

Особливості лікування та загоювання трофічних виразок нижніх кінцівок змішаного генезу

В. І. Ляховський¹, О. М. Безкоровайний², А. В. Сидоренко¹

¹Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, м. Полтава,

²Полтавська обласна клінічна лікарня імені М. В. Скліфосовського

Peculiarities of treatment and healing of trophic ulcers of the lower extremities of the mixed genesis

V. I. Liakhovskyi¹, O. M. Bezkorovaynyy², A. V. Sydorenko¹

¹Ukrainian Medical Stomatological Academy MH of Ukraine, Poltava,

²Sklifosovskiy Regional Clinical Hospital, Poltava

Реферат

Мета. Вивчити вплив сулодексиду на процес загоювання трофічних виразок нижніх кінцівок змішаного генезу.

Матеріали і методи. Проведено аналіз даних медичних карток 105 хворих, які з 2015 до 2019 р. перебували на лікуванні з приводу трофічних виразок гомілок змішаного генезу у відділенні хірургії судин Полтавської обласної клінічної лікарні. Причини утворення трофічних виразок підтверджені даними ультразвукового кольорового ангіосканування нижніх кінцівок та таза з визначенням плечо–гомількового індексу та артеріографії. Усі хворі відмовилися від коригуючого і відновного хірургічного лікування на судинах нижніх кінцівок. У залежності від призначеного лікування хворих розподілили на дві групи. До 1–ї групи (порівняльної) включили 53 (50,5%) хворих, які отримували загальноприйняте консервативне лікування, направлене на покращення кровозабезпечення нижніх кінцівок, реологічних властивостей крові, яке включало венотонічні, знеболювальні, антибактеріальні препарати та місцеве лікування у залежності від стадії ранового процесу. У 2–гу групу (основну) включили 52 (49,5%) хворих, які на фоні проведення типового лікування щоденно приймали сулодексид у дозі 600 ЛО (ліпопротеїдліпазних одиниць) на 200 мл фізіологічного розчину натрію до 15 днів з наступною терапією по 1 капсулі двічі на добу (500 ЛО) до 60 днів. У 1–й групі було 32 (60,4%) чоловіки та 21 (39,6%) жінка, у 2–й групі – 30 (57,7%) чоловіків і 22 (42,3%) жінки. Середній вік пацієнтів у 1–й групі становив (65,8 ± 4,38), у 2–й – (66,2 ± 5,04) року. У всіх хворих перед початком лікування, через 7 та 14 – 15 днів визначали інтенсивність болю за десятибальною цифровою рейтинговою шкалою, вимірювали площу трофічних виразок, місцеву температуру тіла, проводили рН–метрію та цитологічне дослідження виділень із виразок. Крім того, 38 (71,7%) пацієнтів порівняльної групи та 40 (76,9%) пацієнтів основної групи оглянуті протягом 90 – 120 днів після виписки із стаціонару.

Результати. У хворих, які додатково приймали сулодексид, прискорювалися репаративні процеси ділянок трофічних виразок нижніх кінцівок, швидко зменшувався больовий синдром, нормалізувався водневий показник, покращувалася кровозабезпечення, збільшувався плечо–гомільковий індекс, підвищувалася місцева температура та покращувалася цитологічна картина виділень, що сприяло швидшому загоюванню виразок і зменшенню строків перебування у стаціонарі. Під час оглядів через 90 – 120 днів спостерігали повне загоєння трофічних виразок нижніх кінцівок у 31 (77,5%) хворого основної групи та у 24 (63,2%) хворих порівняльної групи.

Висновки. Застосування сулодексиду в лікувальних дозах доцільно включати в комплексне лікування трофічних виразок нижніх кінцівок змішаного генезу.

Ключові слова: лікування; трофічні виразки; сулодексид; загоювання.

Abstract

Objective. To study the impact of sulodexide on the healing process of trophic ulcers of the mixed genesis in the lower extremities.

