

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КАРОЛЬ ІВАН ВІКТОРОВИЧ

УДК 617-022-002.3:616-018-085.28:615.841

ДИСЕРТАЦІЯ
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ
ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
М'ЯКИХ ТКАНИН ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ОКСИДУ АЗОТУ
ТА АПЛІКАЦІЙНОГО СОРБЕНТУ

(експериментально-клінічне дослідження)

14.01.03 – хірургія

медичні науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (кандидата медичних наук)

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



І. В. Кароль

Науковий керівник Біляєва Ольга Олександрівна, доктор медичних наук, професор.

Київ 2019

АНОТАЦІЯ

Кароль І. В. Порівняльна оцінка ефективності сучасних методів лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин із застосуванням оксиду азоту та аплікаційного сорбенту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.03 хірургія (Медицина). – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Міністерство охорони здоров'я України, Київ, 2019.

Зміст анотації

Дисертація присвячена вивченню способів підвищення ефективності лікування та покращення загоєння гнійно-запальних захворювань м'яких тканин (ГЗЗМТ), післяін'єкційних ускладнень та запальних інфільтратів шляхом їхнього лікування з допомогою оксиду азоту, аплікаційного сорбенту та розроблених власних методик.

На сьогодні ГЗЗМТ виявляються у 35–40 % пацієнтів хірургічного профілю, а в 7–50 % померлих у стаціонарі ці захворювання стали основною причиною смерті. Вони збільшують показники летальності, витрати на лікування та тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі. Аналіз світових та вітчизняних досліджень свідчить про те, що кількість гнійно-запальних захворювань та ускладнень не зменшується і є найбільшою у людей молодого і середнього віку, що робить цю проблему ще й соціальною.

Поширеність хірургічної інфекції, нові штами мікроорганізмів, несприятливі результати лікування ГЗЗМТ, які пов'язані з тривалим загоєнням та виникненням септичних ускладнень диктують потребу пошуку нових методів їх лікування. За останні роки значно зросла кількість нових препаратів загального та місцевого впливу на ранову інфекцію, але їх використання не завжди ефективне, що зумовлено недостатньо вираженою антимікробною активністю, повільним очищенням ран від гнійно-некротичних тканин. Тому проблема лікування хворих з ГЗЗМТ та розробка нових методів залишається

актуальною на сьогодні, що обумовлює і актуальність обраної теми дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота включала експериментальну та клінічну частину.

Експериментальне дослідження проводилося на базі експериментально-біологічної клініки (віварій) Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на 40 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Vistar. У піддослідних тварин моделювали ГЗЗМТ за розробленою нами методикою. Тварини були розподілені на 2 групи – основна та група порівняння. До основної групи (І група) увійшло 20 щурів, в яких місцеве лікування ГЗЗМТ проводилося розробленим аплікаційним сорбентом. Група порівняння включала дві підгрупи: група порівняння ПА та група порівняння ПБ в які входило по 10 щурів. Для лікування тварин групи порівняння ПА використовувався аплікаційний сорбент «Гентаксан», а тварин групи порівняння ПБ – 10 % розчин NaCl та високоосмолярні мазі на водорозчинній основі.

В клінічне дослідження увійшло 295 хворих з ГЗЗМТ, які проходили лікування в хірургічному відділенні Броварської багатопрофільної клінічної лікарні у 2014–2017 роках. Чоловіків серед них – 160 (54,2 %), жінок – 135 (45,8 %), у віці від 18 до 89 років, середній вік склав $43,1 \pm 1,0$ років.

Пацієнти дослідження були поділені на 3 групи. Першу групу клінічного дослідження склали 193 пацієнти з ГЗЗМТ, які були розділені на основну та групу порівняння. Основна група включала 100 пацієнтів, які сформували дві підгрупи: основна група ІА – 49 пацієнтів, місцеве лікування ГЗЗМТ яких проводили розробленим аплікаційним сорбентом; основна група ІБ – 51 пацієнт, в лікуванні яких використовували розроблений аплікаційний сорбент із застосуванням NO-терапії апаратом «Плазон». Групу порівняння склали 93 пацієнти, які також були розподілені на дві підгрупи: група порівняння ПА – 46 пацієнтів, в лікуванні яких використовували аплікаційний сорбент «Гентаксан»; група порівняння ПБ – 47 пацієнтів, лікування яких проводилося 10 % розчином NaCl та високоосмолярними мазями на водорозчинній основі. Окрему групу клінічного дослідження склали пацієнти з

після ін'єкційними абсцесами та флегмонами (49 пацієнтів), які були розподілені на основну та групу порівняння. До основної групи (І група) входило 23 пацієнти, лікування яких проводилося за розробленою нами методикою із застосуванням первинного шва, вакуум-аспірацією та НО-терапією. Група порівняння (ІІ група) нараховувала 26 пацієнтів, в лікуванні яких використовували 10 % розчин NaCl та високоосмолярні мазі на водорозчинній основі. В третю групу клінічного дослідження увійшло 53 пацієнти із запальними інфільтратами м'яких тканин, які були розподілені на основну та групу порівняння. Основна група (І група) включала 21 пацієнта, лікування яких проводилося розробленою нами сумішшю «7новцеф». Групу порівняння (ІІ група) склали 32 пацієнти, для лікування яких використовували УВЧ-струм.

Для обстеження експериментальних тварин ми використовували планіметричні, мікробіологічні, цитологічні, гістологічні, імуногістохімічні, електронно-мікроскопічні та статистичні методи дослідження. Для обстеження пацієнтів нами були застосовані клінічні, лабораторні, цитологічні, мікробіологічні та статистичні методи дослідження.

При оцінці перебігу ранового процесу в експерименті встановлено, що очищення ран у тварин І групи відбулося на 6–7 добу при Me (25 %; 75 %) = 6 (6; 7), ІА групи – на 9–10 добу при Me (25 %; 75 %) = 9 (9; 9) та ІБ групи – на 9–10 добу при Me (25 %; 75 %) = 10 (9; 10) ($p < 0,05$). Поява грануляцій в І групі відмічалася на 7–8 добу при Me (25 %; 75 %) = 7 (7; 7), в ІА групі – на 14–15 добу при Me (25 %; 75 %) = 14,5 (14; 15), в ІБ групі – на 14–15 добу при Me (25 %; 75 %) = 15 (15; 15) ($p < 0,05$). Поява епітелізації в щурів І групи була відмічена на 9–10 добу при Me (25 %; 75 %) = 9 (9; 10), ІА групи – на 17–18 добу при Me (25 %; 75 %) = 17 (17; 17) та ІБ групи – на 17–18 добу при Me (25 %; 75 %) = 18 (17; 18) ($p < 0,05$). Повна епітелізація ран у щурів основної групи відбулася на 14–15 добу при Me (25 %; 75 %) = 14 (14; 14), ІА групи – на 22–23 добу при Me (25 %; 75 %) = 22 (22; 23) і ІБ групи – на 24–27 добу при Me (25 %; 75 %) = 25 (25; 26) ($p < 0,05$). Індекс Попової на 7 добу в І групі склав 6,4–7,7 при Me (25 %; 75 %) = 7,1 (6,9; 7,3), в ІА групі – 2,5–3,0 при Me (25 %;

75 %) = 2,7 (2,5; 2,8) та ІБ групі – 2,5–3,0 при Ме (25 %; 75 %)=2,7 (2,6; 2,8) ($p<0,05$). На 14 добу індекс Попової в І групі склав 12,7–13,5 при Ме (25 %; 75 %) = 13,1 (12,9; 13,3), в ІА групі – 4,8–5,3 при Ме (25 %; 75 %) = 5,0 (5,0; 5,1), в ІБ групі – 4,2–5,3 при Ме (25 %; 75 %) = 4,6 (4,5; 5,0) ($p<0,05$).

