivo исследование композитных дренажных систем на основе гидроксиапатита. In: Komarytskyy ML, editor. Abstracts of the 4th International scientific and practical conference. Priority directions of science and technology development [Internet]; 2020 Dec 20-22; Kyiv; 2020, с. 95-101. Available from: https://sci-conf.com.ua/iv-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-priority-directions-of-science-and-technology-development-20-22-dekabrya-2020-goda-kiev-ukraina-arhiv/

2. Sukhodub LB, Kumeda MO, Bielai VS, Sukhodub LF. Hydroxyapatite-biopolymers-ZnO composite with sustained Ceftriaxone release as a drainage system for treatment of purulent cavities. Carbohydr Polym [Internet]. 2021 Aug 15;266:118137. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861721005245?via%3 Dihub doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118137 (Дисертанту належить проведення літературного пошуку, експерименту та узагальнення отриманих результатів в частині *in vivo* дослідження).

3. Kumeda M, Sukhodub L, Bielai V, Sukhodub L, Zhdanov S. Sorption composite based on hydroxyapatite and biopolymers for drainage of purulent cavities. In: 2020 IEEE 10th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP) [Internet]; 2020 Nov 9-13; Sumy. p. 02BA02-1-4. Available from: https://ieeexplore.ieee.org/document/9309711 doi: 10.1109/NAP51477.2020.9309711 (Дисертанту належить проведення експерименту та узагальнення отриманих результатів в частині клінічних досліджень).

4. Дужий ІД, Суходуб ЛФ, Бєлай ВС, Литвиненко ОМ, Юрченко АВ. Можливості клінічного застосування нанокристалічного гідроксиапатиту при лікуванні гнійно запальних захворювань. Клінічна хірургія. 2021;88(5-6):75-80. doi: 10.26779/2522-1396.2021.5- 6.75 (Здобувачу належить набір матеріалу, систематизація та аналіз результатів, підготовка матеріалів до публікації).

5. Бєлай ВС, Жданов СМ, Дужий ІД, винахідники; Сумський державний університет МОН України, патентовласник. Сорбційно-аспіраційний пристрій для дренування гнійних порожнин. Патент України на корисну модель № 145611. 2020 Груд 28 Бюл. № 24. (Здобувачу належить розробка, патентний пошук, оформлення та подача заявки).

6. Bielai VS, Duzhiy ID, Sukhodub LF. Application of nanocrystalline hydroxyapatite in the treatment of purulent inflammatory diseases. In: Abstract book of International Medical Conference. Biomedical Perspectives III; 2021 Oct 26-28, Sumy. Sumy: Sumy State University, 2021. p. 37. (Здобувачу належить набір

матеріалу, систематизація та аналіз результатів, підготовка матеріалів до публікації).

7. Дужий ІД, Суходуб ЛФ, Бєлай ВС, Жданов СМ, Лобода ЮМ. Можливості лікування інфікованих виразок нижніх кінцівок при хронічній венозній недостатності без застосування антибіотиків. Харківська хірургічна школа [Інтернет]. 2021 Серпень 20;3:21-6. Доступно: https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/article/view/230 doi: https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2021.05 (Здобувач брав участь у обстеженні та лікуванні хворих, систематизував отримані результати та підготував роботу до друку).

8. Дужий ІД, Бєлай ВС, Кумеда МО, Суходуб ЛБ, винахідники; Сумський державний університет МОН України, патентовласник. Апатит-полімерна дренуюча пов'язка для лікування інфікованих ран і виразок. Патент України на корисну модель № 150097. 2021 Груд 29 Бюл. № 52. (Здобувач брав участь у розробці, патентному пошуку, оформленні заявки).

9. Дужий ІД, Бєлай ВС, Суходуб ЛФ, Пак ВЯ, Ясніковський ОМ. Особливості біоценозу трофічних виразок на тлі хронічної венозної недостатності, можливості лікування. Харківська хірургічна школа [Інтернет]. 2022 Лютий;1: 55-9. Доступно: https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/article/view/276 doi: https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2022.10 (Здобувачу належить набір матеріалу, систематизація та аналіз результатів, підготовка матеріалів до публікації).

10. Дужий ІД, Бєлай ВС, Ясніковський ОМ, Жданов СМ, винахідники; Сумський державний університет МОН України, патентовласник. Сорбційно-аспіраційний пристрій для дренування закритих гнійних порожнин. Патент України на корисну модель № 150544. 2022 Бер 02 Бюл. № 9. (Здобувачу належить розробка, патентний пошук, оформлення та подача заявки).

11. Kumeda MO, Bielai VS, Sukhodub LF, Sukhodub LB, Dudka A. Hydroxyapatite-polymer sorption-aspiration drainage system. In: 2nd

multidisciplinary conference for young researchers. Sustainable Development Trends and Challenges under COVID-19; 2021 Nov 29-30; Sumy. Sumy: Sumy State University, 2021. p. 53. (Дисертанту належить проведення літературного пошуку, експерименту та узагальнення отриманих результатів.).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ……16

ВСТУП……17

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ……23

1.1 Епідеміологія гнійних хірургічних захворювань на сучасному етапі…23

1.2 Трофічні виразки нижніх кінцівок на тлі хронічної венозної недостатності (патогенез, особливості перебігу, класифікація)……..……..24

1.3 Особливості лікування трофічних виразок нижніх кінцівок на тлі хронічної венозної недостатності ……...…….28

1.4 Сучасні можливості лікування трофічних виразок нижніх кінцівок на тлі ХВН без застосування антибіотиків…….……...……..…….31

1.5 Загальні властивості гідроксиапатиту……37

1.6. Апатит – полімерні композитні матеріали (загальна характеристика, властивості) ……...39

1.7 Клінічні особливості застосування нанокристалічного гідроксиапатиту та полімерних композитних матеріалів……...…43

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…….49

2.1 Загальна характеристика об’єктів дослідження……49

2.2 Епідеміологія досліджених хворих……50

2.3 Мікробіологічні дослідження виразок на тлі хронічної венозної недостатності.....60

2.4 Гістологічні дослідження тканин у зоні трофічних виразок..……61

2.5 Імуногістохімічні дослідження виразок на тлі хронічної венозної недостатності…….……62

2.6 Інструментальні методи дослідження……63

2.7 Алгоритм застосування апатитної полімерної дренуючої пов’язки у хворих основної групи дослідження……...….63

2.8 Оцінка соціальної адаптації хворих…….……..……65

2.9 Експериментальне дослідження (штучний перитоніт у щурів)……..66

2.10 Статистична обробка результатів дослідження…….…….…69
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ……..70
3.1 Експериментальні дослідження……..70
3.2 Дані об'єктивних досліджень……..77
3.3 Вивчення біоценозу трофічної виразки у хворих обох груп та антибактеріальних властивостей нанокристалічного гідроксиапатиту з оксидом цинку……...……..…80
3.4 Морфологічні та гістохімічні особливості трофічної виразки нижніх кінцівок на тлі ХВН у процесі лікування…….……..…86
3.5 Вплив апатит полімерної дренуючої пов’язки на клінічний перебіг у основній групі (безпосередні і близькі результати) ……....…94
3.6 Віддалені результати з застосуванням апатитної полімерної дренуючої пов’язки……108
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.113
ВИСНОВКИ……..…...126
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…….129
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…….....130
ДОДАТКИ…….……..……151

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АБР ------- антибіотикорезистентність.

АПДП ----- апатит полімерна дренуюча пов’язка.

ГА --------- гідроксиапатит

КУО ------- колонієутворюючі одиниці

САДС ----- сорбційно - аспіраційна дренажна система

ТВ ---------- трофічна виразка

ХВН ------- хронічна венозна недостатність

ХЗВ ------- хронічне захворювання вен

ХВНК ----- хронічні виразки нижніх кінцівок

ХГП ------- хронічні гнійні процеси

ІГХ--------- імуногістохімія

ВСТУП

Актуальність теми.

Гнійні захворювання та гнійні ускладнення на сьогоднішній день поглинають значну частину обсягу робочого часу хірургів різного фаху та є важливою проблемою сучасної хірургії. До цих захворювань відносяться трофічні виразки (ТВ) нижніх кінцівок венозного, артеріального чи змішаного ґенезу на тлі цукрового діабету. Між ТВ 70 – 80 % виникають на тлі хронічної венозної недостатності (ХВН) [6]. В індустріально розвитих країнах 1–3 % населення мають ТВ саме венозного ґенезу [137]. Витрати на лікування виразок венозного ґенезу складають 1 % бюджету охорони здоров'я у західних країнах [68].

Хронічними захворюваннями вен (ХЗВ) страждає понад 35 % працездатного населення і понад 50 % населення пенсійного віку. У США на хронічні виразки нижніх кінцівок страждають 4,5 млн осіб. На лікування хворих з хронічною венозною недостатністю використовується приблизно 2 % коштів, які відпускаються на надання медичних послуг у США [9]. В Україні варикозне розширення вен (ВРВ) нижніх кінцівок розвивається у 15–17 % дорослого населення: поміж яких у 25 % жінок та 10 % чоловіків. У 1–2 % хворих на ВРВ процес ускладняється утворенням ТВ [88, 94, 32, 119, 135]. Мікробна контамінація виразок і їх нагноєння відбувається у більшості хворих, що суттєво ускладнює лікування і реабілітацію [143, 132]. З метою лікування застосовуються різноманітні пов’язки з місцевим застосуванням антибіотиків. Внаслідок такої терапії розвивається і поступово збільшується резистентність до деяких груп антибіотиків, аж до розвитку полірезистентності. Антибіотикорезистентнісь сьогодні є однією із загроз для здоров’я людства наголошує Всесвітня організація охорони здоров’я. Неправильне використання антибіотиків у медицині, ветеринарії та застосування їх у тваринництві прискорюють цей процес. Внаслідок переліченого лікування бактеріальних інфекційних захворювань та

інфікованих ран ускладнюється: період госпіталізації стає тривалішим, зростають медичні витрати та показники смертності. Щорічно 33 тис. людей помирають тому, що антибіотики не працюють. До 39 % хвороб викликають бактеріальні інфекції, стійкі до антибіотиків останньої лінії, а 75 % хвороб викликано інфекціями, пов'язаними з наданням медичної допомоги. Сумарні витрати у зв'язку з цим сягають 1 трлн дол. США. У 2050 р. кількість смертей, спричинених антибіотикорезистентністю (АБР), може сягнути 10 млн на рік і коштувати 10 трлн дол. Тягар проблем АБР у світі, співставний із такими хворобами як ВІЛ–інфекція, грип та туберкульоз разом узятих, – зазначає І. Галускова-Балтер [121]. Окремо потрібно зазначити, що вартість сучасних найбільш ефективних антибактеріальних препаратів постійно зростає, а ефективність знижується [127].

Застосування нанокристалічного гідроксиапатиту при лікуванні гнійно – запальних захворювань нижніх кінцівок, який має властивості притаманні гідрофільним та гідрофобним сорбентам, значною бактерицидністю та здатність прискорювати проліферацію фібробластів, без використання антибіотиків, може стати перспективним напрямком у лікуванні хронічних виразок нижніх кінцівок (ХВНК).

Актуальність проблеми.

Трофічні виразки нижніх кінцівок на тлі хронічної венозної недостатності супроводжують розлади кровопостачання і набряк, що за наявності ранових біоплівок робить перспективу загоєння ран досить проблематичною і довготривалою [22]. Труднощі лікування хворих з гнійною хірургічною інфекцією зумовлені зростанням резистентності мікрофлори до сучасних антибактеріальних препаратів і ослабленням загальних та місцевих захисних реакцій макроорганізму на інфекцію. Наявність токсичного впливу на внутрішні органи та загальну алергізацію організму до нових поколінь антибактеріальних препаратів знижує ефективність лікувальних заходів. Не існує запропонованої, оптимальної схеми лікування ТВ нижніх кінцівок, що знижує оптимізм лікарів та очікування хворих [124]. Відсутність досліджень

ефективності запропонованих методів лікування ТВ на тлі ХВН ставить перед хірургами безліч питань. З огляду на перелічене, актуальність питання щодо лікування ТВ на тлі ХВН здається очевидною і вимагає розробки нових методів та нових матеріалів з метою подолання цієї проблеми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у відповідності із науковою тематикою кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Навчально – наукового медичного інституту Сумського державного університету і є частиною комплексної науково – дослідної роботи Навчально – наукового медичного інституту Сумського державного університету «Вивчення стану здоров'я дитячого і дорослого населення Сумської області в умовах впливу соціальних, економічних, та екологічних факторів», державний реєстраційний № 0111U002098. Тема дисертації затверджена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол № 5 від 12.11.2020 року).

Мета дослідження.

Метою роботи було підвищення ефективності лікування хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок на тлі ХВН, без застосування антибіотиків, шляхом розробки нових методик місцевої санації, дезінтоксикації та прискорення процесів ранового загоєння, в основі якого дослідження властивостей нанокристалічного гідроксиапатиту (ГА) в умовах експерименту на білих щурах та клінічної апробації апатит полімерної дренуючої пов'язки (АПДП), до складу якої входять ГА, альгінат та хітозан з додаванням оксиду цинку.

Завдання дослідження:

1. Вивчити біоценоз ТВ нижніх кінцівок венозного ґенезу в умовах нагноєння виразок.

2. Вивчити сорбційні та антибактеріальні властивості нанокристалічного ГА та оксиду цинку.

3. Провести експеримент по вивченню властивостей ГА в умовах штучного перитоніту у щурів.

4. Уточнити характер морфологічних змін у зоні трофічних виразок нижніх кінцівок на тлі ХВН.

5. Вивчити активність факторів росту (фактору росту ендотелію судин – VEGF) та маркерів ангіогенезу (Podoplanine і CD – 31) у хворих з ТВ нижніх кінцівок на тлі ХВН.

6. Вивчити ефективність, близькі та віддалені результати застосування АПДП, у хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок на тлі ХВН.

7. Встановити вплив запропонованої системи лікування на якість життя хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок на тлі ХВН.

Об'єкт дослідження – трофічні виразки нижніх кінцівок венозного ґенезу, піддослідні тварини білих щурів лінії Wester.

Предмет дослідження – вплив нанокристалічного гідроксиапатиту та композитних матеріалів як складових апатит полімерної дренуючої пов'язки (АПДП) на санацію та особливості репаративного процесу у хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок венозного ґенезу.

Методи дослідження: експериментальні, загальноклінічні, бактеріологічні, гістологічні, гістохімічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

У процесі роботи уточнено вплив супутніх захворювань та характер морфологічних змін у зоні виразкових дефектів у хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок на тлі ХВН.

Отримано нові експериментальні данні стосовно властивостей гідроксиапатиту в умовах штучного перитоніту у щурів. Вивчено вплив нанокристалічного гідроксиапатиту з оксидом цинку на біоценоз ТВ нижніх кінцівок венозного ґенезу.

Доповнено існуючі наукові знання відносно активності маркерів ангіогенезу (VEGF та CD – 31) та лімфангіогенезу (Podoplanine) у хворих з трофічними виразками. Вивчено можливості застосування нанокристалічного гідроксиапатиту та композитних матеріалів у хворих з трофічними виразками венозного ґенезу і доведена їх ефективність.

Практичне значення отриманих результатів.

Базуючись на отриманих експериментальних даних, та даних літератури щодо властивостей ГА, розроблено методику лікування хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок на тлі ХВН.

Створено та впроваджено у практику сорбційно – аспіраційний пристрій для дренування закритих гнійних порожнин. Порівняно результати традиційних методів лікування (за клінічними протоколами) і сучасних матеріалів запропонованих авторами на базі апатит полімерної дренуючої пов'язки з метою лікування трофічних виразок нижніх кінцівок.

На підставі отриманих наукових даних розроблена, апробована і втілена у практичну діяльність методика лікування ТВ нижніх кінцівок на тлі ХВН. Результати досліджень впроваджено у клінічну практику опікового відділення та відділення судинної хірургії КНП СОР «Сумської обласної клінічної лікарні». Методика лікування ТВ втілена у програму занять та підготовки навчально-методичної літератури на кафедрі хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Навчально – наукового медичного інституту Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача.

Автор особисто виконав патентно – інформаційний пошук стосовно різних методів лікування хворих з ТВ нижніх кінцівок на тлі ХВН. Провів аналіз даних літератури за вибраною темою дисертації і дослідив її актуальність. Сумісно з науковим керівником визначив тему дисертаційної роботи, мету та завдання дослідження. Самостійно виконав комплекс експериментальних, діагностичних та лікувальних заходів, проводив та контролював лікувальний процес на всіх його етапах. Здійснив статистичне опрацювання та аналіз отриманих даних, сформулював висновки та практичні рекомендації, підготував матеріали до публікації. З науковим керівником проведено обговорення висновків та практичних рекомендацій. У наукових публікаціях дисертант ґрунтовно висвітлив результати дисертаційної роботи.

Апробація матеріалів дисертації.

Результати дисертаційної роботи представлені на науково практичних конференціях: IEEE International Conference on “Nanomaterials: Applications & Properties” Sumy, 2020; IV міжнародно практичній конференції «Priority directions of science and technology development» Kyiv, 2020; Biomedical Perspectives III: Abstract book of International Medical Conference, Sumy, 2021; 2nd multidisciplinary conference for young researchers. Sustainable Development Trends and Challenges under COVID-19, Sumy, 2021. Отримано грант Czech Development Cooperation support, який дозволив розпочати наукове співробітництво та провести експеримент у рамках проекту «Міжвузівське співробітництво як інструмент підвищення якості обраних університетів в Україні», Суми, 2021р. Дисертаційну роботу заслухано на засіданні кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Навчально – наукового медичного інституту Сумського державного університету 27 травня 2022 року.

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, зокрема 4 статей, з яких 3 – у наукових фахових виданнях України, 1 – статті в журналі, який індексується наукометричною базою Scopus, 4 тези у матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 3 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена на 156 сторінках комп’ютерного тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел (обсягом 20 сторінок). Робота містить 40 рисунків, 20 таблиць, список цитованої літератури зі 148 найменувань (32 кирилицею і 116 латиницею).

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Епідеміологія гнійних хірургічних захворювань на сучасному етапі

На протязі усієї історії розвитку хірургії інфекція була однією із основних перешкод розширення можливостей хірургічної допомоги. Хірургічна інфекція зводила нанівець усі зусилля хірургів та ставала основною причиною післяопераційних ускладнень і летальних наслідків, що перетворює її на загальнобіологічну проблему як одну з найбільш складних і державно важливих для сучасної медицини та охорони здоров'я. Значна частота гнійно-запальних захворювань та післяопераційних гнійних ускладнень роблять їх профілактику та лікування однією з найактуальніших у сучасній клінічній хірургії. Кількість хворих з гнійними захворюваннями за даними різних авторів складають 15–40 % у хірургічних стаціонарах. У структурі смертності після хірургічних втручань гнійні ускладнення складають до 30 %. Значні матеріальні витрати на лікування та терміни непрацездатності хворих трансформують цю проблему у соціально-економічну [6, 68, 137].

Однією з особливостей гнійно – запальних захворювань є їх властивість поширюватися по прошарках клітковини, та міжфасціальних перетинок з формуванням гнійних затьоків. Розвиток гнійної інфекції відбувається за наявності трьох умов: наявності збудника інфекції з відповідною інвазійністю, токсичністю та вірулентністю; наявністю вхідних воріт інфекції (травма, рана, чи пошкодження епідермісу, пошкодження порожнистих органів з інфікуванням черевної чи грудної порожнин); відповідної реакції макроорганізму на інфекцію. Все це потрібно враховувати при лікуванні хворих із цими хворобами.

За перебігом розрізняють гостру хірургічну інфекцію та хронічну хірургічну інфекцію. Поміж хронічної хірургічної інфекції виділяють

хронічну неспецифічну гнійну та хронічну специфічну інфекції. Хронічні гнійні процеси у більшості випадків розвиваються за таких гострих процесів як остеомієліт, плеврит, нагноєння рани. Частіше хронічні гнійні процеси (ХГП) перебігають із загостреннями та ремісіями. Їх виникненню сприяють такі перешкоди для загоєння рани, як секвестри, сторонні тіла, порушення кровообігу.

Типовим прикладом таких захворювань є гнійні рани нижніх кінцівок за типом трофічних виразок (ТВ), що тривалий час не загоюються. Незважаючи на інтенсивний розвиток медицини, постійну появу хірургічних, медикаментозних та фізіологічних методів лікування хронічних виразок нижніх кінцівок (ХВНК) часто досягнути бажаного результату не вдається. У США на ХВНК страждають 4,5 млн осіб. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок розвивається у 15–17 % дорослого населення України: у 25 % жінок та 10 % чоловіків. У 1–2 % хворих процес ускладняється утворенням ТВ [88, 94, 32, 119]. У розвинутих країнах на лікування таких хворих щорічно витрачається близько 2–3 % бюджету систем охорони здоров'я [135, 141, 143]. Поміж ХВНК найбільш поширеними за етіологічними чинниками у 70 % осіб є венозні патологічні процеси, у 20 % артеріальна недостатність, у 10 % цукровий діабет та інші [58, 132]. Венозні виразки загоюються довготривало навіть у випадках незначної бактеріальної контамінації [90]. Прояви венозної недостатності внаслідок варикозної та посттромбофлебітичної хвороби пов'язані із некомпенсованими порушеннями мікроциркуляції у нижніх кінцівках супроводжується розвитком трофічних порушень м'яких тканин і утворенням ТВ.

1.2 Трофічні виразки нижніх кінцівок на тлі ХВН (патогенез, особливості перебігу, класифікація)

Структурно – функціональні зміни венозних клапанів, що супроводжується зворотнім відтоком крові трапляється у 80 % хворих при

ХВН викликають порушення венозної гемодинаміки нижніх кінцівок [17]. Характерним при цьому є розвиток рефлюксу по підшкірним венам. При ускладнених формах ХВН уражаються всі ланки венозної системи нижніх кінцівок [8]. За такого перебігу процесу спостерігаються порушення усіх структур стінок судин: у клітинах м'язового шару, у системі колагенових та еластичних волокон. Порушення венозного відтоку у нижніх кінцівках супроводжується активацією ендотелію судин, що індукує збільшення кількості активованих лейкоцитів на поверхні ендотелію судин і підсилення розвитку запальних реакцій [86]. Цей процес при одночасній дисфункції ендотелію капілярів і вен супроводжується значними порушеннями структури стінок та клапанів вен нижніх кінцівок. За цих умов патологічний рефлюкс венозної крові відбувається через велику та малу підшкірні або через перфорантні вени. Зміни гемодинаміки, що спостерігаються у поверхневих венах, ведуть до розтягування їх стінок, а збільшення об'єму крові призводить до прогресування недостатності клапанів. Частина венозної крові перерозподіляється через функціонально порушені підшкірні перфорантні вени, що викликає розвиток, "горизонтального рефлюксу", сповільнення відтоку крові та створення додаткового її об'єму у поверхневій венозній системі нижніх кінцівок, наслідком чого буває розвиток венозної гіпертензії та формування власне ХВН нижніх кінцівок [8, 17, 122]. Гіпертензія при цьому супроводжується дилятацією підшкірних вен, венул і капілярів, зниженням перфузійного тиску крові в мікроциркуляторному руслі й збільшення проникності судин. Стаз венозної крові в судинах супроводжується розвитком набряку навколишніх тканин і проникненням формених елементів крові через стінку ушкоджених вен. У ґенезі розвитку ХВН важлива роль належить затримці відтоку крові, що веде до накопичення тканинних метаболітів, активації лейкоцитів, утворення вільних радикалів та продуктів перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран і медіаторів запалення. Подальший розвиток патологічних змін викликає розвиток локальної ішемії тканин та формування ТВ [98]. Облітерація і тромбоз дрібних артерій та відкриття

артеріоло – венозних шунтів при ХВН призводять до попадання артеріальної крові у венозну систему в обхід капілярної системи судин, що посилює локальну ішемію тканин та сприяє прогресуванню ТВ [37, 74].

Поміж ускладнень ТВ виділяють: екзему, целюліт, піодермію, приєднання вторинної мікозної інфекції, запалення, індурацію шкіри та підшкірної жирової клітковини гомілки, рецидивуючий тромбофлебіт дрібних вен, вторинну лімфодему, малігнізацію ТВ [148]. Загалом, залежно від патогенезу ТВ нижніх кінцівок виділяють: варикозні, посттромбофлеботичні, діабетичні, гіпертонічні, облітераційно – склеротичні, колагенозні, васкулітні, посттравматичні [10, 27]. Розвиток венозних ТВ найчастіше трапляється у пацієнтів похилого віку. Звичайно шкіра навколо виразки набуває екзематозного вигляду: набрякла, еритемна, інтенсивно злущується. Спостерігаються набряк гомілок та гіперпігментація, що залежить від накопичення гемосидерину в дермі. Характерними ознаками ХВН є набряк, ліподерматосклероз, рубці на місті епітелізованих виразок. З часом відбувається звуження просвіту капілярів внаслідок розвитку фіброзу стінки судин, що призводить до зменшення кількості функціонально – активних капілярів, порушення мікроциркуляції та ішемії тканин. Вражаються переважно венозні капіляри з поступовим потовщенням стінки [18]. На початкових етапах розвитку стазу крові зростає опір її руху у венозному відрізку капілярного русла, підвищується фільтрація її компонентів, у результаті чого зростає лімфатичне навантаження. Лімфатичні судини компенсаторно розширюються, зростає об’єм відтоку лімфи. Порушується функціонування лімфатичних судин, відбувається проникнення протеїнів лімфи в перилімфатичну тканину, що викликає розвиток фіброзу цих ділянок. Підвищений тканинний тиск перешкоджає проникненню протеїнів плазми, що порушує живлення тканин, викликає їх руйнування та заміщення грубоволокнистою сполучною фіброколагеновою тканиною. Розміри трофічних змін при ХВН суттєво перевершують візуальні межі тканинного ушкодження [11].

Трофічні ускладнення ХВН за типом ТВ трапляються у 25–52 %. Понад 50 % хворих з ТВ реєструється у осіб старших 70 років [73, 76]. Іншими частими ускладненнями ТВ вважаються гіперпігментація, ліподерматосклероз, дерматит, екзема, целюліт [11, 28, 118].

Для характеристики патологічного процесу його локалізації та інших особливостей захворювання вен, найчастіше, використовують міжнародну класифікацію хронічних захворювань вен нижніх кінцівок CEAP (Clinical classification, Etiologic classification, Anatomic classification, Pathophysiologic classification), яку створено у 1994 році експертами Американського венозного форуму:

C: Клінічна класифікація: C 0: відсутність симптомів хвороби при огляді і пальпації; C 1: телеангіектазії, ретикулярні вени; C 2: варикозно розширені вени; C 3: набряк; C 4: вторинні зміни шкіри; C 4a: пігментація, екзема; C 4b: ліподерматосклероз, біла атрофія; C 5: загоєна виразка; C 6: відкрита виразка.

E: Етіологічна класифікація: Ep: первинна; Ec: вроджена; Es: вторинна; En: відсутність ідентифікованої венозної етіології.

A: Анатомічна класифікація: AS 1-5: поверхнева венозна система; AD 6-16: глибока венозна система; Ap 17-18: перфоративні вени; An: невизначене анатомічне розташування.

P: Патофізіологічна класифікація: Pr: наявність венозного рефлюксу; Po: наявність венозної обструкції; Pn: неідентифікована венозна патофізіологія [69].

Виділяють класифікації ТВ за глибиною та площею ураження тканин. Класифікація ТВ за глибиною ураження тканин виділяє: I ступінь – поверхнева виразка (ерозія) в межах дерми, II ступінь – виразка, яка досягає підшкірної жирової клітковини; III ступінь – виразка, пенетруюча до фасцій та субфасціальних структур (м'язи, сухожилки, зв'язки, кістки);

Класифікація ТВ за площею ранового дефекту: малі виразки – до 5 $см^2$, середні виразки – 5-20 $см^2$, великі (гігантські) виразки – більше 50 $см^2$ [140].

1.3 Особливості лікування трофічних виразок нижніх кінцівок на тлі ХВН

Труднощі лікування хворих з гнійною хірургічною інфекцією зумовлені зростанням резистентності сучасної мікрофлори до антибактеріальних препаратів, підвищенням частоти висівання мікробних асоціацій і ослабленням загальних та місцевих захисних реакцій макроорганізму на інфекцію, наявності токсичного впливу на внутрішні органи та загальну алергізацію організму до нових поколінь антибактеріальних препаратів.

Лікування хворих на ТВ повинно складатись з своєчасного та адекватного хірургічного втручання: видалення некротичних тканин та формування умов для санації гнійного вогнища на тлі антибіотикотерапії після визначення чутливості мікроорганізмів до призначених антибіотиків та ефективної дезінтоксикаційної терапії. На лікування хворих з хронічною венозною недостатністю використовується приблизно 2 % усіх медичних послуг у США [89].

В умовах економічних та екологічних негараздів і постаріння населення гнійні рани та трофічні виразки на тлі хронічної лімфовенозної недостатності стають все більш актуальною медичною проблемою. Встановлено, що ТВ на тлі варикозної хвороби нижніх кінцівок трапляються у 1–3 % населення індустріально розвинених країн та близько 1–2 % населення світу [9, 29]. Загалом хронічними захворюваннями вен нижніх кінцівок страждає понад 35 % працездатного населення і понад 50 % людей пенсійного віку [77]. Незважаючи на існування нових методів лікування частота рецидивів цих захворювань залишається у межах 20–70 % [71, 79]. При консервативному лікуванні рецидиви бувають – у 15–80 %, а після хірургічних втручань у межах 5–32 %. Причинами довготривалого загоєння ран окрім хронічного запалення є порушення мікроциркуляції та бактеріальне забруднення ранових поверхонь. Останнє супроводжується наявністю некротичних тканин, колонізованих різними мікроорганізмами з утворенням біоплівок [4].

Біоплівки представляють собою структуровані мікроорганізми організовані в мікроколонії, які щільно прикріплені до ранових поверхонь [19]. Звичайно бактеріальне зараження трансформується в колонії, а змертвілі тканини утворюють поверхню, на яку прилипають біоплівки. У більшості випадків бактеріальні біоплівки багатовидові. Ряд авторів вважають, що поява бактеріальних біоплівок у рані є основною причиною неефективного лікування гострих ран і динамічного розвитку хронічних ран та виразок, які тривало не загоюються [22]. За оцінками Національного інституту здоров'я США 80 % бактеріальних інфекцій можна схарактеризувати як біоплівки [21].

За умови венозної гіпертензії у нижніх кінцівках поступово відбувається звуження просвіту капілярів внаслідок фіброзної трансформації стінок судин, що призводить до значного зменшення кількості функціонуючих капілярів і супроводжується порушеннями мікроциркуляції та розвитком ішемії тканин з порушеннями трофіки. Відбувається вихід формених елементів крові через стінку капілярів у периваскулярний простір, що супроводжується фібротизацією останнього. Компенсаторне розширення лімфатичних судин збільшує набряк і прогресивно погіршує мікроциркуляцію, посилюючи ішемію тканин у ділянці ранового дефекту [133]. Розлади кровопостачання та набряк, за наявності ранових біоплівок роблять перспективу загоєння ТВ нижніх кінцівок на тлі ХВН проблематичною і довготривалою. З метою покращення результатів загоєння вважається за потрібне усунення етіологічної причини виразкоутворення та зменшення бактеріальної контамінації ран. Проте відомо, що антибіотики системного та місцевого призначення за умови утворення біоплівок діють неефективно, що пояснюється особливостями бактерій у біоплівці, які значно відрізняються від бактерій у «вільних» популяціях [20].

Протокольний стандарт лікування ТВ включає використання антисептиків та місцевих і системних антибіотиків у поєднанні з пов'язками. Хоча встановлено, що антисептики можуть руйнувати фібробласти і кератиноцити у зоні ТВ, що гальмує нормальний процес загоєння ран [113].

Окрім того, використання системних антибіотиків при лікуванні ТВ на тлі ХВН може бути неефективним [92]. Більше того, антибактеріальна терапія часто призводить до дисбактеріозу на всіх рівнях та розвитку резистентності мікрофлори до антибіотиків [95]. Не можна забувати про сенсибілізацію і алергізацію організму до антибактеріальних препаратів [12, 93, 144]. Оскільки призначення антибактеріальної терапії розпочинається емпірично, без врахування чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, оскільки на її визначення потрібно як мінімум 3-4 доби, що не може сприяти ефективності лікування.

Встановлено, що мікробна контамінація виразок і їх нагноєння відбувається у більшості хворих, що суттєво ускладнює лікування і реабілітацію [109]. З метою лікування застосовуються різноманітні пов'язки з місцевим додаванням антибіотиків та їх системним застосуванням з іншої групи. Складнощі такої терапії полягає у тому, що резистентність мікроорганізмів поступово збільшується, що може призвести до полірезистентності. Не останнє значення має вартість сучасних найбільш ефективних антибактеріальних препаратів яка постійно зростає, а ефективність бажає кращого.

За даними авторів, при консервативному лікуванні у 50 % хворих з венозними трофічними виразками спостерігається закриття шкірно-підшкірних дефектів протягом найближчих 4 міс., у 20 % хворих виразки залишаються відкритими протягом 2 років, а у 8 % хворих ознак епітелізації дефектів шкіри не вдається досягти протягом найближчих п'яти років спостереження. Рецидиви ТВ спостерігають у 30 % пролікованих уже у перший рік лікування [79, 67, 14]. Перелічене порушує функцію кінцівки, погіршує якість життя людини, обмежує працездатність і «вириває» хворого із повноцінного соціального життя. У разі закриття виразкового дефекту, ймовірність рецидивів залишається високою [33].

Сучасна тактика лікування венозних ТВ передбачає комбінацію різних методів консервативного лікування й оперативних втручань. Проте наявність

інфікованої трофічної виразки у хворих з ХВН суттєво обмежує можливості хірургічного лікування у зв'язку із високим ризиком гнійних ускладнень [130]. Базовими методами лікування хворих з ТВ є різноманітні хірургічні втручання, а саме: кросектомія, стрипінг (мініфлебектомія), операції Бебкока-Нарата, Коккета, радіочастотна абляція (РЧА), ендовенозна лазерна коагуляція (ЕВЛК), склеротерапія та комбінації наведених методів залежно від характеру процесу у хворого. Перелічені втручання передбачають «блокаду» патологічного скиду крові з глибокої венозної системи до поверхневої, тобто корекція вертикального та горизонтального рефлюксу, який є провідним патогенетичним фактором, що запускає каскад метаболічних порушень, які призводять до формування ТВ. Контамінація виразок відбувається як позанозокоміальною так і нозокоміальною мікрофлорою [84].

Використання різних методів консервативного лікування залежить від площі ТВ, рівня бактеріальної контамінації, виду збудників та їх чутливості до антибактеріальних препаратів, фази ранового загоєння. Більшість ТВ мають значний ступінь бактеріальної колонізації з високою ймовірністю розвитку ранової інфекції [117]. Базисними препаратами при лікуванні вважають препарати флеботропного спрямування, основний механізм дії яких полягає у покращенні трофіки та нормалізації структури і функції венозної стінки та клапанного апарату судин венозного русла на тлі антибіотикотерапії за наявності ознак запалення й інфікування [63, 85, 138].

1.4 Сучасні можливості лікування трофічних виразок нижніх кінцівок без застосування антибіотиків

Поширення ТВ на рівні 1–3 % з частотою рецидивів після консервативного лікування до 15–80 %, а після хірургічного лікування 5–32 %, зростання резистентності сучасної мікрофлори до антибактеріальних препаратів, розвиток біоплівок на ранових поверхнях, що за наявності порушень мікроциркуляції підкреслює недостатню ефективність сучасних

можливостей лікування інфікованих ТВ нижніх кінцівок на базі антибіотиків [9, 38, 125]. Перелічене наштовхує на нагальну необхідність пошуку нових методик та матеріалів, які б відповідали умовам загоєння хронічної рани та мали антибактеріальні властивості. Науковці та колективи авторів різних країн ведуть пошук та пропонують практичне вирішення цих питань. До сучасних методів консервативного лікування ТВ належать такі.

