

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-18

УДК: 615.835.3:616.379-008.64:617.586

ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ТРОФІЧНИХ ДІАБЕТИЧНИХ ВИРАЗОК НИЖНІХ КІНЦІВОК

Колісник П.Ф., Баранова І.В., Колісник С.П., Долінна О.В., Безсмертний Ю.О., Безсмертна Г.В., Постовітенко К.П., Кравець Р.А.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: s.p.kolisnyk@vntmu.edu.ua

Статтю отримано 06 листопада 2019 р.; прийнято до друку 09 грудня 2019 р.

Анотація. Цукровий діабет відноситься до найбільш поширеного у світі метаболічного захворювання із значною кількістю ускладнень. До загрозливих станів, що значно знижують якість життя хворого та, навіть, приводять до летальних наслідків, належить синдром діабетичної стопи. Мета роботи - дослідити ефективність застосування комбінованої озонотерапії в лікуванні хворих на цукровий діабет 2-го типу з хронічними трофічними виразками нижніх кінцівок. На базі Університетської клініки ВНМУ ім. М.І. Пирогова проведено проспективне дослідження ефективності застосування комбінованого методу озонотерапії в лікуванні трофічних виразок нижніх кінцівок на тлі цукрового діабету. У дослідженні приймали участь 52 хворих, які методом вільної вибірки були розподілені на основну ($n=26$) та контрольну ($n=26$) групи. Оцінювали суб'єктивні та об'єктивні зміни у стані пацієнтів: площі трофічних виразок (за методом О.В. Кулешова), швидкість епітелізації виразкового дефекту (за формулою Л.М. Попової) та параметри якості життя хворих (за опитувальником SF-36) на початку лікування та через місяць. Кінцевою точкою дослідження була повна епітелізація виразкового дефекту. Лікування проводили за загально прийнятою методикою в обох групах спостереження та для хворих основної групи додатково застосовували комбіновану озонотерапію. Остання передбачала внутрішньовенне введення киснево-озонованого 0,9% розчину NaCl та місцевий вплив озонованою сумішшю на трофічну виразку шляхом камерної газациї. Курс комплексного лікування проводився після видалення некротизованих тканин та очищення ран, складався з 10 процедур озонотерапії загального та локального впливу, які відпускались через день. Обробку отриманих даних проводили з використанням пакету прикладних статистичних програм SPSS for Windows 10.0 та STATISTICA 6.1 (license number BXXR901E245722FA). Через місяць від початку спостереження за змінами стану трофічних виразок та параметрів якості життя у хворих достовірно ($p<0,01$) переважали результати лікування осіб основної групи над групою контролю. Кінцева точка дослідження була досягнута у 85% пацієнтів після комплексного лікування проти 29% пацієнтів у групі із проведеною загально прийнятою терапією ($p<0,01$). Використання сучасного реабілітаційного методу озонотерапії є доцільним доповненням існуючих схем лікування, що дозволяє значно прискорити клінічне одужання хворого та як наслідок - покращити якість його життя. Особлива цінність методу полягає у відсутності протипоказів та медикаментозного перевантаження пацієнтів при його застосуванні. Визначення впливу комбінованої озонотерапії на показники метаболізму хворих з цукровим діабетом є перспективним напрямком проведення подальших досліджень.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична стопа, трофічні виразки, озонотерапія.

Вступ

Близько 3% населення земної кулі страждає на цукровий діабет (ЦД). Гіперглікемія є найбільш поширеним метаболічним розладом, а з часом і мовчазним вбивцею. Кожні 10-15 років захворюваність на ЦД в світі зростає вдвічі [13, 21]. Ускладнення цієї патології у вигляді мікроангіопатії і полінейропатії спостерігаються у всіх без винятку пацієнтів та є найбільш частою (до 80%) причиною ампутацій нижніх кінцівок. Порушення трофіки у хворих, як правило, довготривалі, важко курабельні, схильні до частого рецидивування та бактеріальних ускладнень [7, 26]. Діабетичні виразки у різних стадіях та формах зустрічаються у 30-80% випадків захворювання [17]. Цукровий діабет виснажує організм, викликає поліорганну недостатність та різнопланові метаболічні розлади, що значно знижують лікувальний ефект. Недостатність локального гомеостазу сприяє розвитку імунних розладів та, як наслідок, - швидке приєднання інфекції та гнійних ускладнень [2, 19]. В умовах прогресуючих змін нейрогуморальної інервації судинного тону розвивається хронічний оксидантний стрес

[17]. У свою чергу, вільні радикали, що утворюються постійно, не можуть бути знешкоджені захисною системою та створюють додатковий патологічний ланцюг, який приводить до незворотних наслідків у тканинах [5, 8].

Лікування хронічних інфікованих ран залишається значною проблемою як для хворого так і для лікаря. Для стимуляції та активізації метаболічних процесів лікувальні дії, як правило, направлені на підтримку адекватного для пацієнта рівня глікемії, покращення мікроциркуляції гомілок та стоп [3, 9, 19]. Жоден з великої кількості запропонованих методів і способів лікування хронічних ран не задовольняє практичних хірургів повністю, результати лікування трофічних ранових процесів до теперішнього часу залишаються незадовільними, стало високою також є частота рецидивів [2]. Запропоновані методи лікування, зазвичай, малодоступні для широкого застосування, адже технології та препарати є занадто затратними [7, 23]. Тривалий перебіг захворювання, необхідність постійної медикаментозної терапії

та зростання випадків резистентності до неї вимагають пошук нових комплексних схем лікування.