У пацієнтів з ГЗЗМТ оцінювали перебіг та зміну фаз ранового процесу. При спостереженні встановили, що очищення ран в ІА групі відбувалося на 2–5 добу при Ме (25 %; 75 %) = 3 (3; 4), в ІБ групі – на 2–4 добу при Ме (25 %; 75 %) = 3 (3; 3), в ІА групі – на 4–10 добу при Ме (25 %; 75 %) = 5,5 (5; 8) та в ІБ групі – на 4–13 добу при Ме (25 %; 75 %) = 6 (6; 8). Поява грануляцій відмічалася в ІА групі на 3–6 добу при Ме (25 %; 75 %) = 4 (4; 5), в ІБ групі – на 3–5 добу при Ме (25 %; 75 %) = 4 (3; 4), в ІА групі – на 5–12 добу при Ме (25 %; 75 %) = 7 (6; 9) і в ІБ групі – на 5–15 добу при Ме (25 %; 75 %) = 8 (7; 10). Поява епітелізації відбулася в ІА групі на 4–8 добу при Ме (25 %; 75 %) = 5 (5; 6), в ІБ групі – на 4–6 добу при Ме (25 %; 75 %) = 5 (5; 6), в ІА групі – на 6–16 добу при Ме (25 %; 75 %) = 9 (8; 11), в ІБ групі – на 6–18 добу при Ме (25 %; 75 %) = 10 (9; 12). Статистично значимо найшвидше вказані процеси відбувалися у пацієнтів ІБ групи по відношенню до груп ІА та ІБ ($p<0,001$), а також групи ІА ($p<0,05$). Позитивна динаміка протікання ранового процесу в пацієнтів основних груп була підтверджена і лабораторними показниками. Так, рівень СРБ в ІА та ІБ групах нормалізувався на 7 добу і склав $4,77\pm 0,6$ мг/л та $3,76\pm 0,58$ мг/л відповідно, в той час, як в ІА групі він становив $9,65\pm 0,78$ мг/л, а в ІБ групі – $10,46\pm 0,69$ мг/л ($p<0,05$). ЛШ в основних групах досяг нормальних величин на 5 добу і склав у ІА групі $1,56\pm 0,04$ умов.од. і ІБ групі – $1,43\pm 0,03$ умов.од., тоді як в групах порівняння він знаходився на рівні $2,43\pm 0,03$ умов.од. (ІА група) та $2,5\pm 0,03$ умов.од. (ІБ група) ($p<0,05$). Показник ШОЕ також досягнув границь норми в основних групах на 5 добу та становив у ІА групі $9,79\pm 0,54$ мм/год, в ІБ групі – $8,78\pm 0,54$ мм/год, тоді як ІА групі – $15,06\pm 0,72$ мм/год та ІБ групі – $16,48\pm 0,79$ мм/год ($p<0,05$).

При оцінці протікання захворювання у пацієнтів з післяін'єкційними абсцесами та флегмонами встановили, що нормалізація температури тіла в

І групі відбувалася на 1–2 добу при Ме (25 %; 75 %) = 2 (1; 2), а в ІІ групі – на 2–5 добу при Ме (25 %; 75 %) = 3 (2; 4) ($p < 0,001$). Больовий синдром в І групі тривав від 2 до 4 діб при Ме (25 %; 75 %) = 3 (3; 3), а в ІІ групі – 4–9 діб при Ме (25 %; 75 %) = 6,5 (6; 7) ($p < 0,001$). Кількість ліжко/днів проведених пацієнтами І групи в стаціонарі склала від 3 до 9 при Ме (25 %; 75 %) = 6 (5; 8), а пацієнтами ІІ групи – від 9 до 20 ліжко/днів при Ме (25 %; 75 %) = 12 (11; 14) ($p < 0,001$). Рівень СРБ в основній групі нормалізувався на 7 добу і склав 0–12 мг/л при Ме (25 %; 75 %) = 0 (0; 6), а в групі порівняння – 6–24 мг/л при Ме (25 %; 75 %) = 12 (12; 12) ($p < 0,001$). ЛШ досягнув нормальних значень в основній групі на 5 добу та становив 1,2–1,7 умов.од. при Ме (25 %; 75 %) = 1,5 (1,3; 1,6), а в групі порівняння в цей час він склав – 2,1–2,8 умов.од. при Ме (25 %; 75 %) = 2,4 (2,3; 2,6) ($p < 0,001$). ШОЕ нормалізувалася в І групі також на 5 добу і коливалася в межах 6–17 мм/год при Ме (25 %; 75 %) = 11 (8; 15), що було статистично значимо нижче порівняно з ІІ групою, в якій цей показник склав 9–53 мм/год при Ме (25 %; 75 %) = 21 (16; 30) ($p < 0,001$).

У пацієнтів із запальними інфільтратами встановили, що нормалізація температури тіла в І групі відбувалася на 2–3 добу при Ме (25 %; 75 %) = 2 (2; 2), в ІІ групі – на 3–7 добу при Ме (25 %; 75 %) = 5 (4,5; 6) ($p < 0,001$). Больовий синдром у пацієнтів І групи зберігався від 2 до 4 діб при Ме (25 %; 75 %) = 3 (2; 3), у пацієнтів ІІ групи – 4–9 діб при Ме (25 %; 75 %) = 6 (5; 7) ($p < 0,001$). Кількість ліжко/днів проведених в стаціонарі пацієнтами І групи до повного розсмоктування інфільтратів склала від 5 до 8 при Ме (25 %; 75 %) = 6 (5; 7), а пацієнтами ІІ групи – від 8 до 16 ліжко/днів при Ме (25 %; 75 %) = 12 (10; 13) ($p < 0,001$). Рівень СРБ досяг нормальних значень в І групі на 5 добу і склав 0–12 мг/л при Ме (25 %; 75 %) = 6 (0; 6), тоді як в ІІ групі він був 12–48 мг/л при Ме (25 %; 75 %) = 24 (12; 24). ЛШ в І групі знизився до нормальних показників на 5 добу і знаходився в діапазоні 1,0–1,7 умов.од. при Ме (25 %; 75 %) = 1,2 (1,1; 1,3), а в ІІ групі – в діапазоні 1,7–2,6 умов.од. при Ме (25 %; 75 %) = 2,2 (2,0; 2,3) ($p < 0,001$). ШОЕ в основній групі також нормалізувалася на 5 добу і була на рівні 4–17 мм/год при Ме (25 %; 75 %) = 10 (7; 14), а в пацієнтів

II групи – на рівні 9–39 мм/год при Me (25 %; 75 %) = 19 (14,5; 24,5) ($p < 0,001$). Абсцедування запальних інфільтратів при лікуванні пацієнтів I групи спостерігалось у 2 (9,5 %) випадках, тоді як при лікуванні пацієнтів II групи – у 6 (18,8 %) випадках ($p < 0,05$).

При мікробіологічному дослідженні в експерименті домінуючими мікроорганізмами були *E. faecalis* (26,1 %), *S. aureus* (24,6 %) та *E. coli* (23,1 %). На 1 добу кількість мікроорганізмів не мала статистично значимої різниці. На 7 добу у I групі кількість мікроорганізмів зменшилася до $\lg 0,3 \pm 0,1$ КУО/г, що було статистично значимо менше, аніж в ПА та ПБ групах, де показники були $\lg 3,4 \pm 0,2$ КУО/г та $\lg 3,5 \pm 0,2$ КУО/г відповідно ($p < 0,05$). Домінуючими мікроорганізмами в клінічному дослідженні були *S. aureus* (29,0 %), *S. epidermidis* (18,4 %), *S. haemolyticus* (16,2 %), *Streptococcus spp.* (13,4 %), *Ps. aeruginosa* (10,5 %). У пацієнтів з ГЗЗМТ кількість мікроорганізмів на 7 добу в ІА групі склала $\lg 0,6 \pm 0,4$ КУО/г, в ІБ групі – $\lg 0,3 \pm 0,5$ КУО/г, тоді як в ПА групі – $\lg 2,2 \pm 1,1$ КУО/г та ПБ групі $\lg 2,4 \pm 0,9$ КУО/г ($p < 0,05$). У пацієнтів з післяін'єкційними абсцесами та флегмонами на 7 добу середні рівні висіву мікроорганізмів в I групі склали $\lg 0,4 \pm 0,5$ КУО/г, а в II групі – $\lg 2,3 \pm 1,1$ КУО/г ($p < 0,05$).

При цитологічному дослідженні, як в експериментальних, так і в клінічних групах визначали динаміку лейкоцитарного складу ран, мікробної забрудненості, фібриноутворення, фіброцитів та епітеліальних клітин, типів цитогам. Встановлено статистично значимо кращі результати в основних групах як експериментального, так і клінічного досліджень по відношенню до груп порівняння. Так, на 7 добу експерименту в 70 % тварин I групи цитологічна картина препаратів відповідала регенераторному типу, в той час як у 80 % тварин ПА групи та 90 % тварин ПБ групи цитограми були запального типу ($p < 0,01$). В основних групах клінічного дослідження зміна типів цитогам відбувалася значно швидше і вже на 7 добу в 70,6 % пацієнтів ІА групи та 84,2 % – ІБ групи цитологічна картина препаратів відповідала регенераторному типу, в той час як у 84,6 % пацієнтів ПА групи та 85,6 % – ПБ групи цитограми були запального типу ($p < 0,01$).

При імуногістохімічному дослідженні вивчали CD68 – маркер макрофагів, CD34 – маркер ендотелію судин та білок p53 – маркер апоптозу. Результати імуногістохімічного дослідження показують, що в основній групі експериментальних тварин не було макрофагів на 14 добу. В групах порівняння кількість макрофагів була великою до 21 доби, що свідчить про значно повільніше протікання процесу регенерації. В основній групі перші ознаки проліферації ендотеліоцитів з подальшим неокапілярогенезом, а також формування грануляційної тканини, її дозрівання і поява епітелізації відзначали в більш ранні терміни лікування, ніж в групах порівняння. Також спостерігали підвищену кількість клітин з ознаками апоптозу та збільшення експресії p53 на початку лікування, їхнє зменшення до повного загоєння ран.