Використання жирової тканини яка складається з клітинних субпопуляцій з регенеративним потенціалом. Жирову тканину отримують шляхом абдомінальної ліпоаспірації після обробки колагеназою та нейтральною протеазою отриману суспензію застосовують місцево до ранової поверхні [46]. Метод базується на стимуляції регенеративних процесів, але не впливає на біоценоз ранового дефекту і очищення рани від некротизованих тканин. Враховуючі складність та вартість процесів забору і підготовки жирової тканини, вважаємо цей метод більш науковою працею, ніж рекомендацією до клінічного застосування.

Ряд авторів використовують аутологічний тромбоцитарний гель який функціонує як система доставки потужних мітогенних та хемостатичних факторів, що прискорює загоєння трофічних дефектів різного ґенезу і походження [16, 80, 108]. Інші автори застосовують аутологічну плазму, збагачену тромбоцитами, що збільшує швидкість природного процесу загоєння зі зменшенням загального часу лікування хворих на ТВ венозного ґенезу [25, 102]. Використання аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами у комплексному лікування трофічних виразок призводить до прискорення регенерації виразкового дефекту шляхом зменшення деструктивно – запальних змін та покращенням васкуляризації дефекту. Цей метод лікування стимулює місцеві фактори росту та загоєння, що вторинно впливає на зменшення інтенсивності запальних процесів у тканинах навколо ТВ [126].

Існує пропозиція лікування хронічних ран стовбуровими клітинами. Маючи здатність до самовідновлення та диференціації стовбурові клітини збагачують існуючі популяції клітин у трофічних виразках чим значно

прискорюють процеси регенерації та епітелізації ранового дефекту [87]. Складність забору стовбурових клітин, відсутність впливу на біоценоз ранового дефекту та необхідність у використанні антибактеріальних матеріалів для перев’язок робить метод більш науковим.

Труднощі лікування хворих з гнійною хірургічною інфекцією зумовлені як зростанням резистентності сучасної мікрофлори до антибактеріальних препаратів, підвищенням частоти висівання мікробних асоціацій, включаючи анаеробні збудники з ран, так і ослабленням загальних та місцевих захисних реакцій макроорганізму на інфекцію. В сучасних умовах лікування хронічних ран з використанням сорбентів є актуальним та необхідним. Сорбенти зменшують загальну інтоксикацію організму та дози антибіотиків, які використовуються, загалом зменшуються терміни лікування хворих. Сорбційні матеріали цікаві не тільки в ролі детоксикантів які використовують для видалення токсинів з рідких середовищ, але і в якості носіїв для доставлення у зони терапевтичного впливу антибіотиків, ферментів, антисептиків та протизапальних речовин. З цією метою сорбент попередньо насичують необхідними препаратами, а потім застосовують в режимі сорбції-десорбції. Сорбент забезпечує можливість носія терапевтичної речовини та зберігає властивості детоксиканта. Метод аплікаційної сорбції базується на видалені токсичних метаболітів мікробних клітин та бактеріальних токсинів з ранового вмісту та поверхні ТВ при контакті з сорбентом. Ефективність досягається створенням направленого транспорту білків, мікроорганізмів, низькомолекулярних метаболітів та рідин із рани назовні за рахунок сорбційно – осмотичної дії. Сорбенти дегідратуючої (гіперосмолярної) дії поглинають рідини (ексудат), а разом із ними розчинені патогенні речовини. Рідина зв’язується на гідрофільній поверхні сорбенту, або всмоктується порами за законом капілярності. З цією метою використовують Debrisan (Швеція), Deshisan (Німеччина), Sorbilex (Словенія) ці пов’язки не є рановими покриттями у чистому вигляді і повинні застосовуватися з марлевою пов'язкою [15]. Дія гідрофобних сорбентів направлена переважно на

розчинену частину ексудату, а саме: сорбцію мікроорганізмів, низькомолекулярних патогенних речовин та деяких малорозчинних високомолекулярних речовин – продуктів катаболізму [47, 134]. Поміж гідрофобних сорбентів розрізняють вуглецеві, кремнійорганічні, поліуретанові, поліметилсилоксанові. Відсутність стимуляції тканинної регенерації та прямої бактерицидної дії зменшує ефективність сорбційних матеріалів при лікуванні хронічних ран та ТВ нижніх кінцівок.

Одним із засобів місцевої терапії є магніймісткий мінерал бішофіт, утворений у процесі галогенезу на заключній стадії формування соляних відкладень сульфатного типу, збагачених магнієм. Бішофіт відомий між продуктів кристалізації рапи сучасних континентальних солоних озер. Раніше було відомо, що бішофіт надає протизапальну дію. Також має властивість пригнічувати зростання і розмноження патогенної і умовно-патогенної мікрофлори. Поряд з цим бішофіт збільшує фагоцитарну активність моноцитів, макрофагів та нейтрофілів макроорганізму. Використання бішофіту веде до зменшення ексудації в рані, зниження інтенсивності болю, зменшення концентрації мікрофлори в рані, що покращує самопочуття пацієнтів та сприяє скороченню термінів загоєння ран [139]. Бактеріостатична дія та сорбція розчинів бішофіту базується на ефекті гіпертонічного розчину з переважанням магнію, за рахунок осмотичної дії. При цьому з рани не видаляються некротично змінені тканини, токсини, що може призводити до утворення біоплівок мікроорганізмів та створення резистентних штамів при довготривалому лікуванні ТВ. Метод вимагає застосування громіздких бандажів з аплікацією матеріалу на рановий дефект, концентрацію якого складно контролювати в умовах лікарні, що вимагає промислового фасування та стерилізації. Під дією бішофіту відсутня стимуляція ростових факторів. Перелічене негативно впливає на застосування цього мінералу.

Місцевий терапевтичний вплив, здійснюють за допомогою вакууму. В основі методу лежить застосування слабкого від'ємного тиску у зоні ранової поверхні ТВ. Від’ємний тиск поліпшує відтікання ранового ексудату,

стимулює ріст грануляційної тканини, покращує мікроциркуляцію. За даними авторів метод сприяє видаленню нежиттєздатних тканин, пригніченню інфекції, стимуляції епітелізації [30, 112, 120]. Все це звужує комфортні межі використання даного метода та залишає питання, що до пригнічення анаеробної інфекції чи її комбінацій.

В останні десятиліття застосовують полімери природного походження - хітозан, гіалуронова кислота, альгінат та їх комбінації використовують для лікування ТВ та хронічних ран у формі гідрогелів, плівок, гідроколоїдів, пін, аерогелів, мембран, каркасів, мікрочастинок та наночастинок. Прикладами є пов'язки Curasorb, Primapore, SeaSorb, Sorbsan у складі яких сорбент (альгінат кальцію чи сукральфат з додаванням цинку, срібла у різних концентраціях), [78]. Перелічені матеріали мають антисептичну активність та стимулюють регенерацію тканин [39, 57, 105]. Використання хітозану як базового матеріалу для місцевого вивільнення антибактеріальних препаратів збільшує їх концентрацію в рані без ризику токсичності для організму. [1, 31, 59, 110, 116]. У літературі останніх років з'явились публікації, у яких наведені результати випробувань ранових покриттів на основі хітозанового з'єднання. Результати досліджень свідчать, що така композиція стимулює регенерацію тканин і може повністю відновлювати площинні ранові дефекти. Встановлена антисептична активність хітозану стосовно найбільш значущих збудників гнійних ускладнень (S.aureus, E.coli, P.aeruginosa). По силі дії хітозан значно поступається антибіотикам, але при контакті із мікробною флорою зберігає бактеріостатичну активність протягом 2–2,5 діб [131]. Використання ранових покриттів на основі хітозанового з'єднання які мають пролонговану бактеріостатичну дію, стимулює регенерацію тканин є досить перспективним при лікуванні хронічних ран та ТВ на тлі ХВН. Відсутність контролю ранової ексудації, що вимагає використання бандажних матеріалів, відсутність бактерицидної дії та видалення нежиттєздатних тканин може обмежувати практичне використання ранових покриттів з полімерів природного походження. Проте незручність застосування обмежують його використання.

Досить активно використовується випромінювання ербієвого лазера у хворих з венозними трофічними виразками нижніх кінцівок. Зовнішній вплив на уражені ділянки проводять протягом 2 хвилин на зону в імпульсному режимі з тривалістю світлового імпульсу 100–130 нс, довжина хвилі 635 нм, матричним випромінювачем, імпульсна потужність 40Вт. Внутрішньовенне лазерне опромінення крові (ВЛОК) проводилося у безперервному режимі з довжиною хвилі 365–405 нм (ультрафіолетовий спектр) та 520–525 нм (зелений спектр) поперемінно протягом 12 щоденних сеансів. Зовнішнє та внутрішньовенне лазерне опромінення, за даними авторів скорочує терміни очищення ранової поверхні від гнійно-некротичних мас, стимулює процеси проліферації та епітелізації, пришвидшує терміни загоєння у 2–2,7 рази порівняно з традиційними методами [60, 72]. Але за цим методом не видаляються нежиттєздатні тканини. Метод не має бактерицидної чи бактеріостатичної дії.

З метою місцевого лікування хронічних інфікованих ран, трофічних виразок та опіків застосовують нітрат срібла, пов'язки з чистим або іонізованим сріблом, крем із сульфадіазином срібла це дозволило отримати позитивні результати [51, 136]. З'ясовано, що срібло виявляє бактерицидні властивості при низьких концентраціях (10'5–10~6 моль/л) без токсичної дії на організм [62]. Сріблomісткі препарати при лікуванні трофічних виразок у 53 % випадків дозволяють досягти мікробної елімінації, а у 47 % знизити інтенсивність бактеріальної контамінації [49]. Для місцевого лікування трофічних венозних виразок запропоновано велику кількість малоінвазивних механічних та фізичних втручань, різних хімічних та біологічних препаратів та їх комбінацій, спрямованих на санацію та загоєння виразок. Використання ранових покриттів з вмістом іонів срібла, цинку або міді для місцевого лікування трофічних венозних виразок базується на бактерицидній, імуномоделюючій дії цих матеріалів та спрямовано на санацію і загоєння ранового дефекту [41, 50, 64]. Однак при використанні зазначених засобів залишаються мало вивченими їх вплив на репаративні процеси

макроорганізму та місцевий вплив на фактори загоєння хронічних ран. Сумнівна їх сорбційна дія та можливість видалення некротично змінених тканин та токсинів з поверхні ТВ чи хронічних інфікованих ран.

Перелічені методики мають на меті покращити умови для швидкого загоєння ранового дефекту, зменшуючи ексудацію, створюючи умови для видалення некротизованих тканин та зменшення бактеріальної контамінації, тим самим покращують та прискорюють процеси регенерації, стимулюючи колагеногенез чи ріст капілярної сітки. Більшість з цих методів вимагають застосування антибіотиків у схемі лікування. Жоден з наведених методів не має комбінації сорбційних і бактерицидних властивостей з впливом на регенеративні процеси.

1.5 Загальні властивості гідроксиапатиту

Інтерес до вивчення гідроксиапатиту (ГА) $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ як до біосумісного та біорезорбційного матеріалу існує впродовж багатьох років. ГА є аналогом мінеральної складової кісткової тканини. Вивченням цієї речовини та матеріалів на її основі займаються фахівці фізики, хімії, біофізики та медицини [45, 99, 111]. Гідроксиапатит кальцію використовують у якості компонентів для отримання біоматеріалів. Його застосовують у косметології з метою усунення зморшок, безопераційного ліфтінгу чи ринопластики. На основі гідроксиапатиту створено широкий асортимент косметичних засобів, що покращують структуру та зовнішній вигляд шкіри. У стоматології ГА застосовують для відновлення емалі, а у щелепно-лицьовій хірургії – для виготовлення імплантатів. При лікуванні остеопорозу, ГА використовують у реконструктивно-відновлювальній хірургії, в ортопедії. Окрім цього ГА використовують також як сорбент для вилучення іонів важких металів із природних середовищ.

Однією з особливостей усіх сполук на основі ГА є молярне співвідношення кальцію до фосфору, від якого залежать кислотність та

розчинність препаратів [26, 36]. У природі ГА входить до складу гірських порід та становить основну масу кісток тварин і людини. Розрізняють стехіометричний ГА (Ca/P=1,67) і нестехіометричний (Ca/P є меншим або більшим за 1,67). Структурна модель фрагменту кристалічної гратки гідроксиапатиту кальцію показана на рис.1.1.

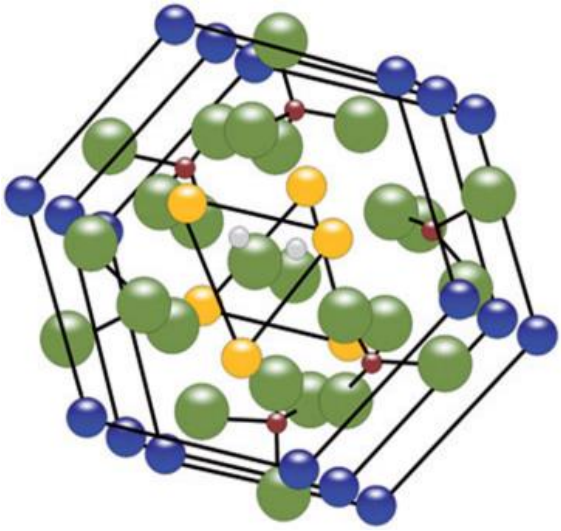

Рисунок 1.1 Структурна модель фрагменту кристалічної гратки гідроксиапатиту кальцію

Серед ортофосфосфатів кальцію (ОФК) термодинамічно стійкими є структури типу апатиту, з огляду на що вони найчастіше є кінцевими продуктами реакцій у системах з йонами Ca^{2+} і PO43 [61]. Матеріали на основі нестехіометричного кальцій дефіцитного (Ca/P<1,67) гідроксиапатиту (ГА) Ca_{10}-x(HPO_4)x$(PO_4)_6$-x$(OH)_2 \cdot nH_20$, який отримують з водного розчину відповідних сполук кальцію і фосфору, мають меншу стійкість до резорбції рідинами організму в порівнянні до стехіометричного ГА, який має дуже низький ступінь розчинності і може залишатися нерезорбованим впродовж тривалого періоду. Внаслідок кристалізації під дією високих температур (800°C) та високого тиску стехіометричний ГА перетворюється на ГА ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$). Кристалічний ГА (розмір кристалітів до 100 нм) має швидкість біодеградації нижчу, ніж у мінеральної складової кісткової тканини [107]. Гідроксиапатит є стійкою сполукою. Він має дуже стабільну

гексагональну йонну гратку, в якій йони упаковані щільно і утримуються за рахунок електростатичних сил. Гідроксиапатит може змінювати полюсність електричного заряду залежно від кількісті йонів кальцію у складі йонної гратки [26]. Іони кальцію у кристалічній решітці ГА можуть бути заміщені на катіони бівалентних металів близького радіусу. Ця властивість робить апатити високочутливими до йоного складу ранового ексудату та міжклітинної рідини [54, 115].

При створенні медичних матеріалів і препаратів найбільш значущими є біосумісність, біорезорбція, розчинність, термостійкість та дисперсність [107]. Розчинність ГА у водних середовищах та у фізіологічних рідинах безпосередньо впливає на швидкість резорбції [55]. Швидкість розчинення і резорбції гідроксиапатиту у значній мірі є функцією стехіометричності ГА, яка залежить від хімічного складу та іонних заміщень в кристалічній гратці.

Наведені властивості ГА (біосумісність, біорезорбція, розчинність, термостійкість, дисперсність наявність сорбційних властивостей) вказують на перспективність його використання у якості базового компонента при лікуванні гнійно запальних захворювань, а також на можливість створення композитних біоматеріалів на його основі.

1.6 Апатит – полімерні композитні матеріали (загальна характеристика, властивості)

Композитні матеріали на основі ГА та полімерів природного походження, наприклад альгінат та хітозан, застосовуються у різних галузях медицини. З метою покращення фізико-хімічних та механічних властивостей матеріалів, застосовують додавання йонів металів Zn^{2+}, Fe^{3+}, Cu^{2+}, Ag^{+}, Sr^{2+}. Композитні матеріали набувають властивості притаманні даним металам. Практичне значення таких біокомпозитів визначається їх новоствореними властивостями. Композитний матеріал поєднує механічну міцність неорганічної складової – гідроксиапатиту та еластичність полімерної

складової, створюючи можливість ефективно регулювати співвідношення гідрофобних і гідрофільних властивостей, швидкості дифузії, що має економічне значення. Нами створено біокомпозит на основі гідроксиапату, альгинату та хітозану з оксидом цинку. Препарат має бактерицидні і сорбційні властивості, з огляду на що був обраний для лікування ТВ на тлі ХВН [128].

Біокомпозитний матеріал на основі ГА має такі властивості: 1) селективну абсорбцію на його поверхні неколагенових білків позаклітинного матриксу (фібронектину, остеокальцину, кісткових сіалопротеїнів), при одночасному прискоренні проліферації і зростанні клітин фібробластичної лінії [70]; 2) наноструктурований гідроксиапатит, маючи значну площу поверхні, відзначається гідрофільністю та сорбційними властивостями, абсорбує численні білки, продукти розпаду білків, бактеріальних токсинів, мікробних клітин та рідину [101]. Завдяки застосованій технології синтезу та ліофільної сублімації, аплікований композитний матеріал має значну еластичність, механічну міцність, достатній рівень водопоглинання, біосумісність. Розмір пор впливає на рівномірність розподілу негативного тиску у процесі дренування та дренажний ефект до ранового секрету і некротизованої тканини. Окрім цього біополімери забезпечують пролонговане вивільнення йонів цинку у оточуюче середовище [100]; 3) Наявність на поверхні ГА антибактеріального агента (нанорозмірних частинок цинку) пригнічує активність до поділу сорбованих клітин.

При цьому цинк не лише забезпечує контактну дію на поверхні ТВ, але і пролонговано переходить у склад біологічної рідини, здійснюючи антибактеріальний ефект. Наукові джерела дають два основні механізми протимікробної дії частинок оксиду цинку: 1) токсичний вплив іонів цинку на клітинну мембрану бактерій; 2) токсичність реактивних частинок кисню (ROS), утворені за участю ZnO, на компоненти бактеріальної клітини. Антибактеріальна активність є результатом утворення таких ROS: перекис водню (H_2O_2), аніон пероксиду (O_2-), гідроксильні радикали (OH-). Ці частинки пошкоджують клітинні компоненти, такі як ДНК, ліпіди та білки [56].

Позитивно заряджені іони цинку також можуть безпосередньо взаємодіяти з негативно зарядженими компонентами бактеріальної стінки [96]. Композити, що містять ZnO, порушують цілісність клітинної мембрани, що призводить до пошкодження мембранних білків і ліпідного шару [83].

Таким чином композитні матеріали на основі нанокристалічного ГА (розмір кристалітів до 100 нм) з додаванням цинку мають виражені сорбційні властивості, притаманні гідрофільним та гідрофобним сорбентам, проявляють протимікробну та бактеріостатичну дію, прискорюють проліферацію фібробластів [104], здатні продукувати такі компоненти позаклітинного матриксу, як проколаген, фибронектин, проеластин, глюкозаміноглікани, нідоген, ламінін, тенасцін, хондроїтин–2–сульфат. Перелічене сприяє загоєнню ран та епітелізації [26]. Крім того, композитні матеріали на основі ГА здатні до секреції факторів росту судинного ендотелію (VEGF), що стимулює ангіогенез і утворення лімфатичних судин [42].

Матеріал, створений на основі гідрогелю ГА та альгінату в лабораторії «Біо-нанокомпозит» Сумського державного університету у формі гранул, вже пройшов дослідження in vivo [145]. Встановлено, що біокомпозитні матеріали на основі ГА з альгінатом та хітозаном мають високу біосумісність, гідрофільність, не мають імуногенної здатності [116].

Альгінат представляє собою ланцюг безазотистих полісахаридів, що складається із залишків β–D–маннуронової кислоти або її С–5–епімеру (М) та α–L–гулуронової кислоти (G), які з’єднані між собою 1-4 – глікозидними зв’язками. Альгінати, звичайно, використовують у вигляді гідрогелів. Їх застосовують для загоєння ран, доставки ліків і у тканинній інженерії. Гідрогелі мають тривимірну сітку, утворену гідрофільними полімерами з високим вмістом води. Збільшення молекулярної маси альгінату може поліпшити фізичні властивості отриманих гелів, що посилює та пролонгує їх терапевтичну дію [145].

Хітозан – полісахарид, поміж усіх біополімерів має значну наукову привабливість у медицині. У своїй структурі хітозан має три типи реактивних

функціональних груп, які забезпечують його хімічні характеристики, вони надають хітозану такі властивості, як біосумісність, біодеградація, протимікробна активність [81, 103]. З іонами металів хітозан зв'язується через механізми комплексоутворення (рис.1.2) [24].

Наведені властивості хітозану широко використовують на практиці сумісно з факторами росту та антибактеріальними агентами у складі матеріалів на основі гідроксиапатиту з метою лікування гнійно-запальних захворювань та інфікованих ранових поверхонь. За даними джерел літератури відомо, що хітозан проявляє протимікробну та фунгіцидну дію щодо широкого спектру мікроорганізмів [75, 97, 146].

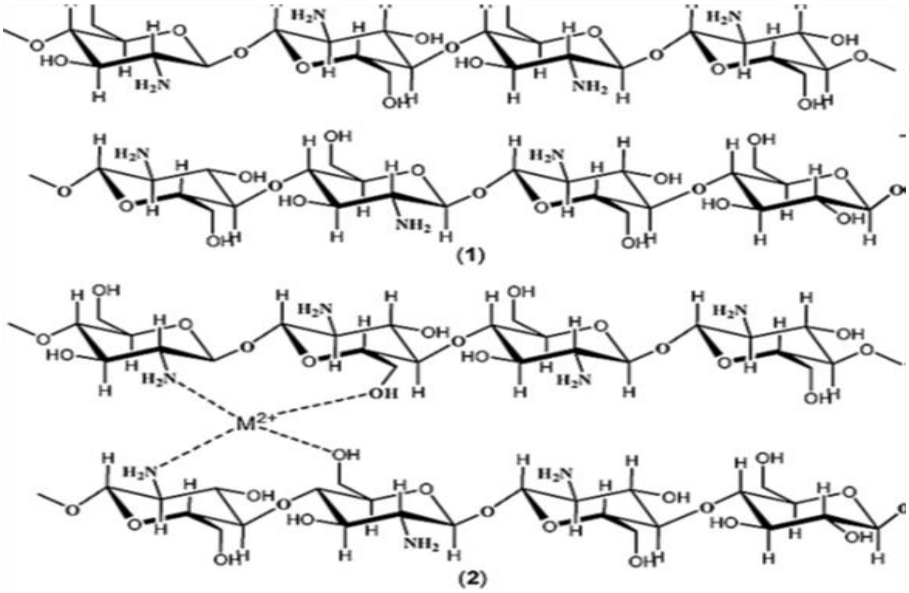

Рисунок 1.2 Схема утворення комплексу метал-хітозан (1 – формула двох ланцюгів хітозану, 2 – механізм їх «зшивання» двовалентним іоном металу) [24]

Саме такий апатит-полімерний композитний матеріал на основі гідроксиапатиту у який входять альгінат і хітозан з додаванням оксиду цинку ми використовували у своєму дослідженні при лікуванні трофічних виразок нижніх кінцівок на тлі ХВН.

1.7 Клінічні особливості застосування нанокристалічного гідроксиапатиту та полімерних композитних матеріалів

Гідроксиапатит – ідеальний біоматеріал для інженерії кісткової тканини через його біосумісність та гемосумісність, що доведені багатьма дослідниками [35, 82].

Використовують ГА у складі ранових пов’язок у різних комбінаціях з наночастинками поліетиленіміну та срібла з метою лікування хронічних інфікованих ран. Пов'язки з гідроксиапатитом не лише покривають рану, а й сприяють її швидшому загоєнню, вони стимулюють зростання еукаріотичних клітин та забезпечують бактерицидну дію [5].

Полімерні судинні трансплантати широко використовуються у галузі регенерації судин через простоту застосування. Однак синтетичні полімерні трансплантати мають серйозну проблему низької біосумісності, яка може спричинити уповільнену ендотелізацію та гіперплазію. Автори виготовили візерунок з лінійного гідроксиапатиту на кремнієвій пластині, а потім перенесли візерунок на плівку з полі L–молочної кислоти з метою використання як трубчатого судинного трансплантата. Використання ГА надало механічної стабільності даній конструкції, крім того, виявлено що ГА сприяє проліферації ендотеліальних клітин. Було підтверджено гемосумісність трансплантату [42].

В ортопедії з метою покращення біологічних та антибактеріальних властивостей імплантатів з титану їх поверхню було вкрито шаром з мікронаноструктурованого гідроксиапатиту шляхом мікродугового окиснення. Отримане композитне покриття Га з хітозаном посилює адгезію тканин до трансплантату, стимулює ріст та проліферацію клітин, а також інгібує проростання бактерій, демонструючи покращені біологічні та антибактеріальні властивості [53]. Місцеве парентеральне застосування ГА демонструє потенціал у поліпшенні загоєння сухожиль і кісток після травматичного пошкодження. Виявляли збільшення площі фіброзного хряща,

у ранні часи (2 та 4 тижні), збільшення утворення кісткової та фіброхрящової тканини, покращення організації колагену у порівнянні з хірургічним втручанням [114].

Ряд авторів описують дослідження покриттів із гідроксиапатиту з додаванням цинку, у яких доводять протигрибкові властивості цих композитних матеріалів відносно Candida albicans [40].

Використання синтетичних гідроксиапатитів з додаванням іонів Zn та Mg показали, що вони є біосумісним матеріалом. Наявність катіонів металів спричинила значне збільшення розмірів їх кристалітів (30–50 нм). Антимікробна активність цих нанопорошків була перевірена in vitro щодо Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae та Pseudomonas aeruginosa як грамнегативні; Staphylococcus aureus та Bacillus як грампозитивні та два штами грибів Candida albicans та Aspergillus niger. Результати досліджень показали, що матеріали з додаванням іонів Zn та Mg починаючи з 15 % виявляли антимікробну активність [2]. Автори пропонують використання ГА як антибактеріальне покриття без використання антибіотиків. У дослідах in vitro було виявлено збільшення, майже у 10 разів антибактеріальної активності ГА до Staphylococcus aureus, при нанесенні плазмовим напиленням гідроксиапатиту на титанові покриття у порівнянні з конструкціями без покриття [130].

Боротьба з резистентністю бактерій одна з важливих проблем у наші дні, оскільки антибіотики залишаються основним засобом боротьби з бактеріями. До кожного сучасного антибіотика є мікроорганізм, який стає стійким до нього. Натуральні полімери як джерело антибактеріальних агентів пропонують новий спосіб боротьби з бактеріальною інфекцією. Перевага перед звичайними синтетичними антибіотиками полягає в тому, що природні протимікробні агенти є біосумісними, нетоксичними та недорогими. Хітозан один з природних полімерів, який є дуже перспективним джерелом для розробки протимікробних засобів. Окрім того, хітозан є нетоксичним та сприяє загоєнню ран, що робить його придатним як матеріал для лікування

хронічних ран [66]. У стоматології при додаванні ГА до кальцієво-силікатних цементів автори виявили збільшення антибіоплівкової активності цементу до біоплівки E. Faecalis [34].

Кількість хворих з гнійними патологічними процесами за даними різних авторів складають 15–40 % хірургічних стаціонарів. У структурі смертності після хірургічних втручань гнійні ускладнення трапляються до 30 %. Значні матеріальні витрати на лікування та терміни непрацездатності хворих трансформують цю проблему у соціально-економічну [1, 68, 137].

У США на хронічні виразки нижніх кінцівок страждають 4,5 млн осіб. На лікування хворих з хронічною венозною недостатністю використовується приблизно 2 % вартості усіх медичних послуг у США [89]. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок фіксують у 15–17 % дорослого населення України: у 25 % жінок та 10 % чоловіків; у 1–2 % населення хвороба ускладняється утворенням трофічних виразок [119,135,147]. Розвинуті країни на лікування таких хворих щорічно витрачають близько 2–3 % бюджету систем охорони здоров'я [141, 143]. Поміж хронічних виразок нижніх кінцівок найбільш поширеними за етіологічними чинниками утворами є венозні патологічні процеси у 70 % осіб, артеріальна недостатність у 20 %, цукровий діабет та інші у 10 % [58, 86, 132]. Венозні виразки загоюються довготривало навіть у випадках незначної бактеріальної контамінації. Ускладнення ХВН за типом трофічних виразок трапляються у 25–52 %. Понад 50 % випадків ТВ реєструється у хворих старших 70 років [76]. Загалом хронічними захворюваннями вен нижніх кінцівок страждає понад 35 % працездатного населення і понад 50 % людей пенсійного віку [77]. Незважаючи на існування нових методів лікування частота рецидивів цих захворювань залишається у межах 20–70 % [71, 79]. Ускладнення ХВН такі як тромбофлебіт, флеботромбоз, посттромботичний синдром, трофічні виразки нижніх кінцівок знижують працездатність та призводять до інвалідності у 48 % хворих [37]. При консервативному лікуванні рецидиви бувають у 15–80 %, а після хірургічних втручань у межах 5–32 %. Причинами довготривалого загоєння

ран окрім хронічного запалення є порушення мікроциркуляції та бактеріальне забруднення ранових поверхонь. Останнє супроводжується наявністю некротичних тканин, колонізованих різними мікроорганізмами з утворенням біоплівок. Ряд авторів вважають, що поява бактеріальних біоплівок у рані є основною причиною неефективного лікування ран та виразок, які тривало не загоюються [22]. Наявність бактерій, як правило передбачає застосування антибіотиків. Широке застосування останніх може призвести не тільки до більшої резистентності на рівні окремого пацієнта, але й до більшої резистентності на рівні спільноти, регіону та країни [7]. У результаті резистентність збудників до антибіотиків залишається рушійним фактором неефективності лікування та зростання витрат на боротьбу з інфекцією [52].

Антибіотикорезистентнісь (АБР) сьогодні є однією із загроз для здоров’я людства. Нераціональне використання антибіотиків у медицині та ветеринарії і застосування їх у тваринництві прискорюють цей процес. Внаслідок наведеного лікування бактеріальних інфекцій та інфікованих ран стає все частіше неефективним. Збільшується тривалість госпіталізації, медичні витрати та показники смертності. «У 2050 р. кількість смертей, спричинених антибіотикорезистентністю може сягнути 10 млн на рік і коштувати 10 трлн дол. Тягар проблем АБР у світі співставний із такими як ВІЛ–інфекція, грип та туберкульоз разом узятих [121].

Протокольний стандарт лікування гнійно – запальних захворювань включає використання антисептиків, місцевих і системних антибіотиків у поєднанні з пов'язками. Хоча встановлено, що антисептики можуть руйнувати фібробласти і кератиноцити у зоні виразкового дефекту, що гальмує нормальний процес загоєння ран [113]. Окрім того, використання системних антибіотиків при лікуванні ТВ на тлі ХВН може бути неефективним, за рахунок порушень місцевої мікроциркуляції [92]. Сучасні методики мають на меті покращити умови для швидкого загоєння ранового дефекту зменшуючи ексудацію чи створюючи умови для видалення некротизованих тканин, деякі з них зменшують бактеріальну контамінацію. Але жоден з наведених методів

не має комбінації сорбційних, бактерицидних властивостей з впливом на регенеративні процеси.

Зростаюча антибіотикорезистентність, токсична та алергійна дія антибактеріальних препаратів, можливість виникнення дисбактеріозу і долучення грибів, значна тривалість загоєння шкірно – підшкірних дефектів та часті рецидиви останніх обґрунтовують актуальність проблеми та спонукають до пошуку більш ефективних методик лікування та сучасних матеріалів.

Одним із таких напрямів є застосування сорбційноздатних матеріалів на основі наноструктурованого гідроксиапатиту. Нами запропоновано апатит полімерну дренуючу пов'язку (АПДП), яка представляє собою альгінат – хітозановий пористий каркас з додаванням наноструктурованого гідроксиапатиту. У якості біоактивного лікувального агента до ГА додано оксид цинку, який виявляє протимікробні властивості та надає матеріалу додаткової механічної міцності. Композитні матеріали на основі нанокристалічного ГА з додаванням цинку мають виражені сорбційні властивості, притаманні гідрофільним та гідрофобним сорбентам, що дає можливість ефективно використовувати їх в обох фазах ранового загоєння, проявляють бактерицидну дію, прискорюють проліферацію фібробластів, здатні продукувати такі компоненти позаклітинного матриксу як проколаген, фибронектин, проеластин, глюкозаміноглікани та фактор росту судинного ендотелію (VEGF), що стимулює ангіогенез і утворення лімфатичних судин [42, 61, 83]. Наведене створює умови для видалення нежиттєздатних тканин, пригнічення інфекції, контролю рівня вологи (ранової ексудації), стимуляції репаративних процесів та епітелізації, як наслідок зменшення термінів лікування. Економічна доцільність та відсутність необхідності у застосуванні антибіотиків підкреслюють доцільність запропонованої нами методики.

Використання ГА у даний час знайшло застосування у косметології, ортопедії та стоматології. До переваг методики можна віднести безпечне застосування АПДП, незначну вартість, відсутність необхідності у

застосуванні антибіотиків. Доступність методу і його ефективність відкривають перспективи більш широкого застосування у лікуванні гнійно запальних захворювань нижніх кінцівок на тлі ХВН. Залишаються недостатньо вивченими шляхи репаративного процесу, не враховані особливості виразкового дефекту, його площа, тривалість існування, наявність супутніх захворювань. Вивченню цих питань і присвячене наше дисертаційне дослідження.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика об’єктів дослідження

Дисертаційна робота виконана за результатами комплексного клінічного обстеження та лікування 110 хворих з трофічними виразками на тлі хронічної венозної недостатності (ХВН), які протягом 2019–2021 років перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні судинної хірургії та амбулаторному лікуванні у поліклініці Сумської обласної клінічної лікарні. При виконанні дисертаційної роботи враховувалися загальноприйняті норми відповідно до Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), основних положень Конвенцій Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), інструкціям ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), наказів МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.), № 944 (від 14.12.2009 р.), та № 616 (від 03.08.2012 р.).

Критеріями включення хворих у дослідження було: наявність ТВ гомілки, що довго не загоювалися, наявність ХВН нижніх кінцівок, збережена пульсація на магістральних артеріях нижніх кінцівок.

Критеріями виключення хворих із дослідження була наявність тяжких супутніх захворювань онкологічного ґенезу, тромбофлебіту глибоких та поверхневих вен нижніх кінцівок, травм нижніх кінцівок, ішемічної хвороби серця у стадії декомпенсації, цукрового діабету, наявність хронічних захворювань внутрішніх органів і систем у фазі загострення чи декомпенсації.

Хворі були розподілені на дві досліджувані групи. До основної групи (n=57) ввійшли хворі, яким застосовували метод місцевого лікування ТВ нижніх кінцівок з використанням апатит полімерної дренуючої пов’язки (АПДП), що був нами розроблений і запатентований [Патент № 150097 від 29.12.2021]. Від всіх хворих було отримано інформовану згоду на

запропоноване лікування. Групу порівняння (n=53) склали хворі, яким проводилося лікування за рекомендаціями Асоціації судинних хірургів, флебологів та ангіологів України від 08.09.2020р. та клінічними протоколами, затвердженими Наказом МОЗ України №1422 від 29.12.2016 року. Хворі отримували флебопротекторні препарати (нормовен, детралекс), дезагреганти (магнікор), антибіотикотерапію за необхідністю, місцево розчини антисептиків (бетадін, декасан, хлоргексидін).

У процесі виконання роботи використовувалася міжнародна класифікація хронічних захворювань вен CEAP (1994 – 2006 рр.) та клінічна класифікація ХВН. Згідно цих класифікацій у хворих обох груп були встановлені стадії захворювання С6 та ІІІ відповідно.

2.2 Епідеміологія досліджених хворих

Гендерний склад досліджених хворих був таким. Поміж обстежених хворих осіб чоловічої статі було 39 (35,4 %), жіночої – 71 (64,5 %).