У теперішній час актуальною тенденцією у клінічній практиці є активне застосування реабілітаційних методів у комплексі з традиційним лікуванням. Останнім часом, крім відомих напрямків фізіотерапії розвиваються нові сучасні методики з використанням природних факторів [4]. Останні можуть замінити або, навіть, суттєво обмежити потребу у медикаментах за рахунок самостійного лікувального ефекту або потенціювання дії ліків. Одним з таких методів є озонотерапія, яка має широкий спектр біологічних ефектів та за рахунок цього може впливати на різні ланки патологічного процесу [6, 12, 15, 18, 22, 27].

Проблема дослідження і розробки нових доступних і високо ефективних способів лікування трофічних ускладнень діабетичної патології, як і раніше, залишається актуальним завданням. У більшості випадків немає можливості досягти адекватної компенсації кровообігу тільки загально прийнятими медикаментозними засобами. У зв'язку з цим, з метою поліпшення кровообігу в тканинах, і як наслідок, покращення регенерації, доцільне використання комплексного лікування із застосуванням сучасних реабілітаційних методів [25, 26].

Мета роботи - дослідити ефективність застосування комбінованої озонотерапії в лікуванні хворих на цукровий діабет 2-го типу з хронічними трофічними виразками нижніх кінцівок.

Методи та матеріали

Дослідження, яке проводили на базі фізіотерапевтичного та хірургічного відділень Університетської клініки ВНМУ ім. М.І. Пирогова протягом 2017-2019 рр., мало проспективний характер. У дослідженні приймали участь 52 хворих на цукровий діабет 2-го типу. Методом вільної вибірки пацієнти були розподілені на рівні за чисельністю основну ($n=26$) та групу порівняння ($n=26$), які були зіставні за статтю, тривалістю хвороби, рівнем показників вуглеводного обміну. Середній вік хворих становив $54\pm 5,1$ рік, переважна більшість пацієнтів складалась з чоловічої когорти - 76%. Усі пацієнти були обстежені за загально прийнятою схемою [20]. Середня тривалість захворювання на цукровий діабет 2-го типу становила $12\pm 4,1$ роки. Трофічні виразки локалізувались на ступнях та нижній третині гомілок, термін формування трофічних дефектів до моменту госпіталізації становив від 8 до 12 тижнів. Більшість хворих починали лікування самостійно, потім - звертались за поліклінічною допомогою та при її неефективності були направлені на стаціонарне лікування до хірургічного відділення. За класифікацією Meggitt-Wagner (1981) трофічні зміни на кінцівках були 1-2 ступеня, середня площа виразок дорівнювала $8,2\pm 2,1$ см². У всіх пацієнтів була діагностована діабетична периферична нейропатія. 92% пацієнтів знаходились у стадії субкомпенсації цукрового діабету. Рівень цукру в крові натще становив -

$10\pm 1,2$ ммоль/л, глікозильований гемоглобін (HbA1c) знаходився на рівні - $8\pm 0,5\%$. З інструментальних методів обстеження проводили доплерографію судин нижніх кінцівок. За результатами дослідження визначилось, що у 56% пацієнтів чоловічої статі були виявлені ознаки атеросклеротичного ураження артеріальних судин, у 36% жінок та чоловіків реєструвались ознаки пошкодження клапанного апарату поверхневих та неспроможність сафено-феморальних та сафено-поплітеарних співствує перфорантних вен. Слід зауважити, що супутня патологія з боку артерій та вен нижніх кінцівок додатково поглиблювала порушення мікроциркуляції у тканинах. До лікування всі пацієнти скаржились на больовий синдром, який не мав різниці перед часом доби та корелював із глибиною трофічної виразки. Навколо ран спостерігався набряк та ознаки запалення. Перший етап лікування (видалення некротизованих тканин та боротьба з інфекцією) проводився за загально прийнятою методикою та тривав від 3 до 7 діб.

У дизайн дослідження враховувались принципи Гельсінської декларації, з пацієнтами були підписані інформовані згоди на участь у дослідженні. Обробку отриманих даних проводили з використанням пакету прикладних статистичних програм SPSS for Windows 10.0 та STATISTICA 6.1 (license number BXXR901E245722FA).

Одним із сучасних лікувальних факторів є озонотерапія. Її ефективність підтверджена багатьма дослідженнями в світі [11]. Завдяки впливу на біохімічні процеси обміну здійснюється відновлення окисно-відновлювального балансу у тканинах, що проявляється прямою дезінтоксикаційною дією [21]. Доведена ефективність застосування методу озонотерапії на мікроциркуляторному рівні та у покращенні реологічних властивостей крові. Активна фракція озону збільшує напруження кисню у тканинах, стимулює метаболічні процеси, здійснює прямий та опосередкований регенераторний вплив на рановий процес [14, 18, 19, 27]. Слід відмітити, що відновлення метаболічних процесів у тканинах починається під час проведення процедур та продовжується ще після їх закінчення.

Запропонована схема реабілітації була представлена комбінованою методикою озонотерапії. Хворим основної групи внутрішньовенне введення 200 мл 0,9% розчину NaCl з концентрацією озону 12 мг/л чергували із місцевим впливом камерної озонотерапії на уражену кінцівку. Останній реалізовувався методом проточної газациї з концентрацією озону 20-15 мг/л протягом 20 хвилин (перші процедури використовувалась максимальна концентрація, з 5 процедури - концентрацію зменшували). Кількість процедур загального та місцевого впливу була однаковою (по 10 процедур кожного виду), загальна тривалість лікування озонотерапією - 20 діб. Процедури розпочинали у другий етап лікування рани - після видалення некротизованих тканин та очищення від гнійного виділення.