Хірургічні втручання виконані в 250 пацієнтів дослідження. Під місцевою та загальною анестезією проводили такі хірургічні втручання: хірургічна обробка гнійного вогнища (ХОГВ) – у 212 (84,8 %) пацієнтів, ХОГВ з первинним швом, вакуум-аспірацією та NO-терапією – у 23 (9,2 %) пацієнтів, висічення утворення з первинним швом – в 15 (6,0 %) пацієнтів. Первинні шви накладали у 38 (12,9 %) пацієнтів дослідження, первинно-відтерміновані шви – у 19 (6,4 %), а вторинні шви – в 39 (13,2 %) пацієнтів. При накладенні первинних швів рани загоювалися від 5 до 9 діб (в середньому 6), первинно-відтермінованих швів – 10–17 діб (в середньому 13), вторинних швів – 13–20 діб (в середньому 16) і при загоєнні ран вторинним натягом – 25–44 діб (в середньому 33) ($p < 0,05$).

Таким чином, застосування в лікуванні хворих з ГЗЗМТ розробленого аплікаційного сорбенту в поєднанні з NO-терапією дозволило покращити його результати та скоротити всі фази ранового процесу. Розроблення способу лікування післяін'єкційних абсцесів та флегмон із застосуванням первинного шва, вакуум-аспірацією та NO-терапією дозволило загоюватися ранам первинним натягом та швидко відновити працездатність пацієнтів. Використання розробленого способу лікування запальних інфільтратів сприяло швидкому їх розсмоктуванню та зменшенню числа нагноєнь.

Ключові слова: гнійно-запальні захворювання м'яких тканин, післяін'єкційні ускладнення, запальний інфільтрат, оксид азоту, аплікаційний сорбент, NO-терапія.

ABSTRACT

Karol I. V. A comparative assessment of the effectiveness of modern methods of treatments of purulent-inflammatory diseases of soft tissues using nitric oxide and application sorbent. – Qualification scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.03 surgery (Medicine). – National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupyk Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2019.

Annotation content

The dissertation is devoted to the study of ways to increase the effectiveness of treatment and improve the healing of purulent-inflammatory diseases of soft tissues (PIDST), post-injection complications and inflammatory infiltrates through their treatment with nitric oxide, application sorbent and our own developed techniques.

Today, PIDST is detected in 35–40 % of patients in the surgical profile, and in 7–50 % of those who died in a hospital, these diseases have become the main cause of death. They increase the mortality rate, treatment costs, and the length of stay of patients in the hospital. An analysis of world and domestic research suggests that the number of suppurative inflammatory diseases and complications does not decrease and is the largest in young and middle-aged people, which makes this problem even social.

The spreading of surgical infection, new strains of microorganisms, adverse treatment results, which increase the duration of wounds healing, septic complications need to find new methods for treating such wounds. In recent years, the number of new drugs of general and local effects on wound infection has significantly increased, but their using is not always effective, due to insufficiently expressed antimicrobial activity, slow purification from purulent-necrotic tissues. Therefore, the problem of treatment of patients with PIDST and the development

of new methods remain relevant today, which determines the importance of the theme of this work.

The work includes experimental and clinical part.

Experimental research was carried out on the basis of the experimental biological laboratory (vivarium) of the National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk on 40 sexually mature white male Vistar rats. In experimental animals, PIDST was modeled on the technique developed by us. The animals were divided into 2 groups – the main and the comparison group. In the main group (group I) which included 20 rats, local treatment PIDST was carried out by the developed application sorbent. The comparison group included two subgroups: the IIA comparison group and the IIB comparison group, which included 10 rats each. For the treatment of animals of the IIA comparison group, the application sorbent "Gentaxan" was used, and animals of the comparison group of IIB – were treated with 10 % NaCl solution and high-osmolar ointment on the water-soluble base.

A clinical research included 295 patients with PIDST undergoing treatment in the surgical department of the Brovary Multiprofile Clinical Hospital in 2014–2017. Among them, men – 160 (54,2 %), women – 135 (45,8 %), aged 18 to 89 years, the average age was $43,1 \pm 1,0$ years.

Patients were divided into 3 groups. The first group of the clinical research included 193 patients with PIDST, which were divided into the main and the comparison groups. The main group included 100 patients who formed two subgroups: the main group of IA – 49 patients, the local treatment of PIDST which was carried out by the developed application sorbent; in the main group of IB – 51 patients, the treatment was conducted with developed application sorbent using NO-therapy by apparatus "Plason". The comparison group consisted of 93 patients, which were also divided into two subgroups: the IIA comparison group – 46 patients, treated with the application sorbent "Gentaxan"; a comparison group of IIB – 47 patients treated with 10% NaCl solution and high-osmolar ointments on the water-soluble base. A separate clinical study group consisted of patients with post-injection abscesses and phlegmons (49 patients) who were divided into the main and the

comparison groups. The main group (group I) included 23 patients whose treatment was carried out according to our developed method using the primary suture, vacuum-aspiration and NO-therapy. The comparison group (group II) included 26 patients, was treated with a 10 % NaCl solution and high-osmolar ointment on the water-soluble base. The third group of the clinical research included 53 patients with inflammatory soft tissue infiltrate was divided into the main and the comparison group. In the main group (group I) which included 21 patients, the treatment was carried out by a mixture of «7novcef». The comparison group (group II) which consisted of 32 patients had the treatment by UHF-current.

We used planimetric, microbiological, cytological, histological, immunohistochemical, electron-microscopic and statistical methods for the examination of experimental animals. We used clinical, laboratory, cytological, microbiological and statistical methods for the examination of patients.

In assessing the course of the wound process in the experiment, it was found that wound healing in animals of the I group occurred at 6–7 days with Me (25 %; 75 %) = 6 (6; 7), IIA group – 9–10 days at Me (25 %; 75 %) = 9 (9; 9) and IIB group – 9–10 days at Me (25 %; 75 %) = 10 (9; 10) ($p < 0,05$). The appearance of granulations in the I group was marked at 7–8 days with Me (25 %; 75 %) = 7 (7; 7), in the IIA group – 14–15 days at Me (25 %; 75 %) = 14,5 (14; 15), in the IIB group – at 14–15 days with Me (25 %; 75 %) = 15 (15; 15) ($p < 0,05$). The appearance of epithelization in rats of I group was marked at 9-10 days with Me (25 %; 75 %) = 9 (9; 10), IIA group – at 17–18 days with Me (25 %; 75 %) = 17 (17; 17) and IIB group – for 17–18 days at Me (25 %; 75 %) = 18 (17; 18) ($p < 0,05$). Complete epithelization of wounds in the rats of the I group occurred at 14–15 days with Me (25 %, 75 %) = 14 (14; 14), IIA group – for 22–23 days at Me (25 %, 75 %) = 22 (22; 23) and IIB group – for 24–27 days at Me (25 %; 75 %) = 25 (25; 26) ($p < 0,05$). The Popov's index for 7 days in the I group was 6,4–7,7 at Me (25 %; 75 %) = 7,1 (6,9; 7,3), in the IIA group – 2,5–3,0 at Me (25 %; 75 %) = 2,7 (2,5; 2,8) and IIB group – 2,5–3,0 at Me (25 %; 75 %) = 2,7 (2,6; 2,8) ($p < 0,05$). At day 14, the Popov's index in the I group was 12,7–13,5 with Me (25 %; 75 %) = 13,1 (12,9; 13,3), in the IIA group – 4,8–5,3 at

Me (25 %; 75 %) = 5,0 (5,0; 5,1) and IIB group – 4,2–5,3 at Me (25 %; 75 %) = 4,6 (4,5; 5,0) ($p < 0,05$).