Таблиця 2.1

Вікова і статева характеристика хворих основної групи (n=57)

Вік хворих	Особи чоловічої статі		Особи жіночої статі	
	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
45-55 років	2	3,5	6	10,5
56-65 років	5	8,8	11	19,3
66-75 років	12	21,2	19	33,3
75-85 років	1	1,7	1	1,7
всього	20	100	37	100

У групі порівняння хворих чоловічої статі у віці 45-55 років було 3 (5,6%) особи, у віці 56-65 років – 5 (9,4 %), у віці 66-75 років – 11 (20,7 %), у віці 75-80 років – 1 (1,8 %). Середній вік цих хворих становив - 64,6 років. Поміж осіб жіночої статі у віці 45-55 років було 5 (9,4 %), у віці 56-65 років – 10 (18,8 %), у віці 66-75 років – 17 (32,1 %), у віці 75-80 років – 2 (3,7 %). Середній вік хворих жіночої статі становив – 64,5 років. Більшість у групі

порівняння склали хворі чоловічої статі у віці 66-75 років – 10 (18,8 %), а жіночої статі – у віці 66-75 років 17 (32,1 %). Данні наведені в таблиці 2.2

Таблиця 2.2

Вікова і статева характеристика хворих групи порівняння (n=53)

Вік хворих	Особи чоловічої статі		Особи жіночої статі	
	абс. к-ть	%	абс.к-ть	%
45-55 років	3	5.6	5	9,4
56-65 років	5	9,4	10	18,8
66-75 років	10	18,8	17	32,1
75-80 років	1	1,9	2	3,7
всього	19	100	34	100

Результати наведені у таб. 2.1; 2,2; свідчать про те, що найбільшу кількість хворих у обох групах склали особи у віці 66-75років. Так у основній групі хворих чоловічої статі було 12 (21,1 %), жіночої статі – 19 (33,3 %). У групі порівняння хворих чоловічої статі було 10 (18,8 %), жіночої статі – 17 (32,1 %). Таким чином, кількісно, за віковим складом і за превалюванням хворих у віці 66-75 років досліджені не відрізняються, що дає право на порівняння отриманих результатів і підведення підсумків.

Розподіл досліджених хворих за віком та мешканням представлений у таблиці 2.3

Таблиця 2.3

Характеристика хворих за мешканням

Групи хворих							
Основна група (n=57)				Група порівняння (n=53)			
Місто		Село		Місто		Село	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
7	12,3	5	8,7	5	9,4	4	7,5
5	8,7	10	17,5	7	13,2	11	20,7
13	22,8	9	15,7	10	18,8	7	13,2
5	8,7	3	5,2	6	11,4	3	5,6
30	52,6	27	47,4	28	52,8	25	47,2

У основній групі хворих у віці від 45 до 55 років, які мешкали у місті було 7 (12,3 %) осіб, у сільській місцевості – 5 (8,7 %). У групі порівняння осіб у цьому віці, які мешкали у місті було 5 (9,4 %), хворих які мешкали у сільській місцевості – 4 (7,5 %), що практично не відрізняється (p>0,05). Кількість міських хворих основної групи у віці 56 до 65 років було 5 (8,7 %), а сільських хворих – 10 (17,5 %). У групі порівняння кількість хворих у цьому віці, які мешкали у місті, було 7 (13,2 %), а хворих, які мешкали у сільській місцевості – 11 (20,7 %) – p>0,05. Хворих основної групи у віці 66 – 75 років, які проживали у містах було 13 (22,8 %), а хворих, які мешкали у сільській місцевості – 9 (15,7 %). У групі порівняння осіб у цьому віці, які мешкали у місті було 10 (18,8 %), хворих які мешкали у сільській місцевості – 7 (13,2 %) – p>0,05. Хворих основної групи у віці понад 75 років, які мешкали у місті було 5 (8,7 %) осіб, а хворих, які мешкали у сільській місцевості – 3 (5,2 %). У групі порівняння осіб у віці понад 75 років, які мешкали у місті було 6 (11,4 %), а мешканців сільської місцевості було 3 (5,6 %).

Оскільки тривалість захворювання має суттєве значення у розвитку ускладнень та термінів їх лікування, ми вивчили тривалість захворювання. Розподіл хворих відносно тривалості захворювання наведено у таблиці 2.4

Таблиця 2.4

Тривалість захворювання у досліджених обох груп

Тривалість захворювання	**Групи хворих**			
	Основна група		**Група порівняння**	
	Абс. к-ть	**%**	**Абс. к-ть**	**%**
До 1 року	2	3,5	3	5,6
1-5 років	13	22,8	11	20,7
6-10 років	27	47,3	26	49,1
Понад 10 років	15	26,3	13	24,5
Всього хворих	57	100	53	100

За таблицею бачимо, що найбільшу кількість хворих у обох групах склали хворі з тривалістю захворювання 6–10 років. У основній групі таких хворих було 27 (47,3 %) осіб, у групі порівняння – 26 (49,1 %) – p>0,05. У 15 (26,3 %) хворих основної групи, та у 13 (24,5 %) хворих групи порівняння

перебіг захворювання складав понад 10 років (p>0,05). Хворих з тривалістю захворювання 1–5 років у основній групі було 13 (22,8 %), у групі порівняння – 11 (20,7 %) осіб (p>0,05). Таким чином, тривалість захворювання понад 6 років підтверджує доцільність розробки та удосконалення методів лікування хворих з ТВ на тлі ХВН, оскільки саме існуючі методи (традиційно – стандартні) призвели до такого тривалого та неефективного лікування. З іншого боку, наведені цифри підтверджують репрезентативність наведеної кількості хворих в обох групах.

Факторами ризику які сприяли виникненню та прогресуванню ХЗВ нижніх кінцівок у хворих основної групи були: родинна спадковість у 11 (19,3 %) хворих, вагітність у 10 (17,5 %) хворих, ожиріння III-IV ст. у 3 (5,2%) хворих, та особливості професії, які пов’язані з довготривалим перебуванням у стоячому положенні – 4 (7,1 %) хворих та поєднання цих факторів у 29 (50,8 %) хворих. У групі порівняння родинну спадковість виявили у 10 (18,8 %) осіб, вагітність у 9 (16,9 %) хворих, ожиріння III-IV ст. на ногах – 2 (3,7 %) хворих, професія пов’язана з довготривалим перебуванням на ногах чи у вимушеному положенні – у 5 (9,4 %) осіб, а поєднання цих факторів – у 27 (50,9 %) хворих (таблиця 2.5).

Таблиця 2.5

Фактори ризику розвитку варикозної хвороби у хворих обох груп

Фактори ризику	**Групи хворих**			
	Основна група		**Група порівняння**	
	Абс. к-ть (n=57)	**%**	**Абс. к-ть (n=53)**	**%**
Спадковість	11	19.3	10	18.8
Вагітність	10	17.5	9	16.9
Ожиріння III-IV ст	3	5.2	2	3.7
Особливості професії	4	7.1	5	9.4
Поєднані фактори	29	50.8	27	50,9

Отже, відсутність достовірної різниці у кількості чинників ризику дають право порівнювати отримані результати дослідження в обох групах.

Чинники, які сприяли утворенню ТВ нижніх кінцівок у хворих обох груп наведені у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Етіологічні чинники утворення ТВ нижніх кінцівок у хворих обох груп

Етіологічні чинники	Групи хворих			
	Основна група		Група порівняння	
	Абс. к-ть n=57	%	Абс. к-ть n=53	%
Постромбофлебітична хвороба	31	54,4	30	56,6
Варикозна хвороба	26	45,6	23	43,4

У хворих основної групи етіологічним чинником утворення ТВ нижніх кінцівок у 31 (54,4 %) хворих був флебіт – тромбофлебіт – постромбофлебітична хвороба. У 26 (45,6 %) хворих таким чинником була варикозна хвороба. У групі порівняння постромбофлебітична хвороба передувала розвитку ТВ у 30 (56,6 %) хворих, а варикозна хвороба у 23 (43,4 %) досліджених.

Вимірювання площі ТВ здійснювали на початку лікування та через день протягом усього курсу лікування. З цією метою середню площу ТВ визначали планіметричним методом: обводили контури рани через масштабну прозору плівку з підрахунком кількості квадратів площею 1см^2 усередині контуру. Розподіл хворих відповідно розмірам ТВ представлений у таблиці 2.7

Таблиця 2.7

Площа трофічних виразок у хворих обох груп.

Площа виразки (см^2)	Групи хворих			
	Основна Група		Група порівняння	
	Абс.к-ть	%	Абс.к-ть	%
2-4	5	8,73	3	5,6
5-10	30	52,6	27	50,9
11-20	17	26,8	19	35,8
21-40	5	8,7	4	7,5
Всього	57	100%	53	100%

У процесі дослідження встановлено, що у хворих основної групи площа ТВ на рівні 2-4см^2 була у 5 (8,73 %) осіб, 5-10см^2 – у 30 (52,6 %), 11-20см^2 – у

17 (26,8 %), 21-40см^2 – у 5 (8,7 %). У хворих групи порівняння площа ТВ на рівні 2-4см^2 мала місце у 3 (5,6 %) осіб, 5-10см^2 у 27 (50,9 %), 11-20см^2 – у 19 (35,8 %), 21-40см^2 – у 4(7,5 %). Частіше у хворих обох груп виявляли ТВ площею 5-10см^2: у хворих основної групи у 30 (52,6 %) осіб, у хворих групи порівняння – у 27 (50,9 %) досліджених. Досить великими (11-20см^2) трофічні виразки були у 17 (26,8%) хворих основної групи і у 19 (35,8%) хворих групи порівняння. Як бачимо, розміри виразок були достатньо значними, що зрозуміло, суттєво впливало на якість життя і професійну діяльність. Достовірної різниці у розмірах виразок у досліджуваних хворих обох груп не було, що свідчить за їх репрезентативність.

У хворих основної групи локалізація ТВ на лівій нижній кінцівці була у 27 (47,3 %) осіб, на правій нижній кінцівці – у 18 (31,6 %) досліджених, а у 12 (21,1%) хворих – на обох нижніх кінцівках. У хворих групи порівняння у 26 (49,1 %) ТВ були локалізовані на лівій нижній кінцівки, у 17 (32,1 %) хворих – на правій нижній кінцівці, а у 10 (18,8 %) досліджених локалізація ТВ була виявлена на обох нижніх кінцівках. Отже, у хворих обох груп найбільш частою локалізацією виразок була ліва нижня кінцівка: у хворих основної групи у 27 (47,3 %) осіб, а у хворих групи порівняння – у 26 (49,1 %) – $p>0.05$. Відсутність різниці у частоті локалізації ТВ в обох групах дає підстави для їх порівняння (таблиця 2.8).

Таблиця 2.8

Локалізації ТВ у хворих обох груп

Кількість	Групи хворих					
	Основна група (n=57)			Група порівняння (n=53)		
	Ліва нижня кінцівка	Права нижня кінцівка	Обидві нижні кінцівки	Ліва нижня кінцівка	Права нижня кінцівка	Обидві нижні кінцівки
Всього абс. к-ть	27	18	12	26	17	10
Всього %	47,3	31,6	21,1	49,1	32,1	18,8

При вивченні розташування ТВ встановлено, що у хворих основної групи трофічні виразки локалізувались у нижній третині гомілки з латеральної

сторони у 14 (24,6 %) осіб, у 37 (64,9 %) хворих на медіальній поверхні у нижній третині гомілки, у 6 (10,5 %) хворих ТВ були локалізовані у середній третині гомілки. Отже, більшість виразок у хворих цієї групи 37 (64,9 %) – були локалізовані у нижній третині гомілки з медіальної її сторони нижньої кінцівки. Дані наведені у таблиці 2.9.

Таблиця 2.9

Локалізація ТВ у хворих основної групи

Ділянка ураження					
Нижня третина гомілки				**Середня третина гомілки**	
Латеральна сторона		**Медіальна сторона**			
Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
14	24,6	37	64,9	6	10,5

Таблиця 2.10

Локалізація ТВ у хворих групи порівняння

Ділянка ураження					
Нижня третина гомілки				**Середня третина гомілки**	
Латеральна сторона		**Медіальна сторона**			
Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%	Абс. к-ть	%
13	24,5	35	66,1	5	9,4

Поміж хворих групи порівняння ТВ локалізувались у нижній третині гомілки з латеральної сторони у 13 (24,5 %) осіб, з медіальної сторони у нижній третині гомілки – у 35 (66,1 %) хворих, а у 5 (9,4 %) досліджених виразки були локалізовані у середній третині гомілки. Таким чином більшість ТВ у хворих цієї групи – 35 (66,1 %) – були локалізовані у нижній третині гомілки з медіальної сторони нижньої кінцівки, як це спостерігали і між хворими основної групи ($p>0,05$). Отже групи хворих репрезентативні.

У процесі лікування особливу увагу приділяли наявності супутніх захворювань. Частіше траплялися супутні захворювання представлені у таблиці 2.11.

Таблиця 2.11

Розподіл хворих за частотою супутніх захворювань

Характер захворювання	Групи хворих			
	Основна група		Група порівняння	
	Абс. к-ть n=57	%	Абс. к-ть n=53	%
Ішемічна хвороба серця.	43	75,4	42	79,3
Гіпертонічна хвороба	18	31,6	19	35,8
Ожиріння	11	19,3	10	18,8
Остеохондроз поперекового відділу хребта	13	22,8	12	22,6
Атеросклероз артерій нижніх кінцівок	22	38,5	19	35,8

У більшості хворих спостерігали наявність двох і більше захворювань, які погіршували перебіг ХВН. Частіше мали місце захворювання серцево - судинної системи, а саме: у хворих основної групи ішемічна хвороба серця була у 43 (75,4 %) осіб, а у хворих групи порівняння – у 42 (79,3 %) осіб; гіпертонічна хвороба у хворих основної групи була у 18 (31,6 %), а у хворих групи порівняння – у 19 (35,8 %); атеросклероз нижніх кінцівок у хворих основної групи був у 22 (38,5 %) осіб, у хворих групи порівняння – у 19 (35,8 %). Трофічні зміни у значній мірі залежали від захворювань, які були ризиком порушень локальної гемодинаміки.

У процесі виконання роботи нами оцінювалися скарги хворих, анамнез та дані фізикального обстеження. Хворі обох груп скаржились на наявність і прогресування трофічних виразок, біль у ділянці ранового дефекту, свербіж шкіри, судоми у литкових м’язах, гіперпігментацію шкіри гомілки, наявність варикозно розширених вен, варикозних вузлів, відчуття важкості у нижніх кінцівках та набрякання тканин гомілки і стопи, обмеження діапазонів згинання та розгинання у гомілково–ступневому суглобі ушкодженої кінцівки. Вивчали наявність та поширеність набряку, пігментацію шкіри гомілки,

запалення тканин навколо трофічних виразок. У процесі дослідження ми використовували клінічну шкалу оцінки тяжкості венозних захворювань Venous Clinical Severity Score (VCSS). Результати суб'єктивних даних клінічного обстеження на початку лікування наведені у таблиці 2.12.

У основній групі 28 (49,2 %) хворих відбували біль, який був щоденним, проте помірним і обмежував активність та вимагав епізодичного прийому анальгетиків. У групі порівняння у 27 (50,9 %) хворих відчували періодичний біль. Поміж хворих основної групи періодичний біль був у 19 (33,4 %), а у хворих групи порівняння – у 16 (30,2 %). Щоденний біль у 5 (8,7 %) хворих основної групи і у 6 (11,3 %) хворих групи порівняння істотно обмежував активність хворих і «вимагав» регулярного прийому анальгетиків.

Таблиця 2.12

Скарги досліджених хворих обох груп

Скарги хворих	**Групи хворих**			
	Основна група		**Група порівняння**	
	Абс. к-ть n=57	**%**	**Абс. к-ть n=53**	**%**
Біль у ділянці виразки:	**52**	**91,2**	**49**	**92,4**
періодичний біль	19	33,4	16	30,2
біль щоденний, що обмежує активність, і епізодичний прийом анальгетиків	28	49,2	27	50,9
біль щоденний, що істотно обмежує активність, вимагає регулярного прийому анальгетиків	5	8,7	6	11,3

При локальному вивченні патологічних змін встановили, що більш поширеною клінічною ознакою була наявність набряку вище гомілково – ступневого суглобу яка спостерігалась протягом дня, у хворих основної групи у 33 (57,8 %) осіб, а у хворих групи порівняння – у 31 (58,4 %) хворого.

Таблиця 2.13

Об’єктивні зміни локального характеру у досліджених хворих обох груп

Скарги пацієнтів	Групи хворих			
	Основна група		Група порівняння	
	Абс. к-ть n=57	%	Абс. к-ть n=53	%
Набряк нижньої кінцівки:	**57**	**100**	**53**	**100**
тільки ввечері не вище гомілково – ступневого суглобу	16	28,1	15	28,3
вдень вище гомілково – ступневого суглобу	33	57,8	31	58,4
зранку, вимагає піднесене положення кінцівки	8	14,1	7	13,2
Пігментація шкіри:	**55**	**96,4**	**51**	**96,2**
у обмеженій ділянці	9	15,7	7	13,2
дифузна в межах нижньої 1/3 гомілки	27	47,7	26	49,1
дифузна поширена вище нижньої 1/3 гомілки	19	33,3	18	33,9
Целюліт:	**27**	**47,4**	**26**	**49,1**
обмежений зоною навколо виразки	17	29,8	16	30,2
помірно виражений целюліт у більшій частині нижньої 1/3 гомілки	7	12,3	6	11,3
целюліт нижньої 1/3 гомілки та вище	3	5,2	4	7,5

Дифузна пігментація шкіри у межах нижньої 1/3 гомілки між хворих основної групи виявлена у 27 (47,7 %) хворих, а у хворих групи порівняння - у 26 (49,1 %) осіб. Целюліт, обмежений зоною навколо виразки спостерігали у 17 (29,8 %) хворих основної групи та у 16 (30,2 %) хворих групи порівняння. За наведеними даними (таблиця 2.13) бачимо, що ці об’єктивні клінічні ознаки були значно виражені в обох групах і практично не відрізнялися, що підтверджує поширеність патологічних змін, які й дають підстави для об’єктивного їх порівняння і підведення підсумків.

Швидкість загоювання ТВ впродовж доби характеризує динаміку регенеративних процесів і залежить від інтенсивності запального процесу навколо виразки, стану венозного та артеріального кровообігу, ступеня

бактеріального забруднення ранового дефекту та резистентності мікроорганізмів.

Швидкість загоєння ран вимірювали за формулою:

$\Delta S=(S_0-Sn)/(S_0\times t)\times 100$

де ΔS – відносна швидкість загоєння площі виразки (%), S_0– початкова площа ТВ при першому вимірі (см^2), Sn – площа рани при наступному вимірюванні (см^2), t – кількість діб між замірами.

Середню швидкість зменшення ранових поверхонь (Vсм^2/добу) визначали за формулою: V=(S-Sn)/t де S – площа рани при попередньому вимірюванні, Sn – площа рани у даний момент, t – кількість діб між першим і наступним вимірюванням.

2.3 Мікробіологічні дослідження виразок на тлі ХВН

Мікробіологічні методи дослідження застосовували з метою визначення характеру біоценозу ТВ та інтенсивності контамінації. Одночасно з цим проводили визначення чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів. На цьому тлі визначали вплив ГА на можливість зменшувати контамінацію ТВ, вивчали антибактеріальні властивості композитних матеріалів з додаванням ГА у різних концентраціях.

Дослідження проводилися згідно наказу Міністерства охорони здоров'я України №167 від 05.04.2007 року «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» з визначенням збудників, підрахунком колонієутворюючих одиниць (КУО), чутливості до антибіотиків та апатит полімерної дренуючої пов'язки.

Бактеріологічне дослідження матеріалу ТВ нижніх кінцівок виконували всім хворим обох груп на базі відділень лабораторної діагностики КНП «Клінічна лікарня №4» СМР та КНП СОР «Сумської обласної клінічної лікарні» під керівництвом к.б.н Медведєвої І.М. Забір досліджуваного матеріалу проводили хворим обох груп у перший день госпіталізації та на 3ю

і 5ту добу лікування. Матеріал забирали сухим тампоном з поверхні виразки від центру до периферії і наносили на живильні середовища (кров'яний агар, тіогликолеве середовище). Виділяли культуру, що домінує та досліджували чутливість мікрофлори до АПДП. Чутливість до антибіотиків визначали автоматичним мікробіологічним аналізатором Vitek 2 Compact та диско – дифузійним методом.

З метою оцінки результатів бактеріологічного дослідження за диско – дифузійним методом на поживний агар Мюллер – Хинтона наносили отриману культуру, після чого на поверхню зараженого середовища на відстані 2 см накладали окремо диски з антибіотиками та АПДП. Облік результатів проводили після інкубації чашок у термостаті при t 35–37^{0}С через 18–20 год. за діаметром зони затримки росту довкола дисків. Вимірювання виконували за допомогою міліметрової лінійки.

Кількість колонієутворюючих одиниць штамів які досліджували, визначали наступним чином: матеріал для дослідження брали стерильним ватним тампоном, вносили у пробірку з 5 мл ізотонічного розчину, отриману суміш наносили по 0,1 см^3 на 5 % кров'яний агар. Чашки «Петрі» з посівами інкубували при температурі 37^{0}С протягом 24 годин. Підрахунок числа колоній культури, проводили мікроскопічно та перераховували на 1 см^3 розчину. З цією метою кількість колоній, які виросли на поживному середовищі множили на 50 (із розрахунку розведення взятого матеріалу у 5мл фізіологічного розчину).

2.4 Гістологічні дослідження тканин у зоні трофічних виразок

Морфологічні дослідження проводили з метою вивчення регенеративного процесу у виразках та впливу на цей процес апатит полімерної дренуючої пов'язки. Вивчення проводили на базі центру морфологічних досліджень Сумського державного університету під керівництвом проф. Романюка А.М. і доцента Линдіна М. С. Біоптат брали на

межі виразки та здорової тканини у хворих обох груп методом трепан – біопсії приладом панч для біопсії шкіри Epitheasy діаметром 4 мм, протягом перших двох днів перебування хворих у стаціонарі та на 14 день від початку лікування. Біоптат фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну. Зразки тканин заливали у парафін та виготовляли зрізи товщиною 4 мкм. Забарвлення біопсійного матеріалу проводили гематоксиліном та еозином. У процесі гістологічного дослідження проводили оцінку васкуляризації, деструктивно – некротичних змін, колагеноутворення та запальної інфільтрації тканин виразкового дефекту.

2.5 Імуногістохімічні дослідження виразок на тлі ХВН

З метою визначення ефективності використання АПДП у якості стимулятора процесів регенерації та ангіогенезу, були проведені імуногістохімічні (ІГХ) дослідження отриманих біоптатів тканин трофічних виразок нижніх кінцівок на базі центру морфологічних досліджень Сумського державного університету під керівництвом проф. Романюка А.М. і доцента Линдіна М. С.

При імуногістохімічному дослідженні встановлювали експресію рецепторів до CD – 31 (клон – 1A10, розведення 1:50), який є маркером існуючих та новоутворених судин; Podoplanin (клон – 4D5aE5E6, розведення 1:200), що є маркером лімфатичних судин та VEGF (polyclonal, розведення 1:200), який є фактором росту ендотелію судин. ІГХ реакція включала виготовлення зрізів тканин завтовшки 5×10^{-6} м, їх стандартну депарафінацію та зневоднення у ксилолі та спиртах у знижуючих концентраціях, термічне демаскування антигенів у водяній бані «ВБ-4» при температурі 97–98^{0}С, візуалізацію реакції антиген-антитіло з використанням системи детекції «UltraVision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen» («Thermo scientific», США), яка включала блокування ендогенної пероксидази перекиснем водню, блокування неспецифічного фонового сигналу «Ultra V

block», посилення реакції «Primary Antibody Amplifier Quanto» та фінальна візуалізація діамінобензидином з дозабарвленням ядер гематоксиліном Маєра.

Світлооптичне дослідження тканин виразкового дефекту проводилися за допомогою мікроскопа «Carl Zeiss Primo Star» з цифровою камерою «Zeiss AxioCam ERs 5s» та програмним забезпеченням «ZEN 2 (blue edition)».

2.6 Інструментальні методи дослідження

Обов'язковим методом обстеження тематичних хворих вважали ультразвукову діагностику. Прохідність артерій та вен оцінювали з використанням двомірного зображення у В–режимі кольорового дуплексного ангіосканування. Досліджували ступінь та характер атеросклеротичних уражень у судинах нижніх кінцівок.

Рентгенографія використовувалася для дослідження кісток гомілок та стоп у двох проекціях за допомогою цифрової діагностичної рентгенівської системи GMM OPERA T90 Sharp (Італія). При цьому оцінювали наявність чи відсутність остеомієліту, патологічних переломів.

2.7 Алгоритм застосування АПДП у хворих основної групи дослідження

Лікування хворих основної групи (n=57) проводили із застосуванням розробленої нами апатит полімерної дренуючої пов'язки (АПДП) без використання антибіотиків (Патент України на корисну модель № 150097. від 29.12.2021). У хворих отримували інформовану згоду на запропоноване лікування. Вивчали мікробний пейзаж ранового дефекту. Після цього виразковий дефект обробляли перекисом водню, видаляли з рани некротичні тканини та накладали АПДП, яку закріплювали одно - двошаровою марлевою пов'язкою. Апатит полімерну дренуючу пов'язку укладали так, щоб її краї виходили на 0,5-1 см за краї ранового дефекту. Всім хворим проводили

компресійну терапію, використовуючи компресійний трикотаж другого класу. З огляду на хімічну структуру ГА, яка має властивості притаманні як гідрофільним так і гідрофобним сорбентам, дренаж використовували у різні фази ранового загоєння. При активній ексудації, дозріванні грануляцій перший раз пов'язку змінювали через 24 годин. За цей термін дренажна пов'язка значно збільшувалася у об'ємі набуваючи консистенції гелю, створюючи умови для стимуляції репаративних процесів і прогресивного наростання грануляційної тканини. У фазу дегідратації достатньо було змінювати пов'язку через 48 годин.

При використанні АПДП побічних ефектів, алергійних реакцій не спостерігалося у жодному випадку. Відзначена зручність застосування, безболісність зміни пов'язки, можливість легко моделювати пов'язку за формою та розмірами рани.

Рисунок 2.1 Апатит полімерна дренуюча пов'язка (ліворуч) та ранова поверхня ТВ (праворуч) через 24 години після застосування

У фазу дегідратації на етапі крайової епітелізації пов'язку змінювали, через 48 годин вона не прилипала до ранової поверхні та легко і безболісно знімалася (рис.2.2).

Рисунок 2.2 Апатит полімерна дренуюча пов’язка (ліворуч) та ранова поверхня ТВ (праворуч) через 48 годин після застосування

2.8 Оцінка соціальної адаптації хворих

При вивченні віддалених результатів та ефективності проведеного лікування, що до оцінки якості життя хворих проведено анкетування за шкалою CIVIQ-2 [43,44,48].

Згідно з опитувальником були враховані чотири усереднені показники (больового синдрому – 4 пункти, фізичного – 4 пункти, соціального і психологічного здоров’я – 12 пунктів) які складаються з 20 запитань, кожне з яких оцінюється за шкалою від 1 до 5 балів.

При оцінці больового синдрому такими запитаннями були: наявність болі у нижніх кінцівках, біль при положенні сидячи або стоячи, порушення працездатності та сну. Фізичну активність визначали за таких ознак: хворий підіймається на декілька поверхів, хода у темпі, може виконувати роботу по дому. Стан психологічного здоров’я кваліфікували за наявності почуття нервозності, сорому показувати ноги, не бажання виходити на вулицю, важко йти, хворий швидко втомлюється та дратується, у хворого враження що він

тягар для родини. Показник соціального здоров’я визначали за активністю хворого: відвідування вечірок, заняття спортом, подорожі.

Загальна сума 20 балів визначає найкращий результат щодо якості життя, 100 балів – найгірший. Опитування хворих обох груп проводилося через 6 – 12 місяців після виписки із стаціонару чи амбулаторного лікування. Зворотний зв'язок у основній групі досліджених був позитивним від 45 хворих, а у групі порівняння – 43 хворих.

2.9 Експериментальне дослідження

З метою вивчення можливостей використання нанокристалічного гідроксиапатиту з додаванням альгінату, хітозану та оксиду цинку при лікуванні гнійно – запальних захворювань, з’ясування особливостей очищення гнійних осередків від некротичних мас та прискорення процесів загоєння було проведено експериментальне дослідження на щурах з вивченням бактеріологічних та гістологічних змін. Зазначені дослідження проводилися на базі центру морфологічних досліджень Сумського державного університету.

На кафедрі «Біофізики, біохімії, фармакології та біомолекулярної медицини» медичного інституту Сумського державного університету в лабораторії «Біонанокомпозит» нами розроблено дренажну систему негативного тиску з формуванням аплікацій на перфорованій силіконовій трубці у вигляді альгінат-хітозанового поліелекторолітного пористого каркасу з додаванням дрібнодисперсних (≤ 63 мкм) частинок наноструктурованого гідроксиапатиту. Система отримала назву «Сорбційно- аспіраційна дренажна система» (САДС) [Патент України на корисну модель № 145611]. У якості біоактивного лікувального агенту до ГА у цю систему додається оксид цинку, який має протимікробні властивості і надає матеріалу додаткової механічної міцності.

Одним із напрямів вирішення даного питання є використання сорбційних та антибактеріальних властивостей запропонованих композитних матеріалів (оксид цинку, альгінат, хітозан) на основі наноструктурованого гідроксиапатиту як препаратів місцевої дії, які здатні очищати гнійні поверхні, у тому числі трофічних виразок, не провокуючи розвиток дисбактеріозу, резистентності мікрофлори та алергійних проявів у зоні гострого чи хронічного запалення [124]. Розроблені композитні матеріали на основі нанокристалічного ГА, мають виражені сорбційні властивості, притаманні гідрофільним та гідрофобним сорбентам. На даному етапі окрім вивчення клінічних і лабораторних показників, що відображають стан загальної запальної реакції, були вивчені макроскопічні та гістологічні зміни органів черевної порожнини, що виникають під дією даного композитного матеріалу [129].

Вивчення впливу композитних матеріалів та оксиду цинку на гнійний процес проведено в умовах експериментального перитоніту, який можна вважати аналогом нагноєння плеври (емпієми) та гнійних трофічних виразок.

Експеримент виконаний на 55 білих лабораторних щурах – самцях, у віці 2-3 місяців, масою 225-250 гр., які перебували в умовах типового віварію з дотриманням правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються при експериментальних дослідженнях (Рада Європи, 18.03.1986). Експеримент з тваринами був схвалений етичним комітетом медичного інституту Сумського державного університету (Протокол № 1 / 06 від 07 червня 2022 р.). Усі процедури, в тому числі і хірургічні, виконувалися під знеболенням кетаміном 50 мг/кг. З метою мікробної контамінації очеревини використовувалася суспензія E.coli (АТСС 25922) у фізіологічному розчині в об’ємі 1,0 – 1,5 мл при концентрації 10^{10}. Суспензію вводили у черевну порожнину, у кількості, яка залежала від маси тварин. Перитоніт у щурів розвивався через 48 годин і характеризувався швидко наростаючою інтоксикацією, порушенням кишкової моторики, вираженими мікроциркуляторними розладами. Стінки судин черевної порожнини ставали

проникливими, що призводило до посиленої ексудації у черевну порожнину з одночасною міграцією клітинних елементів крові.

Щури ставали малорухливими, загальмованими, групувалися у кутку клітки, виглядали млявими, апатичними, відмовлялися від їжі, розвивалося часте поверхневе дихання, сухість шкіри і скуйовдженість шерсті, значно зменшувалась кількість дефекацій.

Експериментальні тварини були розподілені на 5 груп: тваринам 1-ї (контрольної) групи втручань не проводили; тваринам 2-ї групи (порівняння) перитоніт не визивали, але черевну порожнину дренували сорбційно-абсорбційною дренажною системою (САДС); у тварин 3-ї групи був визваний перитоніт без дренування черевної порожнини; тваринам 4-ї (основної) групи на тлі перитоніту черевна порожнина була дренована САДС; тваринам 5-ї групи (порівняння) черевна порожнина дренована стандартним силіконовим дренажем на тлі перитоніту.

У цей період (48 годин) при ревізії черевної порожнини у тварин 3,4,5 груп, виражених ознак перитоніту не було: зберігався блиск та колір кишківника, який не змінювався у розмірах, помітного випоту у черевній порожнині, характерного для розлитого перитоніту, не було. На 4 добу експерименту при ревізії черевної порожнини виявлялися ознаки розлитого гнійного перитоніту при якому мала місце відсутність типового блиску кишківника, парієтальна і вісцеральна очеревини ставали тьмяними, гіперемійованими з нашаруванням фібрину, у всіх відділах черевної порожнини знаходилася каламутна рідина, мало місце здуття петель кишківника з млявою перистальтикою. Цим тваринам (на 4 добу) у асептичних умовах, під знеболенням кетаміном 50мг/кг, через лапаротомний розтин у черевну порожнину вводили дренаж у напрямку лівої чи правої клубових зон. Лапаротомна рана ушивалася вузловими шовковими швами через всі шари черевної стінки. Дренаж фіксували шовковою лігатурою. Виводили з експерименту по 5ть тварин 3,4,5 груп на 24,48,72 години шляхом передозування кетаміну 100 мг/кг. Щурів 1-ї та 2-ї груп виводили з

експерименту на 7 добу. У тварин 3,4,5 груп вивчали бактеріальний вміст черевної порожнини та підраховували кількість колонієутворюючих одиниць (КУО/мл) штамів E.coli.

Гістологічні зміни у печінці, нирках, стінках тонкої кишки та вісцеральній очеревині оцінювали через 72 години після встановлення дренажів у 4 та 5 групах. Гістологічне дослідження проводилося на базі «Центру патоморфологічних досліджень кафедри патологічної анатомії СумДУ». Тваринам контрольної та 2-ї групи проводили діагностичну лапаратомію, ревізію черевних органів, візуальну оцінку їх стану.

Бактеріологічні дослідження черевної порожнини щурів проводили на першу, другу та третю добу після встановлення дренажів, згідно наказу Міністерства охорони здоров'я України №167 від 05.04.2007 року «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» з визначенням збудників, підрахунком колонієутворюючих одиниць (КУО).

2.10 Статистична обробка результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програмного забезпечення Graph Pad® 6.0 на базі операційної системи Windows 10. Проводили аналіз медичних історій хвороб, анкетування. Використовували методи статистичного аналізу. Значимість відмінностей кількісних даних порівнювальних груп оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента. Критичне значення рівня значущості приймали рівним 5% ($p \leq 0,05$). Данні достовірності відмінностей отримували використовуючи критерії ($\chi 2$) Пирсона і (F) Фішера.

РОЗДІЛ 3
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Експериментальні дослідження

Однією з важливих проблем сьогодення є лікування гнійних захворювань. Поміж них найбільшу питому вагу мають гнійні перитоніти, емпієми плеври та гнійні рани. У розвитку цих захворювань, а краще говорити ускладнень, оскільки вони в основному розвиваються вторинно за наявності різноманітних гнійно-запальних захворювань черевної та грудної порожнин і перфорації ряду органів у ці порожнини або травм. Поширений гнійний перитоніт залишається одним з найважчих ускладнень в абдомінальній хірургії. Незважаючи на це та сучасні досягнення хірургії, післяопераційна летальність при перитоніті становить 20 – 25% і не має істотної тенденції до зниження. Проблема лікування перитоніту була і залишається об'єктом пильної уваги хірургів. Загальновідоме значення бактеріального фактора у етіології перитоніту. У більшості випадків при цьому визначають полімікробний характер інфекції: E.coli, K.pneumonia, Proteus, Enterococcus, St.saprophyticus, St. aureus, Ps.aeryginosa. Аеробно-анаеробні асоціації мікроорганізмів трапляються у 70 – 80 % випадків перитоніту [13]. Особливості патогенезу захворювання та його клінічну картину визначає вірулентність мікроорганізмів та їх чутливість до антибіотиків [106].

Оскільки за типом мікробної контамінації гнійні захворювання нижніх кінцівок нагадують перитоніт ми вирішили орієнтуватися саме на цей патологічний процес при проведенні експерименту. З іншого боку, усунути вплив дії зовнішніх факторів на дослідження коефіцієнта зміни бактеріальної контамінації при проведенні експерименту на кінцівках тварин було б не можливо, ми й обрали перитоніт. Що зробило результат експерименту більш достовірнішим.