Таблиця 1. Показники якості життя за опитувальником SF-36 хворих основної (n=26) та групи контролю (n=26) до лікування.

Показники	Середні стандартизовані показники осіб в віці 42,3±15,0 р.	Основна група (n=26)	Група контролю (n=26)	Різниця, Δ*
Фізичне функціонування (PF)	57,13	36,31	35,17	1,14
Рольова активність (RP)	60,90	32,15	33,21	1,06
Біль (BP)	60,92	32,42	32,98	0,56
Загальне здоров'я (GH)	57,97	37,51	36,93	0,58
Життєва активність (VT)	59,03	44,21	44,75	0,54
Соціальне функціонування (SF)	57,61	48,15	48,01	0,14
Емоційне функціонування (RE)	60,19	38,14	37,19	0,95
Психічне функціонування (MH)	58,60	56,41	56,21	0,20

Примітки: * - різниця показників якості життя за опитувальником SF-36 у пацієнтів основної та контрольної груп недостовірною (p>0,01), за виключенням - психічного функціонування (p<0,01).

Крім того, план медикаментозного лікування передбачав застосування препаратів за загально прийнятою схемою. Для об'єктивного контролю ефективності терапії нами були використані планометричний метод визначення площі рани, швидкості епітелізації рани та якості життя пацієнтів за анкетною SF-36.

Серед методів вимірювання площі трофічної виразки найбільш доступним та зручним у використанні є спосіб О.В. Кулешова. Рану фотографували з накладеною масштабю-каліброваною сіткою, 1 см² якої складався з 25 квадратиків. Далі виконували ручний підрахунок площі рани. Ступень крайової епітелізації оцінювалась за формулою Л.М. Попової (1942): $\Delta S = (S - Si / S \times t) \times 100\%$, де ΔS - відносна швидкість епітелізації, S - початкова площа рани, Si - площа рани при наступному вимірюванні, t - кількість днів між замірами. Показник >4% відповідає швидкій епітелізації та гарній відповіді на проведене лікування, показник <4% демонструє повільну швидкість загоєння рани [5, 9, 10, 23].

Визначення якості життя є об'єктивним методом оцінки ефективності проведеної реабілітації та загальному відновлюванню функціонування організму. Нами використовувався опитувальник SF-36 (Health Status Survey), який є неспецифічним та широко розповсюдженим у країнах Західної Європи та США [16]. Він складається з 8 груп питань, дозволяє визначити психологічні фактори особистості в період обмеження працездатності, фізичну та соціальну активність хворого, фактор болі, стан загального здоров'я та інші. Максимальний відносний показник по кожному параметру становить 100%, мінімальний - 0% [16]. Отримані дані порівнювались між групами контролю та еталоном вважались популяційні показники якості життя у жителів міст у віці 42±15,0 років [1].

Дослідження показників якості життя у респондентів до лікування не виявило достовірної різниці (p>0,05) по всім параметрам опитувальника SF-36, але суттєво відрізнялось від середніх стандартизованих показників дорослого населення міст (табл. 1). Останній факт пояснювався болем, набряком, запаленням, гнійним ви-

діленням з рани, тривалим неефективним лікуванням, значним обмеженням фізичного та соціального функціонування. Як наслідок, емоційний стан був значно знижений у всіх без винятку пацієнтів.

Визначені параметри контролю лікування оцінювали в основній та групі порівняння двічі: перед початком та на 30 добу спостереження. Кінцевою точкою дослідження вважалась повна епітелізація трофічної виразки.

Результати. Обговорення

Усі пацієнти закінчили лікування та позитивно його сприймали, алергічні реакції як загальні так і місцеві не були відмічені в жодному випадку.

Через місяць від початку спостереження стан трофічної виразки змінився у всіх пацієнтів. Візуально спостерігалось заповнення глибини рани грануляціями, крайова або острівкова епітелізація та загоєння трофічних виразок. Набряк та незначні перифокальні явища запалення були відмічені лише у поодиноких випадках. Больовий синдром значно зменшився в групі із загальноприйнятими лікуваннями та взагалі не турбував хворих після комплексного лікування із застосуванням комбінованої озонотерапії. При об'єктивному контролі ефективності лікування: вимірюванні площі ділянки свіжих грануляцій та площі трофічної виразки, були зареєстровані значно кращі показники у пацієнтів основної групи,

Таблиця 2. Динаміка показників площі грануляції, швидкості епітелізації та розмірів діабетичної виразки у пацієнтів основної (n=26) та контрольної (n=26) груп на 30 добу спостереження.

Показники	Основна група	Контрольна група	Різниця
S грануляцій (від початкової площі виразки), %	95,2	31,8	63,4*
Швидкість епітелізації (за формулою Л.М. Попової), %	4,7±0,63	2,4±0,92	2,3*
Середній розмір трофічної виразки, см ²	1,9±0,9	4,6±1,2	2,7*

Примітка.* - різниця показників достовірною, p<0,01.

Таблиця 3. Показники якості життя за опитувальником SF-36 хворих основної (n=26) та групи контролю (n=26) після лікування (на 30 добу спостереження).

