МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

**ПЕТРЕНКО ОЛЕГ МИКОЛАЙОВИЧ**

УДК:616-002.3-89:615.361.014.41

**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИХ РАН НИЖНІХ КІНЦВОК**

14.01.03 –«Хірургія»

222 – «Медицина»

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України

**Науковий консультант**

Доктор медичних наук, професор, **Безродний Борис Гаврилович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри хірургії № 2

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Козинець Георгій Павлович,** Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри комбустіології та пластичної хірургії;

доктор медичних наук, професор, полковник медичної служби **Заруцький Ярослав Леонідович,** Українська військово – медична академія, начальник кафедри військової хірургії;

доктор медичних наук, професор **Дрюк Микола Федорович**, головний науковий співробітник Національного інституту хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України

Захист відбудеться «4» лютого 2021 року о 13 годині 30 хвилин на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.003.03 при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України. Адреса: 01601, м. Київ, бульвар Тараса Шевченка, 17.

Із дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Адреса: 01057, м. Київ, вул. Зоологічна 3.

Автореферат розісланий « » \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2020 року

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент Вітовський Я.М.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Обґрунтування вибору теми дослідження.**

Гнійно-некротичні дефекти м’яких тканин складають до 35% випадків від загальної кількості хірургічних хвороб та є серйозною медико-соціальною проблемою [ Савельєв В.С. 2012]. Локалізацією гнійної рани може бути будь-яка анатомічна ділянка тіла, але найбільш поширеною локалізацією ран є нижня кінцівка.

Незважаючи на появу хірургічних, медикаментозних інновацій, лікування гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок є тривалим і часто безуспішним. Поширеність трофічних виразок нижніх кінцівок серед населення складає 0,1 – 1,5 % [ Gottrup F. 2010], у 24% хворих тривалість їх сягає більше року. Внаслідок цього, 45% хворих страждають від обмеженої мобільності та пересуваються лише в межах дому.

Обумовлені венозною недостатністю трофічні виразки зустрічаються у 2% населення індустріально розвинутих країн [Каптач І., 2015; Пліс І.Б., 2018 ]. 3-11,8% пацієнтів із цукровим діабетом мають діабетичні виразки стопи [ Armstrong D. 2017]. У профільних клініках протягом 6 місяців вдається досягнути загоєння у 70 % пацієнтів з хронічними виразками, в загальних стаціонарах - у 45 % хворих, протягом 12 місяців у 69 % пацієнтів виникає рецидив [Flanagan M. 2013]. Щорічно витрати на лікування хронічних ран зростають, що зумовлено збільшенням тривалості життя, кількості пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом, адинамічним способом життя [Broughton G. 2008 ].

Проблема хірургічного лікування гнійних ран нижніх кінцівок зумовлена такими факторами: порушенням кровообігу та метаболізму тканин, порушенням імунологічних механізмів та іннервації, що призводить до зниження репаративного потенціалу рани. Тому основними напрямками в лікуванні рани є в першу чергу усунення шкідливих факторів, що перешкоджають нормальним процесам регенерації в ранах, оптимізація кровопостачання, покращення метаболізму тканин, управління інфекційним фактором та стимуляція репаративних процесів із обов’язковим пластичним закриттям ранового дефекту.

Класичні методики лікування ран (застосування місцево антисептиків та мазевих пов’язок, ферментативне, аутолітичне, хірургічне та механічне очищення ран, та заходи по стимуляції репаративних процесів в ранах у фазу регенерації) не завжди призводять до повного загоєння ранових дефектів [Оболенский В.Н. 2013 та співав., Plicus M., 2017, Peng-Hui Wang 2018].

Перспективним у визначенні механізмів і особливостей хронічного ранового процесу може бути дослідження рівнів матриксних металопротеїназ (ММП), підвищена активність яких, за даними авторів [Рогова Л.Н. 2011, Nwomeh B.C., Yager D.R. 2000, Raymen E.A. 2008 Percival S.L. 2015] відіграє істотну роль в деструкції тканин.

Доведено, що в ексудаті венозних виразок активність даних ферментів підвищена, що призводить до “хронізації” ранового процесу [ Reinke J.M. 2012, Martin G.N. 2017]. Разом з тим, не було проведено визначення активності ММП в тканинах ранової поверхні, не досліджено спектр колагенолітичних протеаз патогенної мікрофлори ранової поверхні, не проведено оцінку їх ензиматичної активності. Також не визначено ефективного способу боротьби з активністю даних протез в ранах.

Останнім часом проводиться активне дослідження природи біологічних плівок та їхній вплив на процеси загоєння ран [Винник Ю.С. 2010, Jones G.A. 2012, Zhao K., Lippman S.I. 2013, Brackman G. 2015, Percival S.L. 2016]. Однак, досі не визначено, яку саме роль відіграють біоплівки в “хронізації” ранових поверхонь, та не розроблено способів впливу на стан цих структур.

Розвиток біотехнологій за останні роки призвів до нового напрямку у вирішенні проблеми загоєння ран. Широко застосовуються колагеновмісні препарати (“Колост”) для стимуляції власного колагену [Кольман Я.В. 2004, Лоран О.Б. 2008]. Із клітинних технологій було запропоновано методики культивування кератиноцитів на фібриновому гелі, епідермальних клітин на культурі фібробластів, створення “живого еквіваленту” шкіри (Apligraft, Integra, Epicell, Epidex) [Калмыкова Н.В., Скоробагатая Е.В. 2011, Grinell F. 1994, Rosso J.M. 2004, Tsai H.V. 2017]. Дані препарати мають обмежене застосування через високу вартість, що звужує спектр їх застосування [ Ensenimann-Klein M. 2011].

Збагачена тромбоцитами аутоплазма стимулює процеси неоангіогенезу в ішемізованих тканинах нижніх кінцівок, в той же час мало ефективна при місцевому застосуванні [ Мазуров А.В. 2011., Delgado J.J., Sanches E. 2012, Marx R.E. 2013, Plantz V. 2018]. Інших прикладів застосування стовбурових клітин для лікування ранових дефектів не описано.

Наразі не існує чітко прописаних протоколів та консенсусів по лікуванню гнійно-некротичних дефектів нижніх кінцівок. Існують окремі протоколи лікування синдрому діабетичної стопи [International Consensus of the Diabetic food. 2016] та рекомендації окремих фармацевтичних компаній по лікуванню ран. Тому важливо пов’язати можливості застосування деяких методик в єдину технологію, яка включатиме удосконалення діагностики, застосування інноваційних методик по оптимізації репаративних процесів, та розробку раціональних способів пластичного закриття ран, що забезпечить покращення результатів лікування хворих. Внаслідок цього будуть розроблені нові, більш ефективні, хірургічні тактики лікування пацієнтів.

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

Дослідження, представлені в дисертаційній роботі, проведені в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця та були фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри хірургії № 2 № 0114U003980 «Розробка та впровадження методів діагностики та лікування гострої хірургічної патології органів черевної порожнини та гнійних захворювань м’яких тканин» (2016-2018 рр.), в якій дисертант був співвиконавцем.

**Мета та задачі дослідження** - підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів з гнійно-некротичними ранами нижніх кінцівок шляхом дослідження патогенезу ран, розробки та запровадження методів клітинної терапії, нових підходів реконструктивної хірургії з прогнозуванням їхньої ефективності.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати причини незадовільних результатів лікування при використанні традиційних технологій, та визначити шляхи покращення лікувальної тактики пацієнтів з гнійно-некротичними ранами нижніх кінцівок.
2. Оцінити репаративний потенціал рани шляхом розробки методик комплексної оцінки гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок з урахуванням факторів агресії, та загального стану пацієнта.
3. Дослідити характеристики бактеріальної плівки ран як фактору “хронізації” ранового процесу.
4. Визначити патогенетичні механізми, що перешкоджають загоєнню гнійно-некротичних ран на основі дослідження активності матриксних металопротеїназ. Вивчити вплив вакуум-терапії на активність матриксних металопротеїназ в ранах.
5. Дослідити вплив мезенхімальних стромальних клітин, отриманих з жирової тканини, на перебіг репаративних процесів у ранах та розробити методику управління рановим процесом у комплексному лікуванні ранових дефектів.
6. Удосконалити способи пластичного закриття ранових дефектів нижніх кінцівок.
7. Розробити технологію хірургічного лікування гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок з урахуванням їх патогенетичних механізмів та оцінити її клінічну ефективність.
8. Розробити експертну систему прогнозування ефективності лікування хворих з гнійно-некротичними дефектами нижніх кінцівок.
9. Провести порівняльний аналіз результатів лікування гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок.

**Об’єкт дослідження:** гнійно-некротичні рани м’яких тканин нижніх кінцівок: венозні виразки (МКБ-10: І 83,0 – І 83,2; І – 87,0); ускладнення синдрому діабетичної стопи (МКБ-10; Е10,5 – Е14,5); некротичний фасциїт, гангренозний дерматит (МКБ-10; L 03); некротичні ускладнення бешихи (МКБ-10; А 46); гіпертонічні виразки (МКБ-10; І 70,0); декубітальні виразки (МКБ-10; L 89,0); гранулюючі рани після відморожень (МКБ-10; Т 34,8, Т 34,9, L 08,9).

**Предмет дослідження:** методи діагностики, характеристика ран, методи пластичного закриття ран, управління рановим процесом, технології лікування ран, прогноз ефективності лікування.

**Методи дослідження:** з метою визначення клінічної ефективності запропонованої технології лікування було використано комплекс методів, які включали:

* антропометричні, фізикальні для визначення характеру ураження тканин;
* ультразвукові - для дослідження макрогемодинаміки в тканинах та маркування клаптя, що живить;
* для обґрунтування патогенетичного спрямування оперативного лікування застосовувались цитологічні, бактеріологічні, біохімічні;
* морфологічні методи – для якісної та кількісної оцінки клітинного наповнення тканин, як способу оцінки репаративних можливостей;
* методи та способи інформаційних технологій – графічний, діаграмний аналізи, методи статистичної обробки.

**Наукова новизна отриманих результатів.**

У дисертаційній роботі вперше визначено динаміку змін протеолітичної активності матриксних металопротеїназ (ММП) у біоптатах шкіри з гострих та хронічних (діабетичних) ран.

Встановлено, що підвищена желатиназна активність у діабетичних ранах відбиває перебіг хронічного запального процесу, та запропонована до використання як прогностичний показник перебігу запалення.

На основі отриманих результатів вперше доведено, що мікроорганізми, які знаходяться на рановій поверхні у пацієнтів із синдромом діабетичної стопи мають власну колагенолітичну активність.

У дослідженні вперше встановлено, що нормалізація протеолітичних процесів за рахунок евакуації надлишкової колагенолітичної активності з гнійно-некротичних виразок м’яких тканин пацієнтів з цукровим діабетом за допомогою терапії негативним тиском (vacuum-assisted closure, VAC-терапія) корелює з позитивною динамікою загоєння хронічних ран.

Виявлено пряму кореляційну залежність між здатністю мікроорганізмів утворювати бактеріальну плівку та тривалістю захворювання.

Вперше встановлено, що мікроорганізми, які розташовані у мукополісахаридному матриксі бактеріальної плівки, продукують надмірно активні протеази, що призводить до «хронізації» ранового процесу.

На підставі отриманих результатів вперше продемонстровано позитивний паракринний ефект застосування культивованих алогенних мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин, отриманих з жирової тканини (МСК), та фібринового гідрогелю, що полягає в зміні цитоморфологічної картини ранового мазка, дозволяючи тим самим прискорити розвиток регенеративних процесів в ранах.

Розроблено технологію лікування гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок, яка включає в себе удосконалення етапів діагностики, лікування та пластичного закриття ранових дефектів.

**Практичне значення отриманих результатів**.

Розроблено та впроваджено в практику спосіб оцінки перебігу загоєння ранового процесу (патент України на корисну модель UA 137478 U), що дозволяє провести оцінку процесів загоєння в гнійних ранах та прогнозувати перебіг запального процесу.