Метою експериментального дослідження було вивчення можливості використання нанокристалічного гідроксиапатиту з додаванням альгінату, хітозану та оксиду цинку при лікуванні гнійно - запальних процесів, з'ясувати особливості очищення гнійних осередків від некротичних мас, прискорення процесів загоєння, та дезінтоксикаційних можливостей гідроксиапатиту як сорбенту.

За результатами експерименту у щурів контрольної групи змін у поведінці та фізіологічних процесах не виявляли. Щурі 2-ї групи у процесі експерименту залишалися активними, рухливими зі збереженим апетитом, що свідчить за біологічну інертність і безпечність САДС (композитних матеріалів та гідроксиапатиту). Після виведення з експерименту (на 7 добу) у тварин цієї групи при ревізії черевної порожнини патологічних відхилень з боку черевних органів не відзначалося. У щурів 3, 4 та 5 груп після виведення з експерименту при ревізії черевної порожнини виявлені яскраві ознаки розлитого гнійного перитоніту. У щурів 3 групи де не було дренування черевної порожнини, її органи і очеревина були ін'єковані в усіх відділах, петлі кишківника роздуті з відсутністю типового блиску; парієтальна і вісцеральна очеревини тьмяні, гіперемовані, з нашаруванням фібрину, місцями з ділянками некрозу, у черевній порожнині значна кількість ексудату. У тварин 4-ї групи виявлено значно менша кількість перитоніального випоту, парієтальна та вісцеральна очеревини мали видиму ін'єкцію капілярної сітки, тонка кишка була збільшена у об'ємі, але без видимих ділянок некрозу. У 5-й групі зафіксована відсутність типового блиску кишківника, він мав мляву перистальтику або її відсутність, виявлені ділянки вогнищ некрозу стінок, тьмяність парієтальної і вісцеральної очеревин, набряк і гіперемованість з нашаруваннями фібрину, у всіх відділах черевної порожнини виявлена значна кількість каламутної рідини, мало місце здуття петель кишківника.

Результати бактеріального вмісту черевної порожнини у тварин 3, 4, 5 груп представлені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Характеристика бактеріальної флори (E.coli) черевної порожнини у щурів 3–ї, 4–ї, 5–ї груп

Групи тварин	Концентрація *E.coli* (КУО в мл)					Коефіцієнт зміни бактеріальної контамінації		
	В умовах початку перитоніту		В умовах розлитого перитоніту після встановлення дренажних систем					
	1-ша доба	4-та доба	1-ша доба	2-га доба	3-тя доба	1-ша доба	2-га доба	3-тя доба
3-тя	1.0	0.699	0.778	0.845	0.845	+11.3%	+21%	+21%
4-та черевна порожнина дренована САДС	1.0	0.699	0.602	0.477	0.398	-13.9%	-31.8%	-43.1%
5-та черевна порожнина дренована силіконовим дренажем	1.0	0.699	0.778	0.778	0.813	+11.3%	+11.3%	+16.3%

У тварин 5-ї групи спостерігалися гістологічні зміни у тонкій кишці та очеревині, які свідчили про активний запальний процес (рис. 3.1 А, Б). У кишківнику (рис. 3.1–А) виявлено виражену дифузну змішаноклітинну запальну інфільтрацію, представлену в основному гранулоцитами (нейтрофілами та еозинофілами) з незначною кількістю агранулоцитарних лейкоцитів (лімфоцитів) та макрофагів. В окремих ділянках траплялися вогнища абсцедування. Ентероцити мали виражені дистрофічні зміни, які наростали у напрямку мікроворсин, апікальні відділи яких були некротизовані та десквамовані. У всіх оболонках стінки тонкої кишки виявлено виражені дисциркуляторні зміни (набряк, повнокрів'я судин, стази, пристінкове крайове внутрішньосудинне розміщення лейкоцитів) та крововиливи і осередкові ділянки некрозів. У вісцеральній очеревині та брижі тонкої кишки (рис.3.1–Б) виявлена виражена запальна гранулоцитарно-лімфоцитарна інфільтрація та діапедезні крововиливи.

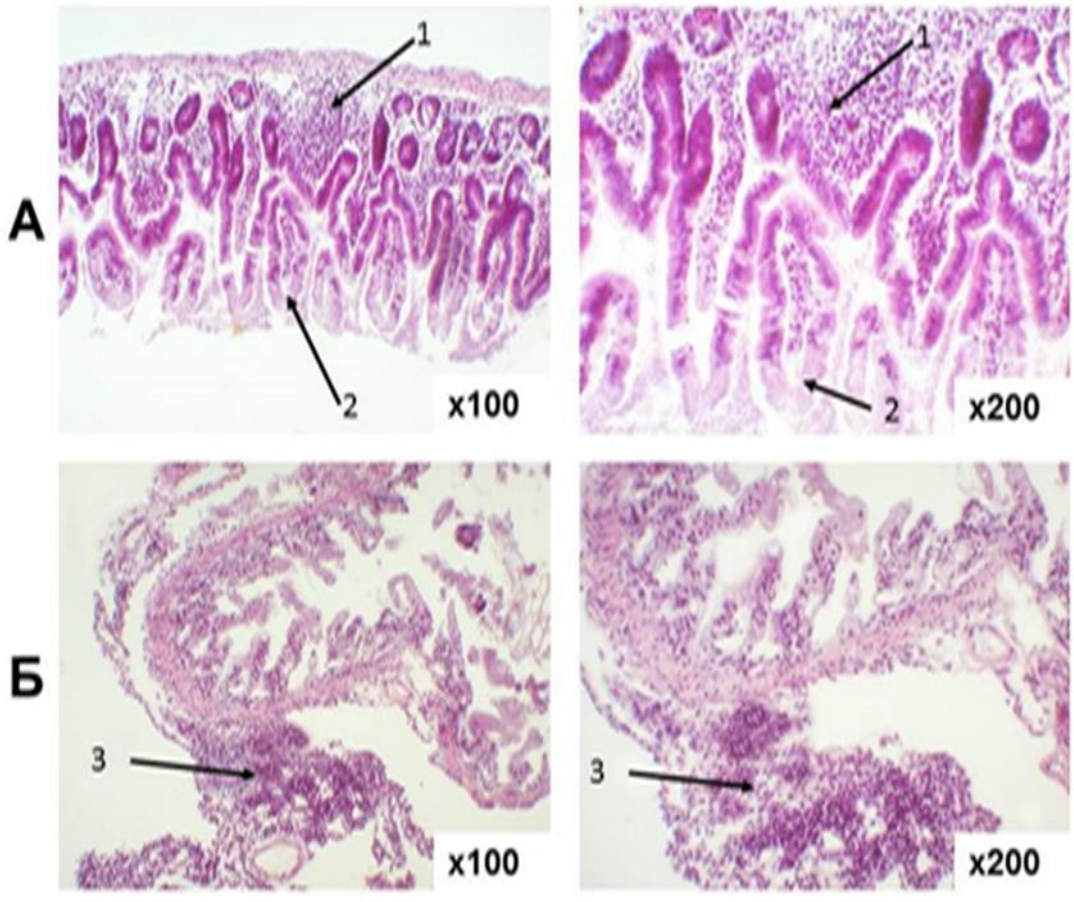

Рисунок 3.1 Гістологічні зміни у тонкій кишці (А) та вісцеральній очеревині (Б) щурів 5-ої групи через 72 год.: 1 – запальна інфільтрація; 2 – вогнища некрозу слизової оболонки кишки; 3 – запальна інфільтрація очеревини та брижі кишки

Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100, х200.

Ознаки загальної інтоксикації організму при експериментальному перитоніті на тлі стандартного дренування (силіконовою трубкою) у тварин 5–ї групи проявлялася реактивними змінами у паренхіматозних органах – печінці та нирках (рис. 3.2). У печінці виявлено дистрофічно – некробіотичні зміни гепатоцитів, запальна перипортальна лімфоцитарна інфільтрація та гемодинамічні порушення за типом повнокрів’я та стазу судин, набряку перисинусоїдальних просторів Діссе, діапедезні крововиливи (рис.3.2–А). У всіх відділах нирок спостерігалися повнокров’я

судин, набряк, діапедезні крововиливи та вогнищева запальна інфільтрація (рис.3.2–Б).

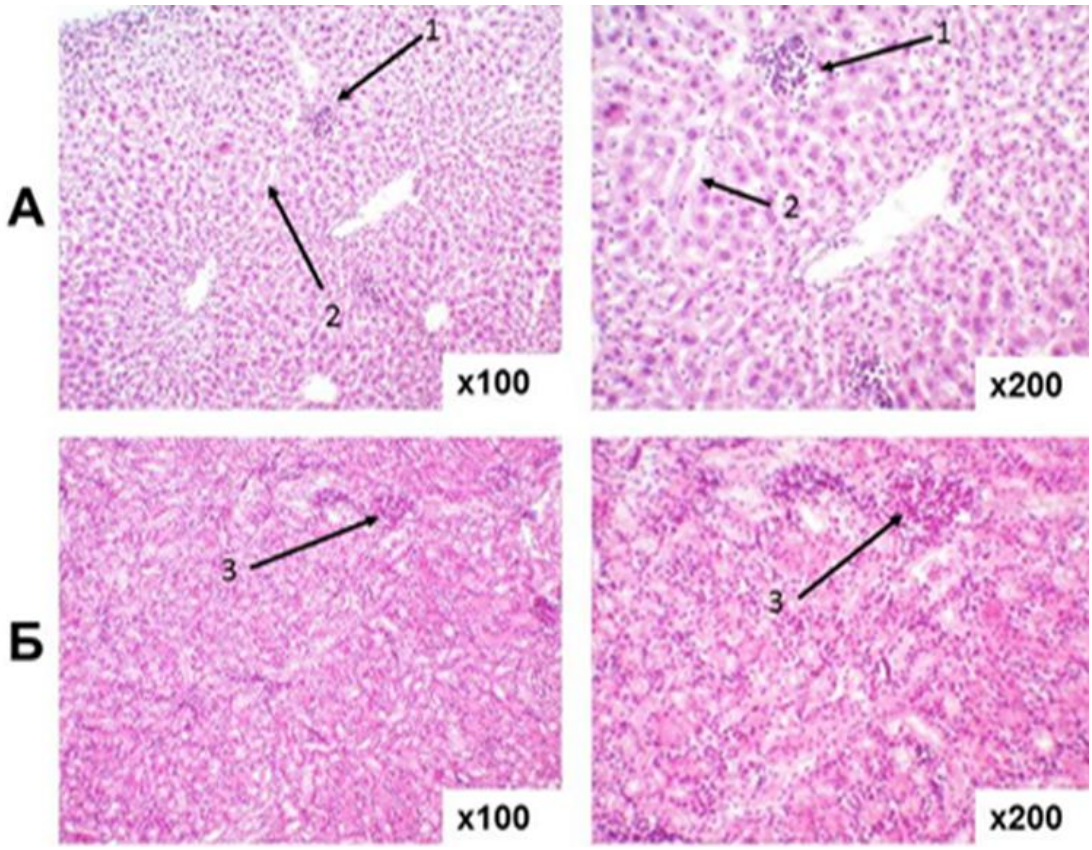

Рисунок 3.2 Гістологічні зміни у печінці (А) та нирках (Б) щурів 5-ої групи через 72год: 1 – запальна інфільтрація печінки; 2 – вогнища набряку перисинусоїдальних просторів Діссе; 3 – запальна інфільтрація нирки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100, х200

У тварин 4–ї групи на тлі використання САДС у тонкій кишці зменшилися явища запалення, яке набувало лімфоцитарно-гістіоцитарного характеру та спостерігалося у периваскулярних ділянках (рис. 3.3-А). В очеревині зменшився ступінь запальної інфільтрації та відновився кровообіг (рис. 3.3–Б).

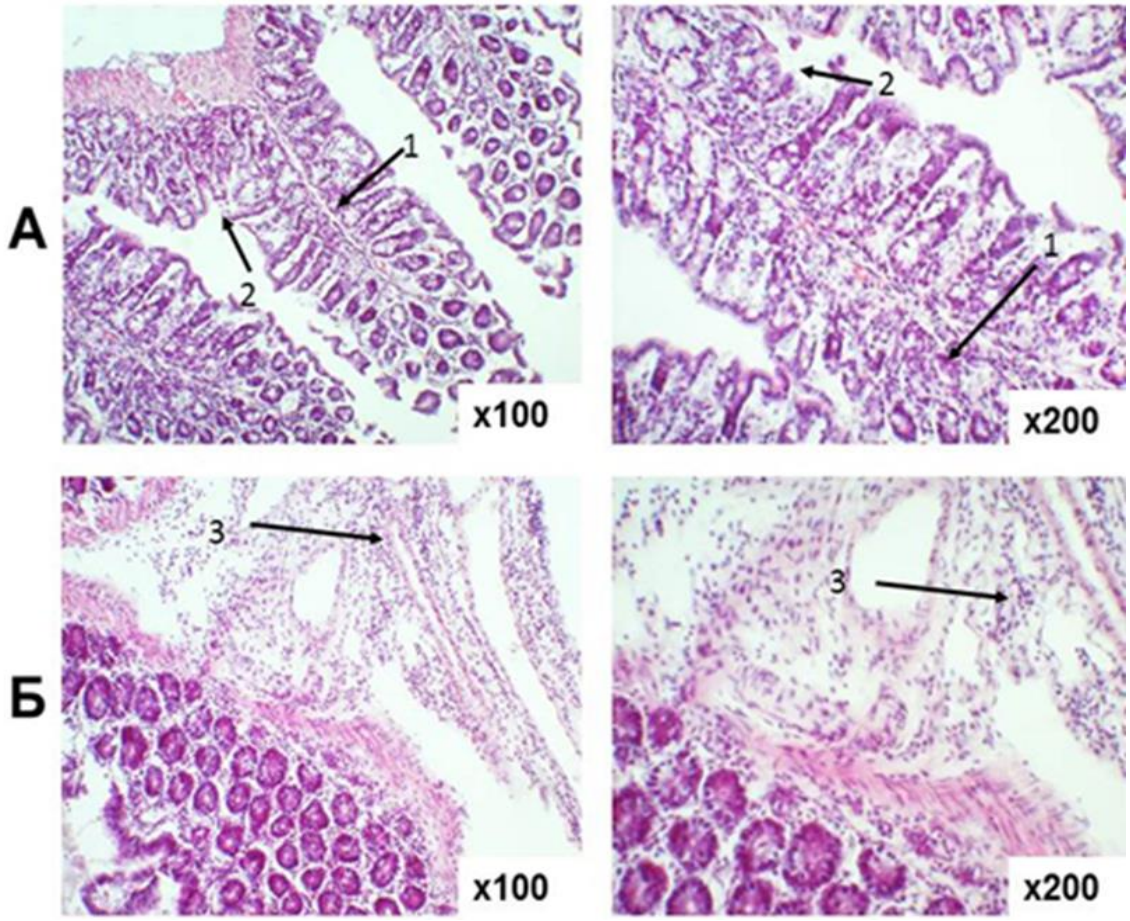

Рисунок. 3.3 Гістологічні зміни у тонкий кишці (А) та вісцеральній очеревині (Б) щурів основної 4-ої групи через 72 год:1 – запальна інфільтрація; 2 – вогнища десквамації епітелію слизової оболонки кишки; 3 – запальна інфільтрація очеревини та брижі кишки.
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100, х200

Схожа тенденція спостерігалась у тварин цієї групи і в печінці та нирках (рис.3.4), а саме: виявлялися лише поодиноко дисциркуляторні порушення, дрібноклітинна інтерстиціальна запальна інфільтрація у печінці та незначні дистрофічні зміни епітелію канальців нирок (рис.3.4-А, рис.3.4-Б).

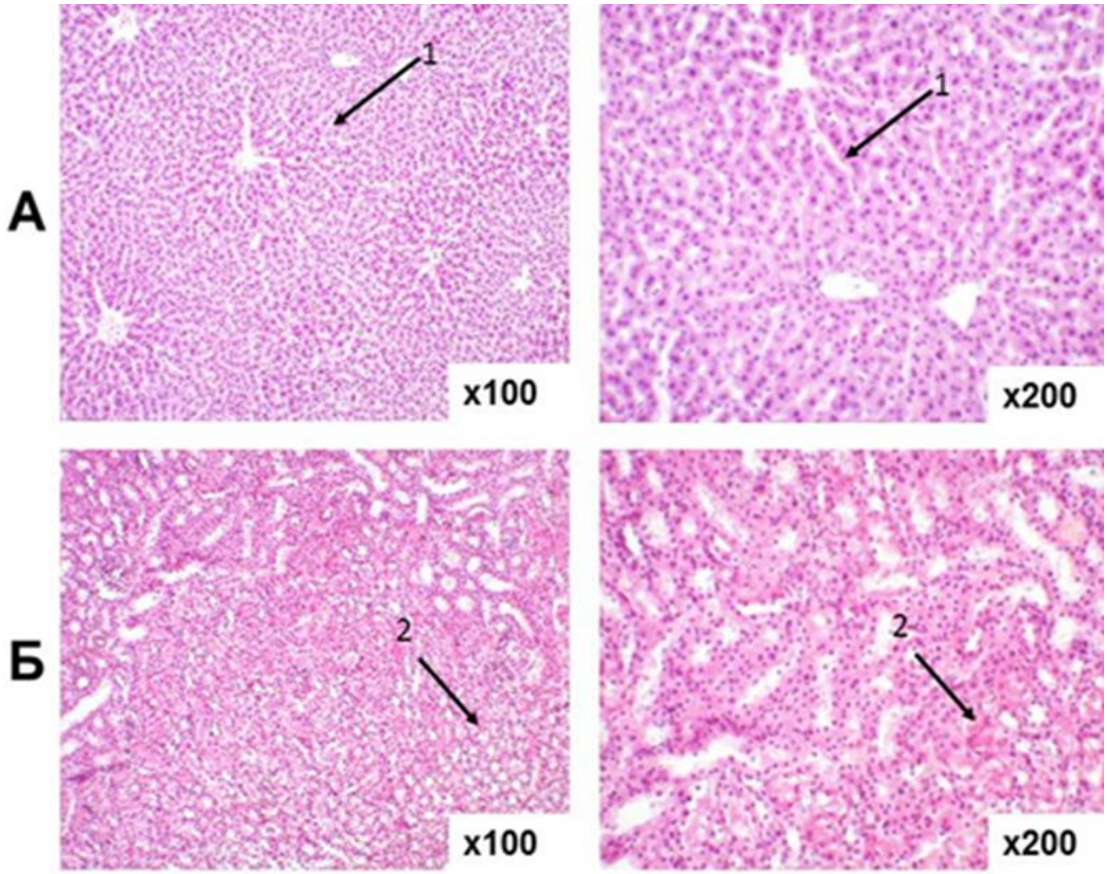

Рисунок 3.4 Гістологічні зміни у печінці (А) та нирках (Б) щурів 4-ої групи через 72 год.: 1 – явища набряку у печінці; 2 – залишкові дистрофічні зміни епітелію канальців нирок

Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення х100, х200.

Підсумки: 1. Тварини 2–ї групи, яким перитоніт не моделювали, але черевну порожнину дренували САДС, у процесі експерименту були абсолютно здорові, рухливі, своєю поведінкою та фізіологічними функціями не відрізнялись від тварин 1–ї групи, що свідчить про біологічну інертність і безпечність САДС (запропонованих композитних матеріалів на основі ГА).

2. Бактеріологічне дослідження у тварин 3–ї групи (перитоніт без дренування) показало збільшення контамінації черевної порожнини на 21%, у тварин 5–ї групи (перитоніт із силіконовим дренажем) – збільшення контамінації на 16,3%, а у тварин 4–ї групи (перитоніт із застосуванням САДС) – зменшення контамінації черевної порожнини на 43,1%, що свідчить про інтенсивну бактерицидну дію САДС.

3. У тварин 5–ї групи (дренування черевної порожнини силіконовим дренажем) у всіх відділах черевної порожнини виявлено значну кількість перитонеального випоту, здуття петель кишечника і вогнища некрозу стінки, перистальтика відсутня чи значно послаблена – явні ознаки перитоніту.

4. При візуальній оцінці морфологічних змін у черевній порожнині тварин 4–ї групи (застосування САДС) виявлене значне зменшення ексудату, відсутність видимих вогнищ некрозу, зменшення явищ запалення, що можна пояснити фізико–хімічними властивостями композитних матеріалів.

5. Гістологічні зміни в печінці, нирках та вісцеральній очеревині у тварин 4–ї і 5–ї груп були характерними для перитоніту. Проте в 4–й групі при використанні САДС в печінці та нирках тварин виявлялися лише поодинокі вогнищеві та дисциркуляторні порушення, незначні дистрофічні зміни епітелію канальців нирок і дрібноклітинна інтерстиціальна запальна інфільтрація; у тонкій кишці й очеревині спостерігалося зменшення ступеня запальної інфільтрації, чого не було при дренуванні черевної порожнини силіконовим дренажем. Зазначені гістологічні зміни у тварин 4–ї групи свідчать про протизапальні та сорбційно–дезінтоксикаційні властивості композитних матеріалів у складі сорбційно–аспіраційної дренажної системи.

3.2 Дані об'єктивних досліджень

Під нашим спостереженням було 110 осіб, які страждали на рецидивуючі хронічні ТВ. У основній групі вивчено 57 хворих, у групі порівняння – 53 хворих.

Поміж хворих у основній групі осіб чоловічої статі було 20 (35,1 %), жіночої 37 (64,9 %); у групі порівняння осіб чоловічої статі було 19 (35,8 %), осіб жіночої статі 34 (64,2 %). У обох групах більшість хворих склали досвідчені у життєвому та професійному плані, але соціально мало захищені особи віком 66-75 років. У основній групі таких хворих чоловічої статі було 12 (21,1 %), а жіночої – 19 (33,3 %). У групі порівняння хворих чоловічої статі

у цьому віці було 10 (18,8%), а жіночої – 17 (32,1 %). Осіб працездатного віку (45-65 років) чоловічої статі у основній групі було 7 (12,2%), осіб жіночої статі – 17 (29,8 %); у групі порівняння хворих чоловічої статі було 8 (15,1 %), жіночої статі – 15 (28,3 %). Осіб пенсійного віку (66-80 років) чоловічої статі у основній групі було 13 (22,8 %), осіб жіночої статі – 20 (35,1%); у групі порівняння кількість хворих чоловічої статі було 11 (20,7 %), жіночої статі – 19 (35,8 %). Кількісної різниці за віковим складом між групами не було($p>0,05$), що підтверджує їхню репрезентативність. Загальна більшість хворих обох груп була у непрацездатному віці, досягаючи максимуму у період від 66 до 75 років. Люди цього віку найбільш соціально не захищені оскільки мають матеріальні проблеми, супутні захворювання та наявність ТВ, що погіршують якість їх життя, не даючи можливості використовувати та передавати свій досвіт і професійні навички, що додатково обґрунтовує соціальну значність даної тематики.

Поміж досліджених хворих основної групи мешканців міста було 30 (52,6%) осіб, мешканців сільської місцевості – 27 (47,3 %). У групі порівняння мешканців міста було 28 (52,8 %) осіб, мешканців села – 25 (47,2 %) осіб. Обидві групи за віковим та гендерними показниками співставимі. На нашу думку перевага більшості мешканців міста базується на кращій організації медичної допомоги, зручності розташування та кількості медичних закладів міста, що безумовно позначається на кількості та якості профілактичних оглядів і лікуванні хворих з ХЗВН.

За даними ультразвукового дослідження виявили, що патогенетичною галузкою, яка провокувала виникнення та прогресування ТВ нижніх кінцівок були два види патологічних венозних рефлюксів: горизонтальний та вертикальний. Горизонтальний венозний рефлюкс характеризується переміщенням току крові з глибоких вен у поверхневі (підшкірні) через недостатність перфорантних вен. Виділяють поодинокий, множинний і тотальний рефлюкс залежно від кількості патогочіно змінених вен. Вертикальний рефлюкс це патологічний потік крові з глибоких вен у

поверхневі (велику і малу підшкірну вени) через сафенофеморальне і сафенопоплітеальне гирла у ретроградному напрямку. Розрізняють локальний і поширений, тотальний рефлюкс залежно від кількості непрацюючих клапанів поверхневих вен [142].

Всі хворі з варикозною хворобою і посттромботичним синдромом мали прохідні глибокі вени нижніх кінцівок. Недостатність проникаючих вен більше діагностувалися на медіальній поверхні нижньої третини гомілки (у зоні Коккета). Розподіл хворих відповідно до даних дуплексного ангіосканування судин нижніх кінцівок відображено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Типи венозних рефлюксів при дуплексному ангіосканування судин нижніх кінцівок

Тип рефлюксу	**Групи хворих**			
	Основна група		**Група порівняння**	
	Абс. к-ть (n=57)	**%**	**Абс. к-ть (n=53)**	**%**
Горизонтальний	57	100	53	100
поодинокий	34	59,6	31	58,5
множинний	23	40,3	22	41,5
Вертикальний ВПВ	55	96,5	51	96,2
Локальний	-	-	-	-
поширений	31	54,4	29	54,7
тотальний	24	42,1	22	41,5
Вертикальний МПВ	3	5,2	2	3,8
Локальний	2	3,5	1	1,9
поширений	1	1,7	1	1,9
тотальний				

На тлі ХВН у хворих обох груп дослідження частіше діагностували комбінацію вертикального та горизонтального рефлюксів венозного кровообігу. У хворих основної групи горизонтальний поодинокий венозний рефлюкс був у 34 (59,6 %) осіб, а вертикальний, поширений за ходом ВПВ трапився у 31 (54,4 %) хворого. У групі порівняння горизонтальний поодинокий венозний рефлюкс виявили у 31 (58,5 %) хворого, а вертикальний,

поширений у руслі ВПВ – у 29 (54,7 %) хворих. Менша кількість хворих була з вертикальним венозним рефлюксом у руслі МПВ. Так, у хворих основної групи – у 3 (5,2 %), у групі порівняння – у 2 (3,8 %).Порівнявши кількість хворих з горизонтальними поодинокими і множинним типом рефлюксу та вертикальним ВПВ поширеним з тотальним, бачимо, що різниці не було ($p>0,05$), тобто, хворі цих груп співставимі. Дані спостереження відповідають літературним даним.

3.3 Вивчення біоценозу ТВ у хворих обох груп та дослідження антибактеріальних властивостей нанокристалічного гідроксиапатиту з оксидом цинку

Одним із негативних чинників, що призводять до довготривалого загоєння ТВ нижніх кінцівок на тлі ХВН є контамінація ТВ інфекційними агентами. До цього призводять порушення мікроциркуляції нижніх кінцівок, а також зниження імунітету і місцевого бар'єрного захисту. На процеси регенерації тканин у ділянці ТВ особливо впливає наявність полівалентного мікробного спектра збудників, що спричиняє до формування їх колоній за типом утворення патологічних біоплівок, які знижують ефективність як місцевого, так і загального лікування. Зважаючи на це, у процесі лікування таких хворих необхідно враховувати особливості мікробної контамінації. Бактеріальне дослідження виразкового дефекту з визначенням чутливості до антибіотиків проводили у день госпіталізації хворим обох груп. При цьому встановлено наявність таких збудників: Staphylococcus ssp – 51,8 %, Escherichia coli – 31,9 %, Streptococcus spp – 10,9 %, Klebsiella ssp – 3,6 %, Proteus spp – 1,8 %. У всіх хворих мікробний спектр характеризувався полівалентністю мікробної асоціації з домінуванням одного патогенного штаму. Інтенсивність мікробної контамінації складала 10^7КУО/мл на поверхні виразок до початку лікування.

У хворих основної групи була виявлена така мікрофлора: Staphylococcus spp. у 31 (54,3 %), Escherichia coli у 19 (33,3 %), Streptococcus spp у 5 (8,7 %), Klebsiella ssp у 2 (3,5 %) хворих. У групи порівняння: Staphylococcus spp. виявлено у 26 (49,2 %) хворих, Escherichia coli у 16 (30,1 %) хворих, Streptococcus spp у 7 (13,2 %) хворих, Klebsiella у 2 (3,7 %) хворих, Proteus spp 2 (3,7 %) хворих. Як бачимо, суттєвої різниці в складі біоценозу ранової поверхні не виявлено, що робить групи досліджених співставимими. Данні стосовно спектру виявлених мікроорганізмів ТВ наведені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Домінуючі збудники ТВ на тлі ХВН нижніх кінцівок

Мікрофлора	**Групи хворих**			
	Основна група		**Група порівняння**	
	Абс. к-ть (n=57)	**%**	**Абс. к-ть (n=53)**	**%**
Staphylococcus spp.	31	54,3	26	49,2
Escherichia coli	19	33,3	16	30,1
Streptococcus spp	5	8,7	7	13,2
Klebsiella	2	3,5	2	3,7
Proteus spp	-	-	2	3,7

З огляду на те, що у досліджених обох груп переважала колонізація стафілококом та кишковою паличкою, а саме: у хворих основної групи Staphylococcus spp. був виявлений у 31 (54,3%) особи, у хворих групи порівняння – у 26 (49,2 %); Escherichia coli виявлена у 19 (33,3%) осіб основної групи та у 16 (30,1 %) осіб групи порівняння. При визначенні чутливості мікроорганізмів до складових АПДП ми вибрали саме ці культури для дослідження (рис. 3.5 та рис. 3.6).

При вивченні впливу АПДП на вибрані нами лабораторні штами Staphylococcus spp. та Escherichia coli ми застосували різну концентрацію оксиду цинку у АПДП: 10 % – 15 % – 20 %. Збільшення концентрації цинку у суміші гідроксиапатиту до 15 % призводить до збільшення антибактеріальних властивостей суміші, та, відповідно, збільшення зони відсутності росту визначеної культури у відношенні до E.coli на 2 мм, до St.aureus на 1 мм

(діаграма рис. 3.7). Подальше збільшення вмісту цинку у суміші гідроксиапатиту до 20 % не мало позитивного результату.

Рисунок 3.5 Чутливість St.aureus до гідроксиапатиту з додаванням ZnO. Ямка 1 – з концентрацією цинку у суміші гідроксиапатиту 10 %, ямка 2 – з концентрацією цинку у суміші гідроксиапатиту 15 %, ямка 3 – з концентрацією цинку у суміші гідроксиапатиту 20 %

Рисунок 3.6 Чутливість E.coli до гідроксиапатиту з додаванням ZnO. Ямка 1 – з концентрацією цинку у суміші гідроксиапатиту 10 %, ямка 2 – з концентрацією цинку у суміші гідроксиапатиту 15 %, ямка 3 – з концентрацією цинку у суміші гідроксиапатиту 20 %

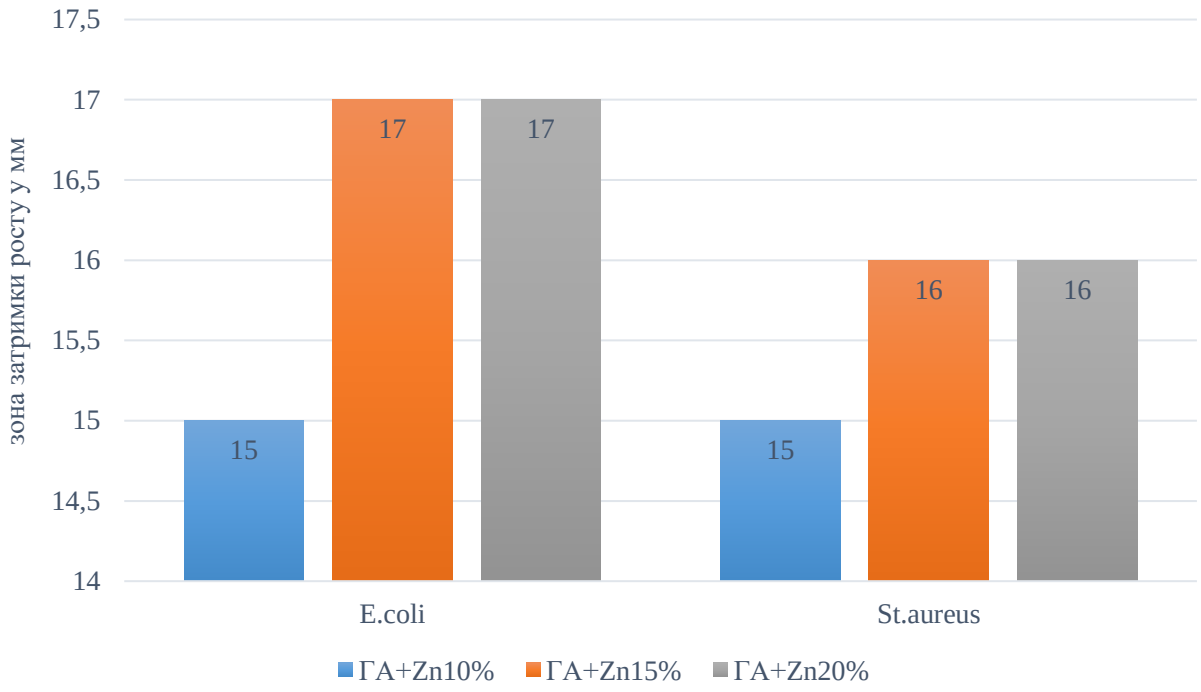

Рисунок 3.7 Чутливість штамів St.aureus, E.coli до гідроксиапатиту з додаванням оксиду цинку у різних концентраціях

На діаграмі бачимо, що до збільшення концентрації оксиду цинку культура E.coli була більш чутливою.

Відомо, що срібло має бактерицидну дію та ефект. Нами було вирішено провести експериментальне дослідження та порівняти антибактеріальну ефективність срібла та цинку до E.coli та St.aureus. Для вирішення задачі додали до композитних матеріалів, складових АПДП іони срібла та іони цинку і провели бактеріологічне дослідження (рис. 3.9 та рис. 3.10).

При оцінці результатів дослідження зона затримки росту штама Escherichia coli до АПДП+Zn була 14 мм, до АПДП+Ag – 17 мм. Штам Staphylococcus aureus до АПДП+Zn виявив затримку росту у зоні 15 мм, до АПДП+Ag – 19 мм. Данні наведені у діаграмі рис.3.8.

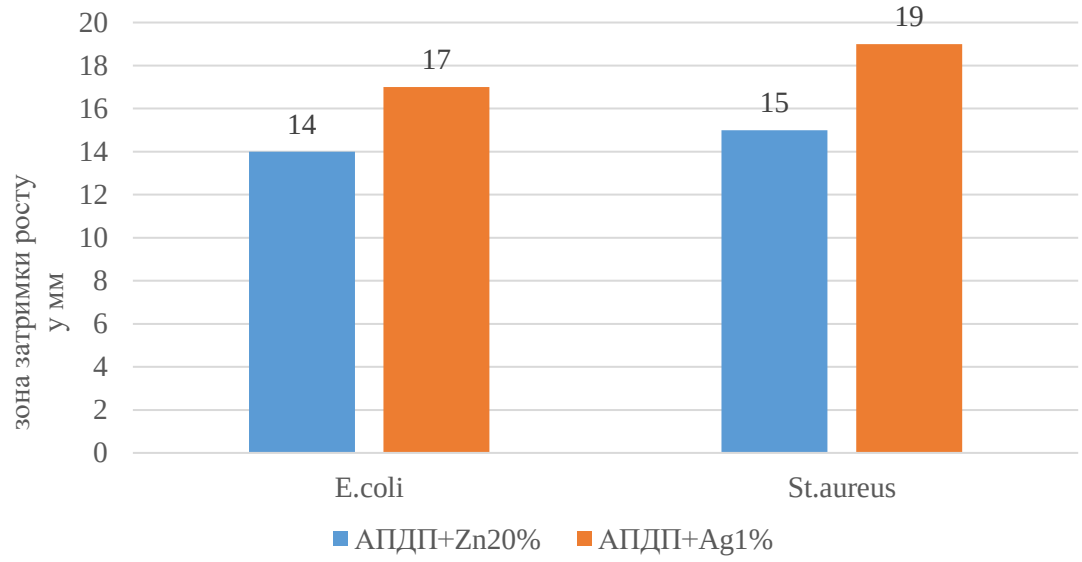

Рисунок 3.8 Визначення чутливості АПДП з додаванням іонів цинку та срібла до штамів E.coli та St.aureus

Рисунок 3.9 Визначення чутливості штамів E.coli до АПДП при додаванні іонів цинку та срібла (біла смужка іони цинку, коричнева іони срібла)

Рисунок 3.10 Визначення чутливості штамів St.aureus до АПДП при додаванні іонів цинку та срібла (біла смужка іони цинку, коричнева іони срібла)

Зона відсутності росту при використання АПДП+Ag була більша на 3 мм у відношенні до E.coli та на 4 мм до Staphylococcus aureus у порівнянні з АПДП+Zn. Що свідчить за більш виражений антибактеріальний ефект при використанні композитних матеріалів з додаванням іонів срібла. Але різниця у антибактеріальній дії срібла та цинку невелика

Враховуючи вартість срібла, використання оксиду цинку у складі АПДП при довготривалому використані буде не менш ефективним, але більш доречним у економічному плані. Наведене дасть можливість значно знизити вартість лікування хворих з гнійно – запальними захворюваннями нижніх кінцівок на тлі ХВН.