In patients with PIDST, the course and phase changes of the wound process were assessed. At observation it was found that wound cleansing in the IA group occurred in 2–5 days at Me (25 %; 75 %) = 3 (3; 4), in the IB group – in 2–4 days at Me (25 %; 75 %) = 3 (3; 3), in the IIA group – in 4–10 days at Me (25 %; 75 %) = 5,5 (5; 8) and in the IIB group – 4–13 days at Me (25 %; 75 %) = 6 (6; 8). The appearance of granulation was observed in the IA group in 3–6 days at Me (25 %; 75 %) = 4 (4; 5), in the IB group – 3–5 days at Me (25 %; 75 %) = 4 (3; 4), in the IIA group – 5–12 days at Me (25 %; 75 %) = 7 (6; 9) and in the IIB group – 5–15 days at Me (25 %; 75 %) = 8 (7; 10). The appearance of epithelization occurred in the IA group in 4–8 days at Me (25 %; 75 %) = 5 (5; 6), in the IB group – 4–6 days at Me (25 %; 75 %) = 5 (5; 6), in the IIA group – 6–16 days at Me (25 %; 75 %) = 9 (8; 11), in the IIB group – 6–18 days at Me (25 %; 75 %) = 10 (9; 12). Statistically significant rapidity of these processes occurred in patients with IB group in relation to groups IIA and IIB ($p < 0,001$), as well as IA groups ($p < 0,05$). The positive dynamics of the wound process in patients of main groups was also confirmed by laboratory parameters. Thus, the level of CRP in the IA and IB groups was normal for 7 days and amounted to $4,77 \pm 0,6$ mg/l and $3,76 \pm 0,58$ mg/l, respectively, while in the IIA group it was $9,65 \pm 0,78$ mg/l, and in the IIB group – $10,46 \pm 0,69$ mg/l ($p < 0,05$). LII in the main groups reached normal values for 5 days and amounted to $1,56 \pm 0,04$ c.u. in the IA group and IB group – $1,43 \pm 0,03$ c.u., while in the comparison groups it was at the level of $2,43 \pm 0,03$ c.u. (IIA group) and $2,5 \pm 0,03$ c.u. (IIB group) ($p < 0,05$). The ESR indicator also reached the norms in the main groups for 5 days and was in the IA group $9,79 \pm 0,54$ mm/hr, in the IB group was $8,78 \pm 0,54$ mm/hr, while in the IIA group was $15,06 \pm 0,72$ mm/hr and in the IIB group – $16,48 \pm 0,79$ mm/hr ($p < 0,05$).

In assessing the course of the disease in patients with post-injection abscesses and phlegmons, it was found that normalization of body temperature in the I group occurred in 1–2 days at Me (25 %; 75 %) = 2 (1; 2), in II group – in 2–5 days at Me (25 %; 75 %) = 3 (2; 4) ($p < 0,001$). Pain syndrome in I group lasted from 2 to

4 days with Me (25 %; 75 %) = 3 (3; 3), in II group – 4–9 days with Me (25 %; 75 %) = 6,5 (6; 7) ($p < 0,001$). The number of beds/days performed by patients in I group in the hospital was from 3 to 9 at Me (25 %; 75 %) = 6 (5; 8), in II group – from 9 to 20 bed/days at Me (25 %; 75 %) = 12 (11; 14) ($p < 0,001$). The level of CRP in the main group normalized in 7 days and amounted to 0–12 mg/l at Me (25 %; 75 %) = 0 (0; 6) and in the comparison group – 6–24 mg/l at Me (25 %; 75 %) = 12 (12; 12) ($p < 0,001$). LII has reached normal values in the main group for 5 days and was 1,2–1,7 c.u. with Me (25 %; 75 %) = 1,5 (1,3; 1,6), while in the comparison group at that time it was 2,1–2,8 c.u. with Me (25 %; 75 %) = 2,4 (2,3; 2,6) ($p < 0,001$). The ESR also normalized in the I group for 5 days and ranged from 6–17 mm/hr with Me (25 %; 75 %) = 11 (8; 15), which was statistically significantly lower compared with the II group, in which this figure was 9–53 mm/hr at Me (25 %; 75 %) = 21 (16; 30) ($p < 0,001$).

In patients with inflammatory infiltrates, it was found that normalization of body temperature in the I group occurred in 2–3 days at Me (25 %; 75 %) = 2 (2; 2), in II group – 3–7 days at Me (25 %; 75 %) = 5 (4,5; 6) ($p < 0,001$). Pain syndrome in patients of I group was kept from 2 to 4 days at Me (25 %; 75 %) = 3 (2; 3), in II group – 4–9 days at Me (25 %; 75 %) = 6 (5; 7) ($p < 0,001$). The number of bed/days spent in hospital by patients in the I group to complete resorption of infiltrates ranged from 5 to 8 at Me (25 %; 75 %) = 6 (5; 7) and patients in the II group – from 8 to 16 bed/days at Me (25 %; 75 %) = 12 (10; 13) ($p < 0,001$). The level of CRP reached normal rates in the I group in 5 days and amounted to 0–12 mg/l at Me (25 %; 75 %) = 6 (0; 6), whereas in the II group it was 12–48 mg/l at Me (25 %; 75 %) = 24 (12; 24). LII in group I decreased to normal rates in 5 days and was in the range of 1,0–1,7 c.u. at Me (25 %; 75 %) = 1,2 (1,1; 1,3) and in the II group – in the range of 1,7–2,6 c.u. at Me (25 %; 75 %) = 2,2 (2,0; 2,3) ($p < 0,001$). ESR in the main group also normalized in 5 days and it was at the level of 4–17 mm/hr at Me (25 %; 75 %) = 10 (7; 14) and in patients of the II group – at the level of 9–39 mm/hr with Me (25 %; 75 %) = 19 (14,5; 24,5) ($p < 0,001$). Suppuration of

inflammatory infiltrates in the treatment of patients in I group was observed in 2 (9,5 %) cases, whereas in the treatment of patients in II group – in 6 (18,8 %) cases ($p<0,05$).

In a microbiological study in the experiment, dominant microorganisms were *E.faecalis* (26,1 %), *S.aureus* (24,6 %) and *E.coli* (23,1 %). For 1 day, the number of microorganisms did not have a statistically significant difference. At day 7 in I group, the number of microorganisms decreased to $\lg 0,3\pm 0,1$ CFU/g, which was statistically significantly lower than in IIA and IIB groups, where the values were $\lg 3,4\pm 0,2$ CFU/g and $\lg 3,5\pm 0,2$ CFU/g, respectively ($p<0,05$). The dominant microorganisms in the clinical trial were *S.aureus* (29,0 %), *S.epidermidis* (18,4 %), *S.haemolyticus* (16,2 %), *Streptococcus spp.* (13,4 %), *Ps.aeruginosa* (10,5 %). In patients with PIDST the number of microorganisms for 7 days in the IA group was $\lg 0,6\pm 0,4$ CFU/g, in the IB group – $\lg 0,3\pm 0,5$ CFU/g, whereas in the IIA group – $\lg 2,2\pm 1,1$ CFU/g and IIB group – $\lg 2,4\pm 0,9$ CFU/g ($p<0,05$). In patients with post-injection abscesses and phlegmons at day 7, the average levels of seeding of microorganisms in the I group were $\lg 0,4\pm 0,5$ CFU/g, while in the II group – $\lg 2,3\pm 1,1$ CFU/g ($p<0,05$).

In the cytological study, both in experimental and in clinical groups, dynamics of leukocyte composition of wounds, microbial contamination, fibrin formation, fibrocytes and epithelial cells, types of cytograms were determined. Statistically significant results were found in the main groups of both experimental and clinical studies in relation to the comparison groups. Thus, on the 7th day of the experiment, in 70 % of animals in I group, the cytological pattern of the preparations corresponded to the regenerative type, while 80 % of animals in the IIA group and 90 % of animals of the IIB group of the cytogram were inflammatory type ($p<0,01$). In the main clinical study groups, the change in the types of cytograms occurred much faster and already in 7 days in 70,6 % of patients in the IA group and 84,2 % – in the IB group, the cytological pattern of the drugs was consistent with the regenerative type, while in 84,6 % of patients IIA and 85,6 % of the IIB group of the cytogram were inflammatory ($p<0,01$).

In the immunohistochemical study, CD68 – marker of macrophages, CD34 – vascular endothelial marker and protein p53 – marker of apoptosis were studied.

The results of the immunohistochemical study indicated that in the main group of experimental animals there were no macrophages in 14 days. In the comparison groups, the number of macrophages was large up to 21 days, indicating that the regeneration process was significantly slower. In the main group, the first signs of proliferation of endothelial cells with subsequent neocapillarogenesis, as well as the formation of granulation tissue, its maturation and the appearance of epithelization were noted in earlier treatment terms than in the comparison groups. Also, an increased number of cells with signs of apoptosis and an increase in the expression of p53 at the start of treatment were observed, and their reduction until complete wound healing.

Surgical interventions are performed in 250 patients of the study. Under the local and general anesthesia, the following surgical procedures were performed: surgical treatment of purulent foci – in 212 (84,8 %) patients, surgical treatment of purulent foci with primary suture, vacuum-aspiration and NO-therapy – in 23 (9,2 %) patients, excision from the primary suture – in 15 (6,0 %) patients. Primary suture were imposed in 38 (12,9 %) patients in the study, primary-delayed suture – in 19 (6,4 %), and secondary suture – in 39 (13,2 %) patients. When the primary suture was used, the wounds healed from 5 to 9 days (on average 6), primary-delayed suture – 10–17 days (on average 13), secondary suture – 13–20 days (on average 16), and with healing of the wounds with secondary tension – 25–44 days (on average 33) ($p < 0,05$).