Показники	Основна група (n=26)	Група контролю (n=26)	Δ_o між показниками основної групи (n=26), %	Δ_k між показниками контрольної групи (n=26), %	Δ^* , %
PF	50,44	42,61	38,91	21,15	17,76
RP	51,31	42,93	59,59	42,93	30,33
BP	52,70	49,33	62,55	49,57	13,47
GH	51,32	47,31	36,81	28,11	8,7
VT	54,32	50,17	22,86	12,11	10,75
SF	54,37	50,31	12,91	4,79	8,12
RE	55,29	49,70	44,96	31,09	13,87
MH*	57,32	57,03	1,61	1,46	0,15

Примітки: Δ_o - різниця між показниками якості життя хворих основної групи (n=26) до та після проведеного лікування; Δ_k - різниця між показниками якості життя хворих контрольної групи (n=26) до та після проведеного лікування; Δ^* - різниця між показниками якості життя хворих основної та контрольної групи після проведеного лікування достовірна (p<0,01); MH* - динаміка показника "психічне функціонування" хворих у групах спостереження після проведеного лікування недостовірна (p>0,01).

ніж у групі порівняння. За швидкістю епітелізації діабетичних виразок також достовірно переважали результати у групі із запропонованим комплексним лікуванням (табл. 2).

Площа грануляцій трофічних виразок у осіб основної групи втричі позитивно відрізнялась від показників групи порівняння. Швидкість епітелізації при застосуванні комбінованої методики озонотерапії була прискореною на відміну від осіб, яким проводили загально прийняте лікування. Епітелізаційні процеси є відносним показником стану периферичної мікроциркуляції та неврологічного забезпечення. Значення ">4%" - активний стан регенерації - дозволяє підтвердити патогенетичний вплив озонотерапії в лікуванні хворих з діабетичними ускладненнями [24]. Як наслідок, середній розмір трофічної виразки був у більш ніж вдвічі менший у осіб основної групи після застосування комплексного лікування.

Проведене лікування по-різному вплинуло на відчуття якості життя пацієнтів. Так, найбільші позитивні зміни протягом лікування зареєстровані у показниках больового синдрому, рольової активності, емоційного стану, фізичного функціонування у осіб обох груп спостереження. Однак, при порівнянні даних за SF-36 визначилась достовірна різниця показників якості життя у осіб після комплексної та загально прийнятої схем лікування (табл. 3).

Таким чином, застосування комбінованої озонотерапії в комплексному лікуванні хворих на трофічні діабетичні виразки нижніх кінцівок мало значні достовірні переваги перед загально прийнятою схемою лікування як в об'єктивній, так і суб'єктивній оцінках ефективності лікувального процесу. Прискорена епітелізація трофічних ран дозволила пацієнтам основної групи швидше відмовитися від знеболюючих препаратів та повернутися до звичайного способу життя. Через місяць від початку спостереження кінцева точка дослідження була

досягнута в основній групі у 85% пацієнтів проти 29% пацієнтів в групі порівняння (p<0,01). Оцінка ефективності лікування за локальними змінами трофічних діабетичних виразок та загальним відчуттям якості життя пацієнтів продемонстрували беззаперечну достовірну ефективність після внутрішньовенного та місцевого застосування киснево-озонованої суміші.

Отримані дані є подібними до результатів досліджень, проведених вітчизняними та іноземними фахівцями [3, 6, 11, 19, 24]. У всіх зазначених роботах підкреслено позитивний вплив озонотерапії на стан місцевого імунітету, бактерицидний ефект, регенерацію тривало незагойних ран. Різниця вище згаданих методик полягає у використаній концентрації озонованої суміші, кількості процедур на курс лікування та способу проведення процедур.

Отже, трофічні діабетичні виразки відносяться до серйозного ускладнення гіперглікемії з довготривалим лікуванням. Озонотерапія є сучасним немедикаментозним реабілітаційним методом тривало незагойних виразок нижніх кінцівок із доведеним патогенетичним впливом на місцевий імунітет, оксигенацію тканин та мікроциркуляцію та є доцільним доповненням комплексного лікування хворих на ускладнення цукрового діабету без додаткового медикаментозного навантаження, побічних ефектів та вікових обмежень.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Застосування комбінованої методики озонотерапії в лікуванні хворих з трофічними виразками сприяло ефективній регенерації тканин у ділянці ранового дефекту.

2. Відмічений значний позитивний вплив проведеного комплексного лікування у напрямках фізичного та соціального функціонування пацієнтів з синдромом діабетичної стопи за критеріями якості життя шкали

SF-36.

Перспективним є дослідження впливу запропонованого методу комплексного лікування на реологічні показники крові пацієнтів з гіперглікемією та трофічними

ми виразками. Комбінована озонотерапія може бути рекомендована для застосування у клінічну практику лікування синдрому діабетичної стопи на стаціонарно-му та амбулаторному етапах.