Materials and methods. Analysis of the medical cards data was done for 105 patients, who in 2015 – 2019 yrs have had treated the trophic ulcers of the mixed genesis of the ankles in Department of Vascular Surgery of the Poltava Regional Clinical Hospital. The causes of development of trophic ulcers were confirmed by data of ultrasonographic color angioscanning of the lower extremities and pelvis with measurement of the ankle–brachial pressure index and arteriography. All the patients did not accepted the proposal for performing of correcting and restoration surgical treatment on the lower extremities vessels. Depending on the treatment prescribed the patients were divided into two groups. Into the Group I (comparative) 53 (50.5%) patients were included, who obtained a casual conservative treatment, directed to improvement of the lower extremities blood supply, as well as the blood rheological properties, which included venotonic, analgesic, antibacterial preparations and local treatment, depending on the wound process stage. Into the Group II (the main) 52 (49.5%) patients were included, who on the background of typical treatment have obtained sulodexide in a dose 600 LU (lipoproteidlipase units) on 200 ml of physiological solution of sodium chloride up to 15 days long with subsequent therapy in the dose of 1 capsule twice a day (500 LU) during up to 60 days. In the Group I there were 32 (60.4%) men and 21 (39.6%) women, and in the Group II – 30 (57.7%) men and 22 (42.3%) women. Average age of patients in the Group I have constituted (65.8 ± 4.38), and in the Group II – (66.2 ± 5.04) yrs old. The pain intensity in accordance to the ten–point numerical rating scale was checked before the treatment beginning, in 7 and 14 – 15 days, the trophic ulcers square was measured, local temperature of the patient's body, pH–metry and cytological investigations of the wounds exudate were done in all the patients before the treatment. Besides this, 38 (71.7%) patients of the comparison group and 40 (76.9%) patients of the main group were followed during 90 – 120 days after leaving a stationary.

Results. In the patients, who have obtained sulodexide additionally, reparative processes in the trophic ulcers regions of the lower extremities have become accelerated, the pain syndrome have been lowered rapidly, the water index normalized, the blood supply improved, the ankle–brachial index enhanced, a local temperature raised, cytological picture of the wound exudate improved, what promoted more rapid healing of ulcers and reduction of the stationary stay duration. During the planned visits of the patients in 90 – 120 days a complete healing of trophic ulcers of the lower extremities in 31 (77.5%) patients of the main group and in 24 (63.2%) patients of the comparison group was proved.

Conclusion. Application of sulodexide in the treatment dosage is expedient to include into complex of treatment for trophic ulcers of the mixed origin in the lower extremities.

Keywords: treatment; trophic ulcers; sulodexide; healing.

Трофічні виразки нижніх кінцівок (ТВНК) – найбільш поширене захворювання, яке потребує постійного спостереження та лікування як у стаціонарі, так і в амбулаторних умовах. Виникнення ТВНК спричиняють венозна недостатність внаслідок варикозної чи посттромбофлебітичної хвороби, хронічна артеріальна недостатність внаслідок оклюзійно–стенотичних уражень магістральних та периферійних артерій, діабетична макро– та мікроангіопатія, діабетична полінейропатія, системні та інші захворювання. Однак найбільш частими є виразки, пов'язані з патологією саме венозної системи. За даними дослідження, проведеного у Великобританії, венозні трофічні виразки виявляли з частотою 0,76 на 100 чоловіків та 1,42 на 100 жінок старше 65 років [1]. Проте останнім часом науковці приділяють велику увагу артеріо–венозним ТВНК, тобто змішаного генезу. Враховуючи практичний досвід, автори вважають, що їх частка досить вагома. Для епідеміології ТВНК змішаного генезу не характерні конкретні цифри, оскільки досить часто під час обстеження лікарі щодо цієї патології визначають найбільш поширену етіологію – венозну чи артеріальну в залежності від домінування клінічних проявів. Згідно з клінічними дослідженнями частота виявлення артеріальної недостатності у пацієнтів з венозними виразками нижніх кінцівок коливається від 15 до 30% [2]. Окремі автори вважають, що частка ТВНК змішаного генезу становить близько 17,6%, тоді як виразок при венозній та виразок при артеріальній недостатності – 47,6 і 14,5% відповідно [3]. Протягом останніх років частота виявлення ТВНК змішаного генезу зросла. У Європі за даними рандомізованих досліджень розповсюдженість венозних виразок зменшилась на 46%, артеріальних – на 23%, але спостерігається збільшення на 20% розповсюдженості діабетичних та на 45% багатофакторних виразок [4]. Тактика лікування цих виразок потребує мультифакторного підходу. Раніше отримані результати контрольованих рандомізованих клінічних досліджень не показали переваги хірургічного лікування трофічних виразок змішаного генезу в поєднанні з компресією над самостійною компресійною терапією [5]. Проведення компресійної терапії у хворих з такою патологією вважають доцільним [6]. Незважаючи на це, щодо консервативного лікування залишається незмінною позиція: перебіг хронічних ранових процесів характеризується недостатністю чи дисфункцією локального позаклітинного матриксу, що не дає можливості повноцінного їх загоювання [7]. Позаклітинний матрикс – це група макромолекул, які забезпечують цілісність судинної стінки та підтримуються дією на них матричних металопротеїназ, що відіграють провідну роль у формуванні трофічних виразок [8, 9]. Інгібування матричних металопротеїназ глікозаміногліканами має важливе терапевтичне значення. Водночас глікозаміноглікани за своїми властивостями споріднені з гепаринами, в тому числі низькомолекулярними, гепарансульфатом, сулодексидом. Однак у вітчизняній науковій літературі практично немає повідомлень про вплив сулодексида на процеси загоювання ТВНК, а міжнародні дослі-