Thus, the application in treatment of patients with PIDST developed application sorbent in combination with NO-therapy allowed to improve its results and to reduce all phases of the wound process. Development of the method of treatment of post-injection abscesses and phlegmon using the primary suture, vacuum-aspiration and NO-therapy allowed healing of the wounds with the initial tension and quick recovery of patients' performance. The using of the developed method of treatment of inflammatory infiltrates contributed to their rapid resorption and reduction of the number of suppuration.

Key words: purulent-inflammatory diseases of soft tissues, post-injection complications, inflammatory infiltrate, nitric oxide, application sorbent, NO-therapy.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Біляєва ОО, Кароль ІВ. Гнійно-запальні захворювання м'яких тканин в структурі хірургічної патології. Клінічна хірургія. 2016;10.2: 5 – 6. *(Дисертанту належить збір, аналіз літературних джерел та інтерпретація результатів).*

2. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Філоненко ГВ, Крижевський ЄЄ. Особливості видового складу збудників гнійно-запальних захворювань м'яких тканин. Український медичний часопис. 2017; 3 (119): 140 – 2. *(Дисертант здійснив вибірку тематичних хворих для мікробіологічного обстеження, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних).*

3. Біляєва ОО, Кароль ІВ. Місцеве лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин за допомогою аплікаційного сорбенту нового покоління – «Орнісератосил». Клінічна хірургія. 2017; 11.2: 10 – 2. *(Дисертант здійснював клінічне обстеження хворих, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

4. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ, Голуб ОА. Оцінка ефективності місцевого лікування ранової інфекції за допомогою оригінального аплікаційного сорбенту в експерименті. Сучасні медичні технології. 2017; 4(35): 13 – 6. *(Дисертант проводив експериментальне дослідження, здійснив аналіз джерел літератури, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

5. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Дядик ОО, Заріцька ВІ, Кароль ІВ. Патоморфологічні особливості перебігу ранового процесу в експерименті. Хірургія України. 2018; 2: 52 – 9. *(Дисертант проводив експериментальне дослідження, брав участь у патоморфологічних дослідженнях, здійснив аналіз джерел літератури).*

6. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ. Лікування післяін'єкційних ускладнень за розробленою методикою із застосуванням НО-терапії. Клінічна хірургія. 2018; 8: 41 – 3. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування).*

хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).

7. Беляєва ОА, Лунёва АГ, Крыжевский ВВ, Кароль ИВ, Завадецкая ЕП, Олейник ЕА, Кривенко ЕА. Цитологический мониторинг заживления гнойных ран при их лечении с помощью аппликационной сорбции и NO-терапии. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2018; 7 (3): 374 – 83. *(Дисертант проводив експериментальне дослідження, здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз джерел літератури).*

8. Беляєва ОА, Кароль ИВ, Филоненко ГВ, Андрюшкина РП. Микробиологические аспекты гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей (клинико-экспериментальное исследование). Экстренная медицина. 2018; 7 (2): 173 – 83. *(Дисертант проводив експериментальне дослідження, здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз джерел літератури).*

9. Беляєва ОА, Крыжевский ВВ, Кароль ИВ, Голуб АА. Сравнительная оценка эффективности аппликационных сорбентов в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Экстренная медицина. 2018; 7 (4): 471 – 82. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

10. Біляєва ОО, Кароль ИВ, винахідники. Спосіб лікування післяін'єкційних абсцесів м'яких тканин із застосуванням оксиду азоту. Патент України на КМ № 111966. 2016 Лист. 25.

11. Біляєва ОО, Голуб ОА, Нешта ВВ, Кароль ИВ, винахідники. Комплексний антимікробний сорбційний препарат орнісератосил для профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ № 113250. 2017 Січ. 25.

12. Біляєва ОО, Голуб ОА, Нешта ВВ, Кароль ІВ, винахідники. Спосіб одержання комплексного антимікробного сорбційного препарату орнісератосил для профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ № 114646. 2017 Бер.10.

13. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб моделювання ранової інфекції. Патент України на КМ № 121047. 2017 Лист. 27.

14. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, Балінська МІ, Бродська АП, винахідники. Спосіб лікування запальних інфільтратів м'яких тканин та профілактики ранових гнійно-запальних післяопераційних ускладнень. Патент України на КМ № 119719. 2017 Жов. 10.

15. Біляєва ОО, Кароль ІВ. Післяін'єкційні ускладнення в структурі гнійно-запальних захворювань м'яких тканин. Клінічна хірургія. 2016; 11.2: 24. *(Дисертанту належить збір, аналіз літературних джерел та інтерпретація результатів).*

16. Кароль ІВ. Нові підходи в лікуванні післяін'єкційних абсцесів. В: Матеріали 40-вої ювілейної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченої Дню науки: Інновації в медицині: досягнення молодих вчених; 2017 Трав. 18; Київ; 2017, с. 79 – 81. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

17. Belyayeva OO, Karol IV, Kryzhevskiy EE, Golub AA. Nanocomposite Preparation Orniseratosil for Treatment of Suppurative Septic Diseases of Soft Tissues. In: The International research and practice conference. Nanotechnology and nanomaterials (NANO-2017). Abstract Book of participants of the International Summer School and International research and practice conference; 2017 August 23-26. Fesenko Olena, edited. Chernivtsi. Kiev: SME Burlaka, 2017. p. 607. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз*

літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).

18. Крижевський ВВ, Біляєва ОО, Луньова ГГ, Завадецька ОП, Кароль ІВ. Цитологічні дослідження, як контроль ефективності місцевого лікування гнійних ран. Клінічна хірургія. 2018; 11.2: 63 – 4. *(Дисертант проводив експериментальне дослідження, здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз джерел літератури).*

19. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ. Новий спосіб моделювання гнійної рани в експерименті. В: Збірник наукових робіт ХХІV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова; 2018 Верес. 26-28; Київ; 2018, с. 556 – 7. *(Дисертант проводив експериментальне дослідження).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО РАНОВИЙ ПРОЦЕС ТА ПРОБЛЕМУ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН	31
1.1. Етіопатогенез ранового процесу та роль запалення у його протіканні	31
1.2. NO-терапія в лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин	45
1.3. Роль аплікаційної сорбції у лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин.....	48
1.4. Післяін'єкційні ускладнення серед гнійно-запальних захворювань м'яких тканин.....	51
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	56
2.1. Експериментальне дослідження	56
2.2. Клінічне дослідження	57
2.3. Методи дослідження.....	64
2.4. Характеристика аплікаційного сорбенту.....	69
2.5. Характеристика апарата «Плазон» та методики NO-терапії.....	74
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ МЕТОДІВ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН В ЕКСПЕРИМЕНТІ.....	78
3.1. Оцінка перебігу ранового процесу і динаміка планіметричних змін	78
3.2. Гістологічні, імуногістохімічні та електронно-мікроскопічні зміни гнійно-запальних захворювань м'яких тканин щурів у динаміці експерименту при місцевому застосуванні різних лікарських засобів.....	81

	21
РОЗДІЛ 4. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН В КЛІНІЦІ.....	109
4.1. Принципи хірургічного лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин	109
4.2. Оцінка ефективності лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин за допомогою аплікаційних сорбентів та NO-терапії.....	118
4.3. Післяін'єкційні гнійно-запальні ускладнення та аналіз результатів різних методів лікування	125
4.4. Запальні інфільтрати м'яких тканин та вивчення результатів різних методів їх лікування	134
РОЗДІЛ 5. МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН.....	143
РОЗДІЛ 6. ЦИТОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ ДИНАМІКИ ЗАГОСННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН.....	151
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	177
ВИСНОВКИ.....	185
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	187
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	188
ДОДАТОК А. СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	216

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФК	– активні форми кисню
ГЗЗМТ	– гнійно-запальні захворювання м'яких тканин
ГЦ	– гістіоцити
ДНГ	– деструктивно-змінені нейтрофільні гранулоцити
ЕК	– епітеліальні клітини
ЛШ	– лейкоцитарний індекс інтоксикації
ЛФ	– лімфоцити
МФ	– макрофаги
НГ	– нейтрофільні гранулоцити
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати
ПЛ	– плазматичні клітини
ПМНЛ	– поліморфонуклеарні лейкоцити
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
СКСПП	– скальпель коагулятор стимулятор повітряно-плазмовий
СРБ	– С-реактивний білок
ФНГ	– фагоцитуючі нейтрофільні гранулоцити
ФЦ	– фіброцити
ХОГВ	– хірургічна обробка гнійного вогнища
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
MRSA	– метицилінрезистентні стафілококи
NO	– оксид азоту
NO-терапія	– терапія оксидом азоту

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

На сьогодні у світовій хірургічній практиці гнійно-запальні захворювання м'яких тканин виявляються у 35–40 % пацієнтів хірургічного профілю [3, 15, 16, 18, 49, 95, 134, 148, 162, 170], післяопераційні гнійні ускладнення – у 3–15 %, а за даними окремих авторів – до 30 %, у 7–50 % померлих у стаціонарі ці захворювання були основною причиною смерті. Вони збільшують показники летальності, витрати на лікування та тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі [3, 151, 161, 165]. Аналіз світових та вітчизняних досліджень свідчить про те, що кількість ГЗЗМТ та ускладнень не зменшується і є найбільшою у людей молодого і середнього віку, що робить цю проблему ще й соціальною [57].