Список посилань

1. Амирджанова, В. Н., Горячев, Д. В., Коршунов, Н. И., Ребров, А. П., & Сороцкая, В. Н. (2008). Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни "Мираж"). *Научно-практическая ревматология*, 1, 36-48. Взято с <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-852>.
2. Галстян, Г. Р., Токмакова, А. Ю., Егорова, Д. Н., Митиш, В. А., Пасхалова, Ю. С., Анциферов, М. Б., & Комелягина, Е. Ю. (2015). Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка*, 2 (23), 63-67.
3. Ганжий, В. В., Рилов, А. I., Руденко, Д. Ю., & Танцура, П. Ю. (2013). Покращення результатів лікування хворих з трофічними виразками. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 1 (41), Взято з URL: <https://cyberleninka.ru/article/>.
4. Дондорева, I. С., Бобошко, Р. О., Зайцев, М. В., Пономарьова, Е. В., & Шевченко, Е. В. (2013). Функціональний метод лікування трофічних виразок стопи та її куки. *Ортопедія, травматологія і протезування. Ортопедія, травматологія і протезування*, 1, 50-54.
5. Іванова, Ю. В., Клімова, О. М., & Коробов, А. М. (2019). Лікування трофічних виразок у хворих на хронічну венозну недостатність із використанням фототерапії та сучасних ранових покриттів. *Здоров'я України. Тематичний номер "Хірургія, Ортопедія, Травматологія, Інтенсивна терапія"*, 2 (36), 5-9.
6. Ковальчук, П. Н., & Ковальчук, Л. С. (2011). Опыт применения различных методик озонотерапии в лечении осложненной сахарного диабета. *Проблемы здоровья и экологии*, 2 (28). Retrieved from URL: <https://cyberleninka.ru/article/>
7. Кризина, О. В. (2018). Трофічні порушення м'яких тканин нижніх кінцівок при цукровому діабеті 2 типу (огляд). *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*, 1 (61), 15-20. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(61\).2018.126901](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(61).2018.126901).
8. Рябушко, Р. М., Ляховський, В. I., & Рябушко, Н. О. (2017). Сучасні підходи до комплексного лікування венозних трофічних виразок нижніх кінцівок. *Вісник української медичної стоматологічної академії*, 3 (59), 282-287.
9. Савченко, Ю. П., & Федосов, С. Р. (2007). Методы определения размеров раневой поверхности. *Вестник хирургии*, 166 (1), 102-105.
10. Самаева, Е. В. (2016). Сравнительная характеристика особенностей течения регенераторных процессов при пересадке культивированных дермальных аутофибробластов и лечения мазью "Левомеколь". *Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн.*, 6 (28), URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3290>.
11. Царюк, Ю. С., Федюк, В. Д., & Сірий, В. М. (2009). Клінічні аспекти застосування регіонарної пролонгованої озонотерапії в лікуванні гнійно-некротичних уражень стопи у хворих на цукровий діабет. *Вісник української стоматологічної академії*, 1 (32), 78-83.
12. Al-Saadi, H., Potapova, I., Rochford, E. T., Moriarty, T. F., & Messmer, P. (2016). Ozonated saline shows activity against planktonic and biofilm growing *Staphylococcus aureus* in vitro: a potential irrigant for infected wounds. *International Wound Journal*, 13 (5), 936-42. doi: 10.1111/iwj.12412.
13. Brownrigg, J. R., Schaper, N. C., & Hinchliffe, R. J. (2015). Diagnosis and assessment of peripheral arterial disease in the diabetic foot. *Diabet Med.*, 32 (6), 738-47. <https://doi.org/10.1111/dme.12749>.
14. Degli Agosti, I., Ginelli, E., Mazzacane, B., Peroni, G., Bianco, S., Guerriero, F., ... Rondanelli, M. (2016). Effectiveness of a Short-Term Treatment of Oxygen-Ozone Therapy into Healing in a Posttraumatic Wound. *Case Reports in Medicine*, Article ID 9528572, 5p. <https://doi.org/10.1155/2016/9528572>.
15. Gereli, A., Aydinlar, E. I., Karyemez, P.E., Gereli, A., Aydinlar, E. I., Irban, A. G., ... Gulec-Suyen G. (2019). The effect of ozone therapy on experimental bone fracture healing in rats. *Int. Res. J. Public Environ. Health*, 2 (10), 159-66. DOI: 10.7203/jo3t.3.4.2019.15511.
16. Hagger, M. S., & Chatzisarantis, N. L. (2017). Causality orientations moderate the undermining effect of rewards on intrinsic motivation. *Journal of Experimental Social Psychology*, 47 (2), 485-489. <https://doi.org/10.1016/j.jesp.2017.10.010>.
17. Jia, L., Parker, J. N., Parker, T. J., Kinneer, E. M., Derhy, P. H., Alvarado, A. M., ... Lazzarini, P. A. (2017). Incidence and risk factors for developing infection in patients presenting with uninfected diabetic foot ulcers. *PLoS One*, 12 (5), e0177916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177916>.
18. Karatieieva, S., Muzyka, N., Semenenko, S., Bakun, O., & Kozlovskaya, I. (2018). Ultrastructural changes of wound macrophages under the influence of intravenous ozone therapy in patients with Diabetes and Inflammatory processes of soft tissues. *Georgian Med. News*, 2 (276), 98-101. Retrieved from <https://europepmc.org/article/med/29697390>.
19. Kushmakov, R., Gandhi, J., Seyam, O., Jiang, W., Joshi, G., Smith, N. L., & Ali Khan, S. (2018). Ozone therapy for diabetic foot. *Med. Gas Res.*, 8 (3), 111-115. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.241076>.
20. Ministry of Health of Ukraine Order N.1118 of 21.12.2012 "On Approval and Implementation of Medical and Technological Documents on Standardization of Medical Assistance in Type 2 Diabetes", Unified Clinical Protocol for Assistance to Patients with Type 2 Diabetes. <https://www.moz.gov.ua>.
21. Nabi, B. N., Sedighinejad, A., Ahmad Reza Mirbolouk, A. R., Farnoush Farzi, F., Haghghi, M., Atrkarroushan, Z., ... Chohdary, F. (2018). The Effectiveness of Ozone Therapy in Chronic Osteomyelitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Arch. Clin. Infect. Dis.*, 13 (2), e61320. <https://doi.org/10.5812/archcid.61320>.
22. Ozdemir, H., Toker, H., Balci, H., & Ozer, H. (2013). Effect of ozone therapy on autogenous bone graft healing in calvarial defects: a histologic and histometric study in rats. *J. Periodontal Res.*, 48 (6), 722-6. <https://doi.org/10.1111/jre.12060>.
23. Sekhar, M. S., Thomas, R. R., Unnikrishnan, M. K., Vijayanarayana, K., & Rodrigues, G. S. (2016). Impact of diabetic foot ulcer on health-related quality of life: A cross-sectional study. *Semin Vasc. Surg.*, 28 (3-4), 165-71. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2015.12.001>.
24. Song, M., Zeng, Q., Xiang, Y., Gao, L., Huang, J., Huang, J., ... Lu, J. (2018). The antibacterial effect of topical ozone on the treatment of MRSA skin infection. *Molecular medicine reports*, 17, 2449-2455. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8148>.
25. Turkmen, A., Kesici, S., Keles, E., Denizli, E., Buyukyildirim, A.,