дження в даному напрямку є [10 – 13]. Підтверджується це тим, що сулодексид є фармакологічним засобом із значною доказовою базою у відношенні прискорення загоювання трофічних виразок. На підставі отриманих результатів досліджень Американський коледж з торакальної медицини рекомендує призначення сулодексида в комбінації з компресійною терапією пацієнтам із персистуючими венозними виразками [14], а Американське товариство судинних хірургів та Американський венозний форум вважають доцільним застосування сулодексида у пацієнтів, які страждають від болю та набряків через хронічні венозні захворювання (клас доказовості IIb) [15]. Європейське товариство судинних хірургів пропонує застосовувати даний препарат як доповнення до компресійної терапії у пацієнтів з венозними виразками (клас доказовості Pa, рівень A) [16], а Європейський венозний форум – під час лікування хронічних венозних виразок (клас доказовості Pa, рівень A) [17].

Мета дослідження: оцінка ефективності впливу сулодексида на загоювання ТВНК.

Матеріали і методи дослідження

Проведено аналіз даних медичних карток 105 стаціонарних хворих, які протягом 2015 – 2019 рр. перебували на лікуванні з приводу трофічних виразок гомілок змішаного генезу у відділенні хірургії судин Полтавської обласної клінічної лікарні імені М. В. Скліфосовського. Чоловіків було 62 (59,0%), жінок – 43 (41,0%).

Усім пацієнтам перед госпіталізацією проводили ультразвукове кольорове ангіосканування (УЗКАС) нижніх кінцівок та таза з визначенням плечо–гомілкового індексу (ПГІ). Для уточнення наявності, локалізації і поширення оклюзійно–стенотичних уражень 47 (44,8%) хворим додатково проводили контрастне рентгенологічне дослідження артерій нижніх кінцівок та таза, а 6 (5,7%) – комп'ютерну мультиспіральну томографію з контрастуванням артерій та вен. Також усім пацієнтам проведено загальноклінічне та інструментальне обстеження, яке включало: електрокардіографію, флюорографію органів грудної порожнини, ультразвукове дослідження внутрішніх органів. За необхідності пацієнтів консультували кардіолог, невролог, ендокринолог та інші спеціалісти.

Оскільки всі хворі відмовилися від коригуючого і відновного хірургічного лікування на судинах нижніх кінцівок, їм було призначено загальноприйняте консервативне лікування, спрямоване на покращення кровообігу нижніх кінцівок, зменшення запальних процесів у трофічних виразках, зокрема, прийом антибіотиків (з урахуванням чутливості мікрофлори за результатами бактеріологічного дослідження), медикаментів, які покращують реологічні властивості крові, венозотонічних, знеболювальних препаратів та місцеве лікування з урахуванням стадії ранового процесу, визначеної за допомогою цитологічного дослідження. З урахуванням особливостей проведення такого лікування пацієнтів поділили на дві групи. У 1–шу (порівняльну) групу включи-

ли 53 (50,5%) хворих, яким проводили тільки загально-прийняте консервативне лікування, у 2-гу (основну) – 52 (49,5%) хворих, які на фоні проведення типового лікування щоденно приймали сулодексид у дозі 600 ЛО на 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію до 15 діб з наступною терапією по 1 капсулі двічі на добу (500 ЛО) тривалістю до 60 діб.

У 1-й групі було 32 (60,4%) чоловіки та 21 (39,6%) жінка; у 2-й – 30 (57,7%) чоловіків та 22 (42,3%) жінки. Вік пацієнтів у 1-й групі коливався в межах від 44 до 78 років, у середньому становив $(65,8 \pm 4,38)$ року, у 2-й групі – від 42 до 76 років, у середньому становив $(66,2 \pm 5,04)$ року.