Багато ГЗЗМТ є небезпечними для життя і потребують швидкої діагностики та проведення термінового хірургічного втручання. Значну частину цих захворювань становлять поширені гнійно-некротичні процеси, які можуть призводити до сепсису, а неефективне місцеве лікування – до значних втрат м'яких тканин, що вимагає складних реконструктивних операцій [32, 165, 166]. Поширеність хірургічної інфекції, нові штами мікроорганізмів, несприятливі результати лікування ГЗЗМТ, які пов'язані з виникненням септичних ускладнень та тривалим загоєнням диктують потребу пошуку нових методів їх лікування. Тому ця проблема залишається актуальною на сьогодні [25, 32, 53, 64].

Труднощі лікування хворих з ГЗЗМТ пов'язані зі зростаючою поліантибіотикорезистентністю мікроорганізмів до багатьох лікарських препаратів [22, 25, 108, 123, 134, 218, 238]. Поширення стійких штамів мікроорганізмів при порушеній імунобіологічній рівновазі погіршує результати лікування пацієнтів, що потребує вивчення і прогнозування динаміки антибіотикочутливості умовнопатогенних мікроорганізмів [96, 226, 227].

Розробка нових методів лікування хворих з ГЗЗМТ також зумовлена високим ризиком поширення інфекції, довготривалою втратою працездатності

та зниженням якості життя пацієнтів [55, 219]. За останні роки значно зросла кількість нових препаратів загального та місцевого впливу на ранову інфекцію, але їх використання не завжди ефективне, що зумовлено недостатньо вираженою антимікробною активністю, повільним очищенням ран від гнійно-некротичних тканин [8, 75].

Згідно сучасних уявлень активна хірургічна тактика при лікуванні ГЗЗМТ складається з комплексу заходів, направлених на максимальне скорочення термінів протікання всіх фаз ранового процесу для максимального наближення його до загоєння первинним натягом [144]. Велике значення має проведення адекватної та повноцінної хірургічної обробки, яка залежить від стану навколишніх тканин та мікробного забруднення [52, 54, 162]. Запропоновано багато методів, які включають застосування як медикаментозних засобів, так і фізичних факторів впливу на гнійно-запальний процес [25, 29, 95, 111, 139, 166, 230]. Перспективним напрямком є розробка нових засобів, які володіють багатокомпонентною дією і чинять протизапальний та бактерицидний вплив, стимулюють регенерацію тканин, мають високу дегідратуючу та сорбційну здатність, що є патогенетично обґрунтованим, особливо в I фазі ранового процесу [19, 22, 25, 95, 109].

Дану проблему вдається вирішити застосовуючи у лікуванні ГЗЗМТ – аплікаційну сорбцію, яка забезпечує видалення мікроорганізмів, їх токсинів та метаболітів з поверхні ран при контакті з сорбентами. Сорбція ранових виділень сприяє нормалізації біологічних процесів у всьому організмі [20, 34, 161]. Характерною особливістю сорбенту є адсорбція всіх мікроорганізмів без вибіркової дії, що попереджує селекцію антибіотикорезистентних штамів [112, 113].

Сорбенти, які використовуються в медицині, повинні мати високу ємність для широкого спектру мікроорганізмів та токсичних речовин в умовах запального процесу, стабільні властивості при зберіганні, бути хімічно інертними, атоксичними, легко стерилізуватися, не викликати алергічних реакцій та не чинити пошкоджуючої дії на життєздатні тканини, лейкоцити, макрофаги. Найкраще цим вимогам відповідає високодисперсний пірогенний

нанокремнезем – аеросил, з іммобілізованими на ньому біологічно активними та протимікробними препаратами [34, 35, 40, 69, 98, 154, 156]. Сорбенти повинні забезпечувати поглинання ранового ексудату та попереджувати його всмоктування в тканини, видаляти мікроорганізми та продукти їхньої життєдіяльності, чинити протинабрякову, протизапальну та знеболюючу дію, створювати умови для репарації тканин та стимулювати її [74].

Поширеність ГЗЗМТ, незадовільні результати їх лікування, що впливають з тривалого загоєння ран та значної кількості септичних ускладнень, нові антибіотикорезистентні штами мікроорганізмів та їх асоціації диктують необхідність пошуку нових методів лікування цих захворювань. Тому в останні роки широко досліджуються методи, засновані на різних фізичних явищах [51, 165, 207, 221, 253]. Була висунута гіпотеза про біостимулюючий вплив оксиду азоту, яка згодом підтвердилася багатьма дослідженнями, що послужило відкриттям нової ери в лікуванні ГЗЗМТ [23, 72]. На цьому базується метод NO-терапії. Його застосування дозволяє швидко очистити рани від некротичних тканин, усунути запальний процес, стимулювати розвиток грануляцій, досягнути відсутності росту мікрофлори та регенераторного типу цитогам, що веде до закриття ранового дефекту в короткі терміни [4, 133, 161]. В I фазі ранового процесу NO-терапія має протизапальний ефект, зменшує біль в ділянці рани, перифокальний набряк та гіперемію шкіри. Патогенетично обґрунтованим є використання NO-терапії в II фазі ранового процесу, оскільки вона має стимулюючий вплив на розвиток грануляційної тканини і не пошкоджує її [170].

Тому створення нових сорбентів та вивчення їхнього впливу і впливу NO-терапії на процес загоєння ГЗЗМТ є актуальним і перспективним на сьогоднішні питанням, що обумовлює вибір теми дисертаційної роботи.

Мета дослідження. Поліпшити результати лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин різної етіології шляхом розробки та використання методів їх лікування з допомогою оксиду азоту, аплікаційного сорбенту, первинного шва з вакуум-аспірацією.

Завдання дослідження

1. Вивчити частоту та структуру гнійно-запальних захворювань м'яких тканин серед хірургічних захворювань.

2. Вивчити в умовах експерименту ефективність розробленого аплікаційного сорбенту у лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин.

3. Визначити в експерименті діагностичну цінність мікробіологічного, цитологічного, електронно-мікроскопічного, імуногістохімічного (CD68 – маркер макрофагів, CD34 – маркер ендотелію судин, білок p53 – маркер апоптозу) методів дослідження в лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин.

4. Дослідити клінічні, лабораторні, мікробіологічні та цитологічні зміни ранового процесу і провести порівняльний аналіз ефективності аплікаційного сорбенту в поєднанні з NO-терапією у комплексному лікуванні хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин.

5. Порівняти ефективність застосування первинних, первинно-відтермінованих та вторинних швів у комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин.

6. Вивчити частоту післяін'єкційних ускладнень та визначити ефективність застосування в лікуванні абсцесів первинного шва з вакуум-аспірацією і NO-терапією, вивчити особливості клінічного перебігу запальних інфільтратів та розробити ефективні методи їх лікування.

Об'єкт дослідження: гнійно-запальні захворювання м'яких тканин.

Предмет дослідження: динаміка клінічних змін, лабораторних показників крові, цитологічних, гістологічних, імуногістохімічних, електронно-мікроскопічних та мікробіологічних результатів досліджень.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, цитологічні, гістологічні, імуногістохімічні, електронно-мікроскопічні, мікробіологічні, планіметричні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Розроблено, визначено ефективність в експерименті та впроваджено в клінічну практику новий комплексний аплікаційний антимікробний сорбційний препарат для профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин (патент України на корисну модель № 113250).

Вперше визначено та доведено діагностичну цінність мікробіологічного, цитологічного, електронно-мікроскопічного, імуногістохімічного (CD68 – маркер макрофагів, CD34 – маркер ендотелію судин, білок p53 – маркер апоптозу) методів дослідження для проведення моніторингу ефективності місцевого лікування та динаміки загоєння гнійно-запальних захворювань м'яких тканин.

Вперше обґрунтовано, розроблено та впроваджено новий спосіб моделювання ранової інфекції (патент України на корисну модель № 121047) для вивчення ефективності лікувальної дії різних аплікаційних сорбентів.

Доведена висока ефективність лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин із застосуванням NO-терапії (оксид азоту) в поєднанні з аплікаційним антимікробним сорбентом нового покоління широкої дії.

Розроблено та впроваджено новий спосіб лікування післяін'єкційних абсцесів м'яких тканин із застосуванням первинного шва, вакуум-аспірації та NO-терапії (патент України на корисну модель № 111966).

Вперше запропоновано, обґрунтовано та впроваджено в клінічну практику новий спосіб лікування запальних інфільтратів м'яких тканин з використанням розробленої суміші «7новцеф» (патент України на корисну модель № 119719).