3.4 Морфологічні та гістохімічні особливості ТВ нижніх кінцівок на тлі ХВН у процесі лікування

У процесі гістологічних досліджень біоптатів досліджених груп у першу добу госпіталізації спостерігали виражену змішаноклітинну запальну інфільтрацію тканин, ділянки некротизованих тканин, інфільтрація їх значною кількістю сегментоядерних лейкоцитів, крововиливи та набряк. У прилеглих ділянках шкіри спостерігали порушення диференціації шарів, хаотичність у направленні колагенових волокон, руйнування волокнистих структур позаклітинного матриксу, помірно – виражений набряк. Новоутворена грануляційна тканина характеризувалася різним ступенем зрілості у навколишніх ділянках дефекту.

По всьому периметру виразок спостерігались явища вогнищевого стазу і пристінкового тромбозу судин, зменшення кількості функціонально активних артеріол, венул та лімфатичних судин, збільшення відстані між окремими зміненими капілярами, зменшенням діаметру артеріальних судин та одночасне збільшення діаметру венозних капілярів, явища перикапілярного набряку. У середині судин відбувався набряк та дистрофія ендотеліоцитів, їх десквамація у просвіт судин.

Наведене свідчить про гальмування обміну речовин та трофіки тканин, порушення дифузії кисню, розвиток гіпоксії, що й призводить до виникнення некротичних змін та формування трофічних виразок. Слід зазначити, що між обома групами досліджених при госпіталізації не виявлено значної різниці у морфології виразкового дефекту (рис. 3.11, рис. 3.12).

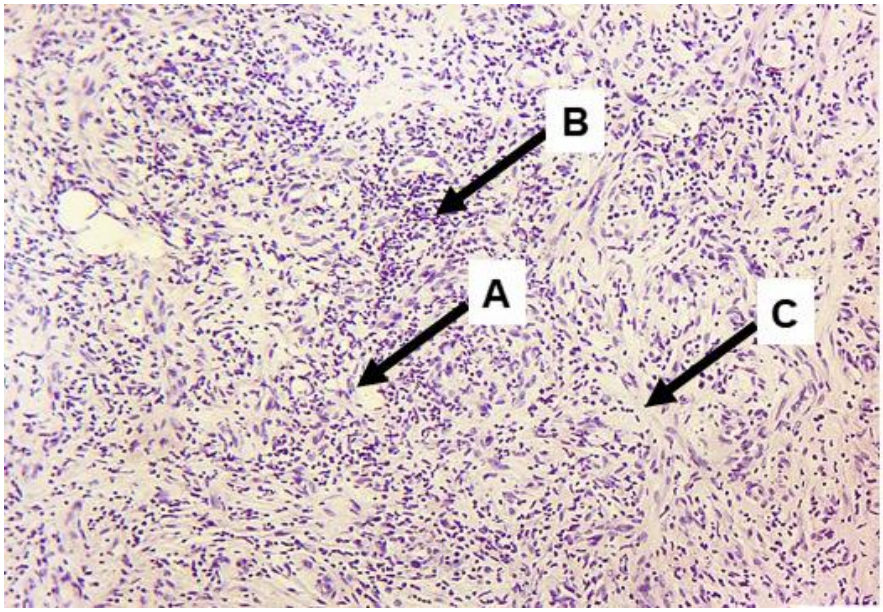

Рисунок 3.11 Ділянка виразкового дефекту хворого групи порівняння (1 доба спостереження): А – судини, В – клітини запального інфільтрату, С – сполучнотканинні волокна. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення – х100

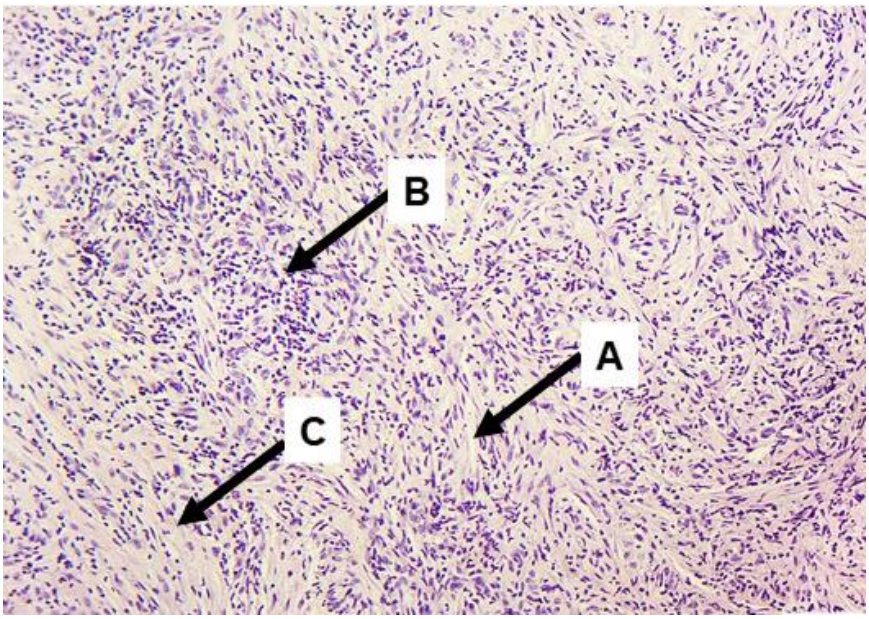

Рисунок 3.12 Ділянка виразкового дефекту хворого основної групи пацієнтів (1 доба спостереження)*:* А – судини, В – клітини запального інфільтрату, С – сполучнотканинні волокна.
Забарвлення гематоксиліном та еозином.
Збільшення – х100

У процесі динамічного спостереження у препаратах тканин виразок хворих групи порівняння на 14 добу після госпіталізації поступово відбувалося очищення виразки від некротичних мас та заміна змішаноклітинної запальної інфільтрації підлеглих тканин на лімфоцитарно – моноцитарну (круглоклітинну). У оточуючих тканинах поступово дозрівала грануляційна тканина. Новоутворена сполучна тканина мала хаотично-розташовані колагенові волокна, помірно-виражену гіповаскуляризацію, вогнищеву лімфоцитарно – макрофагальну запальну інфільтрацію. На окремих ділянках зберігалися вогнища деструкції тканин та недостатня васкуляризація тканин з поодинокими гіпостатичними судинами (рис.3.13).

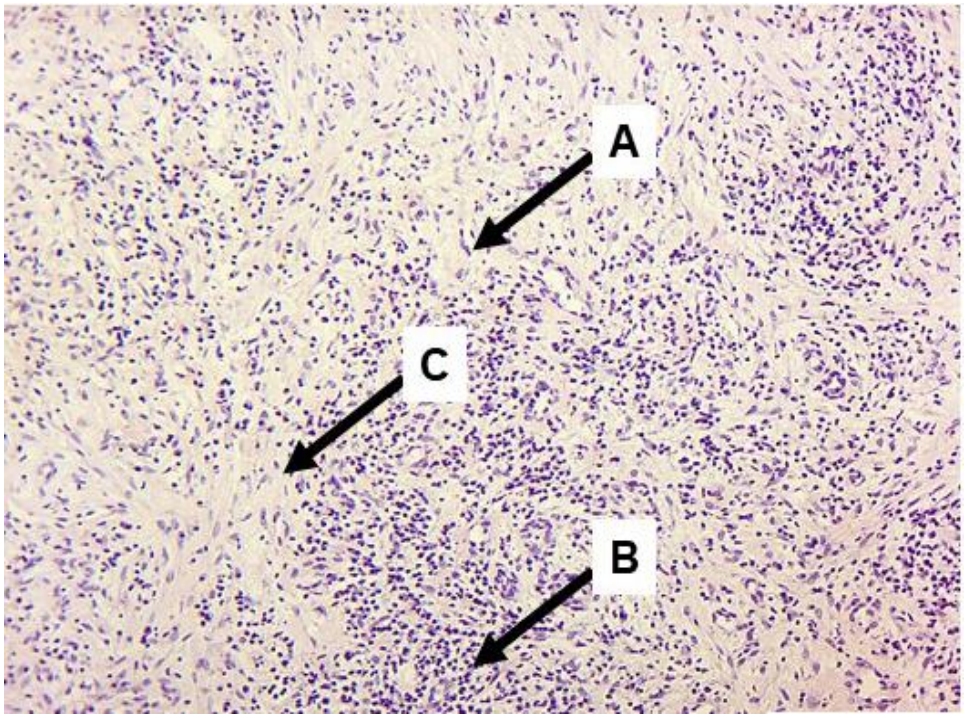

Рисунок 3.13 Ділянка виразкового дефекту хворого групи порівняння (14 доба лікування): А – судини, В – клітини запального інфільтрату, С – сполучнотканинні волокна.

Забарвлення гематоксиліном та еозином.

Збільшення – х100

При дослідженні біопсійного матеріалу ТВ хворих основної групи, на 14–ту добу після початку лікування, виявляли більш позитивну та прогресивну

динаміку. Повністю зникали деструктивно – некротичні маси, виявлялась лише вогнищева лімфоцитарно-моноцитарна запальна інфільтрація, спостерігалось повне дозрівання грануляційної тканини, однонаправленість колагенових волокон з формуванням пучків різних розмірів та значна кількість фібробластів. Окрім цього спостерігалася виражена васкуляризація тканин переважно судинами з тонкими стінками, збільшення кількості функціонуючих артеріальних та венозних судин з їх повнокров'ям, а вогнищевий периваскулярний набряк був мало виражений (рис. 3.14).

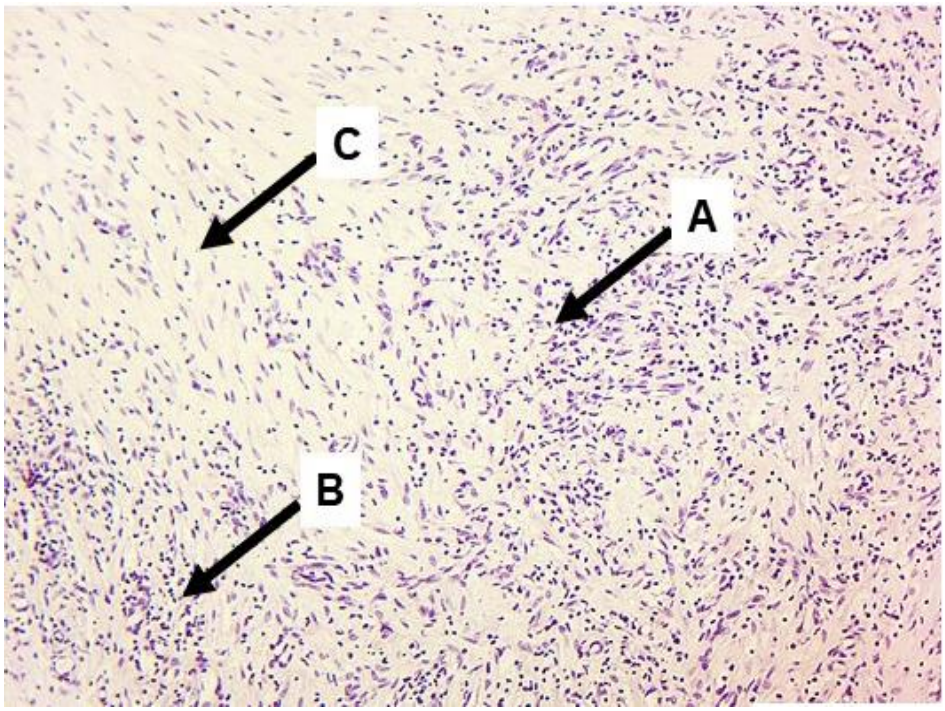

Рисунок.3.14 Ділянка виразкового дефекту хворого основної групи (14 доба лікування): А – судини, В – клітини запального інфільтрату, С – сполучнотканинні волокна.
Забарвлення гематоксиліном та еозином
Збільшення – х100

Імуногістохімічні дослідження тканин виразкового дефекту у хворих обох груп на 14-ту добу спостереження при виявленні рецепторів CD – 31 встановлено, що судинна мережа представлена капілярами, венулами та артеріолами, які розташовувалися у складі грануляційної тканини та

навколишніх ділянках. Слід зазначити, що зразки тканин виразок хворих основної групи (рис. 3.16) мали більш виражений рівень ангіогенезу, представленого більшою мікроваскулярною щільністю та переважанням кількості зрілих судин у їх складі, ніж у біоптатах хворих групи порівняння (рис. 3.15).

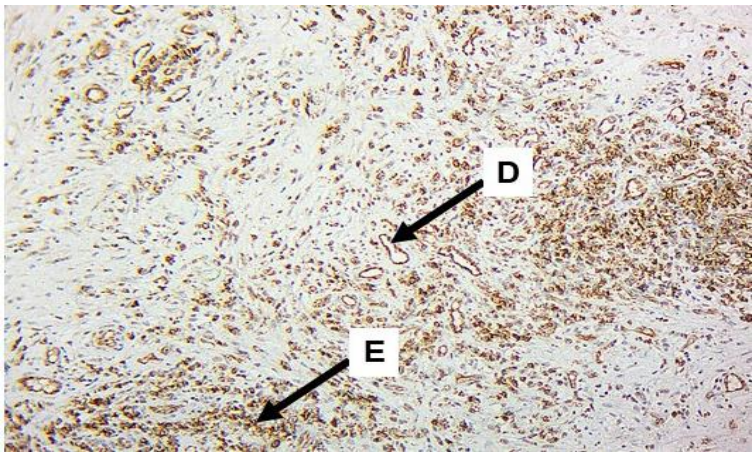

Рисунок 3.15 Ділянка виразкового дефекту хворого групи порівняння (14 доба лікування): експресія CD–31 у клітинах ендотелію (D) та запального інфільтрату (E). Імуногістохімічне дослідження рецепторів до CD–31. Збільшення – х100

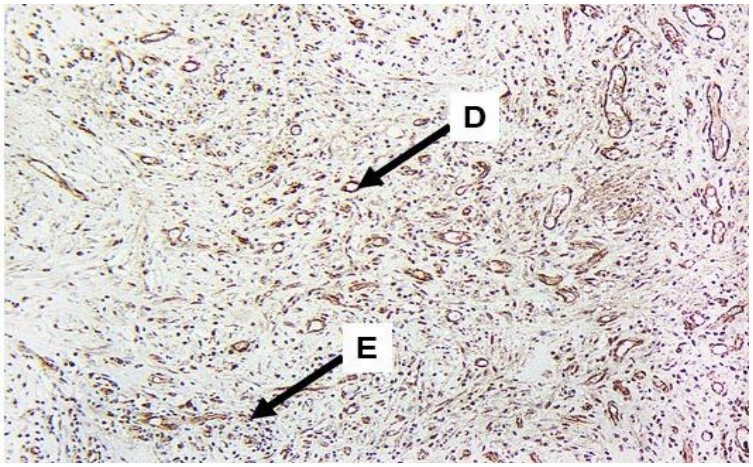

Рисунок 3.16 Ділянка виразкового дефекту хворого основної групи (14 доба лікування): інтенсивне розростання капілярів, венул та артеріол. експресія CD–31 у клітинах ендотелію (D) та запального інфільтрату (E). Імуногістохімічне дослідження рецепторів до CD–31. Збільшення – х100

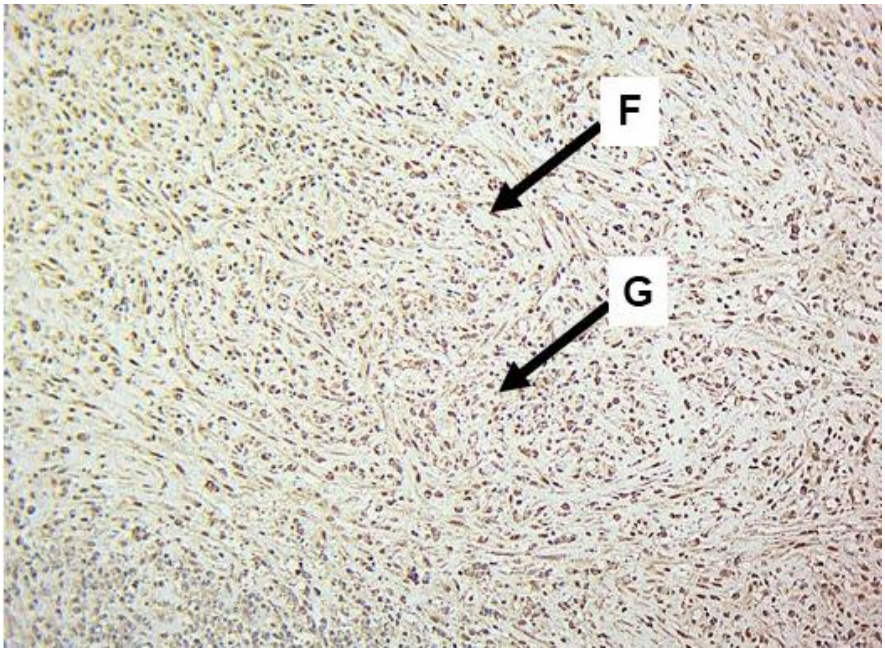

Рисунок 3.17 Ділянка виразкового дефекту хворого групи порівняння (14 доба лікування): слабко виражена мережа лімфатичних колекторів. Імуногістохімічне дослідження рецепторів до Podoplanin Експресія Podoplanin у клітинах ендотелію (F) та запального інфільтрату (G). Збільшення – х100

Дослідження рецепторів до Podoplanin (PDPN) дозволило візуалізувати незначно виражені лімфатичні судини у біоптатах хворих групи порівняння (рис. 3.17).

Аналогічно рівню загального ангіогенезу, інтенсивність лімфангіогенезу за кількістю Podoplanin – позитивних утворів у тканинах виразок хворих основної групи (рис. 3.18), значно переважала контрольні зразки хворих групи порівняння (рис. 3.17). Наведене свідчить про посилення дренажної активності тканин на тлі використання нанокристалічного гідроксиапатиту як базової складової АПДП.

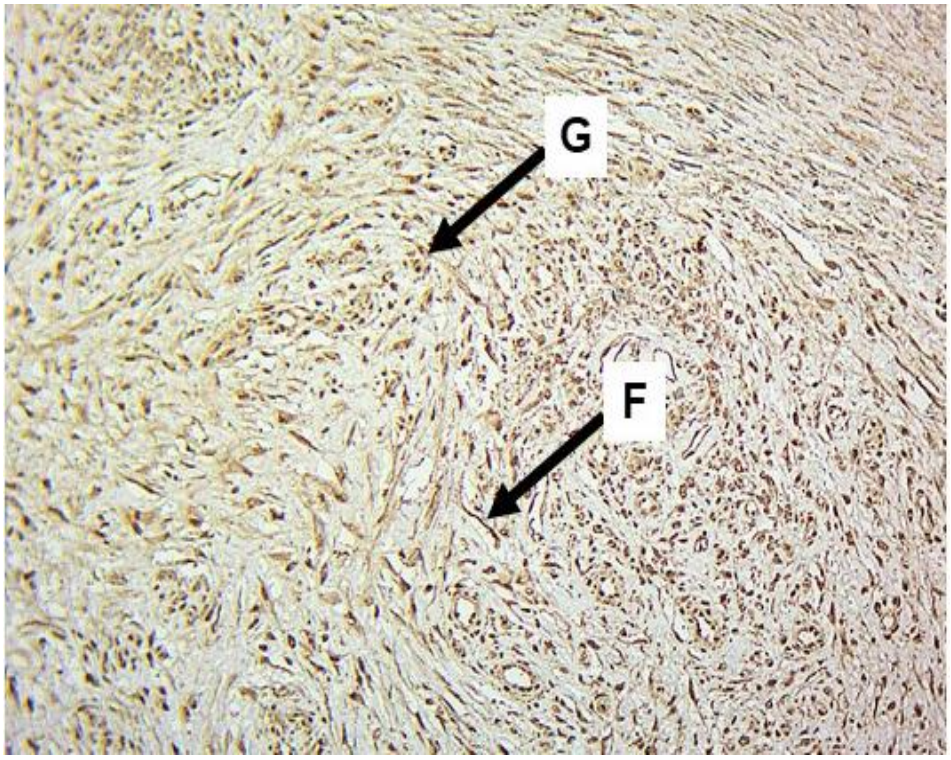

Рисунок 3.18 Ділянка виразкового дефекту хворого основної групи (14 доба лікування): виражена мережа лімфатичних колекторів. Імуногістохімічне дослідження рецепторів до Podoplanin. Експресія Podoplanin у клітинах ендотелію (F) та запального інфільтрату (G). Збільшення – х100

У процесі імуногістохімічного дослідження експресії VEGF виявлено її наявність у ендотеліальних клітинах регенеруючої тканини у хворих обох груп (рис. 3.19, 3.20). Крім того, VEGF-позитивними була й частина клітин стромального компоненту регенерату, а саме імуноцити та частина фібробластів. У осіб групи порівняння рівень експресії таких рецепторів був значно меншим (рис.3.19), що свідчить за переважаючий ангіогенний потенціал композитних матеріалів складових АПДП у хворих основної групи. Саме за рахунок його позитивних ефектів відбувалося інтенсифікація синтезу судинних факторів росту з наступною індукцією ангіогенезу та лімфангіогенезу (рис.3.20).

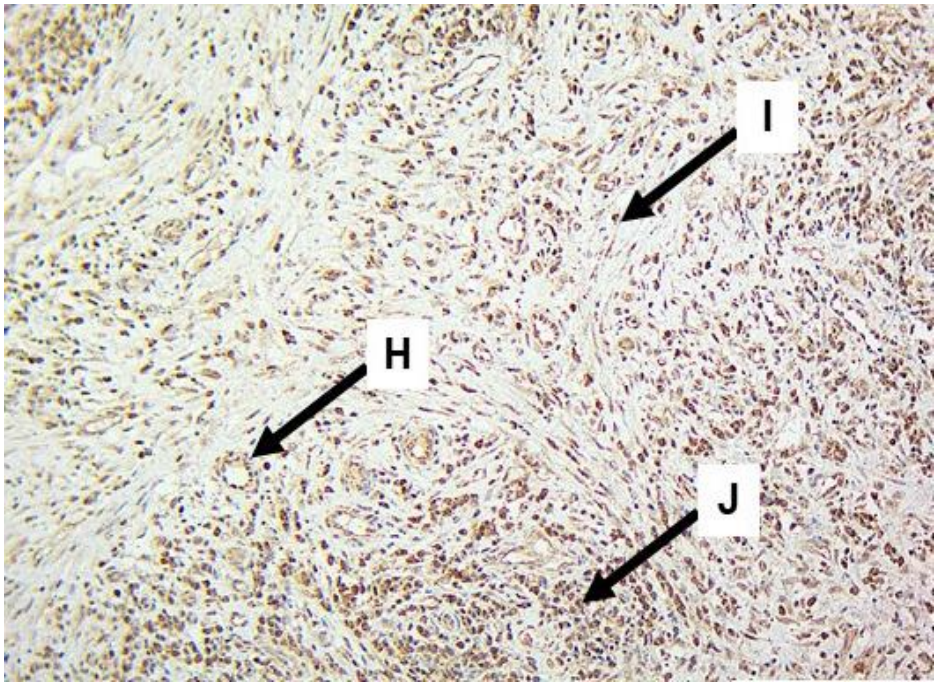

Рисунок 3.19 Ділянка виразкового дефекту хворого групи порівняння (14 доба лікування): слабко виражена ендотеліальна експресія рецепторів до VEGF. Експресія VEGF у клітинах ендотелію (H), запального інфільтрату (J) та сполучної тканини (I). Збільшення – х100

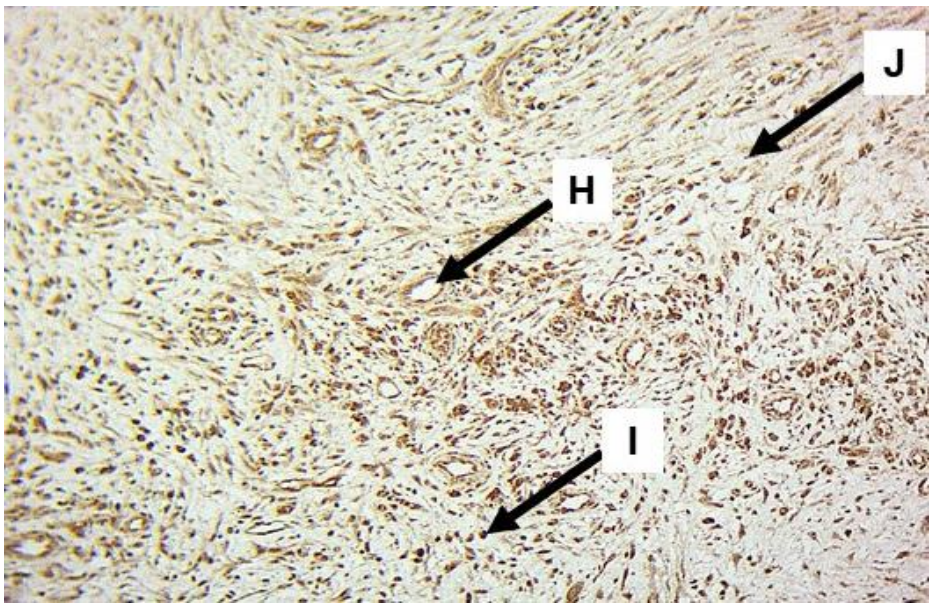

Рисунок 3.20 Ділянка виразкового дефекту хворого основної групи (14 доба лікування): виражена ендотеліальна експресія рецепторів до VEGF у клітинах ендотелію (H), запального інфільтрату (J) та сполучної тканини (I). Збільшення – х100

При порівнянні морфологічних змін у біоптатах хворих обох груп на 14 добу лікування виявлено однонаправленість колагенових волокон з формуванням пучків різних розмірів, але значно більша упорядкованість та більша кількість фібробластів у препаратах хворих основної групи, що підтверджує позитивний вплив ГА на процеси регенерації тканин та стимуляцію проліферації фібробластів.

За результатами імуногістохімічного дослідження у препаратах хворих основної групи на 14 добу лікування виявили більш виражену ендотеліальну експресію до рецепторів VEGF у клітинах ендотелію, до рецепторів Podoplanin та CD – 31, що візуалізує збільшення кількості нових та функціонуючих артеріальних і венозних капілярів, лімфатичних судин у грануляційній тканині та свідчить за інтенсивність процесу загоєння виразки.

3.5 Вплив апатит полімерної дренуючої пов'язки на клінічний перебіг у основній групі (безпосередні і близькі результати)

Вибір варіанту місцевого лікування визначається перш за все стадією ранового процесу, супутніми ускладненнями типу дерматиту, целюліту, наявністю та інтенсивністю запального процесу. Враховуються індивідуальні особливості хворого: наявність алергійних реакцій на медичний препарат чи його складові. Особливістю трофічних виразок є відсутність чіткої стадійності ранового процесу. У межах одного ранового дефекту можуть одночасно визначатися ознаки ексудації, грануляції та епітелізації. Покращення результатів лікування хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок на тлі ХВН досягається завдяки використанню ранових покриттів які впливають на декілька ланок ранового загоєння [123,91,23].

Саме таким покриттям ми визначили апатит полімерну дренуючу пов'язку, яку використовували як базовий компонент лікування у хворих основної групи без використання антибіотиків. Пов'язка має властивості притаманні гідрофільним та гідрофобним сорбентам, що дає змогу ефективно

використовувати її у фазу ексудації та дегідратації. Пов’язка має бактерицидну дію та стимулюючий вплив на проліферацію фібробластів [26, 42, 104].

Оцінку ефективності лікування проводили під час контрольного огляду шляхом візуальної оцінки стану трофічної виразки, вимірюванням її площі. Клінічний перебіг ранового процесу оцінювали на підставі термінів повного очищення ран від некротичних тканин, нашарувань фібрину, появи грануляцій, початку крайової епітелізації ран, зменшення явищ запалення, відчуття болю та дискомфорту в нижніх кінцівках.

При лікуванні хворих основної групи була використана АПДП, враховуючи превалювання фаз ранового загоєння, без використання антибіотиків. У фазу активної ексудації пов’язку міняли 1 раз на добу. Після очищення ранового дефекту та зменшення ексудації достатньо було зміни через 48 годин. У групі порівняння, протягом фази ексудації застосовувалися розчин хлоргексидіну біглюконату або бетадин, марлеві пов'язки з мазями на основі поліетиленгліколю (левомеколь, левосин). У фазі дегідратації та загоєння застосовувалися багатокомпонентні мазі, що містять антибіотики і протизапальні речовини (метилурацил з мірамістином). Перев'язки пацієнтам цієї групи проводили щодня.

Хворим обох груп проводилася компресійна терапія другого класу та призначалися препарати, які впливають на венозний тонус і мікроциркуляцію (детралекс, нормовен). Антибактеріальні та нестероїдні протизапальні препарати хворі основної групи не отримували, а хворим групи порівняння призначали за необхідністю, враховуючи клінічний перебіг ранового дефекту. Аналіз результатів лікування хворих обох груп проводили за такими критеріями: терміни очищення ТВ та поява грануляційної тканини, зменшення площі виразки, терміни загоєння та зміна мікробної контамінації ранового дефекту.

На 14 добу лікування відчуття болі у хворих основної групи зменшилися у 20 (35,1 %), а між хворих групи порівняння – у 26 (49,1 %). Дані щодо скарг хворих на біль у ділянці ТВ наведені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Скарги досліджених хворих обох груп на 14 добу лікування

Скарги пацієнтів	Групи хворих			
	Основна група		Група порівняння	
	Абс. к-ть n=57	%	Абс. к-ть n=53	%
Біль у ділянці виразки:	**20**	**35,1**	**26**	**49,1**
періодичний біль	2	3,5	7	13,2
біль щоденний, обмежує активність	15	26,4	14	26,5
біль щоденний, істотно обмежує активність, потрібен прийом анальгетиків	3	5,3	5	9,4

На 14 добу лікування у хворих основної групи періодичний біль залишався у 2 (3,5 %) хворих, у групі порівняння у 7 (13,2 %) хворих. Цей біль у хворих обох груп був не інтенсивним і не впливав на рухову активність. Проте у досліджених груп порівняно він був частішим у 3,8 разу ($p<0.05$).

Таблиця 3.5

Об'єктивні зміни місцевого характеру у хворих обох груп на 14 добу лікування

Об'єктивні зміни місцевого характеру	Групи хворих			
	Основна група		Група порівняння	
	Абс. к-ть n=57	%	Абс. к-ть n=53	%
Набряк нижньої кінцівки:	**25**	**43,8**	**31**	**58,4**
тільки ввечері	6	10,5	9	16,9
вдень	15	26,3	17	32,1
зранку	4	7,1	5	9,5
Пігментація шкіри:	**55**	**96,4**	**51**	**96,2**
локально	9	15,7	7	13,2
дифузна	27	47,7	26	49,1
дифузна вище нижньої 1/3 гомілки	19	33,3	18	33,9
Целюліт:	**13**	**22,8**	**16**	**30,1**
локальний	8	14,1	9	16,9
виражений у більшій частині гомілки	3	5,2	4	7,5
целюліт поширений	2	3,5	3	5,6

Щоденний помірний біль у 15 (26,4 %) хворих основної групи та у 14 (26,5%) хворих групи порівняння. Цей біль вимагав застосування анальгетиків у 3 (5,3 %) хворих основної групи та у 5 (9,4 %) хворих групи порівняння. Ми бачимо, що у хворих групи порівняння біль такого типу був частішим у 1,8 разу.

Клінічні зміни місцевого характеру у ділянці виразкового дефекту мали позитивні зміни у хворих обох груп. Наглядали залежність швидкості та інтенсивності цих змін від термінів захворювання та інтенсивності запального процесу у ділянці ТВ. Але за нашими спостереженнями на тлі отриманого лікування у хворих основної групи позитивна динаміка відбувалася швидше, ніж у хворих групи порівняння. Так на 14 добу лікування набряк нижніх кінцівок поміж хворих основної групи залишався у 25 (43,8 %) осіб, а у хворих групи порівняння – у 31 (58,4 %) осіб, що було більше у 1,3 рази ($p>0.05$). Целюліт залишався у 13 (22,8 %) хворих основної групи та у 16 (30,1%) хворих групи порівняння ($p>0.05$). Суттєвих змін у поширеності пігментації шкіри нижніх кінцівок у хворих обох груп на 14 добу лікування не відбувалось. Клінічні зміни місцевого характеру на 14 добу лікування відображені у таблиці 3.5. Загалом суттєвих змін у процесі лікування за цими показниками не відбулося, оскільки вони були результатом тривалих метаболічних порушень, зумовлених мікро – та макроциркуляторними порушеннями у м’яких тканинах гомілки і на їхню ліквідацію потрібний тривалий час. Проте зазначимо, що наші завдання були зовсім інші.

При динамічному спостереженні встановлено, що використання АПДП у процесі лікування хворих з трофічними виразками до 4 $см^2$ вже на 3 добу рановий дефект очищався від некротично змінених тканин, значно зменшувалася ексудація ранової поверхні, зменшувалися набряк та гіперемія тканин навколо трофічної виразки, набряк нижньої третини гомілки та больові відчуття у ній (рис. 3.21).

Рисунок 3.21 Ліворуч – поверхня ТВ до лікування, праворуч – 3 доба лікування

Поміж хворих основної групи на 5–6 добу больові відчуття значно зменшувались, зменшувалася важкість у гомілці та відчуття дискомфорту у ділянці виразки, рановий дефект звільнявся від гнійно – фібринних нашарувань та некротичних залишків, дно рани частково покривалося грануляціями, спостерігалася крайова епітелізація виразки та зменшення площі ранового дефекту на 0,5 см^2 до 10–15 % (рис. 3.22).

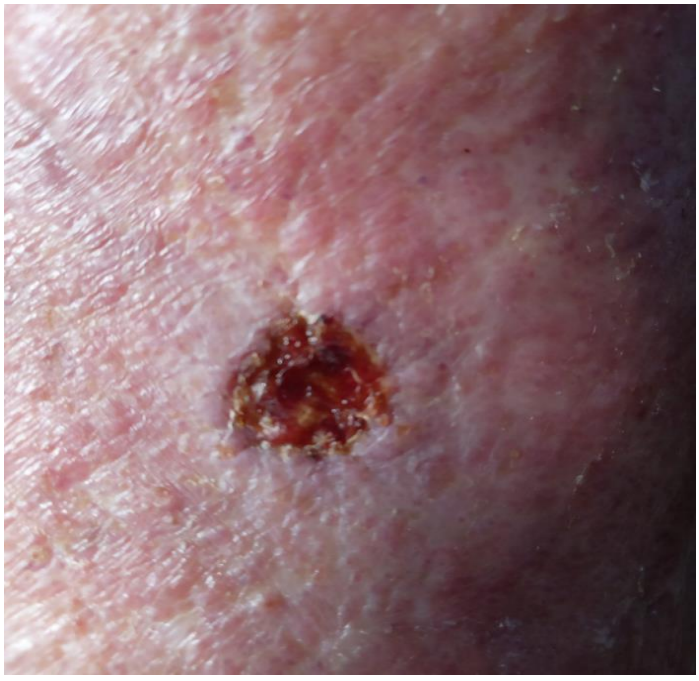

Рисунок 3.22 Трофічна виразка (4 см^2) на 5 добу лікування

З 8 доби застосування АПДП ознаки запалення та ексудація, відчуття болю та дискомфорту зникали. Пов’язка була сухою, ранові дефекти прикривалися струпом (рис. 3.23).