Пацієнтів, у яких був встановлений діагноз цукрового діабету, в дане дослідження не включали. За наявності супутньої патології обидві групи пацієнтів були порівнянними.

Перед початком лікування у всіх хворих визначали інтенсивність болю за десятибальною цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ) на підставі його суб'єктивної оцінки (0 балів – болю немає, 10 балів – нестерпний біль), а також вимірювали площу трофічних виразок за допомогою спеціальної програми Lesion Meter, встановленої у вигляді мобільного додатка, яка дає змогу вимірювати площу будь-яких ран з мінімальною похибкою в $\pm 0,5$ см. Також визначали місцеву температуру тіла за допомогою автоматичного безконтактного інфрачервоного термометра HEACO DT 88065 і проводили рН-метрію у виразці та на протилежній нижній кінцівці на рівні трофічного порушення проникаючим електродом для напівтвердих продуктів E531BNC та аналітичною частиною рН-метра PH98110 для напівтвердих середовищ (виробник Kelilong Electron Co. Ltd, Китай). Для цитологічного дослідження виділень із ран отримували мазки-відбитки, якісні аналізи яких полягали у визначенні фази ранового (виразкового) процесу на підставі наявності клітинних елементів, мікрофлори, волокнистих структур та їх співвідношення.

З метою контролю ефективності лікування зазначені дослідження повторювали через 7 та 14 – 15 діб. Крім того, 38 (71,7%) пацієнтів порівняльної групи та 40 (76,9%) пацієнтів основної групи були оглянуті протягом 90 – 120 діб після виписки зі стаціонару з наступною оцінкою процесів загоювання ран.

Отримані дані опрацьовували статистично за допомогою пакета прикладних статистичних програм SPSS for Windows 10 та STATISTICA 5,5. Різницю вважали достовірною, коли значення p були менше 0,05.

Результати

Згідно з даними збору скарг та анамнезу всі пацієнти обох груп скаржилися на різкий, «пекучий біль» у ділянці трофічних виразок, а 89 (84,8%) із них – на порушення сну через біль у нижніх кінцівках. Інтенсивність болювого синдрому хворі 1-ї групи оцінили в середньому у $(8,2 \pm 1,56)$ бала, 2-ї групи – у $(7,9 \pm 2,03)$ бала ($p > 0,05$). Тривалість існування ТВНК у пацієнтів 1-ї групи коливалася від 110 до 280 діб, у середньому становила $(167,3 \pm$

$9,46)$ доби; у пацієнтів, які додатково отримували сулодексид, – від 115 до 295 діб та $(172,1 \pm 10,08)$ доби ($p > 0,05$). ТВНК виникли повторно у 22 (41,5%) хворих 1-ї та у 19 (36,5%) хворих 2-ї групи, а у 3 (5,7%) пацієнтів 1-ї та у 4 (7,7%) пацієнтів 2-ї групи такий патологічний стан повторювався більш як двічі.

Під час об'єктивного огляду встановлено, що трофічні виразки здебільшого локалізувалися на внутрішній поверхні нижньої третини гомілок – у 35 (66,0%) пацієнтів 1-ї та у 32 (61,5%) пацієнтів 2-ї групи; на зовнішній поверхні нижньої і середньої третин гомілки – відповідно у 12 (22,6%) та 11 (21,2%) пацієнтів; на задній поверхні гомілки – відповідно у 6 (11,3%) та 9 (17,3%) пацієнтів.

Не було пульсації на підколінній та гомілкових артеріях у 37 (69,8%) хворих 1-ї та у 39 (75,0%) хворих 2-ї групи, тільки на артеріях гомілки і стопи – відповідно у 16 (30,2%) та 13 (25,0%) пацієнтів.

Варикозне розширення поверхневих вен нижньої кінцівки, де локалізувалася виразка, з явищами хронічної венозної недостатності (клас С6 за класифікацією CEAP Clinical, Ethiological, Anatomical, Pathophysiological), спостерігали у 46 (86,8%) пацієнтів 1-ї та у 48 (92,3%) пацієнтів 2-ї групи. Індурація, гіперпігментація шкіри навколо трофічних виразок були у 50 (94,3%) хворих 1-ї та у 51 (98,1%) хворого 2-ї групи.