Удосконалено підхід до ведення пацієнтів в залежності від патогенезу ран та супутніх захворювань. Розроблено алгоритми надання спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із діабетичною стопою в залежності від патогенетичної форми.

Розроблено спосіб стимуляції регенеративних процесів в ранах із застосуванням алогенних мезенхімальних стромальних клітин, отриманих із жирової тканини (патент України на корисну модель UA 136290 U), що дозволяє удвічі прискорити очищення рани від некротичних тканин, стимулювати репаративні процеси, та досягти повного приживлення трансплантатів при пластичному закритті ранового дефекту.

Запропоновано спосіб пластичного закриття васкуляризованим клаптем гомілки торцевих дефектів ступні ( патент на корисну модель UA 33611 U), при якому можливо закрити дефекти ступні повношаровим острівцевим клаптем, що у функціональному плані покращує якість життя пацієнтів.

Розроблено диференційний підхід до лікування ранових дефектів в залежності від патогенезу захворювання.

Розроблені методи хірургічного лікування гнійно-некротичних дефектів м’яких тканин із застосуванням інноваційних технологій впроваджені в навчальний процес на кафедрах хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Отримані результати дослідження були впроваджені у практичну діяльність закладів охорони здоров’я, зокрема хірургічних стаціонарів (Київська міська клінічна лікарня № 4, онкологічний диспансер м. Сєвєродонецьк), та поліклінічних відділень м. Києва. Результати вивчення патогенезу гнійних ран використовуються у навчальних програмах на кафедрах хірургії. Розроблені на їх основі об’єктивні критерії ефективності лікування впроваджені при розробці технологій лікування гнійно-некротичних дефектів м’яких тканин.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є особистою науковою роботою здобувача. Вибір теми дисертації, спрямованість дослідження належить здобувачеві.

Формулювання наукової проблеми, мета і завдання дослідження, методологія роботи обговорені та остаточно сформовані разом з науковим консультантом д.мед.н., професором Безродним Б.Г.

Здобувач особисто здійснив патентний та інформаційний пошук, аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи, обґрунтування доцільності проведення даного дослідження. Проведено обстеження та лікування 302 пацієнтів з гнійно-некротичними ранами нижніх кінцівок різної етіології. Виконував біохімічні дослідження (за консультативної підтримки старшого наукового співробітника відділу біологічної хімії національного інституту біохімії імені Палладіна О.В. кандидата біологічних наук Тихомирова А.О.), мікробіологічні дослідження (сумісно із фахівцями інституту мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України).

Комплексне патоморфологічне дослідження проводили в лабораторії КМКЛ № 4 (зав. лабораторією Березовська Є.М.). Здобувач самостійно створив електронну базу пацієнтів, що спостерігались у дослідженні.

Математичні моделі прогнозування ефективності лікування гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок, засновані на результатах проведених клінічних, біохімічних та цитологічних досліджень, були розроблені особисто дисертантом за консультативної підтримки кандидата математичних наук, доцента кафедри менеджменту НМУ імені О.О. Богомольця Гур’яновим В.Г.

Остаточні положення наукової новизни, практичної значимості, а також висновки дисертації були обговорені та остаточно сформульовані спільно із науковим консультантом д.мед.н., професором Безродним Б.Г.

У наукових працях, опублікованих за матеріалами дисертації в співавторстві, здобувачу належала провідна роль у формулюванні мети, завдань, методології дослідження, статистичній обробці та аналізі результатів.

**Апробація результатів дослідження.** Результати роботи доповідалися та обговорювалися на Международном научно-практическом конгрессе «Сахарный диабет и инфекции», Москва. 2013; на щорічних конференціях із міжнародною участю «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани, електрозварювання та з’єднання живих тканин, діабетична стопа.» 2014р., 2015р., 2016., 2017., 2018., 2019р.; . 13th Warsaw international medical congress for young scients. Warsaw. Poland 2017; ІІ Международной конференции «Регенеративные технологии в клинической хирургии». м. Одесса. 2017; науково-практичній конференції з міжнародною участю. «Інноваційні напрями в генетичній та регенеративній медицині» м. Київ. 2017; науково-практичній конференції “Актуальні питання хірургії” з міжнародною участю м. Київ. 2017; 28th conference of the European Wound Management Association. Krakow: New frontiers in wound management. Krakow, Poland, 2018; науково-практичній конференції «Актуальні питання хірургії» з міжнародною участю м. Київ. 2018; Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми трансплантації та донорства органів» м. Запоріжжя, 2018; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми хірургії стопи» м. Київ. 2018; ХІІ Український міжнародному біохімічному конгресі. м. Тернопіль. 2019; XVIII з’їзді ортопедів-травматологів України. м. Івано-Франківськ. 2019.

**Публікації.** Основні результати дисертації викладені в 44 публікаціях. З них 26 робіт – статті в журналах та збірниках наукових статей відповідно до «Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук», 2 - у закордонних виданнях, з напряму, з якого підготовлена дисертація, 4 – у журналах, проіндексованих у базі даних SCOPUS, 3 – одноосібні роботи; 25 робіт – тези науково-практичних конференцій, з’їздів, симпозіумів, у тому числі іноземних.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 397 сторінках комп’ютерного тексту. Робота складається із анотації, вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (містить 339 найменувань (кирилицею - 92, латиною - 247), займає 35 сторінок) та додатків. Робота ілюстрована 36 малюнками та містить 18 таблиць).

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Методи та матеріали дослідження.** За період 2010-2019 рр. у дослідженні брали участь 565 пацієнтів з трофічними виразками та гнійно-некротичними ранами нижніх кінцівок. Для вирішення задач дослідження було обрано наступний методичний підхід. На першому етапі ретроспективно проаналізовано безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування хворих на гнійно-некротичні рани нижніх кінцівок, які знаходились на лікуванні у хірургічній клініці кафедри хірургії № 2 НМУ імені О.О. Богомольця за період 2010-2014 роки (архівна група хворих – 263 пацієнтів). На підставі отриманих даних було сформульовано нові тактика та технологія, які здатні забезпечити покращення безпосередніх та віддалених результатів хірургічного лікування хворих.

Другий етап дослідження присвячений клінічній апробації запропонованої технології лікування хворих. Із осіб, які знаходились на лікуванні у клініці за період 2014-20019 років, шляхом рандомінізації сформовано дві групи хворих (302 пацієнти): першу – група порівняння (210 пацієнтів), другу - основну (92 пацієнти). За основним клінічним діагнозом, його ускладнень, віком, статтю, та супутньою патологією обидві групи хворих були репрезентативні. Пацієнти групи порівняння отримували традиційні методи лікування ран.

При хірургічному лікування пацієнтів основної групи проведено апробацію удосконаленої технології хірургічного лікування хворих, включаючи нові, захищені авторськими свідоцтвами, способи очищення ран та стимуляції репаративних процесів у ранах, застосування удосконалених способів закриття ранових дефектів нижніх кінцівок. Проведено порівняльний аналіз результатів хірургічного лікування хворих обох груп.

Критеріями включення до дослідження були: пацієнти із гнійно-некротичними гострими та хронічними ранами нижніх кінцівок зумовлених хронічною венозною недостатністю, ускладненнями діабетичної стопи, декубітальними виразками, запальними процесами м’яких тканин, некротичними ускладненнями бешихи, посттравматичними виразками та пацієнти із відмороженням. Тобто, до дослідження були включені пацієнти, рани яких носили тривалий (більше 2 тижнів) і хронічний характер та підлягали комплексному хірургічному лікуванню.

Критеріями не включення до дослідження були: хворі на гострі гнійні захворювання шкіри та м’яких тканин, які після санації гнійного вогнища та стабілізації загального стану були виписані. Такі пацієнти підлягали лікуванню в амбулаторних умовах.

Критеріями виключення із дослідження були пацієнти, які після очищення ранової поверхні та стабілізації загального стану категорично відмовлялись від подальшого оперативного лікування по закриттю ранових дефектів та були виписані на амбулаторне лікування.

Хворі проходили стаціонарне лікування у відділенні гнійної хірургії клінічної лікарні № 4 м. Києва (клінічна база кафедри хірургії № 2 національного медичного університету ім. О. О. Богомольця) за період з 2010 по 2019 рр.

В нашому дослідженні ми застосовували класифікацію Guideline for Prevention of Surgical Infection, яку розроблено та запропоновано Mangram A.I.в 1999 році. Дану класифікацію було адаптовано із рекомендацій американських хірургів по профілактиці хірургічних інфекцій. Згідно даної класифікації, усі рани на нижніх кінцівках належать до класу IV (забруднені/інфіковані) рани. Не залежно від етіологічного фактору та механізму утворення ранового дефекту, рани мали усі наявні ознаки для гнійно-некротичних ран: девіталізовані тканини, гноєвиділення та масивну мікробну контамінацію, що повністю підходило до визначень даного класу.

Хворі з діабетичними хронічними ранами на фоні синдрому діабетичної стопи становили 242 (42,8 %) пацієнта. Усіх пацієнтів було прооперовано в анамнезі, внаслідок чого утворились рани, які не загоювались тривалий час. 56 хворих у подальшому перенесли повторні операції по закриттю ранових дефектів. Пацієнтів з трофічними виразками, обумовленими хронічною венозною недостатністю було 119 ( 21,1%) пацієнтів. У цій групі у 66 пацієнтів виразки мали місце на фоні варикозної хвороби. У 53 пацієнтів хронічні ранові дефекти виникли на фоні посттромботичної хвороби.

Значну групу, 47 хворих ( 8,3 %), складали пацієнти з поширеними дефектами м’яких тканин, отриманих внаслідок гнійно-некротичних процесів шкіри (бульозно-некротична форма бешихи, гнійно-некротичні міозити та фасциїти, посттравматичні ураження). У дослідженні брали участь 10 пацієнтів з гіпертонічними виразками нижніх кінцівок (виразки Мортареля).

У дослідження було включено групу з 70 (14,2 %) пацієнтів з відмороженням нижніх кінцівок. Такі пацієнти мали хронічні ранові дефекти стоп після проведення некректомій. У подальшому усі пацієнти цієї групи підлягали подальшому оперативному лікуванню по закриттю ранових дефектів. Хворі з посттравматичними гнійно-некротичними дефектами складали групу з 51 ( 9,0 %) пацієнта. Пацієнти з пролежнями складали групу із 23 пацієнтів. Пролежні у пацієнтів після тривалого перебування на спині внаслідок переломів шийки стегна.

З урахуванням анамнестичних даних було встановлено, що у минулому 263 пацієнти перенесли радикальні оперативні лікування (архівна група). Частка хворих, які лікувались консервативним способом (контрольна група) склала в нашому дослідженні 37,2 % (210 особи). Загалом, 264 (46,7 %) хворих складали жінки і 301 (53,3 %) – чоловіки.

Для обстеження пацієнтів, разом з оглядом суміжних фахівців, проводили стандартизовані загальноклінічні лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограму, посіви ранового вмісту на виявлення патогенної мікрофлори та чутливість до антибактеріальних препаратів та контролю за мікрофлорою рани в динаміці) та інструментальні (ультразвукове обстеження органів грудної та черевної порожнини малого тазу, заочеревинного простору, м’яких тканин, рентгеноскопію органів грудної клітини, електрокардіографію, при необхідності мультиспіральну комп’ютерну томографію органів грудної та/або черевної порожнини, ендоскопічні методи обстеження органів травного тракту та дихальної системи, ехокардіоскопію за показами) методи дослідження.

Дослідження реґіонарної макрогемодинаміки методом ультразвукового дуплексного сканування (УЗДС) виконували на апараті (ALOKA 5000) з використанням лінійного датчика з діапазоном частот 5 - 10 МГц. Разом зі стандартним протоколом обстеження магістральних судин методику використовували для оцінки кровообігу в ділянці травмування та верифікації артерії, що живить майбутній складний клапоть в донорській ділянці. Під контролем датчика визначали довжину та ширину ніжки, що живить клапоть, його напрямок.