Рисунок 3.23 Трофічна виразка (4 см^2) на 8 добу лікування

Частіше у хворих обох груп виявляли ТВ площею 5-10 см^2: у хворих основної групи у 30 (52,6 %) осіб, у хворих групи порівняння – у 27 (50,9 %) досліджених. Другими за частотою виявляємості були досить великі виразки площею 11-20 см^2 : у основній групі – у 17 (26,8 %) осіб, у групи порівняння – у 19 (35,8 %) осіб. Великі виразки потребують довготривалого лікування є економічно «важкими» для хворого та медичного закладу.

Наводимо клінічний випадок лікування хворого М., 67 років, основна група, історія хвороби №12160. Площа трофічної виразки на початку лікування складала 27 см^2, тривалість захворювання 10 років. Етіологічний фактор – посттромботичний синдром.

При застосуванні АПДП на 3тю добу лікування визначали зменшення ранової ексудації, набряку та гіперемії у зоні ранового дефекту. На 5ту добу лікування спостерігали очищення ранового дефекту від некротично змінених тканин, значно зменшувалася ексудація ранової поверхні, продовжували

зменшуватися набряк та гіперемія (рис. 3.24). Аналогічну картину у хворих групи порівняння спостерігали лише після 10-ї доби.

Рисунок 3.24. Трофічна виразка (27 см^2) на 5 добу лікування

Рисунок 3.25 Трофічна виразка (27 см^2) на 9 добу лікування

На 9-ту добу лікування рановий дефект очистився від гнійних нашарувань, спостерігали початок крайової епітелізації (рис. 3.25).

Рисунок 3.26 Трофічна виразка (27 см^2) 12 доба лікування

На 12ту добу лікування рановий дефект повністю звільнявся від гнійно-фібринних нашарувань, дно рани вкривалося чистими рожевими грануляціями, спостерігалася крайова епітелізація виразки та зменшення площі ранового дефекту до 10 % – 15 % (рис. 3.26). Зменшувалися важкість у гомілці та відчуття дискомфорту у ділянці ТВ. У хворих групи порівняння рана була з ознаками запалення, частково звільнялася від гнійно – фібринних нашарувань, пов’язка промокала рановим ексудатом.

На 15–ту добу лікування у хворих основної групи на тлі використання АПДП рановий дефект очистився від некротичних мас, гіперемія та набряк були відсутні, дно виразки було заповнено грануляційною тканиною, спостерігалася крайова епітелізація ТВ. Зменшення площі ранового дефекту на цей період лікування досягло 40 % (рис. 3.27).

Рисунок 3.27 Трофічна виразка (27 см^2) 15-та доба лікування

Рисунок 3.28 Трофічна виразка (27 см^2) 16-та доба лікування

З 16-ї доби лікування починався період активної епітелізації ранового дефекту. Ознаки запалення відсутні, дно рани – грануляційна тканина, пов’язка за 24 години незначно промокла серозними виділеннями. На цей час зменшення площі ранового дефекту становило 45 % (рис. 3.28).

Рисунок 3.29 Трофічна виразка (27 см^2) 20-та доба лікування

Рисунок 3.30 Трофічна виразка (27 см^2) 25-та доба лікування

На 20–у добу лікування зменшення площі ранового дефекту становило 75 % (рис.3.29), на 25–у добу – до 85 % (рис. 3.30), на 29–ту добу – до 95 % (рис. 3.31).

Рисунок 3.31 Трофічна виразка (27 см^2) 29-та доба лікування

Рисунок 3.32. Трофічна виразка (27 см^2) 30-та доба лікування

На 30–ту добу лікування рановий дефект виразки був епітелізований на 99 %, ознаки запалення відсутні, набряк значно менший, больові відчуття майже відсутні, пов’язка суха (рис. 3.32). Аналогічні зміни у хворих групи порівняння спостерігали лише після 40-ї доби.

У процесі динамічного спостереження за швидкістю загоєння ран встановлено, що у середньому вона становила 0,42 см^2/добу площі ранової поверхні. Залежно від особливостей перебігу ранового процесу та площі ран середні терміни лікування у основній групі склали 19,6 дні, у групі порівняння – 28,2 дні. При висхідній площі ТВ у основній групі 2-4 см^2 (n=5) середній термін лікування склав 9,1 днів; при площі ТВ 5-10 см^2 (n=30) середній термін лікування становив 16,7 днів; при ТВ площею 11-20 см^2 (n=17) у середньому лікувалися 22,5 діб; ТВ площею 21-40 см^2 (n=5) – 30,3 днів.

У групі порівняння при площі ТВ 2-4 см^2 (n=3) середній термін лікування становив – 15,3 днів; при площі ТВ 5-10 см^2 (n= 27) – 25,6 днів, при ТВ площею 11-20 см^2 (n=19) – 31,4 день, при площі 21-40 см^2 (n=4) – 40,5 днів. Наведені данні у діаграмі (рис.3.33). У 9 (16,9 %) хворих групи порівняння та 3 (5,2 %) хворих основної групи не вдалося досягти повного закриття ранового дефекту, спостерігалася лише крайова епітелізація, хворі продовжили амбулаторне лікування.

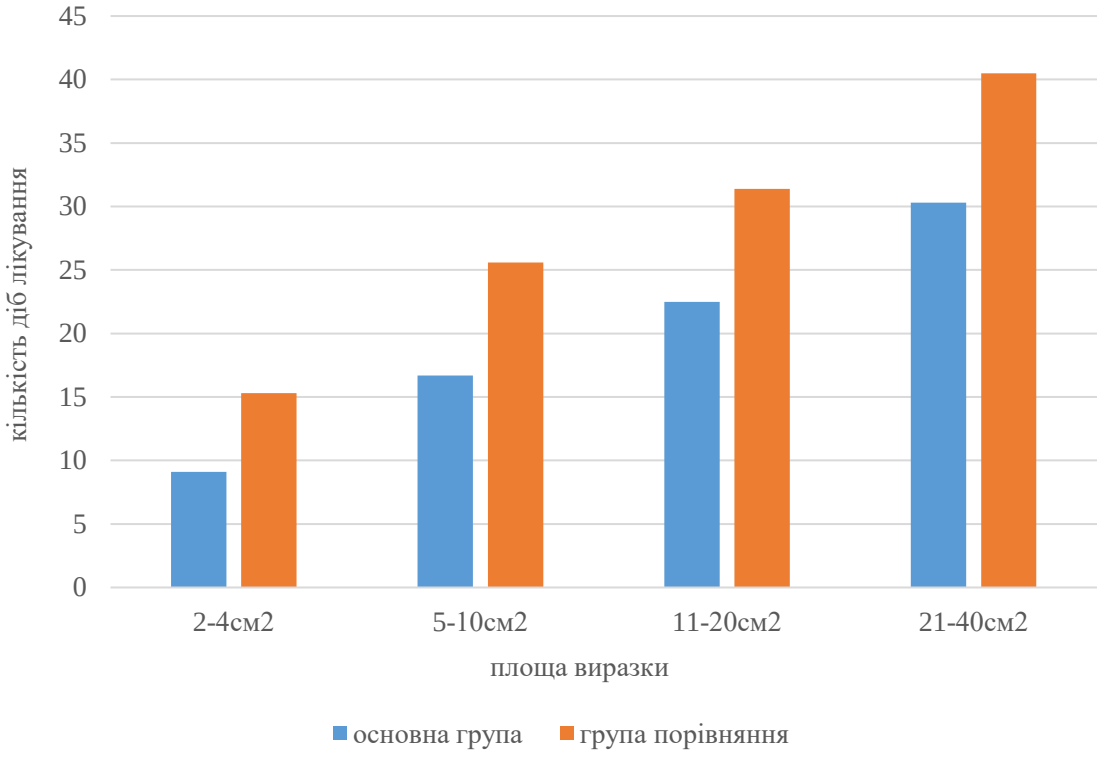

Рисунок 3.33 Середні терміни лікування хворих обох груп

При бактеріологічному дослідженні встановлено такі зміни мікробного пейзажу (таб. 3.6). Кількість КУО/мл підраховували на першу, третю та п’яту добу лікування. При дослідженні вивчали мікрофлору яка домінувала.

Таблиця 3.6

Мікрофлора ТВ хворих досліджуваних груп на 3ю та 5ту добу лікування

Мікрофлора ТВ	**Концентрація мікрофлори (КУО в мл)**					
	Початок лікування		**3доба лікування**		**5доба лікування**	
	Основна група	Група порівняння	Основна група	Група порівняння	Основна група	Група порівняння
Staphylococcus spp.	7	7	4	5	3	5
E. coli	7	7	4	6	3	5
Streptococcus spp	7	7	4	6	3	5
Klebsiella	7	7	4	5	3	5

Інтенсивність мікробної контамінації ТВ до початку лікування у хворих обох група складала 10^7 КУО/мл. У хворих основної групи при використанні АПДП, вже на 3 добу цей показник зменшився до – 10^4 КУО/мл та до 10^3 КУО/мл на 5у добу. Зміна коефіцієнта бактеріальної контамінації у хворих цієї (основної групи) була однаковою до всіх штамів біоценозу ТВ: на 3 добу контамінація ТВ зменшилась на 42,8 %, на 5ту добу – на 57,1 %.

У групі порівняння інтенсивність мікробної контамінації ТВ змінювалась значно повільніше: на 3 добу була 10^{6-5} КУО/мл, на 5 добу не змінювалась (10^5 КУО/мл). Коефіцієнт бактеріальної контамінації у хворих групи порівняння по відношенню до Staphylococcus spp на 3тю та 5ту добу зменшився на 28,6 %, до E.coli на 3тю добу зменшився на 14,28 %, на 5ту добу на 28,6 %, до Streptococcus spp на 3 добу зменшився на 14,28 %, на 5ту добу на 28,6 %, до Klebsiella на 3тю та 5ту добу зменшення контамінації виразкового дефекту було однаковим на 28,6 %. У хворих основної групи визначали суттєво швидше зменшення мікробної контамінації виразки, ніж у хворих групи порівняння рис. 3.34 та 3.35.

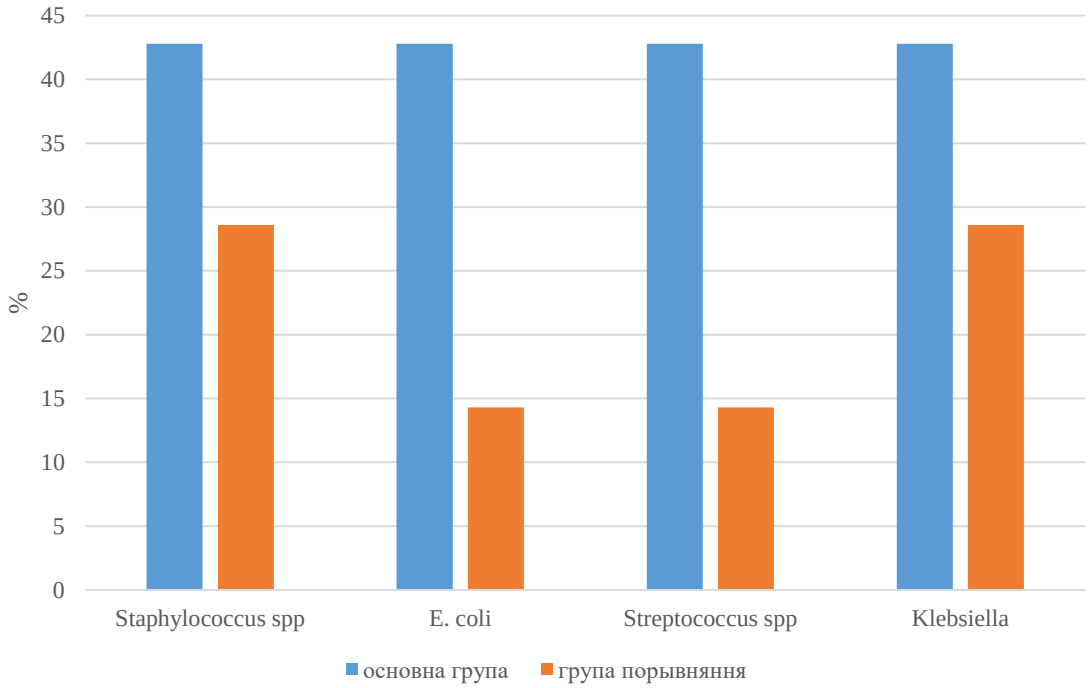

Рисунок 3.34 Зміна мікробної контамінації на 3 добу лікування

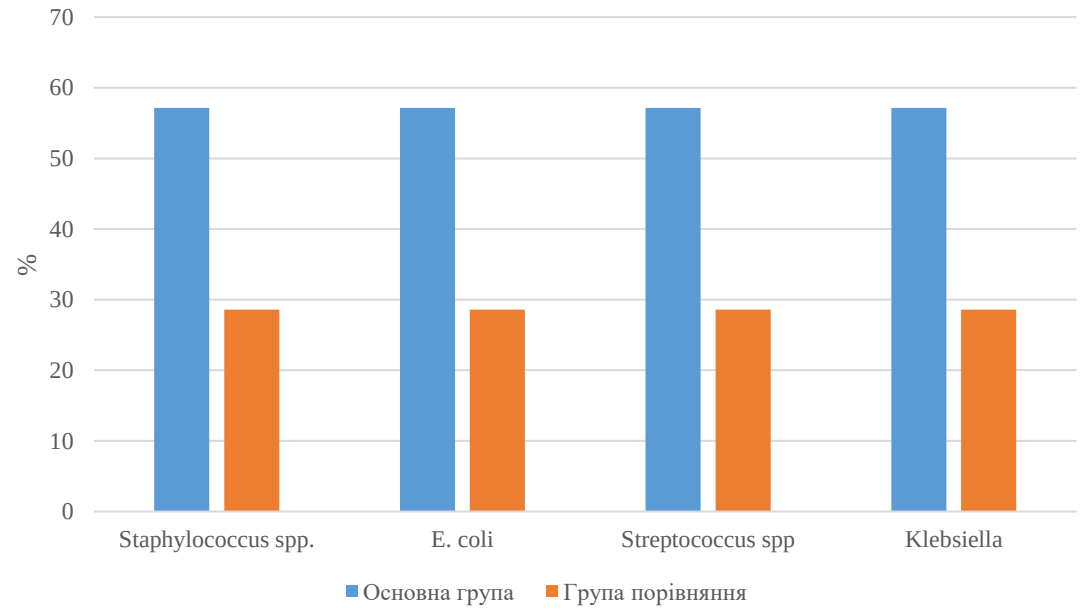

Рисунок 3.35 Зміна мікробної контамінації на 5 добу лікування

Повне закриття виразкового дефекту у хворих групи порівняння було у 44 (83,1 %), а у хворих основної групи – у 54 (94,7 %). Закриття ранового дефекту до 50 % на протязі 30 діб було у 9 (16,9 %) хворих групи порівняння:

з площею ТВ 21-40 см^2– у 3х осіб, з площею ТВ 11-20 см^2 – у 6 осіб; у основній групі у 3 (5,2 %) хворих з площею ТВ 11–20 см^2.

Динаміка загоєння ранового дефекту у групі порівняння була повільнішою. Швидкість ранового загоєння у хворих групи порівняння становила 0,2 см^2/добу, що у 2,1 разу менше, ніж у хворих основної групи 0,42 см^2/добу.

Таким чином при використанні АПДП створюється збалансоване вологе середовище, що забезпечує умови для швидкого росту грануляційної тканини. Пов’язка має бактерицидні та сорбційні властивості, завдяки чому рановий дефект швидко очищався від некротичних тканин, зменшувалась інтенсивність ознак запалення та бактеріальна контамінація ранового дефекту, як наслідок зростає швидкість очищення виразкових поверхонь, швидше з’являються грануляції, що прискорює епітелізацію поверхні трофічних виразок у порівнянні з стандартною схемою лікування. Швидше покращується якість життя пацієнтів та повертання їх до повноцінного соціального життя. Відзначено зручність застосування АПДП, безболісність зміни пов'язки, побічних ефектів чи ускладнень за час лікування не було.

3.6 Віддалені результати лікування з застосуванням АПДП

Оцінку віддалених результатів лікування хворих з ТВ на тлі ХВН проводили з урахуванням суб’єктивних та об’єктивних показників. До суб’єктивних показників відносили оцінку якості життя пацієнта та наявність скарг. До об’єктивних показників ми відносили рецидив ТВ нижніх кінцівок. З метою визначення віддалених результатів проводили огляд хворих та анкетування через 6 – 12 місяців після виписки із стаціонару чи закінчення курсу амбулаторного лікування. Аналіз віддалених результатів проведено у 88 (80 %) хворих обох груп дослідження. У різних групах анкети відрізнялися кількісно, бо не всі хворі відгукнулися. Хворих основної групи дослідження було 45 осіб, а у групі порівняння – 43 особи. Анкетування проводили у

порядку зазначених термінів за шкалою CIVIQ-2. Отримані дані наведені у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Характеристика якості життя у групах дослідження

Показник	**Основна група n=45**			**Група порівняння n=43**		
	До лікування	6 місяців	12 місяців	До лікування	6 місяців	12 місяців
Больовий	14,9±1,79	10,5±1,02	8,2±0,73	15,2±1,82	13,4±1,24	11,7±0,73
Фізичний	13,7±1,72	11,2±1,17	9,5±0,65	14,1±1,69	12,7±0,89	12,3±0,47
Психологічний	31,3±4.74	21,3±3,2	17,3±2,06	29,4±3,59	25,5±2,26	24,5±1,40
Соціальний	11,2±0,43	9,3±0,63	8,6±0,84	11,5±0,59	10,3±0,49	10,2±0,77
Загальний бал	71,1±6,34	52,3±5,05	43,6±3,45	70,2 ±5,69	61,9±3,46	58,7±4,29

Аналіз отриманих результатів показав, що у хворих основної групи показник якості життя до лікування дорівнював – 71,1 балів, у хворих групи порівняння – 70,2 балів; через 6 місяців лікування цей показник у хворих основної групи зменшився до 52,3 балів, у хворих групи порівняння – 61,9 балів; через 12 місяців у хворих основної групи було 43,6 бали, а у хворих групи порівняння – 58,7 балів ($p<0,05$). Отже кількість балів у показнику якості життя хворих основної групи за 12 місяців зменшилася на 38,7 %, у групі порівняння – на 16,4 % ($p<0,05$). Тобто якість життя хворих основної групи покращилася у 2,3 разу. Запропонований спосіб лікування із застосуванням АПДП зумовив зменшення відчуття болі, покращення показників фізичної, психологічної та соціальної складової якості життя хворих.

При контрольному огляді через 6 місяців негативної динаміки об’єктивних показників у хворих обох груп не виявлено. Через 12 місяців у

хворих основної групи рецидив ТВ виник у 2 (3,5 %) хворих, у групі порівняння – у 5 (9,4 %) хворих, що було частіше у 2,7 рази ($p<0.05$). Тенденцію до рецидиву ТВ у термін до 12 місяців спостерігали у хворих зі стажем захворювання понад 6 років та з площею виразки більшою 30 $см^2$. У хворих які мали стаж захворювання до 2 років та площу ТВ до 4 $см^2$ у термін (12 місяців) рецидивів не спостерігали.

Приводимо клінічний приклад. Хворий С., історія хвороби № 14260, ПТФС правої нижньої кінцівки, тривалість захворювання 10 років, виразка виникла 5 років тому, площа ТВ до лікування 15 $см^2$. Рецидив захворювання через 12 місяців після лікування (рис. 3.36).

На 3тю добу лікування спостерігали зменшення ранової ексудації, та початок крайової епітелізації виразкового дефекту. Пов'язка була сухою, АПДП накладали на 48 годин. Використання АПДП, без використання антибіотиків, на протязі 5ти діб, компресійна терапія змогли загоїти рановий дефект. Хворому рекомендовано продовжити прийом діосмінів та компресійну терапію.

Рисунок 3.36 Поверхня трофічної виразки, рецидив захворювання, 3 доба застосування АПДП (початкова площа ранового дефекту 15 $см^2$)

Запропонований композитний матеріал, як препарат місцевої дії здатний очищати гнійні поверхні, у тому числі інфіковані виразки, не провокуючи розвитку дисбактеріозу, резистентності мікрофлори та алергійних проявів у зоні гострого і хронічного запалення. Використання АПДП, складовою якої є нанокристалічний гідроксиапатит, дозволяє покращити якість життя хворих, ефективність лікування за рахунок зменшення термінів загоєння ранового дефекту та зменшення тривалості ліжко-дня. Антибактеріальні можливості АПДП дозволяють відмовитись від бактеріологічного обстеження ТВ та використання антибіотиків що є економічно доцільним.

Матеріали даного розділу висвітлені у таких публікаціях:

1. Kumeda MO, Sukhodub LF, Sukhodub LB, Zhdanov SM, Bielai VS. Sorption Composite Based on Hydroxyapatite and Biopolymers for Drainage of Purulent Cavities. IEEE International Conference on “Nanomaterials: Applications & Properties” (NAP-2020) Sumy, Ukraine, 9-13 Nov.2020.

2. Бєлай ВС, Кумеда МА, Остольський ВВ, Суходуб ЛБ, Суходуб ЛФ едорович. In vivo исследование композитных дренажных систем на основе гидроксиапатита. IV міжнародно практична конференція «Priority directions of science and technology development» Dec. 2020.Київ.

3. Sukhodub LB, Kumeda MO, Bielai VS, Sukhodub LF. Hydroxyapatite-biopolymers-ZnO composite with sustained Ceftriaxone release as a drainage system for treatment of purulent cavities. Scopus Carbohydrate Polymers. 2021August; Том 266, 118137, https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118137.

4. Дужий ІД, Суходуб ЛФ, Бєлай ВС, Литвиненко ОМ, Юрченко АВ. Можливості клінічного застосування нанокристалічного гідроксиапатиту при лікуванні гнійно запальних захворювань. Клінічна хірургія. 2021; 88(5- 6):75-80. DOI: 10.26779/2522-1396.2021.5- 6.75.

5. Бєлай ВС, Жданов СМ, Дужий ІД, винахідники; Сумський державний університет МОН України, патентовласник. Сорбційно-аспіраційний пристрій

для дренування гнійних порожнин. Патент України на корисну модель № 145611. 2020 Груд 28 Бюл. № 24.

6. Bielai VS, Duzhiy ID, Sukhodub LF. Application of nanocrystalline hydroxyapatite in the treatment of purulent inflammatory diseases. Biomedical Perspectives III: Abstract book of International Medical Conference, October 26-28, 2021. – Sumy: Sumy State University, 2021 – P. 37.

7. Дужий ІД, Суходуб ЛФ, Бєлай ВС, Жданов СМ, Лобода ЮМ. Можливості лікування інфікованих виразок нижніх кінцівок при хронічній венозній недостатності без застосування антибіотиків. Харківська хірургічна школа. – № 3 (108). – 2021. – С. 21–26. DOI:https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2021.05.

8. Дужий ІД, Бєлай ВС, Кумеда МО, Суходуб ЛБ, винахідники; Сумський державний університет МОН України, патентовласник. Апатит-полімерна дренуюча пов'язка для лікування інфікованих ран і виразок. Патент України на корисну модель № 150097. 2021 Груд 29 Бюл. № 52.

9. Дужий ІД, Бєлай ВС, Суходуб ЛФ, Пак ВЯ, Ясніковський ОМ. Особливості біоценозу трофічних виразок на тлі хронічної венозної недостатності, можливості лікування. Харківська хірургічна школа. – № 1 (112). – 2022. – С. 55-59. DOI:https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2022.10.

10. Дужий ІД, Бєлай ВС, Ясніковський ОМ, Жданов СМ, винахідники; Сумський державний університет МОН України, патентовласник. Сорбційно-аспіраційний пристрій для дренування закритих гнійних порожнин. Патент України на корисну модель № 150544. 2022 Бер 02 Бюл. № 9.

11. Kumeda MO, Bielai VS, Sukhodub LF, Sukhodub LB, Dudka A. "Hydroxyapatite-polymer sorption-aspiration drainage system " 2nd multidisciplinary conference for young researchers. Sustainable Development Trends and Challenges under COVID-19 2021 Sumy, Ukraine, c.53.

РОЗДІЛ 4
АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Гнійні захворювання та гнійні ускладнення на сьогоднішній день поглинають значну частину обсягу робочого часу хірургів різного фаху та є важливою проблемою сучасності. До проблемних захворювань відносяться трофічні виразки нижніх кінцівок венозного, артеріального та змішаного ґенезу на тлі цукрового діабету. Поміж яких до 70 – 80 % займають ТВ на тлі ХВН [6]. В індустріально розвинутих країнах 1 – 3 % населення мають ТВ венозного ґенезу [137]. Витрати на лікування ТВ складають 1 % бюджету охорони здоров'я у західних країнах [68]. Хронічними захворюваннями вен страждає понад 35 % працездатного населення і понад 50 % населення пенсійного віку. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок трапляється у 15 – 17 % дорослого населення України: поміж них у 25 % жінок та 10 % чоловіків. У 1 – 2 % населення хвороба ускладняється утворенням ТВ [119,135,147]. Мікробна контамінація виразок і їх нагноєння, відбувається у більшості хворих, що суттєво ускладнює лікування і реабілітацію пацієнтів [143,132]. З метою лікування застосовуються різноманітні пов’язки з місцевим застосуванням антибіотиків. Нерідко антибіотики при такій терапії стимулюють розвиток резистентності мікрофлори виразкового дефекту. Необґрунтоване використання антибіотиків у медичній практиці і ветеринарії та широке застосування їх у тваринництві прискорюють цей процес. Внаслідок цього, лікування бактеріальних інфекційних захворювань та інфікованих ран стає дедалі важчим. Період госпіталізації стає тривалішим, зростають медичні витрати та показники смертності, що у поєднанні зі значним погіршенням якості життя та довготривалою втратою працездатності обґрунтовує актуальність даної проблеми.

У процесі виконання дослідження нами поставлена мета покращити лікування хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок на тлі ХВН без застосування антибіотиків.

Дисертаційна робота виконана за результатами комплексного клінічного обстеження та лікування 110 хворих з трофічними виразками на тлі хронічної венозної недостатності, які протягом 2019 – 2021 років перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні судинної хірургії та амбулаторному лікуванні у поліклініці Сумської обласної клінічної лікарні. Критеріями включення хворих у дослідження була наявність трофічних виразок нижніх кінцівок, наявність ХВН нижніх кінцівок при збереженні пульсації на магістральних артеріях нижніх кінцівок. Критеріями виключення хворих із дослідження була наявність тяжких супутніх захворювань онкологічного ґенезу, тромбофлебіту глибоких вен нижніх кінцівок, травм нижніх кінцівок, ішемічної хвороби серця у стадії декомпенсації, цукрового діабету, наявність хронічних захворювань внутрішніх органів і систем у фазі загострення чи декомпенсації.

Найбільшу кількість хворих у обох групах склали особи віком 66 – 75 років: у основній групі хворих чоловічої статі було 12 (21,1 %), хворих жіночої статі – 19 (33,3 %); у групі порівняння хворих чоловічої статі було 10 (18,8 %), жіночої статі – 17 (32,1 %). У цих осіб спостерігався тривалий перебіг захворювання, рецидиви варикозної хвороби, наявність супутніх захворювань. Середній вік всіх хворих основної групи складав 65,8 років. Середній вік хворих групи порівняння – 64,6 років. Отже за віковим статусом групи досліджених хворих не відрізнялися, що дає підстави порівнювати отримані результати.

Осіб працездатного 45 – 65 віку чоловічої статі у основній групі було – 7 (12,2 %), жіночої статі – 17 (29,8 %) осіб. У групі порівняння осіб чоловічої статі було – 8 (15,1 %), жіночої статі – 15 (28,3 %), що підтверджує репрезентативність досліджених груп. Осіб пенсійного віку чоловічої статі у основній групі було – 13 (22,8 %), жіночої статі – 20 (35,1 %) осіб. У групі порівняння хворих чоловічої статі зареєстровано 11 (20,7 %), а жіночої статі – 19 (35,8 %) $p>0,05$. Наведене підтверджує можливість порівнювати отримані результати. Загальна більшість хворих обох груп, припадає на непрацездатний

вік, досягаючи максимуму у період від 66 до 75 років. Особи цього віку найбільш соціально не захищені, оскільки мають матеріальні проблеми і супутні захворювання, а наявність ТВ погіршують якість життя, не даючи можливості використовувати накопичений досвіт та професійні навички, що обґрунтовує соціальну значимість даної тематики.

Між обстежених хворих основної групи мешканців міста було – 30 (52,6 %), сіл – 27 (47,4 %); у групі порівняння мешканців міст було 28 (52,8 %) осіб, мешканців сільської місцевості – 25 (47,2 %). Отже хворі обох груп за віковим та гендерними показниками співставні. На нашу думку перевага більшості мешканців міст базується на кращій організації медичної допомоги, зручності розташування та кількості медичних закладів міст, що безумовно позначається на кількості та якості профілактичних оглядів і лікуванні хворих з хронічними захворюваннями вен нижніх кінцівок.

У основній групі найбільша кількість хворих 27 (47,3 %), була з тривалістю захворювання 6 – 10 років, а у групі порівняння – 26 (49,1%) хворих – $p>0.05$. У більшості обстежених 87 (79,1 %) хворих перебіг ТВ мав рецидивний характер: у основній групі – 45 (78,9%) осіб, у групі порівняння – 42 (79,3%) особи. Вперше діагностовані виразки були у 9 (15,7 %) хворих основної групи і у 6 (11,3 %) хворих групи порівняння.

Вивчаючи ризики які сприяли виникненню та прогресуванню ХЗВНК та їх ускладнень, виявили, що у хворих основної групи були: родинна спадковість у 11 (19,3 %) хворих, вагітність у 10 (17,5 %) хворих, ожиріння III-IV ст. у 3 (5,2 %) хворих, професія, пов’язана з довготривалим перебуванням у стоячому або у вимушеному положенні у 4 (7,1 %) хворих, а поєднання декількох із чинників – у 29 (50,8 %) хворих. У групі порівняння родинну спадковість виявили у 10 (18,8 %) хворих, вагітність, яка передувала захворюванню у 19 (16,9 %) хворих, ожиріння III-IV ст. – у 2 (3,7 %) хворих, особливості професії – у 5 (9,4 %) хворих, а поєднання декількох із цих факторів – у 27 (50,9 %) досліджених. Отже, найбільш поширеним етіологічним фактором у обох досліджених групах виявилося поєднання

декількох факторів у хворих основної групи 29 (50,8 %) і групи порівняння – у 27 (50,9 %), що підтверджує репрезентативність обох груп і було підставою порівнювати отримані результати і робити відповідні висновки.

Хворобами які сприяли виникненню і прогресуванню ХВН та утворенню ТВ були варикозна хвороба та постромбофлебітичний синдром. У хворих основної групи передувала утворенню ТВ нижніх кінцівок: постромбофлебітична хвороба у 31 (54,4 %) хворого, варикозна хвороба – у 26 (45,6 %) досліджених. У хворих групи порівняння постромбофлебітична хвороба була у 30 (56,6 %) осіб, а варикозна хвороба – у 23 (43,4 %) досліджених. З наведеного робимо висновок, що при порушені кровотоку по системі глибоких вен вірогідність утворення ТВ знаходилася у межах 50%.

При вивченні площі та локалізації трофічних виразок встановлено, що у хворих ТВ 2–4 $см^2$ була у 5 (8,73 %), 5–10 $см^2$ у 30 (52,6 %), 11–20 $см^2$ була у 17 (26,8 %), 21–40 $см^2$ у 5 (8,7 %). У хворих групи порівняння площа ТВ склала: 2–4 $см^2$ у 3 (5,6 %), 5–10 $см^2$ у 27 (50,9 %), 11–20 $см^2$ була у 19 (35,8 %), 21–40 $см^2$ у 4 (7,5 %). У обох групах частіше виявляли ТВ площею 5–10 $см^2$; а саме у хворих основної групи у 30 (52,6 %), а у хворих групи порівняння у 27 (50,9 %). Відносно не часто виявляли ТВ невеликих розмірів (2–4 $см^2$) та великих (21–40 $см^2$). Перші звичайно діагностують при своєчасному зверненні хворих до лікаря, що трапляється не часто. Пояснити це можна недостатньою санітарною культурою населення і слабкою просвітницькою роботою медичних працівників. У цьому плані поле діяльності лікарів необмежене. Поряд із цим ТВ великих розмірів формуються за недостатньої ефективності традиційних методів лікування, які базуються на застосуванні антибіотиків. Останні, як відомо, стримують фібротизацію будь – яких запальних процесів, що у наших випадках сприяє хронізації виразок і підтверджує недостатність методик лікування на основі антибіотиків. Відповідно, обгрунтовує запропоновану нами методику, яка базується на застосуванні ГА, вивченню якої була присвячена дана робота.

У хворих основної групи локалізація ТВ на лівій нижній кінцівці була у 27 (47,3 %) хворих, на правій нижній кінцівці у 18 (31,6 %) хворих, у 12 (21,1 %) хворих на обох нижніх кінцівках. Поміж хворих групи порівняння ТВ були локалізовані на лівій нижній кінцівці у 26 (49,1 %) хворих, на правій нижній кінцівці – у 17 (32,1 %) хворих, а у 10 (18,8 %) хворих локалізація ТВ була на обох нижніх кінцівках. Отже у хворих обох груп більш частою локалізацією ТВ була ліва нижня кінцівка. Пояснення цьому феномену поки що не існує, але воно чекає свого дослідника, оскільки цей факт допоможе і в лікуванні ТВ і при їх профілактиці.

Локалізація трофічних виразок у хворих обох груп найчастіша була на медіальній поверхні нижньої третини гомілок: у хворих основної групи у 37 (64,9%), у хворих групи порівняння – у 35 (66,1%), що підтверджує їх репрезентативність.

У більшості хворих обох груп обстеження спостерігалася існування двох і більше супутніх захворювань, які погіршували перебіг ХВН. Частіше траплялися захворювання серцево - судинної системи, між якими ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, атеросклероз нижніх кінцівок. Існування перелічених хвороб підтверджує, що вони, як і порушення мікроціркуляції у нижніх кінцівках часто поєднуються, що може слугувати передбаченням їх можливого співіснування і розвитку та застосування відповідних заходів профілактики.

У процесі виконання роботи нами оцінювались скарги хворих та інші суб’єктивні дані клінічного обстеження. У основній групі у 28 (49,2 %) хворих біль був щоденний, помірний, обмежував активність та вимагав епізодичного прийому анальгетиків, у групі порівняння – у 27 (50,9 %) хворих; періодичний біль був у 19 (33,4 %) хворих основної групи, а у групі порівняння – у 16 (30,2 %) хворих; щоденний біль який істотно обмежував активність хворих та вимагав регулярного прийому анальгетиків мав місце у 5 (8,7 %) хворих основної групи, а у групі порівняння – у 6 (11,3 %) хворих. Більш поширенішою клінічною ознакою при обстеженні виявилася наявність

набряку вдень вище гомілково – ступневого суглобу у основній групі у 33 (57,8 %) хворих, а у групі порівняння – у 31 (58,4 %) хворих (p > 0,05); дифузна пігментація шкіри у межах нижньої третини гомілки зафіксована між хворих основної групи у 27 (47,7 %) осіб, у групі порівняння – у 26 (49,1 %) досліджених (p > 0,05); целюліт, обмежений зоною навколо виразки, спостерігали у 17 (29,8 %) хворих основної групи та у 16 (30,2 %) хворих групи порівняння. Відсутність достовірної різниці клінічних проявів у хворих обох груп дає підстави вважати ідентичним патогенез у досліджених осіб і, відповідно, наявність підстав для порівняння отриманих результатів і їх підсумку. Одночасно це підтверджує можливість розробки стандартного лікувального алгоритму.