Розміри площі ТВНК у пацієнтів 1-ї групи коливалися від 390 до 3480 мм², у середньому становили $(1853,8 \pm 42,54)$ мм², 2-ї групи – від 425 до 3560 мм², у середньому становили $(1926,3 \pm 38,62)$ мм² ($p > 0,05$). Здебільшого такі трофічні виразки мали «підриті» нерівні краї, були покриті фібрином з гнійними виділеннями, місцями містили некротичні тканини.

Під час проведення УЗКАС виявили, що у просвіті артерій нижніх кінцівок утворилися «багатоповерхові» оклюзійно-стенотичні ураження атеросклеротичного генезу майже у всіх хворих обох груп. Гемодинамічно значущий стеноз стегново-підколінного сегмента з оклюзією ділянок гомілкових артерій атеросклеротичного генезу спостерігали у 42 (79,2%) хворих 1-ї та у 38 (73,1%) хворих 2-ї групи. Гемодимічно значущий стеноз та оклюзію однієї, двох чи трьох магістральних артерій гомілок виявили у 11 (20,8%) пацієнтів 1-ї та у 14 (26,9%) пацієнтів 2-ї групи. За даними ультразвукової оцінки явищ хронічної венозної недостатності встановлено неспроможність клапана сафено-феморального та сафено-поплітеального співусть з наявністю патологічного вертикального рефлюксу по великій або малій підшкірній вені чи по обох цих венах у 39 (73,6%) хворих 1-ї та у 42 (80,8%) хворих 2-ї групи. Поеднання вертикального та горизонтального (через недостатність клапанів перфорантних вен) патологічних рефлюксів крові спостерігали у 7 (13,2%) хворих 1-ї та у 6 (11,5%) хворих 2-ї групи. Крім того, неспроможність клапанів глибоких вен нижніх кінцівок та таза після перенесеного тромбозу виявили у 4 (7,5%) пацієнтів 1-ї та у 2 (3,8%) пацієнтів 2-ї групи, післятромботичний стеноз глибоких вен нижніх кінцівок та зовнішньої клу-

бової вени – відповідно у 3 (5,7%) та у 2 (3,8%) пацієнтів.

Середні величини ГПП, який визначали під час проведення ультразвукових досліджень, у пацієнтів 1-ї групи становили $0,64 \pm 0,98$, 2-ї групи – $0,69 \pm 0,76$ ($p > 0,05$).

Вимірювання місцевої температури тіла показало значне її зниження на нижній кінцівці з трофічною виразкою у порівнянні з протилежною кінцівкою у пацієнтів обох груп. Середні показники температури у місці патологічного процесу у хворих 1-ї групи становили ($33,6 \pm 1,28$) °C, на протилежній кінцівці – ($35,9 \pm 2,03$) °C ($p < 0,05$), у хворих 2-ї групи – ($33,8 \pm 1,92$) та ($36,0 \pm 1,47$) °C відповідно ($p < 0,05$).

Показники рН–метрії шкіри в нормі характеризують слабокислу реакцію, однак їх зміни чітко пов'язані з процесами, які відбуваються у гнійній рані, що тривалий час не загоюється, та з відповідною цитологічною картиною. Так, у стадіях ексудації і грануляції ранового процесу спостерігали лужну реакцію середовища виразкової поверхні. У пацієнтів 1-ї групи рН у середньому дорівнював $8,24 \pm 0,56$, у пацієнтів 2-ї групи – $8,12 \pm 0,38$ ($p > 0,05$). А змінена шкіра навколо виразок на цих же стадіях ранового процесу мала кислу реакцію – рН $6,51 \pm 0,46$ та $6,42 \pm 0,29$ відповідно ($p > 0,05$). Тобто у разі віддалення від трофічної виразки кислотність шкіри знижувалась і наближалась до нормальних величин.

Отримавши цитологічну картину мазків–відбитків, взятих у 1-шу добу дослідження, та провівши її аналіз, визначали тип цитограми і фазу ранового процесу. Некротичний тип (НТ) цитограми спостерігали у 5 (9,4%), дегенеративно–запальний тип (ДЗТ) – у 25 (47,2%), запальний тип (ЗТ) – у 23 (43,4%) пацієнтів порівняльної групи. В основній групі НТ цитограми виявили у 6 (11,5%), ДЗТ – у 26 (50,0%), ЗТ – у 18 (34,6%), запально–регенеративний тип (ЗРТ) – у 2 (3,8%) хворих. Такі типи цитограм свідчать, що у більшості пацієнтів обох груп була ексудативна фаза ранового процесу, а у 2 пацієнтів основної групи поєднувалися ексудативна та грануляційна фази.