Дослідження особливостей формування біологічної плівки проводили шляхом світлової мікроскопії на мікроскопі OPTIKA B-350 при збільшенні об’єктиву 10 та 100 з наступним ультрамікрофотографуванням за допомогою цифрового фотоапарату Sigeta. Для виявлення бактеріальних плівок та деструктивних змін в клітинах некротичних тканин застосовували трансмісійну електронну мікроскопію біопсійного матеріалу. Дослідження проводили на електронному мікроскопі М 125-К (Україна) на кафедрі мікробіології НМУ ім. О. О. Богомольця. Зрізи було отримано на ультрамікротомі Reinhard (Австрія).

Комплексне патоморфологічне дослідження виконали на біопсійно-операційному матеріалі дна рани та фрагментів шкіри із навколоранової зони дефекту. Морфологічні дослідження виконано з використанням світлового мікроскопу з фотонасадкою “Axioscop 40”, Carl Zeiss, (Німеччина).

Активні ММП у зразках виявляли за допомогою желатинової зимографії. Присутність активних колагенолітичних ензимів визначали за наявністю світлих смуг на темнозабарвленому тлі, при цьому площа таких ділянок вважається пропорційною активності ензимів. Кількісний аналіз ензим-форезу проводили за допомогою денситометрії із застосуванням програми TotalLab. Ензиматичну активність виражали в умовних одиницях та представляли графічно у вигляді середньої величини ± стандартна похибка середньої (M ± m).

Пацієнтам групи порівняння (210 хворих) проводили консервативну терапію в залежності від фаз ранового процесу за традиційними методиками із застосуванням розчинів антисептиків та ранових покриттів на фоні лікування базового захворювання.

Для очищення ран від гнійно-некротичних тканин, залишків фібрину та мікроорганізмів, стимуляції репаративних процесів в ранах, покращення приживлюваності трансплантатів було запропоновано ряд інноваційних методик: ультразвукова кавітація ран, лікування ран за допомогою негативного тиску (Negative Pressure Wound Therapy, NPWT), застосування клітинних технологій та удосконалення способів пластичного закриття ранових дефектів (досліджувана група – 92 пацієнта).

При проведенні аналізу отриманих результатів дослідження використовувались методи біостатистики, методи будування та аналізу багатофакторних моделей класифікації. При проведенні розрахунків застосовували статистичні пакети Medstat та MedCalc (MedCalc Software, 1993-2018). Побудова та аналіз математичних моделей проводився в пакетах Statistica Neural Networks 4,0 (StatSoft Inc., 1999) та MedCalc (MedCalc Software, 1993-2012).

Для порівняння середніх значень в двох незалежних групах використовували U–критерій Манна-Уітні (Mann-Whitney test), який є найбільш потужною непараметричною альтернативою t-критерію Стюдента. При вивченні зміни середніх значень у досліджуваних групах застосовувал Т-критерій Вілкоксона (Wilcoxon test) для двох залежних вибірок

Для виявлення факторів ризику, які визначають ефективність лікування пацієнтів, були застосовані методи побудування багатофакторних моделей класифікації. Якість побудованих моделей оцінювалась їх чутливістю та специфічностю, розраховувався 95% довірчий інтервал (95% ДІ) показників. Для виявлення факторів, в найбільшій ступені пов’язаних з ризиком неефективності лікування, використовували «генетичного алгоритму» (ГА) відбору. Оптимізація порогу прийняття/неприйняття багатофакторних математичних моделей проводилась із застосуванням побудову кривих операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic=ROC). Для оцінки адекватності багатофакторних математичних моделей застосовувались показники площі під ROC-кривою (Area Under Curve-AUC). Для оцінки можливості застосування побудованих моделей на нових даних застосовано метод перевірки їх прогностичних характеристик на підтвердженій множині (для рандомізації використано генератор випадкових чисел).

Комісією з питань біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця встановлено, що дане дослідження не суперечить основним біоетичним нормам (протокол № 136 від 17 жовтня 2020).

**Результати лікування та їх обговорення.** При аналізі динаміки загоєння ран встановлено, що в у пацієнтів архівної групи із використанням відомих способів лікуванням у ранні терміни (до 1 місяця) досягнуто загоєння гнійно-некротичних дефектів у 160 (60,8±3,0%) пацієнтів. Не вдалося досягти загоєння у 103 (39,2±3,0%) пацієнтів. Було проведено ряд хірургічних втручань. Питома вага пластичних операцій спрямованих на закриття ранових дефектів становила 13,6 % (44 із 324 виконаних операцій). Ускладнення у вигляді лізису трансплантатів та розходженні швів було відмічено у 18 пацієнтів (40 %).

У віддаленому періоді лікування за традиційною методикою гнійно-некротичних дефектів шкіри та м’яких тканин отримано добрі та задовільні результати у 171-го (65,3±2,9%) пацієнта через 6 місяців, та у 74-х (57,8±4,4%) пацієнтів через рік після проведеного лікування. Число незадовільних результатів лікування склало 34,7±2,9% через 6 місяців та 42,2±4,4% через 1 рік після лікування.

Проведений аналіз показав, що причиною незадовільних результатів у пацієнтів, що лікувались за традиційною методикою було недостатнє врахування факторів ризиків розвитку гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок, а також мала кількість оперативних втручань, спрямованих на закриття ранових дефектів із значною кількістю післяопераційних ускладнень. Разом з тим, до лікування пацієнтів архівної групи не було залучено інструментальні методи санації та лікування ран.

З метою об’єктивізації оцінки отриманих результатів лікування, враховуючи особливості стану пацієнта, основні параметри локального статусу та реакції організму пацієнту на рановий процес нами було розроблено шкалу значень, де кожну ознаку трансформовано у бали. Оскільки головними критеріями загоєння гнійних ран вважається швидкість очищення ран та початок фази регенерації тканин, то в якості основних параметрів виступали зміни в локальному статусі.

За основу взято систему оцінки рани в балах медичного центру Long Beach Memorial ( за Strauss M.B. 66th Annual Meeting of the AAOS. 1999) де в простій формі подано термінологію та бальну оцінку, яка ґрунтується на 5 критерія х (розмір, глибина, колір дна, інфекція, перфузія).

Запропонований нами спосіб оцінки раньового процесу відрізняється від аналога тим, що в систему оцінки було додатково введено 12 критеріїв перебігу раньового процесу. Параметри включали показники клінічного огляду стану рани, бактеріологічних досліджень, визначення активності ферментів, перфузії тканин. Кожна ознака оцінювалась в балах від 0 до 2. Вивчення стану біологічної плівки та активність протеаз у рані дозволяє в подальшому встановити роль даних факторів у процесах загоєння ран. Даний підхід забезпечив встановлення цілісної картини гнійного ураження на момент госпіталізації та моніторингу перебігу процесів загоєння в ранах.

Згідно розробленої нами класифікації всі рани умовно можна поділити на групи відповідно до їх схильності до загоєння. “Здорові” рани становлять більшість, їх загоєння перебігає нормально і вимагає мінімального втручання. (кількість балів 21-30, потенціал до загоєння 100%.) Дані рани загоюються самостійно, або, в залежності від розмірів підлягають пластичному закриттю. Пацієнти з даними ранами не потребують тривалого перебування в стаціонарі.

Проблемні рани – ті рани, де процес загоєння порушений (кількість балів 11-20, потенціал до загоєння від 30 до 80 %). Якщо вони розташовані на гомілці або стопі (як це звичайно і буває), то для пацієнта виникає загроза ампутації на рівні гомілки, а то вище.

Незагоювані рани – це ті рани, для яких ймовірність не загоювання особливо висока незалежно від лікування, а ризик ампутації високий (кількість балів від 0 до 10, ризик загоювання до 30%). Дані пацієнти потребують проведення ампутацій або реваскуляризацію.

На основі запропонованої комплексної системи оцінки перебігу раньового процесу вперше розроблено систему бальної оцінки ефективності різних способів лікування гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок з урахуванням особливостей раньового процесу.

Незадовільні результати лікування пацієнтів з гнійно-некротичними ранами нижніх кінцівок можна пояснити утворенням мікроорганізмами в рані біоплівок – співтовариства мікроорганізмів різних видів, які живуть у тривимірному мукополісахаридному матриксі. Тому наступним етапом нашої роботи було вивчення здатності мікроорганізмів утворювати бактеріальні плівки в ранах.

На першому етапі нами було проведено дослідження росту та розвитку мікроорганізмів  *in vitro*. При дослідженні штамів *Pseudomonas aeruginosa* за умов *in vitro* рясний ріст мікроорганізмів та формування біологічної плівки на предметному склі фіксували вже через 24 години. Бактерії рясно покривали предметне скло у вигляді скупчень та конгломератів, які у подальшому (на 2 добу) трансформувалися у суцільний моношар. Останній являв собою однорідну структуру, обмежену лише полем зору. На 3-ю добу дослідження разом з *Pseudomonas* *aeruginosa* було відмічено наявність окремих видів грибків.

При дослідженні штамів *Staphylococcus aureus* *in vitro* наявності організації мікроорганізмів у вигляді бактеріальної плівки виявлено не було. На предметному склі мали місце лише поодинокі бактерії без скупчень.

В подальшому досліджено 137 пацієнтів з флегмонами та абсцесами м’яких тканин різної локалізації. У всіх пацієнтів при госпіталізації було виявлено ознаки синдрому системної запальної реакції (SIRS). Зменшення клінічних ознак SIRS відмічалось через 2,3±0,2 доби після оперативного втручання. Появу грануляційної тканини спостерігали на 3,8±0,4 добу після операції, Було встановлено, що на 3-ю добу лише у 6 пацієнтів та у 1 пацієнта на 5-у добу у рані з’являлись аморфні субстанції, які містили мікроорганізми. Скупчення бактерій було відмічено на нитках фібрину та навколо нейтрофільних гранулоцитів. Структура даних утворень нагадувала структуру бактеріальних плівок, отриманих *in vitro*. У подальшому післяопераційному періоді при появі у рані грануляційної тканини та зменшення ознак SIRS бактеріальної плівки визначити не вдавалось.

Виявлено пряму кореляційну залежність між здатністю мікроорганізмів утворювати бактеріальну плівку та тривалістю захворювання (коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона rp = 0,67, p<0,05). Натомість, кореляція даної ознаки із термінами регресії клінічних проявів SIRS була менш значимою та носила зворотній напрямок (rp = - 0,42). Кореляційний зв’язок здатності збудників утворювати плівки із термінами появи грануляцій був слабким (rp = - 0,27, p<0,05).

Отримані дані свідчать про те, що здатність мікроорганізмів утворювати біоплівки реалізується не тільки *in vitro*, але й безпосередньо у вогнищі ранової інфекції, однак терміни їх формування суттєво відрізняються. Якщо у дослідах *in vitro* біоплівка утворюється через 10 годин після внесення культури до середовища, то за умов *in vivo* – через 24 – 72 години після розкриття гнійного вогнища. Отримані у роботі результати вказують на те, що після санації раневого процесу та призначення системної антибіотикотерапії, біоплівки, які доступні визначенню за допомогою світлової мікроскопії, з’являються на 3 добу післяопераційного періоду.

Нами проведено дослідження бактеріальної плівки у 38 пацієнтів із синдромом діабетичної стопи. При дослідженні матеріалу із хронічних діабетичних ран, встановлено, що у 26 (68%) пацієнтів мала місце бактеріальна плівка. Усі хронічні рани, з яких було виділено *Pseudomonas aeruginosa*, містили біоплівки. Ці біоплівки були добре сформовані, рясно покривали предметне скло у вигляді скупчень та конгломератів, які у подальшому трансформувались у моношар. Біоплівки, що сформувались ентеробактеріями, були імобілізовані за рахунок фібрину та розташовувалися навколо нейтрофілів. Разом з мікроорганізмами у препаратах біоплівок в усіх випадках було виділено дріжджоподібні гриби.

При дослідженні препаратів *Staphylococcus aureus* також було виявлено організацію мікроорганізмів у вигляді бактеріальної плівки у 3 пацієнтів. На предметному склі мікроорганізми розташовувалися у вигляді моношару, а також формували поодинокі скупчення.