Особистий внесок здобувача

Автором, спільно з науковим керівником, визначені мета, завдання та програма дослідження, розробка лікувальної тактики та впровадження її в клінічну практику, узагальнено та обґрунтовано отримані результати, дано

практичні рекомендації. Особисто автором виконаний патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел, збір та обробка клінічного матеріалу, статистична обробка отриманих результатів. Особисто та з його участю виконано більшість хірургічних втручань у пацієнтів, що увійшли в дослідження. Самостійно автором в клініці використані методики лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин із застосуванням NO-терапії та аплікаційного сорбенту. Внесок дисертанта у наукові праці, що опубліковані у співавторстві, полягав у наборі клінічного матеріалу, статистичній обробці даних, узагальненні результатів та формулюванні висновків, підготовці робіт до друку. Особисто дисертантом написані всі розділи дисертації та автореферат.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації були викладені та обговорені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії» присвяченій 80-річчю кафедри загальної та невідкладної хірургії НМАПО імені П. Л. Шупика (Київ, 2016), XVI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани, електрозварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа» (Київ, 2016), 40-вій ювілейній науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченій Дню науки: «інновації в медицині: досягнення молодих вчених» (Київ, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії» (Київ, 2017), XVII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальні та побутові рани, електрозварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа» (Київ, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії» присвяченій 100-річчю заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (Київ, 2018).

Структура та обсяг дисертації

Матеріали дисертації викладені на 219 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, шести розділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури, який містить 254 посилання, з них 170 кирилицею і 84 латиною. Дисертація ілюстрована 49 рисунками та 35 таблицями.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри загальної та невідкладної хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України «Діагностика та лікування хворих з загальною та невідкладною хірургічною патологією з застосуванням інноваційних технологій» (номер державної реєстрації 0115U002166, термін виконання – 2015–2019 роки).

Практичне значення отриманих результатів

На основі отриманих експериментальних та клінічних даних доведена ефективність і впроваджено в клінічну практику лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин розробленого аплікаційного сорбенту та NO-терапії, що дозволило скоротити всі фази ранового процесу, досягнути за короткий термін регенераторного типу цитограм та зменшення кількості мікроорганізмів нижче критичного рівня, нормалізувати лабораторні показники.

Розроблення способу лікування післяін'єкційних абсцесів з первинним швом, вакуум-аспірацією та NO-терапією дозволило досягнути загоєння ран первинним натягом протягом 5–9 діб. Тривалість перебування пацієнтів основної групи в стаціонарі склала від 3 до 9 ліжок/днів при Me (25 %; 75 %) = 6 (5; 8), а пацієнтів групи порівняння – від 9 до 20 ліжок/днів при Me (25 %; 75 %) = 12 (11; 14) ($p < 0,001$) і вони були виписані з відкритими ранами на амбулаторне лікування.

Впровадження способу лікування запальних інфільтратів сприяло повному їх розсмоктуванню в 2 рази швидше порівняно з іншими методами. Абсцедування запальних інфільтратів при лікуванні пацієнтів створеною сумішшю «7новцеф» спостерігалось в 9,5 % випадках, тоді як при лікуванні пацієнтів УВЧ-струмом – у 18,8 % випадках ($p < 0,05$).

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес кафедри загальної та невідкладної хірургії НМАПО імені П. Л. Шупика, а також в практику лікувальної роботи хірургічного відділення Броварської багатопрофільної клінічної лікарні. У переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я реєстр № 583/3/16, 2017 рік та № 539/4/17, 2018 рік.

Створено алгоритм лікування пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин.

Публікації

По темі дисертації опубліковано 19 друкованих праць, з них 6 статей у рекомендованих наукових фахових виданнях України, 3 статті у міжнародних виданнях, 5 праць опубліковано в тезах та збірниках наукових конференцій, з'їздів та симпозіумів, отримано 5 патентів України на корисну модель на 2 з яких розроблено нововведення.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО РАНОВИЙ ПРОЦЕС ТА ПРОБЛЕМУ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН

1.1 Етіопатогенез ранового процесу та роль запалення у його протіканні

Рановий процес – це комплекс місцевих та загальних реакцій організму (судинних, клітинних, біохімічних, імунних) на пошкодження тканин та потрапляння інфекційного агента. Він є найтипівішим патофізіологічним процесом, який характеризується фізико-хімічними змінами в тканинах та їх клінічними проявами [50, 83, 110, 135, 143]. Складові ланки цього процесу у вигляді альтерації, ексудації, некролізу та репарації протікають одночасно, але в різному співвідношенні. Тому процеси проліферації можна виявити в рані ще на початку розвитку запалення, але повноцінний їх прояв настає тільки після очищення рани від некротичних тканин та пошкоджуючого агента [46, 135].

Переважання того чи іншого процесу в рані дозволяє виділити фази ранового процесу, які змінюються в певній послідовності. В 1985 році Даценко Б. М. та співавт. [46] запропонували класифікацію ранового процесу, який включає 3 послідовні фази:

- гнійно-некротична фаза – характеризується наявністю в рані некротичних тканин та гнійного вмісту;
- фаза грануляцій – проявляється очищенням рани від гнійно-некротичного вмісту та появою і розростанням грануляційної тканини;
- фаза епітелізації – проявляється в епітелізації рани та реорганізації рубця.

В Інституті хірургії імені А. В. Вишневського була запропонована своя класифікація фаз ранового процесу [83]:

I – фаза запалення, яка включає судинні реакції (вазоконстрикцію, що згодом змінюється на вазодилатацію) та ексудацію. Остання характеризується

виходом формених елементів крові та плазменних білків у зону пошкодження, випадінням фібрину, набряком та інфільтрацією навколишніх тканин. Згодом відбувається фібриноліз і очищення рани від некротичних тканин та мікробів.

II – фаза регенерації (репарації) або дозрівання грануляційної тканини. В рану надходять фібробласти, які утворюють колаген і основну речовину, відбувається неокапіляротенез та розвиток грануляційної тканини. Поступово зменшується ексудація і набряк тканин.

III – фаза утворення, реорганізації рубця та епітелізації. Ця фаза проходить паралельно з фазою регенерації і дозрівання грануляційної тканини, супроводжується епітелізацією рани від її країв (крайова епітелізація). Після утворення рубця відбувається його перебудова (реорганізація): знижується вміст води, утворюються еластичні волокна і нова фіброзна сітка. Епітелізація регулюється дією епідермального хейлона, який є контактним інгібітором проліферації.

Для нормального загоєння рани потрібна рівновага між процесами дозрівання і розсмоктування грануляційної та рубцевої тканин, що забезпечує явище ранової констрикції – рівномірного скорочення країв і стінок рани [3, 73, 110, 138].

Рановий процес розпочинається фазою запалення, яка визначає його подальший перебіг [39, 88, 135]. В цій фазі відбувається очищення рани від мікроорганізмів, некротизованих тканин та продуктів їхнього розпаду [3, 135]. Деякі автори розділяють її на дві складові – судинну та клітинну реакцію [73, 83, 135]. Первинна судинна реакція проявляється вазоконстрикцією та активацією згортальної системи крові, що забезпечує тромбування судин та гемостаз. Міграція в зону пошкодження тромбоцитів супроводжується вивільненням таких внутрішньоклітинних субстанцій, як тромбоксан, простагландини, біогенні аміни, хемотаксичні фактори, фібробластичні проліферативні фактори, колагеназа та її інгібітори, що забезпечують протікання вказаних процесів [28, 94, 189, 228].

Після цього виникає вазодилатація, яка супроводжується збільшенням капілярної проникності. Основними відповідальними факторами за ці процеси є гістамін та протеолітичні ферменти. Клінічно це проявляється гіперемією, підвищенням температури та набряком. До запального вогнища мігрують поліморфонуклеарні лейкоцити (ПМНЛ) та мононуклеарні лейкоцити, які трансформуються в макрофаги, а згодом – в лімфоцити. Лейкоцити виробляють гідролітичні ферменти для знищення бактерій та очищення рани. Дегрануляція ПМНЛ запускає каскад клітинних та гуморальних реакцій, активацію цитокінів та протеолітичних ферментів, що супроводжується утворенням кисневих радикалів. ПМНЛ виділяють лізосомальні ферменти та вільні кисневі радикали, які беруть участь в очищенні рани та боротьбі з мікроорганізмами. Період життя ПМНЛ відносно короткий і вони заміщаються макрофагами [3, 28, 94].

Через 1–2 доби в рані з'являються мононуклеарні фагоцити і трансформовані макрофаги, які вивільняють фактори росту та гемостазу, що активують неоангіогенез, хемотаксис, поділ і проліферацію фібробластів. Макрофаги походять з моноцитів і виявляються в рані навіть в пізні строки загоєння. Шляхом фагоцитозу вони очищають рану від некротичних тканин на ранніх етапах ранового процесу. В пізніші терміни макрофаги виконують метаболічну роль викидаючи в навколклітинний простір продукти переробки фагоцитованого матеріалу, який служить будівельним субстратом для утворення амінокислот та простих вуглеводів, необхідних для репаративних процесів [28, 38, 189, 198].