- & Kesici, U. (2015). Ozone treatment in patient with multiple traumas. *Case Study Rep*, 5 (1), 25-8.
26. Volmer-Thole, M., & Lobmann, R. (2017). Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.*, 17 (6), pii: E917. <https://doi.org/10.3390/ijms17060917>.
27. Zhang, J., Guan, M., Xie, C., Luo, X., Zhang, Q., & Xue, Y. (2017). Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2 (7), 32-37. <https://doi.org/10.1155/2014/273475>.
- ## References
1. Amirdzhanova, V. N., Goryachev, D. V., Korshunov, N. I., Rebrov, A. P., & Sorockaya, V. N. (2008). Populyacionnye pokazateli kachestva zhizni po oprosniku SF-36 (rezultaty mnogocentrovogo issledovaniya kachestva zhizni "Mirazh") [Population indicators of quality of life according to the questionnaire SF-36 (results of a multicenter study of quality of life "Mirage")]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya - Scientific and Practical Rheumatology*, 1, 36-48. Vzyato s <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-852>.
2. Galstyan, G. R., Tokmakova, A. Yu., Egorova, D. N., Mitish, V. A., Pashalova, Yu. S., Anciferov, M. B., & Komelyagina, E. Yu. (2015). Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu sindroma diabeticheskoy stopy [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome]. *Rany i ranevye infekcii. Zhurnal im. prof. B.M. Kostyuchenka - Wounds and wound infections. Magazine them. prof. B.M. Kostyuchenko*, 2 (23), 63-67.
3. Hanzhlyi, V. V., Ryllov, A. I., Rudenko, D. Yu., & Tantsura, P. Yu. (2013). Pokrashchennia rezultativ likuvannia khvorykh z trofichnymy vyrazkamy [Improving the results of treatment of patients with trophic ulcers]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: *Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii - Topical issues of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy*, 1 (41), Vziato z URL: <https://cyberleninka.ru/article/>.
4. Dondorieva, I. S., Boboshko, R. O., Zaitsev, M. V., Ponomarova, Ye. V., & Shevchenko, Ye. V. (2013). Funktsionalnyi metod likuvannia trofichnykh vyrazok stopy ta yii kuksy [Functional method of treatment of trophic ulcers of the foot and its stump]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie - Orthopedics, traumatology and prosthetics*, 1, 50-54.
5. Ivanova, Yu. V., Klimova, O. M., & Korobov, A. M. (2019). Likuvannia trofichnykh vyrazok u khvorykh na khronichnu venoznu nedostatnist iz vykorystanniam fototerapii ta suchasnykh ranovykh pokryttiv [Treatment of trophic ulcers in patients with chronic venous insufficiency using phototherapy and modern wound coatings]. *Zdorovia Ukrainy. Tematychnyi nomer "Khirurgiia, Ortopediya, Travmatolohiia, Intensyvnna terapiia" - Health of Ukraine. Thematic issue "Surgery, Orthopedics, Traumatology, Intensive care"*, 2 (36), 5-9.
6. Kovalchuk, P. N., & Kovalchuk, L. S. (2011). Opyt primeneniya razlichnykh metodik ozonoterapii v lechenii oslozhnenij sahamogo diabeta [Experience in the application of various methods of ozone therapy in the treatment of complications of diabetes]. *Problemy zdorovya i ekologii - Health and environmental issues*, 2 (28). Retrieved from URL: <https://cyberleninka.ru/article/>.
7. Kryzyna, O. V. (2018). Trofichni porushennia miaknykh tkanyn nyzhnikh kintsivok pry tsukrovomu diabete 2 typu (ohliad) [Trophic disorders of the soft tissues of the lower extremities in type 2 diabetes (review)]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokryna khirurgiia - Clinical endocrinology and endocrine surgery*, 1 (61), 15-20. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(61\).2018.126901](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(61).2018.126901).
8. Riabushko, R. M., Liakhovskiy, V. I., & Riabushko, N. O. (2017). Suchasni pidkhody do kompleksnoho likuvannia venoznykh trofichnykh vyrazok nyzhnikh kintsivok [Current approaches to complex treatment of venous trophic ulcers]. *Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii - Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy*, 3 (59), 282-287.
9. Savchenko, Yu. P., & Fedosov, S. R. (2007). Metody opredeleniya razmerov ranevoj poverhnosti [Methods for determining the size of the wound surface]. *Vestnik hirurgii - Herald of Surgery*, 166 (1), 102-105.
10. Samaeva, E. V. (2016). Sravnitel'naya harakteristika osobennostej techeniya regeneratornykh processov pri peresadke kultivirovannykh dermalnykh autofibroblastov i lechenii mazyu "Levomekol" [Comparative characteristics of the features of the course of regenerative processes during transplantation of cultured dermal autofibroblasts and treatment with Levomekol ointment]. *Universum: Medicina i farmakologiya: elektron. nauchn. zhurn. - Universum: Medicine and Pharmacology: Electron. scientific journal*, 6 (28). Retrieved from URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3290>.
11. Tsariuk, Yu. S., Fendiur, V. D., & Siryi, V. M. (2009). Klinichni aspekty zastosuvannia rehionarnoi prolonoivanoi ozonoterapii v likuvanni hniino-nekrotychnykh urazhen stopy u khvorykh na tsukrovoyi diabet [Clinical aspects of the use of regional prolonged ozone therapy in the treatment of purulent-necrotic foot lesions in patients with diabetes mellitus]. *Visnyk ukrainskoi stomatolohichnoi akademii - Bulletin of the Ukrainian Dental Academy*, 1 (32), 78-83.
12. Al-Saadi, H., Potapova, I., Rochford, E. T., Moriarty, T. F., & Messmer, P. (2016). Ozonated saline shows activity against planktonic and biofilm growing Staphylococcus aureus in vitro: a potential irrigant for infected wounds. *International Wound Journal*, 13 (5), 936-42. doi: 10.1111/iwj.12412.
13. Brownrigg, J. R., Schaper, N. C., & Hincliffe, R. J. (2015). Diagnosis and assessment of peripheral arterial disease in the diabetic foot. *Diabet Med.*, 32 (6), 738-47. <https://doi.org/10.1111/dme.12749>.
14. Degli Agosti, I., Ginelli, E., Mazzacane, B., Peroni, G., Bianco, S., Guerriero, F., ... Rondanelli, M. (2016). Effectiveness of a Short-Term Treatment of Oxygen-Ozone Therapy into Healing in a Posttraumatic Wound. *Case Reports in Medicine*, Article ID 9528572, 5p. <https://doi.org/10.1155/2016/9528572>.
15. Gereli, A., Aydinlar, E. I., Karyemez, P.E., Gereli, A., Aydinlar, E. I., Irban, A. G., ... Gulec-Suyen G. (2019). The effect of ozone therapy on experimental bone fracture healing in rats. *Int. Res. J. Public Environ. Health*, 2 (10), 159-66. DOI: 10.7203/jo3t.3.4.2019.15511.
16. Hagger, M. S., & Chatzisarantis, N. L. (2017). Causality orientations moderate the undermining effect of rewards on intrinsic motivation. *Journal of Experimental Social Psychology*, 47 (2), 485-489. <https://doi.org/10.1016/j.jesp.2017.10.010>.
17. Jia, L., Parker, C. N., Parker, T. J., Kinnear, E. M., Derhy, P. H., Alvarado, A. M., ... Lazzarini, P. A. (2017). Incidence and risk factors for developing infection in patients presenting with uninfected diabetic foot ulcers. *PLoS One*, 12 (5), e0177916. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177916>.
18. Karatieieva, S., Muzyka, N., Semenenko, S., Bakun, O., & Kozlovskaya, I. (2018). Ultrastructural changes of wound macrophages under the influence of intravenous ozone therapy in patients with Diabetes and Inflammatory processes of soft tissues. *Georgian Med. News*, 2 (276), 98-101. Retrieved from <https://europepmc.org/article/med/29697390>.
19. Kushmakov, R., Gandhi, J., Seyam, O., Jiang, W., Joshi, G., Smith, N. L., & Ali Khan, S. (2018). Ozone therapy for diabetic foot. *Med. Gas Res.*, 8 (3), 111-115. <https://doi.org/10.4103/>