Як видно із результатів проведеного дослідження пацієнти із синдромом діабетичної стопи мали інфіковані гнійні рани. У 32 хворих (85 %) мікроорганізми у рані були Грам-негативними. Біоплівку було виявлено у 26 хворих (68%), із них лише у 3 пацієнтів джерелом формування біоплівки були Грам-позитивні бактерії. 89% (23 хворих) біоплівок містили грам-негативні бактерії.

Застосування ультразвукової кавітації дозволяє повністю зруйнувати біоплівку та покращити результати лікування пацієнтів із гнійно-некротичними ускладненнями синдрому діабетичної стопи.

Нами було проведено визначення активності матриксних металопротеїназ у пацієнтів із гнійними ранами нижніх кінцівок. Дослідження проведено у пацієнтів 3 груп. Перша група – 35 пацієнтів складали пацієнти із гнійними ранами (абсцеси, флегмони) які загоювались вторинним натягом. Другу групу становили хворі гнійними діабетичними ранами (14 пацієнтів). В третій групі були пацієнти із хронічними діабетичними ранами (20 хворих).

За допомогою денситометричного аналізу зимограм було встановлено, що статистично вірогідне зростання активності обох ММП відбувалось на четверту добу ранового процесу. Динаміка змін активності желатиназ у біопсійному матеріалі, відібраному з гострих та гнійних ран, демонструвала збіжну тенденцію. Показано більш ніж 50%-ве зростання загальної каталітичної активності ММП-9 вже на другу добу післяопераційного періоду у гострих ранах. Збільшення рівня розщеплення субстрату ММП-2 становило 35 і 79 % у гнійних та діабетичних рана відповідно на другу добу досліджуваного періоду відносно цієї величини на перший день. Ензиматична активність ММП-9, що сягала свого максимуму в усіх типах ран на четверту добу післяопераційного періоду, перевищувала у 1,6, 2,9 і 1,5 рази цей параметр у гострих, гнійних та діабетичних ранах відповідно у порівнянні з першим днем. Найголовніші відмінності між ранами, що загоювалися вторинним натягом, і хронічними діабетичними виразками, стосувалися змін протеолітичної активності у рановому середовищі на сьому добу післяопераційного періоду. У гострих ранах відбувалось драматичне зниження активності ММП-9 у порівнянні з четвертим днем післяопераційного періоду, причому вона за величиною статистично не відрізнялась від контрольного рівня, а у гнійних рана активність цієї желатинази навіть ставала нижчою за контрольний рівень на 68% (p<0,05). У той самий час, зменшення активності ММП-2 у гострих та гнійних ранах становило 76 і 56 % відповідно порівняно з цією величиною, що спостерігали на початку лікування (p<0,05). Однак, на противагу ранам, що загоювалися нормально, у проблемних ранах пацієнтів з цукровим діабетом на сьомий день після операції активність обох желатиназ продовжувала залишатися на високому рівні й статистично не відрізнялася від величини, визначеної на четверту добу. Отже, спираючись на отримані результати динамічних особливостей активності ММП у ранах різного типу, можна зробити висновок про те, що виявлені зміни активності ключових желатиназ у гострих та гнійних ранах відповідали процесу нормального загоєння. Натомість, наявність пролонгованої активності обох желатиназ у проблемних діабетичних ранах було ознакою їх хронізації.

Разом з тим, встановлено, що мікроорганізми, які знаходяться на рановій поверхні у пацієнтів із синдромом діабетичної стопи також мали власну колагенолітичну активність. Досліджувані мікроорганізми, виділені з ранової поверхні виразок пацієнтів, хворих на діабет, відрізнялися також за величиною активності колагенолітичних екзопротеаз. Цей параметр оцінювали за допомогою денситометричного аналізу відповідних поліпептидних зон і встановили, що найбільш високу загальну колагенолітичну активність проявляють ензими, які секретувалися культурою *P. vulgaris*

За допомогою денситометричного аналізу встановлено, що у пацієнтів як контрольної, так і основної групи до застосування вакууму, спостерігалось високий початковий рівень активності ММП на першу добу обстеження. Високе значення показників протеолітичної активності підтверджувало хронічний характер перебігу ранового процесу у пацієнтів обох груп. У пацієнтів дослідної групи, в яких до проведення VAC-терапії колагенолітична активність була на рівні такої для групи порівняння, на п’яту добу після вакуумування ран спостерігалось статистично вірогідне зниження активності ММП-9 (на 68%, p<0,05) відносно вихідного рівня. На десяту добу загоєння, стимульованого застосуванням негативного тиску, активність ММП становила не більше 45% (p<0,05) від початкової величини.

Враховуючи наведені дані, слід зазначити, що «хронізація» ран залежить від ряду факторів, а саме від тривалості перебігу загоєння. Чим довший термін загоєння рани, тим більша вірогідність розвитку бактеріальної плівки на рановій поверхні. Бактеріальна плівка містила мікроорганізми розташовані у мукополісахаридному матриксі та продукувала надмірно активні протеази. В свою чергу у пацієнтів із ускладненнями синдрому діабетичної стопи, що мали хронічну рану відмічено надмірну активність власних клітин. Дану активність можна пояснити зниженням потенціалу рани до загоєння, надмірну кількість глюкози в тканинах, гіпоксією та наповненням тканин нейтрофільними гранулоцитами, що продукували протеази. Таким чином, має місце «порочне коло» де мікроорганізми в біоплівці та власні клітини продукували протеази, що заважало рані перейти до регенеративного фенотипу.

З метою стимуляції репаративних механізмів в процесах загоєння ран нами було проведено дослідження паракринового ефекту мезенхімальних стромальних клітин отриманих із жирової тканини на фібриновому гідрогелі . На фоні застосування МСК відмічався виражений хемотаксис клітинних елементів до раньового вогнища, що супроводжувалось більш інтенсивним очищенням рани від некротичних мас та розвитком повноцінних грануляцій.

У пацієнтів із гнійно-некротичними ранами нижніх кінцівок застосування МСК дозволило очистити рану та підготувати її до пластичного закриття на 7-9 добу лікування. В той же час у пацієнтів, які лікувались за традиційною методикою очищення ран від фібрину та поява грануляцій із регенераторним типом цитограм відбувалась на 14-16 добу.

При використанні МСК в лікуванні ранових дефектів пацієнти відмічали зменшення больового синдрому до слабого протягом перших трьох діб лікування. Застосування мезентеліальних стромальних клітин пацієнтів із рановими дефектами шкіри у вигляді аплікацій поверх трансплантатів дозволяло забезпечити повне приживлення останніх у післяопераційному періоді.

Програма оперативного лікування пацієнтів із гнійно-некротичними ранами нижніх кінцівок включала в себе закриття ранових дефектів за допомогою пластичних методик. У процесі лікування ми застосовували методи вільної та невільної шкірної пластики. Нами виконано 49 аутодермопластик, 14 гострих дермотензій та 51 невільну пластику.

Розроблено та впроваджено в практику удосконалені способи закриття поширених дефектів шкіри стопи васкуляризованими клапотями. Розроблено новий спосіб пластичного закриття васкуляризованим клаптем дефекту переднього відділу стопи при відмороженнях IV ст, який відрізняється тим, що шляхом застосування удосконаленої методики викроєння клаптя на гомілці досягли повного закриття донорської ділянки шкіри без подальшої аутодермопластики даної ділянки. Доведено доцільність застосування цих способів пластики у залежності від локалізації дефекту та патогенезу ран.

Для успішного лікування гнійних ран нижніх кінцівок нами розроблено технологію, яка включає в себе удосконалення етапів діагностики, лікування та пластичного закриття ранових дефектів. Діагностична програма спрямована на виявлення причини захворювання, особливостей патогенезу, характерних лише для даного пацієнта. Тобто лікування носить пацієнтоспрямований характер, разом с тим застосовуючи в кожному окремому випадку загальні принципи лікування даного захворювання. В обов’язковому порядку для підготовки рани до пластичного закриття нами було застосовано арсенал інноваційних технологій для підготовки рани до пластичного закриття: для очищення ранової поверхні від фібрину та некротичного вмісту ми використовували ультразвукову кавітацію; для видалення надлишку протеаз ми застосовували вакуум-терапію; для стимуляції репаративних процесів у рани нами було запропоновано аплікації мезенхімальних стромальних клітин до ранової поверхні. Для кожної окремої нозології нами розроблено спеціальні методики лікування та закриття ранових дефектів.

Враховуючи результати проведеного аналізу лікування пацієнтів з гнійно-некротичними ранами нижніх кінцівок, які лікувались за удосконаленою методикою встановлено, що повне загоєння ран відбулось у 79 (85,9±3,6 %) пацієнтів. Слід зазначити, що у 5% пацієнтів мав місце задовільний результат, тобто рани гранулювали, зменшувались у розмірах, мала місце крайова епітелізація. рани відносили до ІІ класу - чисті/контаміновані, без ознак інфекційного запалення. Враховуючи той факт, що рани у пацієнтів із ІІ класом (згідно класифікації Mangram A.I. et all. (1999) не потребували оперативних втручань, та потенційно загоювались в амбулаторних умовах можна зробити висновок, що застосування удосконаленої методики лікування призвело до загоєння у 91,3% пацієнтів.

У віддаленому періоді нами було простежено у 41 (44,5±2,3%) пацієнта в перші 6 місяців після виписки із стаціонару, та у 34 (35,7±2,6%) протягом 1 року. Добрим результатом лікування вважали відсутність рецидиву ран за весь період спостереження. Задовільним результат лікування припускав утворення дефектів шкіри в зонах, які не піддавались нашому лікуванню. Незадовільним результатом вважався рецидив гнійно-некротичного дефекту та повне незагоєння ран. Основними причинами незадовільних результатів було неможливість усунути патогенетичну складову захворювання, що унеможливлює усунути або компенсувати причину утворення раньових дефектів.

Проведені спостереження показали, що після лікування пацієнтів за удосконаленою методикою вдалось досягти добрих результатів у 38 (92,6±4,0%) пацієнтів через 6 місяців та у 28 (85,1±1,7%) пацієнтів через 1 рік.

Задовільні результати було досягнуто у 1 (2,5±0,9%) пацієнта через 6 місяців. А при огляді через 1 рік задовільний результат було відмічено у 3 (8,2±0,4%) пацієнтів.

В той же час, кількість незадовільних результатів була стабільною та спостерігалась у 2 пацієнтів (4,9±0,1%) через 6 місяців та у 2 (5,8±0,1%) через 1 рік після проведення лікування.

Таким чином, у віддаленому періоді лікування за удосконаленою методикою гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок отримано добрі та задовільні результати у 39 (95,1±2,0 %) пацієнтів через 6 місяців лікування, та у 32 (93,5±4,0%) через 1 рік після проведеного лікування.

Разом з тим, слід зазначити, що питома вага пацієнтів із повним загоєнням ран у пацієнтів групи порівняння становила 59 хворих (28,5 %). Кількість пацієнтів, які виписались на амбулаторне лікування із задовільним результатом була у 88 (41,5%) хворих, а той же час пацієнти із незадовільним результатом становили групу із 63 хворих (30%).

Для підвищення ефективності лікування хворих із гнійно-некротичними ранами нижніх кінцівок було розроблено експертну оцінку прогнозування ефективності лікування (модель прогнозування BM на основі B – AM). З метою виявлення факторних ознак, пов’язаних із ефективністю лікування пацієнтів із гнійно-некротичними ранами нижніх кінцівок, оцінкою ступеню впливу даної ознаки на загоєння, оцінки ефективності запропонованого способу лікування було застосовано метод побудови та аналізу багатофакторних математичних моделей логістичної регресії.

В якості факторних ознак було проаналізовано 34 ознаки. Клінічна характеристика рани базувалась на 12 ознаках: розмір рани, дно, глибина, наявність та запах ексудату, наявність карманів, грануляції, індурації та еритеми навколо рани, наявність синюшності та інфекції в рані. Оцінювалась сила больових відчуттів. Досліджувались активність матриксних металопротеїназ, наявність біоплівки та перфузія тканин. Функціональний стан організму пацієнта з гнійним процесом м’яких тканин включали об’єктивну оцінку ряду показників: вік, пересування, наявність серцевої недостатності та нейропатіїї, цукрового діабету та венозної недостатності, імунодепресивних станів, «вік» рани, ідеальна маса тіла, показники гемоглобіну та альбуміну. Серед них враховували загальний стан організму, наявність супутньої патології, реакцію організму на інфекційний процес.