На 7-му добу лікування інтенсивність больового синдрому хворі 1-ї групи оцінили в середньому у ($7,2 \pm 0,96$) бала, хворі 2-ї групи – у ($5,4 \pm 1,07$) бала ($p < 0,05$).

Згідно з даними ультразвукових досліджень середні величини ГПП у 1-й групі становили $0,68 \pm 0,84$, у 2-й групі – $0,73 \pm 0,68$. Не було достовірної різниці між даними показниками у групах та у порівнянні з початком лікування ($p > 0,05$).

Зберігалася тенденція зниження місцевої температури у виразці в порівнянні з протилежною кінцівкою, однак середні значення цього показника були дещо вищими від тих, які спостерігали до початку дослідження. Так, у пацієнтів 1-ї групи вони становили посередині трофічної виразки ($35,0 \pm 0,87$) °C, на протилежній кінцівці – ($36,0 \pm 0,79$) °C ($p > 0,05$), у пацієнтів 2-ї групи – відповідно ($35,3 \pm 0,93$) та ($36,2 \pm 0,89$) °C ($p > 0,05$).

Середні показники рН виділень із трофічних виразок гомілок у хворих обох груп вказували на збільшення кислотності. У хворих основної групи вони становили $7,26 \pm 0,72$, а рН шкіри навколо них – $6,35 \pm 0,36$, у хворих по-

рівняльної групи – відповідно $7,84 \pm 0,64$ ($p > 0,05$) та $6,52 \pm 0,29$ ($p > 0,05$).

Під час дослідження цитологічних змін встановлено, що ДЗТ цитограми мали 14 (26,5%), ЗТ – 19 (35,8%) та ЗРТ – 20 (37,7%) пацієнтів 1-ї групи, що відповідало ексудативній та грануляційній фазам ранового процесу. Значні позитивні цитологічні зміни відбулися і у пацієнтів 2-ї групи: НТ цитограми не спостерігали, ДЗТ цитограми був у 8 (15,4%), ЗТ – у 20 (38,5%), ЗРТ – у 15 (28,8%), у 9 (17,3%) пацієнтів встановили регенеративний тип (РТ) цитограми. Такі дані також відповідали ексудативній та більшою мірою грануляційній фазам ранового процесу.

Середні розміри площ ТВНК у пацієнтів порівняльної групи дорівнювали ($1642,6 \pm 50,28$) мм², достовірної різниці з відповідними початковими показниками не спостерігали ($p > 0,05$), у пацієнтів основної групи – ($1737,2 \pm 41,34$) мм² ($p > 0,05$). Достовірної різниці за цим показником між групами також не встановлено ($p > 0,05$).

На 14 – 15-ту добу лікування, перед випискою хворих із стаціонару, пацієнти порівняльної групи оцінили інтенсивність больового синдрому в середньому в ($6,2 \pm 0,84$) бала, достовірної різниці з відповідним показником на попередньому етапі дослідження не було ($p > 0,05$). Пацієнти основної групи оцінили інтенсивність больового синдрому в середньому в ($4,2 \pm 0,75$) бала; встановлена достовірна різниця з порівняльною групою за цим показником та з відповідним показником перед початком лікування ($p < 0,05$).

Середні показники ГПП у 1-й групі дорівнювали $0,69 \pm 0,92$, у 2-й – $0,75 \pm 0,87$ ($p > 0,05$). Середні величини місцевої температури у трофічній виразці в порівнянні з протилежною кінцівкою до 15-ї доби лікування були дещо вищими від тих, які спостерігали до початку та на 7-му добу лікування. Так, у пацієнтів 1-ї групи вони дорівнювали посередині трофічної виразки ($35,1 \pm 0,72$) °C, а на протилежній кінцівці – ($36,1 \pm 0,68$) °C ($p > 0,05$), у пацієнтів 2-ї групи – відповідно ($35,8 \pm 0,67$) та ($36,3 \pm 0,74$) °C ($p > 0,05$).