З метою вивчити можливості використання нанокристалічного гідроксиапатиту з додаванням альгінату, хітозану та оксиду цинку при лікуванні гнійно – запальних процесів, з'ясувати особливості очищення гнійних осередків від некротичних мас та прискорення процесів загоєння було проведено експериментальне дослідження на щурах та бактеріологічні і гістологічні дослідження.

Експеримент виконаний на 55 білих лабораторних щурах-самцях, у віці 2-3 місяців, масою 225-250 гр., які перебували в умовах типового віварію з дотриманням правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин. З метою контамінації очеревини використовувалася суспензія E. coli (ATCC 25922) у фізіологічному розчині в об'ємі 1,0 – 1,5 мл при концентрації 10^{10}. Суспензію вводили у черевну порожнину, залежно від маси тварини, інсуліновим шприцом. Перитоніт у щурів розвивався через 48 годин і характеризувався швидко наростаючою інтоксикацією, порушенням кишкової моторики, вираженими мікроциркуляторними розладами. Експериментальні тварини були розподілені на 5 груп: тваринам 1-ї (контрольної) групи втручань не проводили; тваринам 2-ї групи (порівняння) перитоніт не визивали, але черевну порожнину дренували сорбційно-абсорбційною дренажною системою (САДС), базовою складовою якої був гідроксиапатит; у тварин 3-ї групи був

визваний перитоніт; тваринам 4-ї (основної) групи на тлі перитоніту черевна порожнина була дренована САДС; тваринам 5-ї групи (порівняння) черевна порожнина дренована стандартним силіконовим дренажем на тлі перитоніту. У тварин 3,4,5 груп вивчали бактеріальний вміст черевної порожнини та підраховували кількість колонієутворюючих одиниць (КУО/мл) штамів E.coli. Гістологічні зміни у печінці, нирках, стінках тонкої кишки та вісцеральній очеревині оцінювали у тварин у 4 та 5 груп через 72 години після встановлення дренажів.

За результатами експерименту у тварин основної групи встановлено: зменшення контамінації черевної порожнини на 43,1 %, у тварин групи порівняння (перитоніт із силіконовим дренажем) – збільшення контамінації на 16,3 %, що свідчить за інтенсивну гальмівну дію сорбційно-аспіраційної дренажної системи на ріст мікрофлори; у печінці та нирках тварин основної групи лише у поодиноких випадках виявилися вогнищеві та дисциркуляторні порушення, незначні дистрофічні зміни епітелію канальців нирок та дрібноклітинна інтерстиціальна запальна інфільтрація: у тонкій кишці та очеревині спостерігалося зменшення ступеня запальної інфільтрації, чого не було у досліджуваних тварин групи порівняння при дренуванні черевної порожнини силіконовим дренажем і свідчить за наявність протизапальних та сорбційно–дезінтоксикаційних властивостей гідроксиапатиту та композитних матеріалів. У тварин групи порівняння (дренування черевної порожнини силіконовим дренажем) у всіх відділах черевної порожнини виявлено значну кількість перитонеального випоту, здуття петель кишківника і вогнища некрозу стінки, перистальтика відсутня чи значно послаблена – явні ознаки перитоніту. При візуальній оцінці морфологічних змін у черевній порожнині тварин 4–ї групи (застосування САДС) виявлене значне зменшення ексудату, відсутність видимих вогнищ некрозу, зменшення явищ запалення, що можна пояснити фізико-хімічними властивостями композитних матеріалів.

При бактеріологічному дослідженні чутливості мікрофлори до АПДП з додаванням оксиду цинку у різних концентраціях та срібла до Staphylococcus

aureus і Escherichia coli як найбільш поширених представників біоценозу ТВ, виявлено більш значний гальмівний ефект АПДП з оксидом цинком у концентрації 20 % та АПДП з сріблом у концентрації 1 %. Встановлено, що зона відсутності росту збудників при використанні АПДП+Ag була більша на 3 мм у відношенні до E.coli та на 4 мм до Staphylococcus aureus у порівнянні з АПДП+Zn. Проте враховуючи вартість срібла та обмежені можливості його знаходження, вважаємо, що використання оксиду цинку у складі АПДП при довготривалому використані буде не менш ефективним та більш доречним у економічному плані, що дасть можливість значно знизити вартість лікування хворих з гнійно – запальними захворюваннями нижніх кінцівок на тлі ХВН.

З метою клінічної оцінки ефективності запропонованого методу лікування хворі були розподілені на дві групи. В основну групу входило 57 хворих, у групу порівняння – 53. Досліджені хворі мали трофічні виразки венозного ґенезу. Згідно міжнародної класифікації хронічних захворювань вен СЕАР у хворих обох груп була С6 стадія захворювання, за клінічної класифікації ХВН – ІІІ стадія захворювання.

Хворим групи порівняння проводилося лікування за рекомендаціями Асоціації судинних хірургів, флебологів та ангіологів України від 08.09.2020р. та клінічними протоколами, затвердженими Наказом МОЗ України №1422 від 29.12.2016 року. Хворі отримували флебопротекторні препарати (нормовен, детралекс), дезагреганти (магнікор), антибіотикотерапію за необхідністю, місцево розчини антисептиків (бетадін, декасан, хлоргексидін). Дослідженим основної групи застосовували запропонований спосіб місцевого лікування ТВ нижніх кінцівок з використанням апатит полімерної дренуючої пов’язки [Патент № 150097 від 29.12.2021]. Виразковий дефект обробляли перекисом водню, видаляли з рани некротичні тканини та накладали АПДП, яку закріплювали одно – двошаровою марлевою пов’язкою. Апатит полімерну дренуючу пов’язку укладали так, щоб її краї виходили на 0,5–1см за краї ранового дефекту. Усім хворим проводили компресійну терапію, використовуючи компресійний трикотаж другого класу. З огляду на хімічну

структуру ГА, яка має властивості притаманні гідрофільним і гідрофобним сорбентам, дренаж використовували незалежно від фази ранового процесу. При активній ексудації та дозріванні грануляцій перший раз дренажну пов'язку міняли через 24 годин. За цей термін пов'язка збільшувалася у об'ємі за рахунок абсорбції ранового секрету, набуваючи консистенції гелю. Очищення рани відбувалося за рахунок «переходу» його вмісту у дренажну систему. Питома вага дренажу (0,08 гр/см^2) збільшувалася при цьому на 50 % у першу добу, на другу – на 45 %, на третю – на 25 %. З 4ї доби рана практично очищалася від свого вмісту, тобто патологічної секреції вже не було. На противагу наведеному при стандартному лікуванні шляхом застосування антибіотиків пов'язки збільшувалися у своїй масі незначно, а секрет слизового характеру частково «прилипав» до пов'язки та «розпливався» по рані, виходячи за її межі. Така ситуація з рановим секретом при стандартному лікуванні трималася 6–8 діб. Отже, умови для стимуляції репаративних процесів і прогресивного наростання грануляційної тканини при застосуванні АПДП створювалися вже в кінці першої доби лікування. У фазу дегідратації, яка наступала, як бачимо, з кінця другої доби лікування достатньо було змінювати пов'язку через 48 годин.

У процесі гістологічних досліджень біоптатів виразкових дефектів досліджених груп у першу добу госпіталізації спостерігали ділянки некротизованих тканин, виражену змішаноклітинну запальну інфільтрацію зі значною кількістю сегментоядерних лейкоцитів, крововиливи та набряк. У прилеглих ділянках шкіри спостерігали порушення диференціювання шарів, хаотичність у розташуванні колагенових волокон, руйнування волокнистих структур позаклітинного матриксу, помірно виражений набряк. Новоутворена грануляційна тканина характеризувалася різним ступенем зрілості у різних ділянках дефекту. По всьому периметру тканин спостерігались явища вогнищевого стазу і пристінкового тромбозу судин, зменшення кількості функціонально активних артеріол, венул та лімфатичних судин, збільшення відстані між окремими зміненими капілярами, зменшенням діаметру

артеріальних судин та одночасне збільшення діаметру венозних капілярів, явища перикапілярного набряку. У середині судин мав місце набряк та дистрофія ендотеліоцитів, їх десквамація у просвіт судин. Наведене свідчить за порушення обміну речовин та трофіки тканин, порушення дифузії кисню, наявність гіпоксії, що призводить до виникнення некротичних змін та формуванню трофічних виразок. Слід підкреслити, що між обома дослідженими групами на початку лікування не виявлено значної різниці у морфології виразкового дефекту. У процесі динамічного спостереження у хворих групи порівняння до 14 доби лікування поступово відбувалося очищення виразки від некротичних мас та заміна змішаноклітинної запальної інфільтрації підлеглих тканин на лімфоцитарно-моноцитарну. У оточуючих тканинах поступово дозрівала грануляційна тканина. Новоутворена сполучна тканина мала хаотично розташовані колагенові волокна, помірно виражену гіповаскуляризацію, вогнищеву лімфоцитарно-макрофагальну запальну інфільтрацію. Поряд із цим, у хворих основної групи за цей термін виявляли більш позитивну та прогресивну динаміку. Повністю зникали деструктивно-некротичні маси, виявлялась лише вогнищева лімфоцитарно–моноцитарна запальна інфільтрація, спостерігалось повне дозрівання грануляційної тканини, мала місце однонаправленість колагенових волокон з формуванням пучків різних розмірів та значна кількість фібробластів. Окрім цього спостерігалася виражена васкуляризація тканин переважно судинами з тонкими стінками, збільшення кількості функціонуючих артеріальних та венозних судин.

При імуногістохімічних дослідженнях тканин виразкового дефекту на 14-ту добу спостереження у хворих обох груп при виявленні рецепторів CD – 31 встановлено, що судинна мережа представлена капілярами, венулами та артеріолами, які розташовувалися у складі грануляційної тканини та навколишніх ділянках. Зразки тканин основної групи мали більш виражений рівень ангіогенезу, представленого більшою мікроваскулярною щільністю та переважанням кількості зрілих судин у їх складі, ніж у біоптатах хворих групи

порівняння. Інтенсивність лімфангіогенезу за кількістю Podoplanin позитивних утворів у тканинах хворих основної групи, значно переважала контрольні зразки хворих групи порівняння, що свідчить за посилення дренажної активності тканин на тлі використання нанокристалічного гідроксиапатиту, як базової складової АПДП. При дослідженні експресії VEGF виявлено її наявність у ендотеліальних клітинах регенеруючих тканин у хворих обох груп. Проте у осіб основної групи рівень експресії таких рецепторів був значно більшим, що свідчить за ангіогенний потенціал композитних матеріалів у складі АПДП. Саме за рахунок цих позитивних ефектів відбувалася інтенсифікація синтезу судинних факторів росту з наступною індукцією ангіогенезу та лімфангіогенезу.

За нашими спостереженнями середня швидкість ранового загоєння у хворих основної групи становила 0,42 $см^2$/добу площі ранової поверхні. Залежно від особливостей перебігу ранового процесу та площі ран середні терміни лікування у основній групі склали 19,6 дні, у групі порівняння – 28,2 дні. При висхідній площі ТВ у основній групі 2–4 $см^2$ (n=5) середній термін лікування становив 9,1 днів, а при площі ТВ 5–10 $см^2$ (n=30) середній термін лікування становив 16,7 днів. ТВ при площі 11–20 $см^2$ (n=17) у середньому лікувалися 22,5 діб, при площі 21–40 $см^2$ (n=5) – 30,3 днів. У групі порівняння при площі ТВ 2–4 $см^2$ (n=3) середній термін лікування був 15,3 дні, що більше, ніж у основній групі на 6,2 дні; при площі ТВ 5–10 $см^2$ (n=27) середній термін лікування склав 25,6 днів, що більше, ніж у основній групі на 8,9 днів; при ТВ площею 11–20 $см^2$ (n=19) – 31,4 день, що більше, ніж у основній групі на 8,9 днів; при площі 21–40 $см^2$ (n=4) – 40,5 днів, що більше, ніж у основній групі на 10,2 дні. У середньому тенденція до активного закриття виразкового дефекту у хворих основної групи, при використанні АПДП, визначалася на 6 – 10 добу лікування. Клінічні симптоми захворювання у хворих цієї групи, такі як набряк, гіперемія навколо ТВ, виділення з ранового дефекту, суб'єктивні відчуття хворих (інтенсивність болю, свербіж, відчуття локального дискомфорту у гомілці та обмеження функції в гомілково – ступневому

суглобі) починали зменшуватись на 3– 5 добу захворювання. Побічних ефектів чи ускладнень у процесі лікування не було виявлено. У той же час поміж хворих групи порівняння тенденція до активного закриття виразкового дефекту у середньому визначалася на 14–16 добу лікування. Тоді ж зменшувалась інтенсивність суб'єктивних скарг та клінічні прояви захворювання.

За період дослідження у хворих основної групи повне закриття виразкового дефекту наступило у 54 (94,7 %) хворих, тоді як у хворих групи порівняння – у 44 (83,1 %) хворих. Підкреслимо, що тривалість лікування при цьому була більшою від 6,2 до 10,2 днів. Це безумовно має величезне значення у моральному і матеріальному аспектах. Підкреслимо і соціально – психологічне значення.

Динаміка загоєння ранового дефекту у групі порівняння і її середня швидкість становила 0,2см^2/добу площі ранової поверхні, а у хворих основної групи – 0,42см^2/добу, що у 2,1 разу більше ($p<0.05$). Останнє і сприяло скороченню термінів лікування.

Вивчення показників якості життя хворих підтвердило, що між дослідженням основної групи до лікування вони дорівнювали – 71,1 балів, а у хворих групи порівняння – 70,2 балів; через 6 місяців лікування цей показник у хворих основної групи зменшився до 52,3 балів, у хворих групи порівняння – до 61,9 балів; через 12 місяців лікування між хворих основної групи показник досяг 43,6 балів, а між хворих групи порівняння – 58,7 балів. Показник якості життя хворих основної групи за 12 місяців зменшився на 27,5 %, а у групі порівняння – на 11,5 %. Таким чином, запропонований спосіб лікування із застосуванням АПДП зумовив покращення якості життя хворих за 12 місяців у 2,4 разу ($p<0.05$).

Отже, при використанні АПДП створюється збалансоване вологе середовище у рановій поверхні, що забезпечує умови для швидкого росту грануляційної тканини. Запропонована пов'язка має виражені сорбційні властивості бактерицидні та гальмівні, щодо росту бактеріальних збудників,

завдяки чому рановий дефект швидко очищався від некротичного вмісту, зменшувалась інтенсивність ознак запалення та бактеріальна контамінація ранового дефекту. Наслідком наведеного була швидкість очищення виразкових поверхонь, швидка поява грануляцій, що прискорювало епітелізацію поверхні трофічних виразок у порівнянні із стандартною схемою лікування. Все перелічене швидко покращувало якість життя хворих та повернення їх до повноцінного соціального життя. Отже, наведені дані свідчать за позитивну тенденцію до загоєння трофічних виразок у хворих основної групи та перевагу запропонованої методики лікування і запропонованих нами композитних матеріалів.

У процесі мікробіологічних досліджень інтенсивності мікробної контамінації ТВ встановлено, що на початку лікування у досліджених обох груп вона була однаковою – 10^7КУО/мл. При використанні АПДП у хворих основної групи вже на 3 добу цей показник мав рівень 10^4КУО/мл, а зменшення коефіцієнту бактеріальної контамінації становило – 42,8 %. На 5у добу лікування показник контамінації становив 10^3КУО/мл., що менше на – 57,1 %. Вивчений показник мав однаковий рівень при всіх вивчених штамах мікроорганізмів. У групі порівняння інтенсивність мікробної контамінації ТВ змінювалась значно повільніше: на 3 добу – на 21,4 %, на 5 добу – на 28,6 %.

Отже за результатами бактеріологічного дослідження у хворих основної групи визначали більш швидше зменшення мікробної контамінації ТВ порівняно із хворими групи порівняння на 3тю добу до E.coli на 28,5 %, до Staphylococcus spp на 14,23 %, до Streptococcus spp на 28,5 %, до Klebsiella на 28,57 %. На 5ту добу зменшення коефіцієнту контамінації у основній групі до E.coli, Staphylococcus spp, Streptococcus spp, Klebsiella порівняно з групою порівняння відбулося на 28,5 %.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена розв’язанню одного із актуальних питань хірургії, а саме підвищення ефективності лікування хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок на тлі ХВН, за рахунок розробки нової методики місцевої санації, дезінтоксикації та прискорення процесів ранового загоєння, шляхом дослідження властивостей нанокристалічного гідроксиапатиту в умовах експерименту на білих щурах та клінічної апробації апатит полімерної дренуючої пов’язки до складу якої входять гідроксиапатит, альгінат, хітозан з додаванням оксиду цинку.

1. При вивченні біоценозу ТВ нижніх кінцівок венозного ґенезу в умовах їх нагноєння встановлено превалювання: Staphylococcus ssp – 51,8 %, Escherichia coli – 31,9 %, Streptococcus spp – 10,9 %, Klebsiella ssp – 3,6 %, Proteus spp – 1,8 %. У всіх хворих мікробний спектр характеризувався поліваленттністю мікробної асоціації з домінуванням одного патогенного штаму. Інтенсивність мікробної контамінації складала 10^7КУО/мл на поверхні виразок до початку лікування.

2. При вивченні впливу гальмівної дії ГА поєднаного з різними концентраціями оксиду цинку (10 % – 15 % – 20 %) у складі АПДП на ріст мікрофлори ТВ встановлено, що збільшення концентрації цинку у суміші гідроксиапатиту до 15 % призводить до збільшення антибактеріальних властивостей, що проявляється збільшенням зони затримки росту бактеріальної культури. Подальше збільшення вмісту цинку у суміші гідроксиапатиту до 20 % не збільшувало позитивний результат.

На 3 добу лікування показник мікробної контамінації мав рівень 10^4КУО/мл, а зменшення становило – 42,8 %. На 5у добу цей показник становив 10^3КУО/мл, що менше на – 57,1 %. Вивчений показник мав однаковий рівень при всіх досліджених штамах мікроорганізмів. У групі порівняння інтенсивність мікробної контамінації ТВ змінювалась значно

повільніше: на 3 добу – на 21,4 %, на 5 добу – на 28,6 % (у середньому від показників досліджуваної мікрофлори).

Сорбційна – абсорбційна здатність гідроксиапатиту підтверджена збільшенням маси АПДП у першу добу спостереження на 50 %, на другу добу – на 45 %, на третю – на 25 %.

3. При дослідженні властивостей нанокристалічного гідроксиапатиту в умовах експерименту на білих щурах виявили бактерицидну дію, наявність протизапальних та сорбційно-дезінтоксикаційних властивостей гідроксиапатиту.

4. Під впливом лікування, використовуючи нанокристалічний гідроксиапатит у складі АПДП, зникали деструктивно-некротичні маси, виявлялась вогнищева лімфоцитарно-моноцитарна запальна інфільтрація, спостерігалось повне дозрівання грануляційної тканини, однонаправленість колагенових волокон з формуванням пучків різних розмірів та значна кількість фібробластів, спостерігалась виражена васкуляризація тканин, збільшення кількості функціонуючих артеріальних та венозних капілярів.

5. Імуногістохімічні дослідження виявили, що під впливом застосування нанокристалічного гідроксиапатиту у складі АПДП зросла кількість позитивних рецепторів до маркерів CD–31, Podoplanin, VEGF у грануляційній тканині трофічної виразки. Що підтверджує інтенсифікацію синтезу судинних факторів росту з наступною індукцією ангіогенезу та лімфангіогенезу.

6. Результатом застосування АПДП було повне закриття виразкового дефекту у хворих основної групи – 54 (94,7 %), проти 44 (83,1 %) хворих у групі порівняння. Через 12 місяців у основній групі рецидив ТВ був у 2 (3,5 %) хворих, а у групі порівняння у 5 (9,4 %) хворих, що менше у 2,7 рази ($p<0,05$).

Динаміка загоєння ранового дефекту у групі порівняння була повільнішою. Швидкість ранового загоєння у хворих групи порівняння становила 0,2 $см^2$/добу, що у 2,1 разу менше, ніж у хворих основної групи – 0,42 $см^2$/добу.

Залежно від особливостей перебігу ранового процесу та площі ран середні терміни лікування у основній групі склали 19,6 дні, а у групі порівняння – 28,2 дні. Отже, при використанні АПДП середній термін лікування менший на 8,6 днів. Це безумовно має велике значення у моральному, соціально – психологічному і матеріальному аспектах.

7. При оцінці показника якості життя за 12 місяців (за шкалою CIVIQ-2) кількість балів у хворих основної групи зменшилася на 38,7 %, а у хворих групи порівняння на 16,4 %. Запропонований спосіб лікування зумовив покращення показника якості життя хворих основної групи у 2,3 разу ($p<0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При лікуванні хворих з трофічними виразками на тлі хронічної венозної недостатності, першим етапом виконується ультразвукове дуплексне сканування судин нижніх кінцівок для визначення етіологічного фактору який впливає на розвиток та прогресування ТВ.

Мікробіологічне дослідження ранової поверхні виконують у перші дні лікування для визначення інтенсивності бактеріальної контамінації.

Первинну санацію виразки проводять розчинами антисептиків чи перекисом водню. Наступним етапом накладають АПДП раз на добу незалежно від фази нагноєння ран. Залежно від площі ранового дефекту, інтенсивності ексудації та регенерації тканин, особливо периферійного запалення, пов’язку міняємо через добу, а потім – через дві. Пов’язка моделюється за розмірами ранової поверхні, знімається легко та безболісно.

Компресійну терапію проводять, використовуючи компресійний трикотаж другого класу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Alavi M, Rai M. Topical delivery of growth factors and metal/metal oxide nanoparticles to infected wounds by polymeric nanoparticles: an overview. Expert Rev Anti Infect Ther. 2020 Oct;18(10):1021-32. doi: 10.1080/14787210.2020.1782740

2. Alioui H, Bouras O, Bollinger JC. Toward an efficient antibacterial agent: Zn- and Mg-doped hydroxyapatite nanopowders. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 15];54(4):315-327. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30633639/ doi: 10.1080/10934529.2018.1550292

3. Amiji MM. Surface modification of chitosan membranes by complexation-interpenetration of anionic polysaccharides for improved blood compatibility in hemodialysis. J Biomater Sci Polym Ed [Internet]. 1996 [cited 2021 Mar 3];8(4):281-98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9041042/ doi: 10.1163/156856296x00309

4. Ammons MC. Anti-biofilm strategies and the need for innovations in wound care. Recent patents on anti-infective drug discovery [Internet]. 2010 Jan [cited 2021 Jan 14];5(1):10–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19807676/ doi: 10.2174/157489110790112581

5. Antosiak-Iwańska M, Bącal P, Kazimierczak B, Kwiatkowska A, Godlewska E, Grzeczkowicz A, Stachowiak R, Bielecki J, Granicka L. Polyelectrolyte Membrane with Hydroxyapatite and Silver Nanoparticles as a Material for Modern Wound Dressings. J Biomed Nanotechnol [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Aug 18];16(5):702-714. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32919489/ doi: 10.1166/jbn.2020.2907

6. Babushkina IV, Mamontova IA, Gladkova EV. Metal nanoparticles reduce bacterial contamination of experimental purulent wounds. Bull Exp Biol Med [Internet]. 2015 Mar [cited 2021 Feb 19];158:692–4. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10517-015-2837-5#citeas doi: https://doi.org/10.1007/s10517-015-2837-5

7. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect Dis [Internet]. 2014 Jan 9 [cited 2021 Jan 30];14:13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24405683/ doi: 10.1186/1471-2334-14-13

8. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. N Engl J Med [Internet]. 2006 Aug 3 [cited 2021 Jul 28];355(5):488–98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16885552/ doi: 10.1056/NEJMra055289

9. Bonkemeyer MS, Gan R, Townsend PE. Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. [Internet]. 2019 Sep [cited 2021 May 25];100(5):298–305. Available from: https://www.aafp.org/dam/brand/aafp/pubs/afp/issues/2019/0901/p298.pdf

10. Browse NL. The Etiology of venous ulceration. World J Surg [Internet]. 1986 Dec [cited 2021 Oct 9];10(6):938–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3798942/ doi: 10.1007/BF01658644

11. Browse NL. The pathogenesis of venous ulceration: a hypothesis. J Vasc Surg [Internet]. 1988 Mar [cited 2021 Sept 16];7(3):468–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3346962/ doi: 10.1067/mva.1988.avs0070468

12. Bucalo BD, Eaglstein WH, Streilein JW. Ability of venous ulcer patients to develop allergic contact sensitivity. J Geriatr Dermatol. 1993;1:157-160.

13. Buyanov VM, Rodoman GV, Laberko LA. Khirurgicheskiy peritonit. Ot edinoy klassifikatsiya — k edinoy taktike lecheniya. Ros. med. zhurn. 1998;4:3-10.

14. Carandina S, Mari C, De Palma M, Marcellino MG, Cisno C, Legnaro A, et al. Varicose vein stripping vs haemodynamic correction (CHIVA): a long term randomized trial. Eur. J. Vase. Endovasc. Surg [Internet]. 2008 Feb [cited 2021 Aug 19]; 35(2):230–7. doi: 10.1016/j.ejvs.2007.09.011

15. Carter K. Hydropolymer dressings in the management of wound exudate. Br J Community Nurs [Internet]. 2003 [cited 2021 Feb 10];8(9 Suppl):suppl 10-6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14685964/ doi: 10.12968/bjcn.2003.8.Sup3.11579

16. Chen TM, Tsai JC, Burnouf T. A novel technique combining platelet gel, skin graft, and fibrin glue for healing recalcitrant lower extremity ulcers. Dermatol Surg. 2010 Apr;36(4):453-60. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01480.x

17. Clarke GH, Vasdekis SN, Hobbs JT, Nicolaides AN. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. Surgery [Internet]. 1992 Apr [cited 2021 Oct 14];111(4):402-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1557686/

18. Collins L, Seraj S. Diagnosis and treatment of venous ulcers. Am Fam Physician. 2010 Apr 15;81(8):989-96.

19. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Review Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science [Internet]. 1999 May 21 [cited 2022 May 24];284(5418):1318-22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10334980/ doi: 10.1126/science.284.5418.1318

20. Davey ME, O'Toole GA. Microbial biofilms: From ecology to molecular genetics. Microbiol Mol Biol Rev [Internet]. 2000 Dec [cited 2021 Nov 13];64(4):847–867. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11104821/ doi: 10.1128/MMBR.64.4.847-867.2000

21. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2003 Feb [cited 2022 Jan 23];2(2):114–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12563302/ doi: 10.1038/nrd1008

22. Davis SC, Ricotti C, Cazzaniga A, Welsh E, Eaglstein WH, Mertz PM. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. Wound Repair Regen [Internet]. 2008 Jan-Feb [cited 2022 Jan 14];16(1):23-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18211576/ doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00303.x

23. Douglas WS, Simpson NB. Guidelines for the management of chronic venous leg ulceration. Report of a multidisciplinary workshop. British Association of Dermatologists and the Research Unit of the Royal College of Physicians. Br J Dermatol [Internet]. 1995 Mar [cited 2021 Mar 12];132(3):446-52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7718464/ doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb08681.x

24. Drevet R, N. Ben Jaber, Fauré J, Tara A, A. Ben Cheikh Larbi , Benhayoune H. Electrophoretic deposition (EPD) of nano-hydroxyapatite coatings with improved mechanical properties on prosthetic Ti6Al4V substrates. Surface and Coatings Technology [Internet]. 2016 September 15 [cited 2022 Feb 19];301:94–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2015.12.058 doi: 10.1016/j.surfcoat.2015.12.058

25. Duzhiy ID, Nikolaienko AS, Popadynets VP, Kravets OV, Hresko IY, Holubnichyi SO, et al. Reparative processes features in trophic ulcers caused by diabetes mellitus with the use of platelet-rich plasma. Wiad Lek. 2020;73(10):2150-5.

26. Dziadek M, Stodolak-Zych E, Cholewa-Kowalska K. Biodegradable ceramic-polymer composites for biomedical applications: a review. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Feb 19];71:1175-91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27987674/ doi: 10.1016/j.msec.2016.10.014

27. Eaglstein WH, Falanga V. Chronic wounds. Surg Clin North Am [Internet]. 1997 Jun [cited 2021 Apr 10];77(3):689–700. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9194887/ doi: 10.1016/s0039-6109(05)70575-2

28. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. Circulation [Internet]. 2014 Jul 22 [cited 2022 May 5];130(4):333–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25047584/ doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006898

29. Etugov D, Mateeva V, Mateev G. Autologous platelet-rich plasma for treatment of venous leg ulcers: a prospective controlled study. Journal of biological regulators and homeostatic agents [Internet]. 2018 May-Jun [cited 2021 May 25];32(3):593-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29921386/

30. Expert Working Group. Vacuum assisted closure: recommendations for use. A consensus document. Int. Wound J. 2008 Jul;5(Suppl 4):iii-19. doi:10.1111/j.1742-481X.2008.00537.x

31. Gauzit Amiel A, Palomino-Durand C, Maton M, Lopez M, Cazaux F, Chai F, et al. Designed sponges based on chitosan and cyclodextrin polymer for a local

release of ciprofloxacin in diabetic foot infections. Int J Pharm. 2020 Sep 25;587:119677. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119677

32. Gottrup F, Apelqvist J, Bjarnsholt T, Cooper R, Moore Z, Peters EJ, et al. EWMA Document: Antimicrobials and Non-healing Wounds-Evidence, Controversies and Suggestions. J Wound Care [Internet]. 2013 [cited 2022 Apr 05];22(5 Suppl):S1-89. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24645204/ doi: 10.12968/jowc.2013.22.Sup5.S1

33. Gottrup F, Apelqvist J, Price P. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds. Recommendations to improve the quality of evidence in wound management, journal of woundcare, EWMA Patient Outcome Group Document. J. Wound Care [Internet]. 2010 Jun [cited 2021 Nov 29];19(6):237-68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20551864/ doi: 10.12968/jowc.2010.19.6.48471

34. Guerreiro-Tanomaru JM, Vázquez-García FA, Bosso-Martelo R, Bernardi MI, Faria G, Tanomaru M Filho. Effect of addition of nano-hydroxyapatite on physico-chemical and antibiofilm properties of calcium silicate cements. J Appl Oral Sci [Internet]. 2016 May-Jun [cited 2021 Jun 9];24(3):204-10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27383700/ doi: 10.1590/1678-775720150422

35. Guillen-Romero LD, Oropeza-Guzmán MT, López-Maldonado EA, Iglesias AL, Paz-González JA, Ng T, Serena-Gómez E, Villarreal-Gómez LJ. Synthetic hydroxyapatite and its use in bioactive coatings. J Appl Biomater Funct Mater [Internet]. 2019 Jan-Mar [cited 2021 Sept 28];17(1):2280800018817463. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30803286/ doi: 10.1177/2280800018817463

36. Harja M, Ciobanu G. Studies on adsorption of oxytetracycline from aqueous solutions onto hydroxyapatite. Sci Total Environ [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Jan 27];628-629:36-43. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969718304157 doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.02.027

37. Hartoch RS, McManus JG, Knapp S, Buettner MF. Emergency management of chronic wounds. Emerg Med Clin North Am [Internet]. 2007 Feb [cited 2022 Jun

12];25(1):203-21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17400082/ doi: 10.1016/j.emc.2007.01.010

38. Howard DP, Howard A, Kothari A, Wales L, Guest M, Davies AH. The role of superficial venous surgery in the management of venous ulcers: a systematic review. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008 Oct;36(4):458-65. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.06.013

39. Hussain Z, Thu HE, Shuid AN, Katas H, Hussain F. Recent Advances in Polymer-based Wound Dressings for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: An Overview of State-of-the-art. Curr Drug Targets. 2018;19(5):527-50. doi:10.2174/1389450118666170704132523

40. Iconaru SL, Prodan AM, Buton N, Predoi D. Structural Characterization and Antifungal Studies of Zinc-Doped Hydroxyapatite Coatings. Molecules [Internet]. 2017 Apr 9 [cited 2021 Mar 17];22(4):604. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397771/ doi: 10.3390/molecules22040604

41. Jain J, Arora S, Rajwade JM, Omray P, Khandelwal S, Paknikar KM. Silver nanoparticles in therapeutics: development of an antimicrobial gel formulation for topical use. Mol Pharm [Internet]. 2009 Sep-Oct [cited 2021 May 4];6(5):1388-401. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19473014/ doi: 10.1021/mp900056g

42. Kang IG, Park CI, Seong YJ, Lee H, Kim HE, Han CM. Bioactive and mechanically stable hydroxyapatite patterning for rapid endothelialization of artificial vascular graft. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl [Internet]. 2020 Jan [cited 2022 Jan 8];106:110287. Available from: https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110287 doi: 10.1016/j.msec.2019.110287

43. Kaplan RM, Criqui MH, Denenberg JO, Bergan J, Fronek A. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study. J Vasc Surg [Internet]. 2003 May [cited 2021 Mar 15];37(5):1047-53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12756353/ doi: 10.1067/mva.2003.168

44. Keser İ, Özdemir K, Erer D, Onurlu İ, Bezgin S. Differences in pain, fatigue, and quality of life in patients with chronic venous insufficiency based on physical activity level. Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg [Internet]. 2020 Jan 23 [cited

2022 Apr 28];28(1):76-83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32175146/ doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2020.18068

45. Khanday W, Hameed B. Zeolite-hydroxyapatite-activated oil palm ash composite for antibiotic tetracycline adsorption. Fuel [Internet]. 2018 Mar [cited 2021 Oct 6];215:499-505. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016236117314710 doi: https://doi.org/10.1016/j.fuel.2017.11.068

46. Konstantinow A, Arnold A, Djabali K, Kempf W, Gutermuth J, Fischer T, et al. Therapy of ulcus cruris of venous and mixed venous arterial origin with autologous, adult, native progenitor cells from subcutaneous adipose tissue: a prospective clinical pilot study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Dec;31(12):2104-18. doi: 10.1111/jdv.14489

47. Kratz G, Back M, Arnander C, Larm O. Immobilised heparin accelerates the healing of human wounds in vivo. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg [Internet]. 1998 Dec [cited 2022 Jan 16];32(4):381-5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9862105/ doi: 10.1080/02844319850158462

48. Launois R, Mansilha A, Jantet G. International psychometric validation of the Chronic Venous Disease quality of life Questionnaire (CIVIQ-20). Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet]. 2010 Dec [cited 2021 Apr 12];40(6):783-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20920862/ doi: 10.1016/j.ejvs.2010.03.034

49. Leaper D, Munter C, Meaume S, Scalise A, Mompo NB, Jakobsen BP, et al. The use of biatain Ag in hard-to-heal venous leg ulcers: meta-analysis of randomised controlled trials. PloS One [Internet]. 2013 Jul 2 [cited 2022 Jun 9];8:e67083. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3699549/ doi: 10.1371/journal.pone.0067083

50. Leaper DJ. Silver dressings: their role in wound management. Int Wound J [Internet]. 2006 Dec [cited 2021 Nov 14];3(4):282-94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17199764/ doi: 10.1111/j.1742-481X.2006.00265.x.