При вивченні загального стану пацієнта особливу увагу приділяли психологічному статусу пацієнта, його мотивації на загоєння рани. При цьому визначали параметри комплаєнсу пацієнта на загоєння, до яких відносили також мотивацію на загоєння, активність пацієнта, підтримку родичів, дієту та осягнення пацієнтом проблеми.

Результати лікування традиційною та удосконаленою методиками наведено в таблиці 1.

При проведенні аналізу було встановлено, що за результатом «Загоєння рани» результати лікування при використанні удосконаленої методики були статистично значуще (p<0,001 за критерієм хі-квадрат), ніж при використанні традиційної методики лікування. Так, якщо при використанні удосконаленої методики лікування загоєння рани було досягнуто у 76,6±6,2% відсотків випадків, то при використанні традиційної методики – не було зафіксовано ні одного випадку загоєння, а найкращий досягнутий результат – грануляція рани.

Таблиця 1

Результати лікування основної групи та групи порівняння хворих (n = 302)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Результат | | Групи лікування, абс. (%±m) | | Рівень значущості відмінності, p |
| Традиційна методика, n=210 | Удосконалена методика, n=92 |
| Результат лікування | Ампутація | 20 (9,8±4,6) | 1 (1,1±01,1) | <0,001 |
| Некроз | 20 (9,8±4,6) | – |
| Грануляція | 107 (50,4±6,2) | 8 (7,9,6±6,0) |
| Загоєння | 63 (30,5±4,1) | 83 (91,6±6,2) |
| Оцінка стану на день виписки | Незадовільний | 63(30,0±6,5) | 1 (1,1±2,1) | <0,001 |
| Задовільний | 147 (70,0±6,5) | 19 (21,3±6,0) |
| Добрий | – | 72 (76,6±6,2) |

За оцінкою стану хворого на момент виписки також виявлено перевагу удосконаленої методики у порівнянні з традиційним методом лікування (відмінність статистично значуща, p<0,001 за критерієм хі-квадрат). Застосування удосконаленої методики дозволяє знизити ризик незадовільної оцінки більше ніж у 10 разів, показник ВР= 0,09 (95% ВІ 0,01 – 0,72).

Для проведення аналізу факторних ознак, пов’язаних із ризиком незадовільної оцінки при використанні традиційної методики лікування були використані методи аналізу побудови однофакторних та багатофакторних моделей логістичної регресії. За підсумками лікування було отримано 9 незадовільних та 32 задовільних оцінок.

На першому етапі аналізу досліджували вплив кожного окремого фактору на ризик незадовільної оцінки результатів лікування.

Проведений аналіз свідчив про наявність зв’язку ризику незадовільної оцінки результатів лікування з такою факторною ознакою, як пересування, ризик зростає (p=0,040) із погіршенням цієї оцінки, ВШ = 4,3 (95% ВІ 1,1 – 17,3). Виявлено також тенденцію (p<0,1) до збільшення ризику незадовільної оцінки після проведення лікування традиційним методом з віком пацієнта, наявністю серцевої недостатності, осягнення і комплаенсу, а також погіршенням мотивації.

Проведений аналіз свідчив про наявність зв’язку ризику незадовільної оцінки результатів лікування з такою факторною ознакою, як вік рани, ризик зростає (p=0,010) із збільшенням віку рани, ВШ = 8,5 (95% ВІ 1,7 – 43). Виявлено зростання (p<0,001) ризику незадовільної оцінки після проведення лікування традиційним методом з погіршенням оцінки дна рани, ВШ = 54 (95% ВІ 5,3 – 554). Ризик незадовільної оцінки зростає при наявності ескудату (p=0,012), ВШ = 11,8 (95% ВІ 1,7 – 81) та погіршенні показника грануляції (p=0,020), ВШ = 7,4 (95% ВІ 1,4 – 40). Встановлено, що із погіршенням перфузії ризик незадовільної оцінки зростав (p=0,034), ВШ = 4,6 (95% ВІ 1,1 – 18,8). Також встановлено, що при не дуже глибоких ранах (2-шкіра, 1-мязи) незадовільних результатів не було отримано. Не було отримано незадовільних результатів і для пацієнтів без проявів синюшності. Виявлено також тенденцію (p<0,1) до збільшення ризику незадовільної оцінки після проведення лікування традиційним методом при наявності надактивних протеаз.

На другому етапі аналізу досліджували одночасний вплив всіх значущих факторів на ризик незадовільної оцінки результатів при використанні традиційної методики лікування. Аналіз проводили з метою визначення найбільш значущих факторних ознак та визначення сили їх незалежного впливу на результуючу ознаку при стандартизації за іншими факторами ризику.

В аналіз були використані всі 34 факторних ознаки, що були розглянуті в попередньому розділі. Для визначення ознак, значуще пов’язаних із ризиком незадовільної оцінки результатів при використанні традиційної методики лікування було використано метод покрокового включення/виключення ознак (Stepwise method при pвкл.<0,2 та pвикл.>0,4) при побудові багатофакторних моделей регресії. Було виділено 4 факторних ознаки: розміри рани, ексудація, активність ММП і перфузія. Модель, побудована на 4-ох факторних ознаках адекватна (хі-квадрат=22,6 при 4-ох ступенях вільності, p<0,001).

Площа під ROC-кривої моделі статистично значуще (p<0,001) більше 0,5, AUC=0,95 (95% ВІ 0,83 – 0,99), що свідчить про наявність сильного зв’язку ризику незадовільної оцінки результатів лікування з факторними ознаками: ексудація, розміри рани, активність ММП і перфузія. При виборі оптимального порогу моделі її чутливість становить 81,2% (95% ВІ 63,6% – 92,8%), специфічність – 100% (66,4% – 100%).

На рисунку 1 приведена крива операційних характеристик моделі.

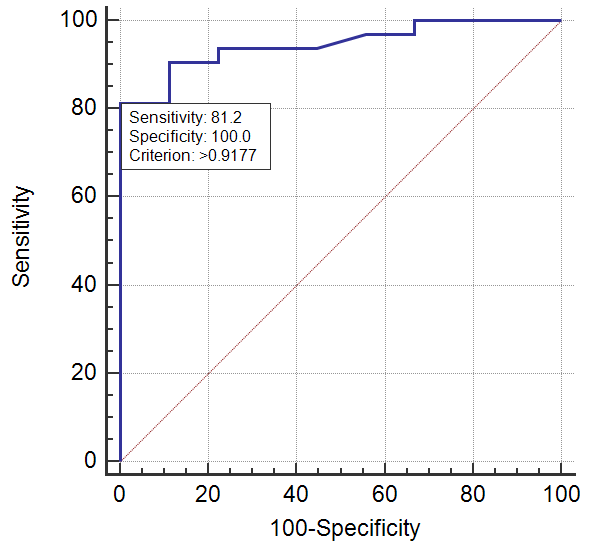


Рис.1 ROC-крива 4-ох факторної моделі прогнозування ризику незадовільної оцінки результатів лікування при використанні традиційної методики.

Таким чином, проведений аналіз свідчив про наявність (p<0,001) сильного зв’язку ризику незадовільної оцінки результатів лікування при використанні традиційної методики з факторними ознаками: ексудація, розміри рани, активність ММП і перфузія. Встановлено, що при стандартизації за іншими факторами, ризик незадовільної оцінки зростав (p=0,014) при наявності ескудату, ВШ = 43 (95% ВІ 2,2 – 862), із погіршенням показника розміру рани (p=0,032), ВШ = 8,6 (95% ВІ 1,2 – 61) та при наявності активності ММП (p=0,039), ВШ = 6,4 (95% ВІ 1,1 – 37). Виявлено також тенденцію (p=0,152) до збільшення ризику незадовільної оцінки після проведення лікування традиційним методом при погіршенні показника перфузії.

При проведенні багатофакторного аналізу отримані результати свідчать, що результат лікування залежить від тяжкості ураження тканин нижніх кінцівок. Традиційні методики не дозволяють в повній мірі впливати на ексудат рани та появу повноцінної грануляційної тканини. При надмірній активності ММП, загоєння ран підлягає сумніву, разом з тим, санація ранової поверхні може дозволити досягнення позитивного результату. В той же час, порушення кровопостачання (як артеріального притоку так і венозного відтоку) призводить до порушення перфузії тканин. Дана обставина, без проведеної відповідної корекції, унеможливлює загоєння ран нижніх кінцівок будь-якої етіології.

Для проведення аналізу факторних ознак, пов’язаних із ризиком не досягнення позитивної оцінки лікування при використанні удосконаленої методикилікування були використані методи аналізу побудови однофакторних та багатофакторних моделей регресії. За підсумками лікування було отримано 1 незадовільна, 10 задовільних та 36 добрих оцінок.

На першому етапі аналізу досліджували вплив кожного окремого фактору на ризик не досягнення доброї оцінки лікування.

Проведений аналіз свідчить про наявність зв’язку ризику не досягнення доброї оцінки лікування з такою факторною ознакою, як вік, ризик зменшується (p=0,048) з віком пацієнта, ВШ = 0,36 (95% ВІ 0,13 – 0,99). Виявлено також зростання (p=0,019) ризику не досягнення доброї оцінки лікування із погіршенням оцінки ХВН пацієнта, ВШ = 2,9 (95% ВІ 1,2 – 7,2). Встановлено, що ризик не досягнення доброї оцінки лікування при використанні удосконаленої методики зростає (p=0,019) з погіршенням мотивації пацієнта, ВШ = 4,3 (95% ВІ 1,3 – 14,6).

Проведений аналіз свідчить про наявність зв’язку ризику не досягнення доброї оцінки лікування з такою факторною ознакою, як індурація, ризик зростає (p=0,036) із погіршенням оцінки показника, ВШ = 4,2 (95% ВІ 1,1 – 16,1). Виявлено також тенденцію (p<0,1) до збільшення ризику не досягнення доброї оцінки лікування при використанні удосконаленої методики при наявності ексудату.

На другому етапі аналізу досліджували вплив одночасного впливу всіх значущих факторів на ризик не досягнення позитивної оцінки при використанні удосконаленої методики лікування. Аналіз поводився з метою визначення найбільш значущих факторних ознак та визначення сили їх незалежного впливу на результуючу ознаку при стандартизації за іншими факторами ризику.

В аналіз знову були використані всі 34 факторних ознак, що були розглянуті в попередньому розділі. Для визначення ознак, значуще пов’язаних із ризиком не досягнення доброї оцінки при використанні удосконаленої методики лікування було використано метод покрокового включення/виключення ознак (Stepwise method при pвкл.<0,2 та pвикл.>0,4) при побудові багатофакторних моделей регресії. Було виділено 3 факторних ознаки: вік пацієнта, мотивація, ХВН. Модель, побудована на 3-ох факторних ознаках адекватна (хі-квадрат= 16,7 при 3-ох ступенях вільності, p<0,001).

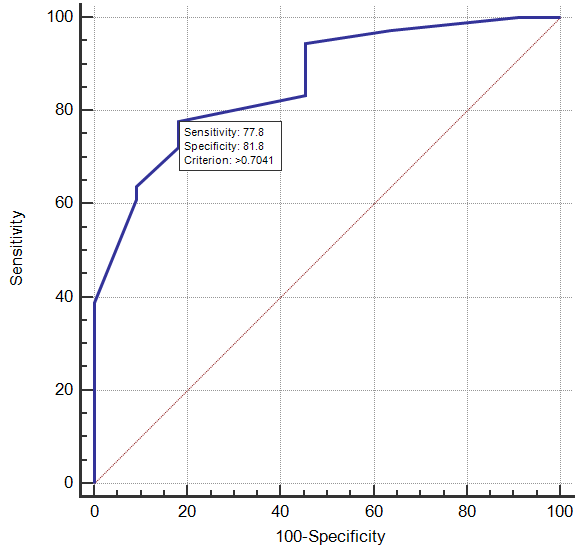


Рис.2 ROC-крива 3-ох факторної моделі прогнозування ризику не досягнення доброї оцінки при використанні удосконаленої методики лікування.