На етапі закінчення лікування водневий показник виділень з трофічних виразок наближався до норми та достовірно відрізнявся від відповідних величин на початку лікування у пацієнтів основної групи ($p < 0,05$), у порівняльній групі такої різниці не спостерігали ($p > 0,05$). У пацієнтів основної групи середні величини рН трофічних виразок становили $6,62 \pm 0,84$, а шкіри навколо них – $6,36 \pm 0,68$, у пацієнтів порівняльної групи – відповідно $7,58 \pm 0,57$ і $6,48 \pm 0,49$.

Мікроскопічним дослідженням виділень з трофічних виразок гомілок у порівняльній групі ЗТ цитограми встановлено у 12 (22,6%) пацієнтів, ЗРТ – у 38 (71,7%), РТ – у 3 (5,7%), що відповідало ексудативній та здебільшого грануляційній фазам ранового процесу і появи епітелізації у виразці. В основній групі ЗТ цитограми спостерігали у 5 (9,6%), ЗРТ – у 7 (13,5%), РТ – у 40 (76,9%) хворих, що відповідало грануляційній та здебільшого епітеліальній фазам ранового процесу. У 3 (5,8%) пацієнтів основної групи трофічні виразки повністю загоїлися.

Середні розміри площ ТВНК у хворих основної групи порівнювали ($1186,7 \pm 32,49$) мм^2 та достовірно відрізнялися від відповідних показників на 7-му добу лікування і у хворих порівняльної групи – ($1478,5 \pm 47,72$) мм^2 ($p < 0,05$). У хворих порівняльної групи середні розміри площ ТВНК на 15-ту добу лікування достовірно не відрізнялися від відповідних показників на 7-му добу ($p > 0,05$).

Середні строки перебування хворих основної групи у стаціонарі становили ($16,2 \pm 2,73$) ліжко-дня, порівняльної – ($21,6 \pm 3,07$) ліжко-дня ($p < 0,05$). В обох групах жоден пацієнт не помер.

Під час віддалених оглядів хворих встановлено, що протягом 90 – 120 днів повністю загоїлися ТВНК у 31 (77,5%) хворого основної групи та у 24 (63,2%) хворих порівняльної групи. У решти пацієнтів основної групи середні розміри площ виразок становили ($262,6 \pm 19,45$) мм^2 , порівняльної групи – ($522,7 \pm 23,17$) мм^2 ($p < 0,05$).

Обговорення

Згідно з отриманими даними застосування сулодексиду значно покращило результати консервативного лікування хворих із трофічними виразками ішемічного та венозного генезу. Відомо, що даному препарату притаманні антитромботичні, антикоагуляційні, профібринолітичні та ангіопротекторні властивості, завдяки яким поліпшується кровозабезпечення нижніх кінцівок, посилюються репаративні процеси, особливо під час лікування трофічних виразок. Ангіопротекторна дія сулодексиду пов'язана з відновленням структурної і функціональної цілісності клітин ендотелію та з нормалізацією щільності негативного заряду базальних мембран судин, зниженням рівня С-реактивного білка та протизапальної активності, здатністю усувати дисбаланс між матриксними металопротеїназами та їх тканинними інгібіторами. Зазначені властивості сулодексиду зумовлюють його ефективність під час лікування трофічних венозних виразок. Цей препарат покликаний поліпшувати реологічні властивості крові за рахунок зменшення рівня тригліцеридів, отже, його можна застосовувати при хронічній як венозній, так і артеріальній недостатності, особливо у разі виникнення ТВНК. Ефективний вплив на загоювання хронічних виразок нижніх кінцівок, причиною виникнення яких була венозна й артеріальна недостатність, підтверджений даними дослідженням. Також доведено, що на тлі прийому лікувальних доз сулодексиду відбувається прискорення репаративних процесів у хронічних ранах, що проявляється зменшенням больового синдрому, нормалізацією водневого показника виділень із виразки та шкіри навколо неї, покращенням кровозабезпечення, що підтверджується збільшенням ГПІ, підвищенням місцевої температури. Це приводить до інтенсифікації змін цитологічної картини виділень із трофічних виразок та прискорення їх загоювання.

Отже, застосування лікувальних доз сулодексиду у формі ін'єкцій та в капсулах можна рекомендувати для включення до комплексного лікування ТВНК змішаного генезу.

Висновки

1. Застосування лікувальних доз сулодексиду у формі ін'єкцій протягом 15 днів у комплексному лікуванні хворих із ТВНК, які утворилися внаслідок поєднання артеріальної і венозної недостатності, прискорювало їх загоювання. Цьому сприяли зменшення больового синдрому, нормалізація водневого показника виразки та покращення кровозабезпечення.