- 2045-9912.241076.
20. Ministry of Health of Ukraine Order N.1118 of 21.12.2012 "On Approval and Implementation of Medical and Technological Documents on Standardization of Medical Assistance in Type 2 Diabetes", Unified Clinical Protocol for Assistance to Patients with Type 2 Diabetes. <https://www.moz.gov.ua>.
21. Nabi, B. N., Sedighinejad, A., Ahmad Reza Mirbolouk, A. R., Farnoush Farzi, F., Haghighi, M., Atrkarroushan, Z., ... Chohdary, F. (2018). The Effectiveness of Ozone Therapy in Chronic Osteomyelitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Arch. Clin. Infect. Dis.*, 13 (2), e61320. <https://doi.org/10.5812/archcid.61320>.
22. Ozdemir, H., Toker, H., Balci, H., & Ozer, H. (2013). Effect of ozone therapy on autogenous bone graft healing in calvarial defects: a histologic and histometric study in rats. *J. Periodontal Res.*, 48 (6), 722-6. <https://doi.org/10.1111/jre.12060>.
23. Sekhar, M. S., Thomas, R. R., Unnikrishnan, M. K., Vijayanarayana, K., & Rodrigues, G. S. (2016). Impact of diabetic foot ulcer on health-related quality of life: A cross-sectional study. *Semin Vasc. Surg.*, 28 (3-4), 165-71. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2015.12.001>.
24. Song, M., Zeng, Q., Xiang, Y., Gao, L., Huang, J., Huang, J., ... Lu, J. (2018). The antibacterial effect of topical ozone on the treatment of MRSA skin infection. *Molecular medicine reports*, 17, 2449-2455. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8148>.
25. Turkmen, A., Kesici, S., Keles, E., Denizli, E., Buyukyildirim, A., & Kesici, U. (2015). Ozone treatment in patient with multiple traumas. *Case Study Rep*, 5 (1), 25-8.
26. Volmer-Thole, M., & Lobmann, R. (2017). Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.*, 17 (6), pii: E917. <https://doi.org/10.3390/ijms17060917>.
27. Zhang, J., Guan, M., Xie, C., Luo, X., Zhang, Q., & Xue, Y. (2017). Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2 (7), 32-37. <https://doi.org/10.1155/2014/273475>.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
Колесник П.Ф., Баранова И.В., Колесник С.П., Долинная Е.В., Бессмертный Ю.А., Бессмертная Г.В.,
Пустовитенко Е.П., Кравец Р.А.