Площа під ROC-кривої моделі статистично значуще (p<0,001) більше 0,5, AUC=0,86 (95% ВІ 0,73 – 0,95), що свідчить про наявність сильного зв’язку ризику не досягнення доброї оцінки лікування з факторними ознаками: вік пацієнта, мотивація, ХВН. При виборі оптимального порогу моделі її чутливість становить 77,8% (95% ВІ 60,8% – 89,9%), специфічність – 81,8% (48,2% – 97,7%).

Таким чином, проведений аналіз свідчить про наявність (p<0,001) сильного зв’язку ризику не досягнення доброї оцінки результатів лікування при використанні удосконаленої методики з факторними ознаками: вік пацієнта, мотивація, ХВН. Встановлено, що при стандартизації за іншими факторами, ризик не досягнення доброї оцінки зростає (p=0,028) при погіршенні показника мотивація, ВШ = 6,7 (95% ВІ 1,2 – 37) і з погіршенням показника ХВН (p=0,009), ВШ = 5,7 (95% ВІ 1,5 – 21). Виявлено також тенденцію (p=0,230) до збільшення ризику не досягнення доброї оцінки результатів лікування при використанні удосконаленої методики при погіршенні показника ексудат.

Слід зазначити, що при подальшому аналізі показника мотивація для хворих при лікуванні яких використана удосконалена методика виявлено сильний позитивний кореляційний зв’язок з показниками: осягнення (ρ=0,83, p<0,05), комплаенс (ρ=0,77, p<0,05). Виявлено також позитивний кореляційний зв’язок середнього ступеню вираженості показника мотивація (0,3<ρ<0,6, p<0,05) з показниками: пересування, серце, нейропатія, сім’я, активність, дно, ексудат, запах, еритема, індурація, остеомієліт. Це вказує на інтегральність показника мотивація, що відображує не тільки психологічні риси пацієнта, але і тяжкість ураження.

На основі проведеного аналізу для прогнозу результатів лікування при використанні удосконаленої методики пропонується ввести бальну оцінку (показник Q), що розраховується за факторними ознаками ексудат, мотивація, ХВН за формулою:

Q = 1,2×X1 + 1,9×X2 + 1,7×X3,

де X1 – бальна оцінка ексудату, X2 – бальна оцінка мотивації, X3 – бальна оцінка ХВН. При проведенні ROC аналізу встановлено критичний поріг Qкр. =4,8: при Q>4,8 прогнозується добра оцінка результату лікування за удосконаленою методикою, при Q≤4,8 прогнозується ризик не досягнення позитивного результату.

Таким чином, при співвідношенні даних, отриманих по розробленій методиці оцінки стану рани та загального стану пацієнта встановлено, що застосування запропонованої технології лікування гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок, у порівнянні із традиційними методиками, має позитивну різницю (р˂0,05) на користь запропонованої по всім параметрам. Встановлено, що застосування даної технології дозволяє знизити рівень незадовільних результатів (р˂001). Отримані дані вказують на високу ефективність запропонованого способу лікування.

Для оцінки ефективності різних способів лікування пацієнтів із гнійно-некротичними ранами нижніх кінцівок було побудовано ROC-криву 4-ох факторної моделі прогнозування ризику незадовільної оцінки результатів лікування при використанні традиційної методики. При виборі оптимального порогу моделі її чутливість становить 81,2% (95% ВІ 63,6% – 92,8%), специфічність – 100% (66,4% – 100%). Встановлено, що незадовільний результат лікування у пацієнтів за традиційною методикою залежить від тяжкості ураження тканин нижніх кінцівок.

Також було побудовано ROC-крива 3-ох факторної моделі прогнозування ризику не досягнення доброї оцінки при використанні удосконаленої методики лікування. При виборі оптимального порогу моделі її чутливість становить 77,8% (95% ВІ 60,8% – 89,9%), специфічність – 81,8% (48,2% – 97,7%). Було встановлено, що незадовільний результат лікування пацієнтів за удосконаленою методикою в меншій мірі залежить від тяжкості ураження.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі проведено аналіз, науково-теоретичне узагальнення та вирішення актуальної проблеми клінічної хірургії – підвищення ефективності лікування пацієнтів на гнійно-некротичні рани нижніх кінцівок, що виявляються в впровадженні удосконаленої технології лікування хворих, розробленої на підставі вивчення патогенетичних механізмів розвитку ран, удосконалення передопераційної підготовки, хірургічної тактики та техніки оперативних втручань, профілактики передопераційних ускладнень

1. Лікування гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок у пацієнтів архівної групи, які лікувались за традиційною технологією, забезпечує отримати задовільні результати у 60,8±3,0% випадків при виписці та у 57,8±4,4% у віддаленому періоді. При цьому питома вага незадовільних результатів (не загоєння ран) становила у 39,2±3,0% при виписці та 42,2±4,4% випадків у віддаленому періоді. Встановлено, що причинами, незадовільних результатів є: недостатнє врахування факторів ризику розвитку гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок, не було застосовано інноваційні технологій у підготовці ран до пластичного закриття, низький відсоток (14 %) операцій по закриттю ранових дефектів зі значною кількістю після оперативних ускладнень.

2. З метою об’єктивізації отриманих результатів основні параметри процесу загоєння у гнійно-некротичних ранах було перетворено у значення бальної шкали. На основі запропонованої комплексної оцінки стану рани було вперше розроблено систему оцінки ефективності лікування гнійно-некротичних ран також з урахуванням функціонального стану пацієнта та його комплаєнса. Застосування даної системи дозволило поряд з визначенням ефективності лікування ран, порівнювати різні способи лікування.

3. Встановлено, що у середовищі *іn vitro* біоплівки формуються протягом 24 год. Доведено, що в гострих гнійних ранах біоплівки формуються на третю добу у 55 пацієнтів. При синдромі діабетичної стопи 68 % ран містять біоплівку. У 89 % випадках біоплівку формують грамнегативні мікроорганізми. Виявлено пряму кореляційну залежність між здатністю мікроорганізмів утворювати бактеріальну плівку та тривалістю захворювання (коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона rp = 0,67, p<0,05). Натомість, кореляція даної ознаки із термінами регресії клінічних проявів SIRS була менш значимою та носила зворотній напрямок (rp = - 0,42). Кореляційний зв’язок здатності збудників утворювати плівки із термінами появи грануляцій був слабким (rp = - 0,27, p<0,05). Доведено, що «хронізація» рани відбувається наявності у біоплівці патогенних факторів агресії.

4. Встановлено, що за фізіологічного перебігу загоєння рани максимальна активність желатиназ спостерігається на четверту добу післяопераційного періоду, а зниження їх активності відбувається на сьому добу після операції (p<0,05), що є характерною ознакою переходу від запального фенотипу до регенераторної фази загоєння. Натомість, у біоптатах, отриманих з хронічних ран пацієнтів з цукровим діабетом, на сьомий післяопераційний день активність обох желатиназ залишалася перманентно високою. Встановлено, що мікроорганізми, які знаходяться на рановій поверхні у пацієнтів із синдромом діабетичної стопи, також мають власну колагенолітичну активність. Найбільш високу загальну колагенолітичну активність проявляють ензими, які секретуються культурою *P. Vulgaris.*  VAC-терапія хронічних гнійних ран та виразок у пацієнтів з цукровим діабетом сприяє зниженню активності ММП у тканинних біоптатах ран на 68 та 45 % на п’яту та десяту добу після початку лікування у порівнянні з цим показником до лікування (p<0,05). Натомість, активність желатиназ в ексудатах ран після застосування вакуумування ран збільшилася на 68 та 85 % порівняно з цією величиною до лікування (p<0,05). У пацієнтів, що проходили курс стандартного лікування, активність ММП у тканинах ранової поверхні залишалася стабільно високою.

5. Застосування культивованих алогенних мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин, отриманих з жирової тканини та фібринового гідрогелю, впливає на цитоморфологічну картину ранового ложа і дозволяє вдвічі (p<0,05) прискорити розвиток регенеративних процесів у ранах. Розроблено методику із застосуванням клітинної терапії у комплексному лікуванні гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок. Аплікацію клітин проводили на різних етапах підготовки ранової поверхні до пластичного закриття. Застосування аплікацій мезенхімальних стовбурових клітин на шкірні трансплантати у поєднанні з дозованою вакуумною терапією дозволяє досягти їх повного приживлення у 100 % випадків

6. Розроблено та впроваджено в практику удосконалені способи закриття дефектів ступні васкуляризованими клаптями. Розроблено новий спосіб пластичного закриття дефектів стопи острівцевим клаптем на великогомілковій артерії шляхом удосконаленої методики обробки клаптя на гомілці, що дозволяє закрити донорську ділянку шкіри без проведення аутодермопластики. Доведено доцільність застосування розроблених способів пластики у залежності від локалізації дефекту та патогенезу рани.

7. Розроблена нова технологія хірургічного лікування гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок, заснована на диференційному комплексному підході із застосуванням удосконалених класичних підходів реконструктивної хірургії та методів молекулярно-клітинної терапії із застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин, що забезпечує значно підвищити ефективність загоєння ран з 60,8 % до 91,3 % у порівнянні зі стандартними хірургічними методиками (p<0,05).

Впровадження даної технології дозволило знизити ризик (р<0,001) отримання незадовільних результатів в післяопераційному періоді ( ВР = 0,09 (95% ДІ 0,02-0,37) та збільшити кількість задовільних результатів на 30%.

8. Для оцінки ефективності різних способів лікування пацієнтів з гнійно-некротичними ранами нижніх кінцівок було побудовано 4-ох факторну модель прогнозування ризику незадовільних результатів лікування при використанні традиційної методики. При виборі оптимального порогу моделі її чутливість становить 81,2 % (95 % ДІ 63,6 % – 92,8 %), специфічність – 100 % (66,4 % – 100%). Встановлено, що незадовільний результат лікування у пацієнтів за традиційною методикою залежить від тяжкості ураження тканин нижніх кінцівок. Побудовано 3-ох факторну модель прогнозування ризику недосягнення доброї оцінки при використанні удосконаленої методики лікування. При виборі оптимального порогу моделі її чутливість становить 77,8% (95% ДІ 60,8% – 89,9%), специфічність – 81,8% (48,2% – 97,7%). Було показано, що незадовільний результат лікування пацієнтів за удосконаленою технологією в меншому ступені залежить від тяжкості ураження.