51. Lee HJ, Yeo SY, Jeong SH. Antibacterial effect of nanosizes silver colloidal solution on textile fabrics. J. Mater. Sci. 2003;38:2199-2204. doi: 10.1023/A:1023736416361

52. Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP. Antimicrobial management of complicated skin and skin structure infections in the era of emerging resistance. Surg Infect (Larchmt) [Internet]. 2005 Fall [cited 2022 Feb 27];6(3):283-95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16201938/ doi: 10.1089/sur.2005.6.283

53. Li B, Xia X, Guo M, Jiang Y, Li Y, Zhang Z, Liu S, Li H, Liang C, Wang H. Biological and antibacterial properties of the micro-nanostructured hydroxyapatite/chitosan coating on titanium. Sci Rep [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Mar 3];9(1):14052. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31575877/ doi: 10.1038/s41598-019-49941-0

54. Li M, Wang L, Zhang W, Putnis CV, Putnis A. Direct Observation of Spiral Growth, Particle Attachment, and Morphology Evolution of Hydroxyapatite. Crystal Growth & Design [Internet]. 2016 June 29 [cited 2021 Apr 15];16(8):4509–18. Available from: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.cgd.6b00637 doi: 10.1021/acs.cgd.6b00637

55. Lim K-T, Kim J-W, Kim J, Chung JH. Development and Evaluation of Natural Hydroxyapatite Ceramics Produced by the Heat Treatment of Pig Bones. Journal of Biosystems Engineering [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Apr 15];39(3):227–34. Available from: https://doi.org/10.5307/JBE.2014.39.3.227 doi: 10.5307/JBE.2014.39.3.227

56. Ling CA, Shahrom M, Siti KB, Amna S, Dasmawati M, Habsah H, et al. Antibacterial responses of zinc oxide structures against Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa and Streptococcus pyogenes. Ceramics International [Internet]. 2014 Mar [cited 2021 Jan 7];40(2):2993–3001. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2013.10.008 doi: 10.1016/j.ceramint.2013.10.008

57. Liu Z, Peng Y, Yang L, Zhang G. Poly(lactic-co-glycolic acid)-Chitosan-Gelatin Composite Nanomaterials for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer Wound

Infection. J Nanosci Nanotechnol. 2021 Feb 1;21(2):1070-78. doi: 10.1166/jnn.2021.18675

58. Lok C. Ulcere de jambe. Etiologie, physiopatologie, diagnostic, evolution, traitement. La Revue Practicien. 1996;46:2465-9.

59. Maaz Arif M, Khan SM, Gull N, Tabish TA, Zia S, Ullah Khan R, et al. Polymer-based biomaterials for chronic wound management: Promises and challenges. Int J Pharm. 2021 Apr 1;598:120270. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120270

60. Magomedov MM, Akhmedov IG, Magomedov AA, Magomedov MA. Comprehensive treatment of indolent trophic ulcers of venous aetiology. Angiology and vascular surgery. 2020;26(1):62-8. doi: 10.33529/ANGIO2020101

61. Maity J, Hsu C-M, Lin T-J, Lee W-C, Bhattacharyad P, Bundschuh J, et al. Removal of Fluoride from water through bacterial-surfactin mediated novel hydroxyapatite nanoparticle and its efficiency assessment: adsorption isotherm, adsorption kinetic and adsorption thermodynamics. Envir Nan Monit & Manag [Internet]. 2018 May [cited 2022 Apr 15];9:18-28. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2215153217301940 doi: 10.1016/j.enmm.2017.11.001

62. Marambio-Jones C, Hoek EMV. A review of the antibacterial effects of silver nanomaterials and potential implications for human health and the environment. J Nanopart Res [Internet]. 2010 Mar 23 [cited 2021 Jul 4];12(5):1531-51. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11051-010-9900-y#citeas doi: 10.1007/s11051-010-9900-y

63. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. The Cochrane database of systematic reviews [Internet]. 2016 Apr 6 [cited 2022 Jan 30];4(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27048768/ doi: 10.1002/14651858.CD003229.pub3

64. Martsouka F, Papagiannopoulos K, Hatziantoniou S, Barlog M, Lagiopoulos G, Tekerlekopoulou AG, et al. Evaluation of the Antimicrobial Protection of Pharmaceutical Kaolin and Talc Modified with Copper and Zinc. Materials (Basel)

[Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2021 Jan 7];14(5):1173. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33801536/ doi: 10.3390/ma14051173

65. Mathew D, Bhardwaj G, Wang Q, Sun L, Ercan B, Geetha M, Webster TJ. Decreased Staphylococcus aureus and increased osteoblast density on nanostructured electrophoretic-deposited hydroxyapatite on titanium without the use of pharmaceuticals. Int J Nanomedicine [Internet]. 2014 Apr 8 [cited 2021 Dec 15];9:1775-81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24748789/ doi: 10.2147/IJN.S55733

66. Matica MA, Aachmann FL, Tøndervik A, Sletta H, Ostafe V. Chitosan as a Wound Dressing Starting Material: Antimicrobial Properties and Mode of Action. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 Nov 24 [cited 2022 Mar 28];20(23):5889. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31771245/ doi: 10.3390/ijms20235889

67. Mayer W, JochmannW, Partsch H. Ulcus cruris: abheilung unter konservativer therapie. Wien Med. Wochenschr. 1994;144:192–5.

68. McGuckin M, Waterman R, Brooks J, Cherry G, Porten L, Hurley S, et al. Validation of venous leg ulcer guidelines in the United States and United Kingdom. Am J Surg [Internet]. 2002 Apr [cited 2021 Mar 28];183(2):132–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11918875/ doi: 10.1016/s0002-9610(01)00856-x

69. Meissner MH, Khilnani NM, Labropoulos N, Gasparis AP, Gibson K, Greiner M, et al. The Symptoms-Varices-Pathophysiology classification of pelvic venous disorders: A report of the American Vein & Lymphatic Society International Working Group on Pelvic Venous Disorders. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord [Internet]. 2021 May [cited 2022 Jan 26];9(3):568–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33529720/ doi: 10.1016/j.jvsv.2020.12.084

70. Moisenovich MM, Arkhipova AY, Orlova AA, Drutskaya MS, Volkova SV, Zacharov SE, et al. Composite Scaffolds Containing Silk Fibroin, Gelatin, and Hydroxyapatite for Bone Tissue Regeneration and 3D Cell Culturing. Acta Naturae [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 Feb 5];6(1):96–101. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24772332/

71. Mościcka P, Szewczyk MT, Cwajda-Białasik J, Jawień A. The role of compression therapy in the treatment of venous leg ulcers. Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University [Internet]. 2019 Jun [cited 2021 Sep 25];28(6):847–852. Available from: https://advances.umw.edu.pl/en/article/2019/28/6/847/ doi: 10.17219/acem/78768

72. Moskvin SV, Geynitz AV, Askhadulin EV. Efficiency of a New Combined Laser Therapy in Patients With Trophic Ulcers of Lower Extremities and Chronic Venous Insufficiency. J Lasers Med Sci. 2017 Summer;8(3):132-5. doi: 10.15171/jlms.2017.24

73. Mosti G. Wound care in venous ulcers. Phlebology [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 Jan 17]; 28 Suppl 1:79-85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23482540/ doi: 10.1177/0268355513477015

74. Mustoe T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. Am J Surg [Internet]. 2004 May [cited 2022 Jan 10];187(5A):65S–70S. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15147994/ doi: 10.1016/S0002-9610(03)00306-4

75. Nazeer MA, Yilgör, E, Yilgör I. Intercalated chitosan/hydroxyapatite nanocomposites: Promising materials for bone tissue engineering applications. Carbohydrate Polymers [Internet]. 2017 Nov 1[cited 2021 Mar 4];175:38–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28917880/ doi: 10.1016/j.carbpol.2017.07.054

76. Nelzén O, Fransson I. Varicose vein recurrence and patient satisfaction 10-14 years following combined superficial and perforator vein surgery: a prospective case study. Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Mar 18];46(3):372-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23809842/ doi: 10.1016/j.ejvs.2013.05.022

77. Norman G, Dumville JC, Westby MJ, Stubbs N, Soares MO. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 Jun 15 [cited 2021 Feb 3];6. Available from:

https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012583.pub2/full doi: 10.1002/14651858.CD012583.pub2

78. Norman G, Westby MJ, Rithalia AD, Stubbs N, Soares MO, Dumville JC. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 15;6(6):CD012583. doi:10.1002/14651858.CD012583.pub2

79. O'meara S, Richardson R, Lipsky AB. Topical and systemic antimicrobial therapy for venous leg ulcers. JAMA [Internet]. 2014 June 25 [cited 2022 Jan 20]; 311(24):2534-5. Available from:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25058087/ doi:10.1001/jama.2014.4574

80. O'Connell SM, Impeduglia T, Hessler K, Wang XJ, Carroll RJ, Dardik H. Autologous platelet-rich fibrin matrix as cell therapy in the healing of chronic lower-extremity ulcers. Wound Repair Regen. 2008 Nov-Dec;16(6):749-56. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00426.x

81. Onishi H, Machida Y. Biodegradation and distribution of water-soluble chitosan in mice. Biomaterials [Internet]. 1999 Jan [cited 2022 May 19];20(2):175-82. Систематизація ультрасонографічної Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022787/ doi: 10.1016/s0142-9612(98)00159-8

82. Ooi CH, Ling YP, Abdullah WZ, Mustafa AZ, Pung SY, Yeoh FY. Physicochemical evaluation and in vitro hemocompatibility study on nanoporous hydroxyapatite. J Mater Sci Mater Med [Internet]. 2019 Mar 30 [cited 2022 Jan 10];30(4):44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929088/ doi: 10.1007/s10856-019-6247-5

83. Padmavathy N, Vijayaraghavan R. Interaction of ZnO nanoparticles with microbes--a physio and biochemical assay. J Biomed Nanotechnol [Internet]. 2011 Dec [cited 2021 Sept 21];7(6):813-22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22416581/ doi: 10.1166/jbn.2011.1343

84. Raetz J, Wilson M, Collins K. Varicose Veins: Diagnosis and Treatment. American family physician [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Aug 19];99(11):682–8. Available from: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0601/p682.html

85. Raffetto JD, Eberhardt RT, Dean SM, Ligi D, Mannello F. Pharmacologic treatment to improve venous leg ulcer healing. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders [Internet]. 2016 Jul [cited 2022 Jan 29];4(3):371-4. doi: 10.1016/j.jvsv.2015.10.002

86. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. Int Angiol. 2014 Jun;33(3):212-21.

87. Raghuram AC, Yu RP, Lo AY, Sung CJ, Bircan M, Thompson HJ, et al. Role of stem cell therapies in treating chronic wounds: A systematic review. World J Stem Cells. 2020 Jul 26;12(7):659-75. doi:10.4252/wjsc.v12.i7.659

88. Santilli JD, Santilli SM. Chronic critical limb ischemia: diagnosis, treatment and prognosis. Am Fam Physician [Internet]. 1999. 59(7):1899–908. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10208708/

89. Sarabahi S. Recent advances in topical wound care. Indian J Plast Surg [Internet]. 2012 May-Aug [cited 2021 Feb 23];45(2):379–87. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3495389/ doi: 10.4103/0970-0358.101321

90. Schmidt K, Debus ES, St Jessberger, Ziegler U, Thiede A. Bacterial population of chronic crural ulcers: is there a difference between the diabetic, the venous, and the arterial ulcer? VASA [Internet]. 2000 Feb [cited 2022 Mar 25];29(1):62-70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10731891/ doi: 10.1024/0301-1526.29.1.62

91. Segiet OA, Brzozowa-Zasada M, Piecuch A, Dudek D, Reichman-Warmusz E, Wojnicz R. Biomolecular mechanisms in varicose veins development. Ann Vasc Surg [Internet]. 2015 Feb [cited 2021 Jun 8];29(2):377-84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25449990/ doi: 10.1016/j.avsg.2014.10.009

92. Sen CK, Roy S, Mathew-Steiner SS, Gordillo GM. Biofilm Management in Wound Care. Plastic and reconstructive surgery [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Des 23];148(2),275e–288e. doi: 10.1097/PRS.0000000000008142

93. Shu SA, Yuen AWT, Woo E, Chu KH, Kwan HS, Yang GX, , et al. Microbiota and Food Allergy. Clinical reviews in allergy & immunology [Internet].

2019 Aug [cited 2021 Jan 1];57(1),83–97. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30564985/ doi: 10.1007/s12016-018-8723-y

94. Sibbald RG, Woo K, Ayello EA. Increased bacterial burden and infection: NERDS and STONES. Adv Skin Wound Care [Internet]. 2006 Oct [cited 2021 Nov 17];19(8):447-61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17008815/ doi: 10.1097/00129334-200610000-00012

95. Sidhu M, van der Poorten D. The gut microbiome. Australian family physician [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 23];46(4):206–211. Available from : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376573/

96. Sinha R, Karan R, Sinha A, Khare SK. Interaction and nanotoxic effect of ZnO and Ag nanoparticles on mesophilic and halophilic bacterial cells. Bioresour Technol [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Aug 21];102(2):1516-20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20797851/ doi: 10.1016/j.biortech.2010.07.117

97. Smeets PJ, Cho KR, Kempen RG, Sommerdijk NA, De Yoreo JJ. Calcium carbonate nucleation driven by ion binding in a biomimetic matrix revealed by in situ electron microscopy. Nat Mater [Internet]. 2015 Apr [cited 2021 Oct 14];14(4):394-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25622001/ doi: 10.1038/nmat4193

98. Spear M. Acute or chronic? What's the difference? Plastic surgical nursing. 2013 Apr-Jun;33(2):98–100. doi: 10.1097/PSN.0b013e3182965e94

99. Stafford SL, Bokil NJ, Achard ME, Kapetanovic R, Schembri MA, McEwan AG, et al. Metal ions in macrophage antimicrobial pathways: emerging roles for zinc and copper. Biosci Rep [Internet]. 2013 Jul 16 [cited 2021 Dec 10];33(4):e00049. Available from: https://doi.org/10.1042/BSR20130014 doi: 10.1042/BSR20130014

100. Sukhodub LB, Sukhodub LF, Kumeda MO, Prylutska SV, Deineka V, Prylutskyy YI, et al. C60 fullerene loaded hydroxyapatite-chitosan beads as a promising system for prolonged drug release. Carbohydr Polym [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Mar 25];223:115067. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427028/ doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115067

101. Sukhodub LF, Moseke C, Sukhodub LB, Sulkio-Cleff B, Maleev VY, Semenov MA, et al. Collagen-hydroxyapatite-water interactions investigated by XRD,

piezogravimetry, infrared and Raman spectroscopy. Journal of Molecular Structure [Internet]. 2004 Oct 18 [cited 2021 Jul 5];704(1-3):53-8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2003.12.061 doi: 10.1016/j.molstruc.2003.12.061

102. Suthar M, Gupta S, Bukhari S, Ponemone V. Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series. J Biomed Sci. 2017 Feb 27;24(1):16. doi:10.1186/s12929-017-0324-1

103. Suzuki T, Kajita Y, Katsumata S, Matsuzaki H, Suzuki K. Zinc Deficiency Increases Serum Concentrations of Parathyroid Hormone through a Decrease in Serum Calcium and Induces Bone Fragility in Rats. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) [Internet]. 2015 [cited 2022 Feb 10];61(5):382–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26639846/ doi: 10.3177/jnsv.61.382

104. Tansavatdi K, Mangat DS. Calcium hydroxyapatite fillers. Facial plastic surgery. FPS [Internet]. 2011 [cited 2021 Oct 17];27(6):510–6. Available from: https://doi.org/10.1055/s-0031-1298783 doi:10.1055/s-0031-1298783

105. Totsuka Sutto SE, Rodríguez Roldan YI, Cardona Muñoz EG, Garcia Cobian TA, Pascoe Gonzalez S, Martínez Rizo A, et al. Efficacy and safety of the combination of isosorbide dinitrate spray and chitosan gel for the treatment of diabetic foot ulcers: A double-blind, randomized, clinical trial. Diab Vasc Dis Res. 2018 Jul;15(4):348-51. doi: 10.1177/1479164118769528

106. Tsarapkin IM, Pleshakov VT, Bessmeltsev SS. Reologicheskie svoystva perifericheskoy krovi pri ostrom razlitom gnoynom peritonite i ikh izmeneniya pri infuzionnoy terapii s primeneniem modezhelya. Vestn. khirurgii. 1999;6:72-75.

107. Türk S, Altınsoy I, Çelebi Efe G, Ipek M, Özacar M, Bindal C. 3D porous collagen/functionalized multiwalled carbon nanotube/chitosan/hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Feb 18];92:757-68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30184804/ doi: 10.1016/j.msec.2018.07.020

108. Tzeng YS, Deng SC, Wang CH, Tsai JC, Chen TM, Burnouf T. Treatment of nonhealing diabetic lower extremity ulcers with skin graft and autologous platelet gel: a case series. Biomed Res Int. 2013;2013:837620. doi:10.1155/2013/837620

109. Vashchuk VV, Kyryk TP, Kushnirchuk MI, Baidala RP. Nova metodyka mistsevoi terapii trofichnykh vyrazok nyzhnikh kintsivok. Kharkivska khirurhichna shkola. 2018;1(88):51-3.

110. Vidal A, Giacaman A, Orellana SS, Jofré S, Moreno-Villoslada I, Oyarzún-Ampuero F, et al. Application of Chitosan and Chondroitin Sulphate Aerogels in a Patient With Diabetes With an Open Forefoot Transmetatarsal Amputation. Wounds: a compendium of clinical research and practice. 2020 Mar;32(3):E14-E18.

111. White AA, Best SM, Kinloch IA. Hydroxyapatite–carbon nanotube composites for biomedical applications: a review. Int J Applied Cer Technol [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Apr 19];4(1):1-13. Available from: https://ceramics.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1744-7402.2007.02113.x doi: https://doi.org/10.1111/j.1744-7402.2007.02113.x

112. Willy C, edited. The Theory and Practice of Vacuum Therapy. Ulm: Lindqvist; 2006. 405 p.

113. Wilson JR, Mills JG, Prather ID, Dimitrijevich SD. A toxicity index of skin and wound cleansers used on in vitro fibroblasts and keratinocytes. Adv Skin Wound Care [Internet]. 2005 Sep [cited 2021 Nov 23]:18(7):373–8. doi: 10.1097/00129334-200509000-00011

114. You X, Shen Y, Yu W, He Y. Enhancement of tendon-bone healing following rotator cuff repair using hydroxyapatite with TGFβ1. Mol Med Rep [Internet]. 2018 Apr [cited 2021 Okt 16];17(4):4981-4988. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29393349/ doi: 10.3892/mmr.2018.8499

115. Zhang C, Cheng D, Tang T, Jia X, Cai Q, Yang X. Nanoporous structured carbon nanofiber–bioactive glass composites for skeletal tissue regeneration. J Mater Chem B [Internet]. 2015 Jul 14 [cited 2021 Dec 7]; 3(26):5300–09. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32262606/ doi: 10.1039/c5tb00921a

116. Zhang L, Ma Y, Pan X, Chen S, Zhuang H, Wang S. A composite hydrogel of chitosan/heparin/poly (γ-glutamic acid) loaded with superoxide dismutase for wound healing. Carbohydr Polym. 2018 Jan 15;180:168-74. doi:10.1016/j.carbpol.2017.10.036

117. Ващук ВВ, Кирик ТП, Кушнірчук МІ, Байдала РП, Іванишин АЗ, Гриценко ОМ. Нова методика місцевої терапії трофічних виразок нижніх кінцівок [Інтернет]. Харківська хірургічна школа. 2018 [цитовано 2021 Бер 17];1(88):51–3. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh_2018_1_12

118. Венгер ІК, Беденюк АД, Романюк ТВ. Трофічні виразки венозного генезу – тактика хірургічного. Шпитальна хірургія. 2011;1:57–60.

119. Ганжий ВВ, Танцура ПЮ. Профилактика рецедива язвенных дефектов нижних конечностей. Вісн. Укр. мед. стомат. академ. 2009;1(25):311-14.

120. Гощинський ВБ, Кохан РС, Мігенько БО, Герасимець ЮМ. Місце вакуумної терапії у хірургічному лікуванні варикозної хвороби нижніх кінцівок у стадії декомпенсації. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018 Трав 25;1:75-9. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8613

121. Гузій ОВ. Стійкість до антибіотиків та мікробіом: матеріали круглого столу з проблем антибіотикорезистентності у світі. Український медичний часопис. [Інтернет]. 2019, [цитовано 2021 Вер 15]; 6(1)(134)-XI-XII:1-2. Доступно: https://www.umj.com.ua/article/167208/stijkist-do-antibiotikiv-ta-mikrobiom-materiali-kruglogo-stolu-z-problem-antibiotikorezistentnosti-u-sviti

122. Гусак ИВ, Ибрагим АГ, Шевченко АН. Особенности комплексного подхода к лечению трофических язв нижних конечностей. Медицина сьогодні і завтра. 2010;4(49):117-9.

123. Дрюк НФ, Чернуха ЛМ, Фадеев СГ. Тактика хирургического лечения трофических изменений тканей и инкурабельных язв голени при венозной и лимфатической недостаточности нижних конечностей. Актуальні проблеми панкреатогепатобіліарноїта судинної хірургії: 36. наук. конф., присвяч. 80-річчю з дня народження акад. О.О.Шалімова. Київ: Клін. хірургія; 1998, 232-235с.

124. Дужий ІД, Бєлай ВС, Суходуб ЛФ, Пак ВЯ, Ясніковський ОМ. Особливості біоценозу трофічних виразок на тлі хронічної венозної недостатності, можливості лікування. Харківська хірургічна школа. [Інтернет]. 2022 [цитовано 2021 Жов 17];1(112):55-59. Доступно: https://surgical-

school.com.ua/index.php/journal/article/view/276/267 doi: 10.37699/2308-7005.1.2022.10

125. Дужий ІД, Попадинець ВМ, Романюк ОВ, Ніколаєнко АС, Кравець ОВ, Сікора ВВ, та ін. Морфологічні особливості репаративного процесу в зоні трофічних венозних виразок нижніх кінцівок за умов застосування аутоплазми, збагаченої тромбоцитами. Клінічна хірургія [Інтернет]. 2018 Груд [цитовано 2021 Лист 27];85(12):42-5. Доступно: https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/571/521 doi: https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.12.42

126. Дужий ІД, Попадинець ВМ, Романюк ОВ, Ніколаєнко АС, Кравець ОВ, Сікора ВВ, та ін. Морфологічні особливості репаративного процесу в зоні трофічних венозних виразок нижніх кінцівок за умов застосування аутоплазми, збагаченої тромбоцитами. Klinichna khirurhiia. 2018 Dec 28; 85(12):42-5. doi:10.26779/2522-1396.2018.12.42

127. Дужий ІД, Суходуб ЛФ, Бєлай ВС, Жданов СМ, Лобода ЮМ. Можливості лікування інфікованих виразок нижніх кінцівок при хронічній венозній недостатності без застосування антибіотиків. Харківська хірургічна школа. [Інтернет]. 2021 [цитовано 2021 Груд 7];3(108):21–26. Доступно: https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/article/view/230/221 doi: 10.37699/2308-7005.3.2021.05

128. Дужий ІД, Суходуб ЛФ, Бєлай ВС, Литвиненко ОМ, Юрченко АВ. Можливості клінічного застосування нанокристалічного гідроксиапатиту при лікуванні гнійно запальних захворювань. Клінічна хірургія [Інтернет]. 2021 Жовт 28 [цитовано 2021 Січ 15];88(5-6):75-80. Доступно: https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/946 doi: 10.26779/2522-1396.2021.5- 6.75.

129. Дужий ІД, Суходуб ЛФ, Бєлай ВС, Литвиненко ОМ, Юрченко АВ. Можливості клінічного застосування нанокристалічного гідроксиапатиту при лікуванні гнійно запальних захворювань. Клінічна хірургія. 2021;88(5- 6):75-80. doi: 10.26779/2522-1396.2021.5- 6.75

130. Єлісеєв ГЮ, Кобза ІІ, Орел ЮГ. Діагностика та лікування ускладнених форм хронічної венозної недостатності. Клін. хірургія. 2005;45:8383.

131. Іванова ЮВ, Клімова ОМ, Коробов АМ, Прасол ВО, Мінухін ВВ, Калашніков АА, та ін. Лікування трофічних виразок у хворих на хронічну венозну недостатність із використанням фототерапії та сучасних ранових покриттів. Хірургія, Ортопедія, Травматологія, Інтенсивна терапія. 2019 Трав; 2(36):36-7.

132. Кобза ІІ., Радиш РВ, Жук РА, Кіхтяк АТ. Комплексне лікування пацієнтів з венозними трофічними виразками. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2010;4:438-41.

133. Коркушко ОВ, Чеботарев ДФ, Калиновская ЕГ. Гериатрия в терапевтической практике. Київ: Здоров'я; 1993. 839 с.

134. Кузняк НБ, Дутка МІ. Значення препаратів із сорбційною дією в комплексному лікуванні гнійно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки (огляд літератури). Клінічна стоматологія. 2014 Бер;4:30-5. doi: 10.11603/2311-9624.2011.4.2502

135. Лодяна ІМ, Зюзько СН. Хірургічне лікування венозних трофічних виразок. Серце і судини. 2006;4:248-51.

136. Миронов ПФ, Бугайов ВІ, Голубнича ВМ, Погорєлов МВ. Застосування наночастинок срібла в умовах ультразвукової кавітації при лікуванні гнійної хірургічної інфекції. Харківська хірургічна школа. 2019 Лют 20;1(94):60-4.

137. Мишалов ВГ, Литвинова НЮ. Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Серце і судини. 2010;4:28–37.

138. Никульников ПИ, Влайков ГГ, Гуч АА. Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Новые альтернативы. Кровообіг та гемостаз. 2008;1:76–8.

139. Носов АЮ. Лечение послеоперационных раневых осложнений у больных пожилого возраста с применением магнийсодержащих минералов. Медицинские новости. 2017;4:73-6.

140. Оболенский ВН, Родоман ГВ, Никитин ВГ, Караев МА. Трофические язвы нижних конечностей. РМЖ. 2009;25:56-9.

141. Русин ВІ, Болдіжар ПО, Горленко ФВ, Русин ВВ, Борсенко МІ. Систематизація ультрасонографічної діагностики основних форм венозної гіпертензії у хворих з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок. Сучасні медичні технології. 2010;1:53-7.

142. Русин ВІ, Корсак ВВ, Діккер ГМ, Митро БА. Ультрасонографія основних форм венозної гіпертензії при хронічній венозній недостатності в стадії декомпенсації. Укр. журнал хірургії. 2011;1(10):5-6.

143. Русин ВІ, Корсак ВВ, Русин ВВ, Попович ЯМ, Носенко ОА, Калинич СС, та ін. Венозні трофічні виразки. Ужгород: Карпати; 2017. 244 с.

144. Смолиенко ВН, Притуло ОА, Прохоров ДВ, Нгема МВ. Трофические язвы и микробная экзема: от патогенеза к лечению. Дерматологія та венерологія. 2010;3 (49):86-8.

145. Суходуб ЛФ, Рощупкін АО, Суходуб ЛБ, Глущенко НВ. Наноструктуровані матеріали на основі гідроксиапатиту та альгінату для медицини. Ж. нано-електрон. фіз. [Інтернет]. 2017 [цитовано 2021 Січ 15];9(4):04017-12. Доступно: https://jnep.sumdu.edu.ua/uk/component/content/full_article/2296 doi: 10.21272/jnep.9(4).04017

146. Суходуб ЛФ, Рощупкін АО, Суходуб ЛБ, Глущенко НВ. Наноструктуровані матеріали на основі гідроксиапатиту та альгінату для медицини. Журнал нано- та електронної фізики. [Інтернет]. 2017 Июл 27 [цитовано 2021 Груд 14];9(4):04017-1-04017-12. Доступно: https://jnep.sumdu.edu.ua/download/numbers/2017/4/articles/jnep_V9_04017.pdf

147. Тураев ПИ. Хроническая венозная недостаточность и язвы нижних конечностей. Вінниця: Нова книга; 2005. 208 с.

148. Чернуха ЛМ, Гуч АА, Никульникув ПИ. Тяжелые формы варикозной болезни нижних конечностей. Возможна ли радикальность хирургического лечения? Хірургія України. 2005;4:33-7.

ДОДАТКИ

Додаток А

Копії актів впровадження

Шаблон за версією 01
Затверджено наказом ректора СумДУ
№0527-І від 14.11.2017 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор навчально-наукового медичного інституту СумДУ
Андрій ЛОБОДА
(підпис) (прізвище, ініціали)
"26" вересня 2022р.

АКТ
впровадження (використання) результатів науково-дослідної роботи

1. **Найменування пропозиції про впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, то що).** Метод лікування гнійно-запальних захворювань нижніх кінцівок на тлі хронічної венозної недостатності з застосуванням апатит полімерної дренуючої пов'язки.
2. **Установа-розробник**: «Навчально – науковий медичний інститут» Сумського державного університету.
3. **Ким запропоновано:** Бєлай Володимир Станіславович, аспірант кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії.
4. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.)**. Дужий І. Д., Бєлай В. С., Кумеда М. О., Суходуб Л. Б., Шимко В. В., Ясніковський О. М., Жданов С. М., Суходуб Л. Ф. Патент України на корисну модель № 150097. від 29.12.2021
5. **Базова установа яка проводить впровадження:** кафедра хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії.
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес та наукову роботу кафедри.
7. **Терміни впровадження:** 2022р.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Доктор медичних наук, професор
кафедри хірургії, травматології,
ортопедії та фтизіатрії СумДУ Ігор ДУЖИЙ

Шаблон за версією 01
Затверджено наказом ректора СумДУ
№0527-I від 14.11.2017 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП СОР СОКЛ
(посада)
(підпис) **В.В. Горох**
(прізвище, ініціали)
"..." 2022р.

АКТ
впровадження (використання) результатів науково-дослідної роботи.

1. **Найменування пропозиції про впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, то що).** Метод лікування гнійно-запальних захворювань нижніх кінцівок на тлі хронічної венозної недостатності з застосуванням апатит полімерної дренуючої пов`язки.
2. **Установа-розробник**: «Навчально – науковий медичний інститут» Сумського державного університету.
3. **Ким запропоновано:** Бєлай Володимир Станіславович, аспірант кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії.
4. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.)**. Дужий І. Д., Бєлай В. С., Кумеда М. О., Суходуб Л. Б., Шимко В. В., Ясніковський О. М., Жданов С. М., Суходуб Л. Ф. Патент України на корисну модель № 150097. від 29.12.2021
5. **Базова установа яка проводить впровадження:** КНП СОР Сумська обласна клінічна лікарня, відділення судинної та реконструктивної хірургії.
6. **Форма впровадження:** застосування у клінічну практику.
7. **Терміни впровадження:** 2022р.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідуючий відділення судинної
та реконструктивної хірургії Ніколаєнко А.С

Шаблон за версією 01
Затверджено наказом ректора СумДУ
№0527-І від 14.11.2017 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП СОР СОКЛ
(посада)
В.В. Горох
(підпис) (прізвище, ініціали)
2022р.

АКТ
впровадження (використання) результатів науково-дослідної роботи.

1. **Найменування пропозиції про впровадження (метод профілактики, лікування, пристрій, форма організаційної праці, то що).** Метод лікування гнійно-запальних захворювань нижніх кінцівок на тлі хронічної венозної недостатності з застосуванням апатит полімерної дренуючої пов'язки.
2. **Установа-розробник**: «Навчально – науковий медичний інститут» Сумського державного університету.
3. **Ким запропоновано:** Бєлай Володимир Станіславович, аспірант кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії.
4. **Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації монографії, матеріали з'їздів, наукових конференцій, семінарів та ін.**). Дужий І. Д., Бєлай В. С., Кумеда М. О., Суходуб Л. Б., Шимко В. В., Ясніковський О. М., Жданов С. М., Суходуб Л. Ф. Патент України на корисну модель № 150097. від 29.12.2021р.
5. **Базова установа яка проводить впровадження:** КНП СОР Сумська обласна клінічна лікарня, опікове відділення.
6. **Форма впровадження:** застосування у клінічну практику.
7. **Терміни впровадження:** 2022р.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідуючий опікового відділення
Бахмут В.А.

Додаток Б

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Белай ВС, Кумеда МА, Остольский ВВ, Суходуб ЛБ, Суходуб ЛФ. In vivo исследование композитных дренажных систем на основе гидроксиапатита. In: Komarytskyy ML, editor. Abstracts of the 4th International scientific and practical conference. Priority directions of science and technology development [Internet]; 2020 Dec 20-22; Kyiv; 2020, с. 95-101. Available from: https://sci-conf.com.ua/iv-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-priority-directions-of-science-and-technology-development-20-22-dekabrya-2020-goda-kiev-ukraina-arhiv/

2. Sukhodub LB, Kumeda MO, Bielai VS, Sukhodub LF. Hydroxyapatite-biopolymers-ZnO composite with sustained Ceftriaxone release as a drainage system for treatment of purulent cavities. Carbohydr Polym [Internet]. 2021 Aug 15;266:118137. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861721005245?via%3Dihub doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118137 (Дисертанту належить проведення літературного пошуку, експерименту та узагальнення отриманих результатів в частині *in vivo* дослідження).

3. Kumeda M, Sukhodub L, Bielai V, Sukhodub L, Zhdanov S. Sorption composite based on hydroxyapatite and biopolymers for drainage of purulent cavities. In: 2020 IEEE 10th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP) [Internet]; 2020 Nov 9-13; Sumy. p. 02BA02-1-4. Available from: https://ieeexplore.ieee.org/document/9309711 doi: 10.1109/NAP51477.2020.9309711 (Дисертанту належить проведення експерименту та узагальнення отриманих результатів в частині клінічних досліджень).

4. Дужий ІД, Суходуб ЛФ, Бєлай ВС, Литвиненко ОМ, Юрченко АВ. Можливості клінічного застосування нанокристалічного гідроксиапатиту при лікуванні гнійно запальних захворювань. Клінічна хірургія. 2021;88(5-6):75-80. doi: 10.26779/2522-1396.2021.5- 6.75 (Здобувачу належить набір матеріалу, систематизація та аналіз результатів, підготовка матеріалів до публікації).

5. Бєлай ВС, Жданов СМ, Дужий ІД, винахідники; Сумський державний університет МОН України, патентовласник. Сорбційно-аспіраційний пристрій для дренування гнійних порожнин. Патент України на корисну модель № 145611. 2020 Груд 28 Бюл. № 24. (Здобувачу належить розробка, патентний пошук, оформлення та подача заявки).

6. Bielai VS, Duzhiy ID, Sukhodub LF. Application of nanocrystalline hydroxyapatite in the treatment of purulent inflammatory diseases. In: Abstract book of International Medical Conference. Biomedical Perspectives III; 2021 Oct 26-28,

Sumy. Sumy: Sumy State University, 2021. p. 37. (Здобувачу належить набір матеріалу, систематизація та аналіз результатів, підготовка матеріалів до публікації).

7. Дужий ІД, Суходуб ЛФ, Бєлай ВС, Жданов СМ, Лобода ЮМ. Можливості лікування інфікованих виразок нижніх кінцівок при хронічній венозній недостатності без застосування антибіотиків. Харківська хірургічна школа [Інтернет]. 2021 Серпень 20;3:21-6. Доступно: https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/article/view/230 doi: https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2021.05 (Здобувач брав участь у обстеженні та лікуванні хворих, систематизував отримані результати та підготував роботу до друку).

8. Дужий ІД, Бєлай ВС, Кумеда МО, Суходуб ЛБ, винахідники; Сумський державний університет МОН України, патентовласник. Апатит-полімерна дренуюча пов'язка для лікування інфікованих ран і виразок. Патент України на корисну модель № 150097. 2021 Груд 29 Бюл. № 52. (Здобувач брав участь у розробці, патентному пошуку, оформленні заявки).

9. Дужий ІД, Бєлай ВС, Суходуб ЛФ, Пак ВЯ, Яснiковський ОМ. Особливості біоценозу трофічних виразок на тлі хронічної венозної недостатності, можливості лікування. Харківська хірургічна школа [Інтернет]. 2022 Лютий;1: 55-9. Доступно: https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/article/view/276 doi: https://doi.org/10.37699/2308-7005. 1.2022.10 (Здобувачу належить набір матеріалу, систематизація та аналіз результатів, підготовка матеріалів до публікації).

10. Дужий ІД, Бєлай ВС, Яснiковський ОМ, Жданов СМ, винахідники; Сумський державний університет МОН України, патентовласник. Сорбційно-аспіраційний пристрій для дренування закритих гнійних порожнин. Патент України на корисну модель № 150544. 2022 Бер 02 Бюл. № 9. (Здобувачу належить розробка, патентний пошук, оформлення та подача заявки).

11. Kumeda MO, Bielai VS, Sukhodub LF, Sukhodub LB, Dudka A. Hydroxyapatite-polymer sorption-aspiration drainage system. In: 2nd multidisciplinary conference for young researchers. Sustainable Development Trends and Challenges under COVID-19; 2021 Nov 29-30; Sumy. Sumy: Sumy State University, 2021. p. 53. (Дисертанту належить проведення літературного пошуку, експерименту та узагальнення отриманих результатів.).