2. Для поліпшення репаративних процесів та прискорення лікування ТВНК необхідно після виписки хворих із стаціонару продовжувати амбулаторний прийом сулодексиду в капсулах протягом не менше 60 днів.

Підтверження

Інформація про фінансування. Дослідження та написання статті профінансовані власним коштом авторів.

Інформація про внесок кожного учасника. Ляховський В. І. – автор ідеї, написання статті; Безкоровайний О. М. – збір та аналіз матеріалу, оформлення статті, бібліографія; Сидоренко А. В. – збір та аналіз матеріалу, статистичне дослідження та аналіз матеріалу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що вони не мають конфлікту інтересів.

Згода на публікацію. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

References

- Lindsay E. Leg Clubs: a clinically and cost-effective approach to lower limb management. *Br J Community Nurs.* 2010;15(6):16–23. doi: 10.12968/bjcn.2010.15.Sup4.48379.
- Mosti G, Iabichella ML, Partsch H. Compression therapy in mixed ulcers increases venous output and arterial perfusion. *J Vasc Surg.* 2012;55(1):122–8. doi: 10.1016/j.jvs.2011.07.071.
- Longo C, Serra R, Mastrangelo D, de Francisci S. VEGF as a biological marker of the venous disease-associated ulcers natural history in the elderly: preliminary data. *BMC Geriatr.* 2010;10(Suppl 1):A64. doi: 10.1186/1471-2318-10-S1-A64.
- Körber A, Klode J, Al-Benna S, Wax C, Schadendorf D, Steinstraesser L, et al. Etiology of chronic leg ulcers in 31,619 patients in Germany analyzed by an expert survey. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;9(2):116–21. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07535.x.
- Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases. *Int Angiol.* 2014;33(3):263–74. PMID: 24769553.
- Jarżabek K, Gabryel B, Urbanek T. Sulodexide in the treatment of vascular disease: its therapeutic action on the endothelium. *Phlebological Review.* 2016;24(4):51–9. doi: 10.5114/pr.2016.67742.
- Perrin M, Lugli M, Maletti O. Management of mixed arterial and venous lower leg ulcers. *Phlebology.* 2013;20(3):133. Available from: <https://www.phlebology.org/management-of-mixed-arterial-and-venous-lower-leg-ulcers/>.
- Gheuca-Solovastru L, Vata D, Statescu L, Porumb-Andrese E, Stincanu A, Patrascu A, et al. Sulodexide for the treatment and prevention of post-thrombotic syndrome. *DermatoVenerol.* 2018;63(2):17–22. Available from: https://revistasrd.ro/includes/files/articles/SULODEXID_FOR_THE_TREATMENT_AND_PREVENTION_OF_POST_THROMBOTIC_SYNDROME_en_339.pdf.
- Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, et al. The care of patients with varicose veins and asso-

- ciated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surgery*. 2011;53(5):2–48. doi: 10.1016/j.jvs.2011.01.079.
10. Marston W. Mixed arterial and venous ulcers. *Wounds: a compendium of clinical research and practice*. 2011 Dec 01;23(12):351–6. PMID: 25881259.
 11. Serra R, Buffone G, Molinari V, Montemurro R, Perri P, Stillitano DM, et al. Low molecular weight heparin improves healing of chronic venous ulcers especially in the elderly. *Int Wound J*. 2015;12(2):150–3. doi: 10.1111/iwj.12071.
 12. Luzzi R, Belcaro G, Dugall M, Hu S, Arpaia G, Ledda A, et al. The efficacy of sulodexide in the prevention of postthrombotic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(6):594–9. doi: <http://doi.org/10.1177/1076029614533143>.
 13. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Aloisi D, Palazzini E, Zamboni V, et al. Randomised, double-blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost*. 2002;87(6):947–52. doi: 10.1055/s-0037-1613116.
 14. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Palazzini E, Yamboni V. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomised, double-blind, multicentre, placebocontrolled study. *Eur Heart J*. 2002;23(13):1057–65. doi: <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.3033>
 15. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest*. 2008;133(6):454–545. doi: 10.1378/chest.08-0658.
 16. Wittens C, Davies A, Bækgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, et al. Editor's choice—management of chronic venous disease: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49(6):678–737. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007.
 17. Nicolaides A, Kakkos S, Bækgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part 1. *J Cardiovasc Surg*. 2018;37(3):181–254. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03999-8.

Надійшла 23.05.19