9. Лікування пацієнтів із застосуванням удосконаленої методики свідчить про те, що поєднання діагностичних методів та хірургічного лікування дозволяє досягти добрих та задовільних результатів у 83 (91,3%) пацієнтів основної групи. Проведені спостереження показали, що задовільні результати відмічено у 39 (95,1±2,0 %) пацієнтів через 6 місяців лікування, та у 31 (93,5±4,0%) через 1 рік після проведеного лікування. Разом з тим, питома вага повного загоєнням ран у пацієнтів групи порівняння становила 59 хворих (28,5%). Кількість пацієнтів, які виписались на амбулаторне лікування із задовільним результатом була 88 (41,5%) хворих, в той же час пацієнти із незадовільним результатом становили групу із 63 хворих (30%). У віддаленому періоді лікування за традиційною методикою гнійно-некротичних дефектів шкіри та м’яких тканин отримано добрі та задовільні результати у 171-го (65,3±2,9%) пацієнта через 6 місяців, та у 74-х (57,8±4,4%) пацієнтів через рік після проведеного лікування. Число незадовільних результатів лікування склало 34,7±2,9% через 6 місяців та 42,2±4,4% через 1 рік після лікування.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:*

1. Петренко О. М. Роль металопротеїназ матриксу в процесах загоєння ран / О. М. Петренко, Б. Г. Безродний, А. О. Тихомиров // Медична хімія. – 2013. – Т. 15, № 4 (57). – С. 100-106. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
2. Петренко О. М. Моніторинг перебігу ранового процесу у гнійних ранах / О. М. Петренко, Б. Г. Безродний, А. О. Тихомиров // Хірургія України. – 2014. – Т. 59, № 2. - С. 65-69. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
3. Петренко О. М. Можливості ультразвукової кавітації у місцевому лікуванні гнійно-некротичних ускладнень синдрому діабетичної стопи / О. М. Петренко, Б. Г. Безродний, М. О. Приступюк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23, книга 1. – С. 61-66. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
4. Петренко О. М. Діагностичне значення екзогенних колагенолітичних протеаз при лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи / О. М. Петренко, Б. Г. Безродний, А. О. Тихомиров // Український медичний часопис. – 2014. - № 6. – С.145-149. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
5. Петренко О. М. Экзогенные протеолитические протеиназы в гнойных ранах у пациентов с синдромом диабетической стопы / О. М. Петренко, Б. Г. Безродный, А. О. Тихомиров // Хирургия Восточная Европа. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 57-67. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
6. Петренко О. М. Роль вакуум-терапії у лікуванні хронічних ран / О. М. Петренко, Я. Ю. Мачерет, А. О. Тихомиров // Український медичний часопис. – 2015. – Т. 108, № 4. – С. 88-91. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
7. Петренко О. М. Роль ультразвукової кавітації у комплексному лікуванні з приводу гнійно-некротичних ускладнень синдрому діабетичної стопи / О. М. Петренко // Клінічна хірургія. – 2015. - № 7. – С. 41-46. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
8. Петренко О. М. Роль біоплівок патогенних мікроорганізмів в хронізації ран при синдромі діабетичної стопи / О. М. Петренко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2015. – Вип. 24., книга 1. – С. 85-91. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
9. Петренко О. М. Вивчення здатності збудників флегмон м’яких тканин до формування біоплівок / О. М. Петренко, Б. Г. Безродний, Л. О. Бондарчук // Хірургія України. – 2016. – Т. 75, № 1. – С. 85-89. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
10. Петренко О. М. Вакуум терапія у комплексному лікуванні хронічних ран нижніх кінцівок / О. М. Петренко // Харківська хірургічна школа. – 2016. – № 6. – С. 149-153. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
11. Петренко О. М. Вакуум терапія діабетичних ран м’яких тканин: вплив на активність матриксних металопротеїназ / О. М. Петренко, Б. Г. Безродний, А. О. Тихомиров // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – Т. 73, № 1. – С. 52-57. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
12. Петренко О. М. Зміни активності матрикснх металопротеїназ у хронічних ранах м’яких тканин у хворих на цукровий діабет / О. М. Петренко, А. О. Тихомиров, О. В. Петренко // Клінічна хірургія. – 2016. – № 6. – С. 61-63. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
13. Петренко О. М. Випадок лікування пацієнтки із постімплантаційним поліакриламідним синдромом / О. М. Петренко, С. В. Бадзюх, Б. Г. Безродний // Хірургія України. – 2016. – Т. 59, № 3. – С. 121-123. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
14. Петренко О. М. Особливості діагностики та лікування пацієнтів із гнійним ілеопсоїтом / О. М. Петренко, П. В. Чемоданов, С. В. Шоломон // Клінічна хірургія. – 2016. - № 11. – С. 60-63. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
15. Петренко О.М. Застосування клітинних технологій в лікуванні хронічних ранових дефектів / О. М. Петренко, Д. О. Зубов, А. Є. Родніченко, Б. Г. Безродний // Вісник проблем біології та медицини. – 2016. – Вип. 2, Т. 1 (133). – С.171-176. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
16. Петренко О. М. Роль клітинних технологій у пластичному закритті дефектів шкіри та м’яких тканин / О. М. Петренко, С. В. Бадзюх, Д. О. Зубов, Б. Г. Безродний // Вісник проблем біології та медицини. – 2017. – Вип. 3, Т. 1 (137). – С. 63-66. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
17. Петренко О. М. /Аналіз результатів консервативного та хірургічного лікування у пацієнтів із хронічними ранами за традиційною методикою / О. М. Петренко // Український медичний часопис. – 2017. – Т. 122, № 6. – С. 133-135. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
18. Петренко О. Н. Пластика дефектов ступни островковым латеральным кожно-фасциальным лоскутом голени у пациентов с отморожениями ступни IV ст. / О. Н. Петренко, Б. Г. Безродный, А. А. Радомский // Хирургия Восточной Европы. – 2017. – Т 6, № 4. – С 531-537. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
19. Петренко О. М. Особливості шкірної пластики у пацієнтів із гнійно-некротичними дефектами шкіри / О. М. Петренко, Б. Г. Безродний, О. А. Радомський // Український журнал хірургії. – 2017. – Т. 35, № 4. – С. 75-80. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
20. Петренко О. М. Застосування дермального еквіваленту на основі культивованих алогенних мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин із жирової тканини у лікуванні ран, що тривало не загоюються / О. М. Петренко, Д. О. Зубов, Є. М. Березовська, О. Л. Бондарчук // Харківська хірургічна школа. – 2017. – Т. 84-85, № 3-4. – С. 31-36. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
21. Петренко О. М., Безродний Б. Г., Зубов Д. О., Васильєв Р. В., Тихомиров А. О. Застосування інноваційних технологій в хірургічному лікуванні гнійно-некротичних ран м’яких тканин. Монографія. Вид-во LAT&K (Київ), 2018. 256 С. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
22. Petrenko О. М., Tykhomyrov A. A. Levels of angiogenetic regulators and MMP -2, -9 activities in Martorell ulcer: case report. Ukr. Biochem. J. 2019. 91(1): 99 – 106. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
23. Безродний Б. Г. Гострий канцероматозний панкреатит у хворих на рак головки підшлункової залози, ускладнений механічною жовтяницею / Б. Г. Безродний, І. В. Колосович, В. П. Слободяник, О. М. Петренко, М. С. Філатов // Хірургія України. – 2019. – № 2. – С. 59-65. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
24. Безродний Б. Г. Хірургічне лікування хворих на підшоломну флегмону голови / Б. Г. Безродний, О. М. Петренко, Б.Т. Карташов Б. Т. / // Науково-практична конференція «Проблеми військової охорони здоров’я». – 2013. – Вип. 38, Т.2. – С. 284-289. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
25. Безродний Б. Г. Роль матриксних металопротеїназ у фізіологічних процесах загоєння ран / Б. Г. Безродний, О. М. Петренко, А. О. Тихомиров // Здоров’я України. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 11-13. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.
26. Безродний Б. Г. Біоплівки патогенних бактерій та їх роль у хронізації інфекційного процесу / Б. Г. Безродний, О. М. Петренко // Здоров’я України. – 2014. – Т. 16, № 4. - С. 24-25. *(Особистий внесок: проведення досліджень, оброблення та аналіз результатів, підготовка матеріалів до друку)*.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

1. Петренко О.Н. Минченко А.Г., Безродный Б.Г.. Активация экспрессии дипептидилпептидазы ; у пациентов с диабетической стопой. Материалы международного научно-практического конгресса « Сахарный диабет и осложнения» Москва. Октябрь 2013. публ. Материалы конгресса. С. 54.
2. Петренко О.М., Безродний Б.Г. Тихомиров А.О. Визначення рівня матриксних металопротеїназ у процесах загоєння ран. Матеріали ХІІІ щорічної науково-практичної конференції з міжнародною участю. «Електрозварювання живих тканин. Інновації в хірургії ран, з’єднань та стопи діабетика» Київ листопад 2013. Клінічна хірургія – 2013 -№11 (додаток). С. 26.
3. Петренко О.М., Безродний Б.Г., Приступюк М.О. Досвід застосування ультразвукової кавітації в місцевому лікуванні гнійно-некротичних ускладнень ускладнень синдрому діабетичної стопи. Матеріали СФУЛТ. 2014. С. 112.
4. Петренко О.М, Безродний Б.Г., Приступюк М.О. Роль ультразвукової кавітації в комплексному лікуванні гнійно-некротичних ускладнень синдрому діабетичної стопи. Матеріали ХІV щорічної науково-практичної конференції з міжнародною участю. «Електрозварювання живих тканин. Інновації в хірургії ран, з’єднань та стопи діабетика» 30-31 листопада. Київ. Клінічна хірургія. 2014. № 11.3. С. 59.
5. Петренко О.М., Безродний Б.Г. Комплексна оцінка перебігу раньового процесу у гнійних ранах. Матеріали ХІV щорічної конференції «Електрозварювання живих тканин. Інновації в хірургії ран, з’єднань та стопи діабетика» 27-28 листопада 2014. Київ. Клінічна хірургія. 2015. Листопад № 11.2. С. 124.
6. Безродний Б.Г., Петренко О.М., Приступюк М.О. Використання пластичних методик для закриття ранових дефектів у хворих із синдромом діабетичної стопи. Матеріали ХV щорічної конференції «Електрозварювання живих тканин. Інновації в хірургії ран, з’єднань та стопи діабетика» 27-28 листопада 2015. Київ. Клінічна хірургія. 2015. Листопад 11.2. С. 64.
7. Петренко О.М. Застосування клітинно-тканинних технологій у лікуванні хронічних ран. Петренко О.М., Зубов Д.О., Безродний Б.Г. Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани, електрозварювання та з’єднання живих тканин, діабетична стопа. ХVI щорічна науково-практична конференція із міжнародною участю 24-25 листопада.2016. Київ. Україна. Клітинні технології в лікуванні ран. Клінічна хірургія 2016. № 11.2. С. 34.
8. Petrenko Oleg. One year follow-up results of phase I/II clinical trial for combined treatment of chronic wounds with dermal equivalent assisted skin graft / Zubov Dmitro, Vasyliev Roman, Petrenko Oleg, Kozynez Georgy. Cytotherapy. Vol 19. Number 55/ P. e24. IST 2017 Annual meeting abstracts.
9. Петренко О.М. Інноваційні напрями в генетичній та регенеративній медицині. Науково-практична конференція з міжнародною участю. 9-10 листопада, 2017, Київ, Україна. Застосування клітинних технологій в лікуванні дефектів м’яких тканин. Матеріали конгресу. С. 15-16.
10. Петренко О.М., Безродний Б.Г., Радомський О.А. Науково-практична конференція “Актуальні питання хірургії” з міжнародною участю 9-10 листопада 2017. Київ. Україна. “Пластика раньових дефектів пальців кисті та стоп складними васкуляризованими острівцевими клаптями”. Клінічна хірургія 2017. № 11(2). С. 43.
11. Петренко О.М., Безродний Б.Г., Радомський О.А. ХVІІ міжнародна конференція “ Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани. Електрозварювання та з’єднання живих тканин. Діабетична стопа”. 30 листопада – 2 грудня. 2017 Київ. Україна. Шкірна пластика в гнійній хірургії. Клінічна хірургія. 2017. 12 (2) С.14.
12. Petrenko O. Application of cellular technologies in treatment of soft tissue defects. 28th conference of the European Wound Management Association. Krakow: New frontiers in wound management. Krakow, Poland 9-11 may 2018. С.55.
13. Радомський О.А., Петренко О.М, Аксютін А.Г. Заміщення поширених некротичних дефектів шкіри шкіро-підшкірно-фасціальними клаптями (випадки із практики) Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми хірургії стопи» 22-23 листопада 2018 м. Київ. Вісник травматології 2018. № 12 (2). С. 22.
14. Петренко О.М., Тихомиров А.О., Безродний Б.Г. Визначення вмісту регуляторів ангіогенезу та активності матриксних металопротеїназ у хронічній виразці за синдрому Марторелла. Матеріали XVIII науково практичної конференції з міжнародною участю «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани, електрозварювання та з’єднання живих тканин. Діабетична стопа» 29-30 листопада 2018 м. Київ. Oral presentation. С. 44.
15. ХІІ Український міжнародний біохімічний конгрес. м. Тернопіль. 30 вересня – 4 жовтня 2019. E-presentation “Angiogenetic regulators and MMP activity in trophic diabetic and hypertonic ulcers of mild tissue” Матеріали ХІІ українського міжнародного біохімічного конгресу м. Тернопіль 2019. “Angiogenetic regulators and MMP activity in trophic diabetic and hypertonic ulcers of mild tissue” Tykhomyrov A.A.,.Petrenko O.M, Bezrodnyi B.G, Kolosovych I.V. C. 241.
16. Петренко О.М, Зубов Д.О., Радомський О.А. С. “Застосування клітинних технологій в лікуванні гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок” Матеріали XVIII з’їзду ортопедів-травматологів України. 10 – 12 жовтня 2019. Івано-Франківськ. С.162.
17. Радомський О.А., Петренко О.М., Аксютін А.Г. «Пересадка васкуляризованих клаптів для заміщення поширених дефектів шкіри стопи травматичного походження» Матеріали XVIII з’їзду ортопедів травматологів України. 10 – 12 жовтня 2019. Івано-Франківськ. С. 319.
18. Петренко О.М., Безродний Б.Г., Тихомиров А.О. Роль матриксних металопротеїназ у процесах загоєння гострих та хронічних ран. Матеріали ХІХ конференції «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани. Електрозварювання та з’єднання живих тканин Діабетична стопа.», Київ, 28-29 листопада 2019. С.42.