Аннотация. Сахарный диабет относится к наиболее распространенному в мире метаболическому заболеванию с большим количеством осложнений. К угрожающим состояниям, которые значительно снижают качество жизни и даже приводят к летальному исходу, относится синдром диабетической стопы. Цель работы - исследовать эффективность применения комбинированной озонотерапии в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа с хроническими трофическими язвами нижних конечностей. На базе Университетской клиники ВНМУ им. Н.И. Пирогова проведено проспективное исследование эффективности комбинированного метода озонотерапии в лечении трофических язв нижних конечностей на фоне сахарного диабета. В исследовании принимали участие 52 больных, которые методом свободной рандомизации были распределены на основную (n=26) и контрольную (n=26) группы. Оценивали субъективные и объективные изменения в состоянии пациентов: площадь трофических язв (по методу А.В. Кулешова), скорость эпителизации язвенного дефекта (по формуле Л.М. Поповой) и параметры качества жизни пациентов (по опроснику SF-36) перед началом лечения и через месяц. Конечной точкой исследования была полная эпителизация язвенного дефекта. Лечение проводили по общепринятой методике в обеих группах наблюдения и для пациентов основной группы дополнительно использовали комбинированную озонотерапию. Последняя предусматривала внутривенное введение кислородно-озонированного 0,9% раствора NaCl и локальное воздействие на трофический язвенный дефект озонированной смесью путем камерной газации. Курс комплексного лечения проводился после удаления некротизированных тканей и очищения ран, состоял из 10 процедур озонотерапии общего и местного воздействия, которые проводились через день. Обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS for Windows 10.0 и STATISTICA 6.1 (license number ВХХR901E245722FA). Через месяц после начала наблюдения по изменениям трофических дефектов кожи и параметров качества жизни результаты лечения больных основной группы были достоверно (p<0,01) лучше, чем в группе контроля. Конечная точка исследования была достигнута у 85% пациентов после комплексного лечения против 29% пациентов группы контроля после проведенного общепринятого лечения (p<0,01). Использование современного реабилитационного метода озонотерапии является целесообразным дополнением существующих схем лечения, что позволяет значительно ускорить клиническое выздоровление пациентов и, как следствие, повысить качество жизни. Ценность метода состоит в отсутствии противопоказаний и медикаментозной перегрузки больного. Изучение влияния комбинированной озонотерапии на показатели метаболизма больных с сахарным диабетом может быть перспективным направлением дальнейших исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая стопа, трофические язвы, озонотерапия.

USING AN OZONE THERAPY IN THE TREATMENT OF TROPHIC ULCERS OF LOW EXTREMITY
Kolisnyk P.F., Baranova I.V., Kolisnyk S.P., Dolynna O.V., Bezsmertnyi Y.O., Bezsmertna H.V.,
Postovitenko K.P., Kravets R.A.

Annotation. Diabetes is one of the most common metabolic diseases in the world with a large number of complications. Threatening conditions that significantly reduce the quality of life and even lead to the death include a diabetic foot syndrome. The aim of the study was to investigate the effectiveness of combined ozone therapy in the treatment of patients with type 2 diabetes with chronic lower extremity trophic ulcers. A prospective study of the effectiveness of using the combined method of ozone therapy in the treatment of trophic ulcers of the lower extremities was conducted in the surgical and rehabilitation departments of the University Clinic of the National Pirogov Memorial Medical University. The study involved 52 patients with diabetes mellitus 2 type, who were randomly assigned to the main (n=26) and control (n=26) groups. Subjective and objective changes in the condition of patients were evaluated: an area of trophic ulcers (by A.V. Kuleshov's method), a rate of ulcer's defect epithelization (by L. Popova's formula) and the quality of life parameters of patients (by the questionnaire SF-36) before and after the treatment. The endpoint of the study was a complete epithelization of the diabetic trophic ulcer. The treatment was carried out according to the generally accepted methodology in both observation groups, and the combination ozone therapy was additionally used for patients of the main group. The latter provided for the

intravenous administration of an oxygen-ozonized 0.9% NaCl solution and local exposure of the trophic ulcer defect to the ozonized mixture by chamber aeration. The course of complex treatment was carried out after removal of necrotic tissue and wound cleansing, consisted of 10 local and general ozone therapy procedures, which were carried out every other day. The data obtained were processed using the SPSS for Windows 10.0 and STATISTICA 6.1 application software package (license number BXXR901E245722FA). One month after, the observation changes of the trophic skin defects and Quality of life indicators showed the significantly ($p < 0.01$) better results of treatment in the main group than in the control group. The endpoint of the study was achieved in 85% of patients after complex treatment versus 29% of patients in the control group after a conventional treatment ($p < 0.01$). Using as modern rehabilitation method as ozone therapy is an appropriate complement to the existing treatment regimens, which can significantly accelerate the clinical recovery of patients and, as a result, improve the quality of life. The particular value of the method confirmed by an absence of contraindications and drug overloads of the patient. The study of the effects of ozone therapy on the metabolism of patients with diabetes mellitus type 2 can be a promising area for further research.

Keywords: *diabetes mellitus, diabetic foot, trophic ulcers, ozone therapy.*