**АНОТАЦІЯ**

**Петренко О.М. Хірургічне лікування гнійно-некротичних ран нижніх кінцівок.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – «Хірургія» (222 – «Медицина»). Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2020.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної проблеми сучасної хірургії – підвищення ефективності хірургічного лікування хворих з гнійно-некротичними ранами нижніх кінцівок шляхом дослідження патогенезу ран, розробки та запровадження нових підходів реконструктивної хірургії, методів клітинної терапії. Розроблено спосіб оцінки стану та прогнозу перебігу гнійно-некротичних процесів у ранах нижніх кінцівок, що дозволяє оцінювати перебіг ранового процесу на основі запропонованої бальної шкали, та проводити порівняльний аналіз різних методик лікування. Проведено дослідження бактеріальних плівок, як фактору ризику фізіологічного загоєння гострих та хронічних ран нижніх кінцівок. Визначено динаміки змін протеолітичної активності матриксних металопротеїназ (ММП -2 і -9) у біоптатах гострих та хронічних діабетичних ран. На основі отриманих даних, встановлено, що застосування VАC-терапії при лікуванні хронічних ран сприяє зниженню активності ММП у тканинах біоптатів ран. Розроблено методику застосування клітинної терапії у лікуванні гнійно-некротичних ран. Застосування аплікацій мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих із жирової тканини на шкірні трансплантати у поєднанні із дозованою вакуум-терапією дозволяє досягти повного їх приживлення. Розроблено та впроваджено у практику удосконалені способи закриття обширних дефектів шкіри кінцівки васкуляризованими клапотями. Розроблено математичні моделі прогнозування досягнення задовільних результатів лікування при застосуванні різних методик.

**Ключові слова:** гнійні рани, діабетична стопа, трофічні виразки, пластика ран, біоплівки, клітинна терапія, матриксні металопротеїнази.

**АННОТАЦИЯ**

**Петренко О.М. Хирургическое лечение гнойно-некротических ран нижних конечностей. –** Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – «Хирургия» (222 – «Медицина»). Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗО Украины, Киев, 2020.

Диссертация посвящена решению актуальной проблемы современной хирургии – повышение эффективности хирургического лечения гнойно-некротических ран нижних конечностей на основе изучения патогенеза ран, разработки и внедрение новых подходов реконструктивной хирургии, методов клеточной хирургии.

Предложен способ оценки и прогнозирования течения гнойно-некротических процессов в ранах нижних конечностей, что позволяет оценивать процессы заживления на основе предложеной бальной шкалы и проводить сравнительный анализ разных методик лечения. Проведено исследование бактериальных плёнок, как фактора риска физиологического заживления острых и хронических ран нижних конечностей. Изучено динамику изменений протеолитической активности матриксных металлопротеиназ (ММП -2 и -9) в биоптатах острых и хронических диабетических ран. На основании полученных данных, установлено, что применение вакуум терапии в лечении хронических ран производит к снижению активности ММП в тканях биоптатов ран.

Разработано методику применения клеточной терапиив лечении гнойно-некротических ран. Использование аппликаций мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани на кожные трансплантанты позволяет добиться полного их приживления. Разработаны и внедрены в практику усовершенствованные способы закрытия обширных дефектов кожи нижних конечностей васкуляризованными лоскутами. Разработаны математические модели прогнозирования достижения положительных результатов лечения при использовании различных методик.

**Ключевые слова:** гнойная рана, диабетическая стопа, трофические язвы, пластика ран, биоплёнки, матриксные металлопротеиназы

**ANNOTATION**

**Petrenko O.M. Surgical management of purulent necrotic wounds of the lower extremities.** – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for a scientific degree of a doctor of medical sciences by specialty 14.01.03 «Surgery». – O.O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

The thesis is devoted to solving the problem of treatment of purulent-necrotic wounds of the lower extremities in various diseases by studying the pathogenetic mechanisms that lead to the chronization of the wound process, as well as developing new innovative methods for the treatment of this pathology. During the first stage of the study, the clinical and instrumental criteria for the diagnosis of purulent-necrotic wounds of the lower extremities, traditional tactics and methods of their surgical treatment, features of the course of the postoperative period and postoperative complications were analyzed. For this purpose, a retrospective analysis of medical records of patients who underwent surgical treatment at the surgical clinic. According to the results of the analysis, the criteria for the diagnosis of such diseases as chronic venous insufficiency, complications of diabetic foot syndrome, pressure ulcers, purulent-necrotic complications of erysipelas, inflammatory soft tissue diseases, hypertensive ulcers were determined, and new tactics and treatment technologies that are capable of improving the immediate outcomes of surgical treatment of patients were formulated.

During the second stage of the study, clinical testing of the formulated technology of surgical treatment of patients with purulent wounds of the lower extremities was performed. For this purpose, 92 patients with purulent acute and chronic wounds of the lower extremities (group II), who were treated at the surgical clinic for the period 2016-2019, were included to the open, prospective, and randomized study. In the treatment of these patients, the application of the developed algorithm for providing surgical care was carried out: advanced tactics and techniques of surgical treatment, including new, protected by copyright certificates, a method of closing the facial defects of the foot with a vascularized flap; the use of mesenchymal multipotent stem cells in the treatment of wounds. A comparative analysis of the results of surgical treatment of patients in both groups was performed.

The inclusion criteria in this study were as follows: patients with purulent-necrotic acute and chronic wounds of the lower extremities caused by chronic venous insufficiency, complications of diabetic foot, bedsores, inflammatory processes of soft tissues, necrotic complications of bladder ischemia. So, the study included patients undergoing comprehensive surgical treatment.

Non-inclusion criteria were as follows: patients with acute purulent skin and soft tissue disorders who were discharged after repair of purulent lesions. Such patients were treated on an outpatient basis.

It is known that the wound process is a set of sequential changes, which occur in the wound, and related reactions throughout the body, aimed at delimiting the focus of traumatic destruction, the removal of pathological substrates and the elimination of damage. The enzymes of the matrix metalloproteinase (MMP) family play a leading role in these processes, however, the profile of changes in their activity in wounds of different healing potential remains unexplored.

In the thesis investigation, the dynamics of changes in the proteolytic activity of MMPs in skin biopsies from acute and chronic (diabetic) wounds were determined for the first time. It is established that in the normal course of wound healing, maximum activity of gelatinases (MMP-2 and -9) is observed on the 4th day of the postoperative period, and the decrease of their activity occurs on the 7th day after surgery, which is a characteristic sign of the transition from the inflammatory phenotype to the regenerative phase of healing (p<0.05).  
In contrast, in biopsies obtained from chronic wounds of patients with diabetes, on the 7th postoperative day, the activity of both gelatinases remained at a high level and was not statistically different from this value determined on the 4th day (p<0.05). Increased gelatinase activity in diabetic wounds reflects the course of the chronic inflammatory process and is proposed for the use as a prognostic indicator of the course of healing.

Based on the obtained results, it was first proposed to conduct a comprehensive microbiological study and enzyme diagnosis of chronic wounds in patients with diabetes in order to improve the effectiveness of treatment and monitoring of the wound process.

In the present thesis, it has been established for the first time that the normalization of proteolytic processes due to the evacuation of excess collagenolytic activity from purulent-necrotic ulcers of the soft tissues of patients with diabetes mellitus by vacuum-assisted closure (VAC-therapy) correlates with the positive dynamics of chronic wound healing and can be considered as one of the key mechanisms for the realization of its healing effects. The application of VAC-therapy for chronic purulent ulcers in patients with diabetes resulted in a decrease in MMP activity in tissue biopsy of wounds by 68 and 45% at the 5th and 10th days after treatment compared with this indicator before treatment (p <0.05). In contrast, gelatinase activity in wound exudates after application of wound evacuation increased by 68 and 85%, respectively, compared to this value before treatment (p <0.05). In patients undergoing traditional therapy, the activity of MMPs in the tissues of the wound surface remained consistently high.

The study of bacterial film in acute and chronic wounds of the lower extremities was carried out. It was established that biofilms are formed within 24 hours *in vitro*. It was proved that biofilms in acute purulent wounds are formed at the 3rd day. In 65% of cases, biofilm is formed by gram-negative microorganisms. In diabetic foot syndrome, 68% of wounds are biofilm-containing. A direct correlation between the ability of microorganisms to form a bacterial film and the duration of the disease was found (Pearson linear correlation coefficient rp = 0.67, p <0.05). In contrast, the correlation of this feature with the regression timing of clinical manifestations of SIRS was less significant and had the opposite direction (rp = - 0.42). The correlation between the ability of pathogens to produce films with a granulation term was weak (rp = 0.27, p <0.05).

Based on the obtained results, a positive paracrine effect of the application of cultured allogeneic multipotent mesenchymal stromal cells derived from adipose tissue (MSSC-VT) and fibrin hydrogel, which changes the cytomorphological state of the wound swab, allowing thereby accelerating the development of regenerative processes in wounds by 2 times, has been shown for the first time. The use of MSC applications for skin grafts in combination with dosed vacuum therapy allows them to achieve complete engraftment during autodermoplasty.

Improved methods of expanded skin defects closing with vascularized flaps have been developed and put into practice. The expediency of using of these methods of plastics depending on the localization of the defect and the pathogenesis of wounds has been proved.

Thus, it has been verified that the use of innovative technologies in the treatment of purulent-necrotic lower extremity wounds and the introduction of new techniques based on additional knowledge on their pathogenesis, allows to achieve complete wound healing regardless of the etiology of the disease.

**Key words**: purulent wounds, diabetic foot, trophic ulcers, plastic wound surgery, biofilms, cell therapy, matrix metalloproteinases.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АДП – аутодермопластика;

АІ – автоіндуктори;

ДЕ – дермальний еквівалент;

ДІ – довірчий інтервал;

ДСН – додецилсульфат натрію;

ЕПС – екзополісахариди;

ЕЦМ – екстрацелюлярний матрикс;

КЛСМ – конфокальна лазерна скануюча мікроскопія;

КС – «відчуття кворуму» (Quorum Sensing);

ММП – матриксні металопротеїнази;

МСК – мезенхімальні стовбурові клітини;

МСКЖТ – мезенхімальних стовбурових клітин жирової тканини;

СДС – синдром діабетичної стопи;

ТІМП – тканинний інгібітор матриксних протеїназ;

ХАН – хронічна артеріальна недостатність;

ХВН – хронічна венозна недостатність;

ХО – хірургічна обробка

DMEM – середовище Ігла у модифікації Дульбекко;

EGF – епідермальний фактор росту;

FGF – фактор росту фібробластів;

IGF-1 – інсуліноподібний фактор росту;

KGF – фактор росту кератиноцитів;

NPWT – Negative Pressure Wound Treatment;

PDGF – фактор росту тромбоцитарного походження;

ТGF-β – трансформуючий фактор росту-β;

VAC-терапія – вакуум-терапія (Vacuum-Assisted Closure);

VEGF – фактор росту ендотеліоцитів судин