Фібробласти починають домінувати серед клітинних елементів рани як тільки стихає запальний процес. Міграції в рану фібробластів сприяє відкладання в ній фібронектину, який є високомолекулярним глікопротеїном і виробляється тими ж фібробластами та ендотеліальними клітинами. Фібронектин є хемотаксичним фактором відносно епідермальних клітин, фібробластів, моноцитів та полегшує фагоцитоз денатурованих колагенових фрагментів [3, 38, 94, 228].

У фазу регенерації відбувається проліферація сполучної тканини, зменшується кількість ПМНЛ. Фібробласти утворюються в самій рані з фіброцитів регіонарної сполучної тканини та периваскулярного адвентицію і виконують метаболічні функції, синтезуючи колаген, еластин, протеоглікани та ферменти, необхідні для завершення циклу Кребса і гліколізу. В них міститься багато нуклеопротейдів, які є енергетичним і пластичним матеріалом для регенеративних процесів. Синтезовані фібробластами глікозаміноглікани формують основну субстанцію, яка приймає участь у відкладенні колагенових фібрил, кількість яких постійно зростає [28, 94, 135, 196, 224, 228].

Важливою умовою загоєння рани та формування рубця є ангиогенез, який супроводжує міграцію фібробластів та забезпечує їх метаболічні потреби. Утворенню судинної сітки сприяє ішемія пошкоджених тканин та низький вміст кисню в них, зниження кров'яного тиску, продукція опасистих клітин. Ріст капілярів, які формують грануляційну тканину, починається вже через 1–2 доби ранового процесу. Вони доставляють в рану кисень, необхідний клітинам, які синтезують білок [3, 246]. Зменшення площі рани відбувається також за рахунок феномена – ранової контракції – зменшення поверхні відкритих ран шляхом центрального руху їх країв. Цьому процесу сприяють міофібробласти, які знаходяться в грануляційній тканині [94, 224, 135].

Колаген з'єднується в міжклітинній речовині в пучки фібрил і волокон, які поступово заповнюють міжклітинний простір. Починається інволюція сполучної тканини і настає третя фаза ранового процесу – рубцювання та реорганізація рубця, зменшується кількість судин, вони запусівають. В цей період фібробласти беруть участь у резорбції колагенових волокон функціонуючи як фіброкласти. Частина фібробластів перетворюється в фіброцити, які осідають між колагеновими волокнами, а частина руйнується. При реорганізації рубця знижується синтез колагену, та збільшується його розпад, чому також сприяють гранулоцити і макрофаги [28, 228, 237]. Розчинення колагену забезпечується ферментом колагеназою, який виробляє епітелій, еозинофіли та фібробласти. Зруйновані колагенові волокна

фагоцитують макрофаги. Утворена рубцева тканина – складна, гетерогенна, лабільна система, яка може трансформуватися при змінних умовах. При великих пошкодженнях в рановий процес залучається і м'язова тканина, регенерація якої відбувається за рахунок росту і диференціації одноядерних міобластів [135].

Важливою умовою загоєння рани є процес епітелізації, який включає мобілізацію базальних клітин, міграцію їх до місця дефекту, мітотичну проліферацію та диференціацію. Виникає феномен контактного інгібування – міграція епітеліальних клітин припиняється при їх контакті з такими ж клітинами протилежної сторони дефекту [189, 198, 228].

Запалення – це типовий патологічний процес, захисна реакція організму, яка розвивається у відповідь на пошкодження тканин і супроводжується альтерацією, ексудацією та проліферацією. Цей процес поєднує в собі елементи пошкодження і захисту. Захисна функція полягає у тому, що запальне вогнище відмежовує зону пошкодження із пошкоджуючим агентом від цілого організму, сприяє поширенню запальної реакції та створює своєрідний бар'єр з одnobічною проникністю в результаті закупорки відвідних лімфатичних і кровоносних судин. Без нього виникала б генералізація інфекції, не відновлювалися ранові дефекти, залишалися нерозпізнаними багато патологічних процесів. Пошкоджувальна функція запалення проявляється в загибелі власних клітин і тканин організму внаслідок альтерації та ексудації [110, 115].

Альтерація є первинною та вторинною. Первинна альтерація виникає внаслідок впливу запального агента і є пусковим механізмом запалення. Вторинна альтерація полягає у впливі медіаторів запалення та лізосомальних ферментів на клітини. При розвитку вторинної альтерації посилюється розпад білків, жирів та вуглеводів, порушується біологічне окиснення, знижуються анаболічні процеси, підвищується анаеробний гліколіз і тканинне дихання. Ексудація характеризується виходом рідкої частини крові із судинного русла в тканини, причиною чого є дія біологічно активних

речовин і підвищення проникності судинної стінки капілярів та венул. Проліферація є заключним етапом і характеризується розмноженням клітин та компенсуванням дефекту, стухає запальний процес, виводяться токсичні продукти, інгібуються ферменти [3, 115].

Будь яка рана загоюється через процес запалення. Воно є найважливішим компонентом ранового процесу. Його основна роль – знищити все, що організм вважає чужорідним, а вже потім – локалізувати зону запалення для попередження розвитку системної аутоімунної відповіді [50, 63, 110]. Центральною ланкою запального процесу є боротьба між лейкоцитами та інфекційним агентом в пошкоджених тканинах. Всі інші реакції забезпечують надходження фагоцитів у рану і є допоміжними [3, 50].

У вогнищі запалення переважають процеси катаболізму, відбувається перебудова всіх видів обміну речовин – білкового, жирового, вуглеводного і водно-сольового. Проходить активація гліколізу і глікогенолізу, порушується утворення аденозинтрифосфату. Внаслідок переходу гліколізу на анаеробний шлях відбувається надлишкове накопичення пірувату і лактату. Також в надмірній кількості утворюються кетокислоти та вільні вищі жирні кислоти через посилення ліполізу. Наслідком цих процесів є розвиток метаболічного ацидозу. Порушення іонного обміну веде до розриву клітинних мембран. Тому стан метаболізму при запаленні називають «пожежею обміну» [73, 110].

Запальний процес пов'язаний з дією багатьох клітинних і гуморальних факторів, серед яких особливе місце займають фагоцитарні клітини та їх медіатори [146, 147, 175, 190, 224]. Макрофаги виділяють широкий спектр біологічно активних речовин, які мають найрізноманітніші ефекти [147, 224]. Однією з основних складових запального процесу є медіатори запалення. Це біологічно активні речовини, які сприяють розвитку всіх проявів запальних реакцій в рані. Вони виробляються в організмі і в нормі у фізіологічних концентраціях, оскільки здійснюють регуляцію багатьох функцій на клітинному рівні. Медіатори запалення можна розділити на 2 групи – гуморальні та клітинні. До гуморальних медіаторів відносяться похідні

комплементу, фактори згортальної системи крові та кініни, до клітинних – лізосомальні ферменти, лімфокіни, цитокіни, нейропептиди, вазоактивні аміни, активні метаболіти кисню та похідні арахідонової кислоти (ейкозаноїди). Ці медіатори координують міжклітинні взаємодії та зміну клітинних фаз у запальному вогнищі [46, 110, 115].

Серед міжклітинних взаємодій особливе місце займає взаємодія макрофагів та нейтрофілів з ендотеліоцитами, що підвищує проникність судинної стінки та забезпечує проникнення фагоцитів через неї у вогнище запалення [46, 224]. Важливе значення у протіканні запалення відіграють лізосоми. Ці органели нейтрофілів та макрофагів утилізують наслідки пошкодження здійснюючи ферментативну очистку ран від мікроорганізмів та загиблих клітин. Їхній набір гідролітичних ферментів дозволяє їм перетравлювати будь який полімер, що входить до складу клітин та тканин. Окрім ендоцитозу, лізосоми можуть виконувати і екзоцитоз, вивільняючи гідролази за межі клітини, де вони здійснюють гідроліз біополімерів. Також ці ферменти можуть вивільнюватися при загибелі клітини і продовжувати виконувати свою функцію [63, 114, 120, 145, 182, 200].

В рановому процесі відмічається закономірність клітинних реакцій. Першими в рану надходять нейтрофільні гранулоцити. Через міжклітинні контакти ендотелію венул вони мігрують з крові в запальне вогнище, де виявляються вже через 2–3 години, а через добу нейтрофіли беззаперечно переважають в клітинному складі вогнища запалення [50, 90, 91, 224]. Функція нейтрофілів полягає в підтриманні та захисті гомеостазу від дії ендогенних та екзогенних чинників, в тому числі і мікроорганізмів [50, 163]. Вони є першою лінією ефекторних механізмів імунологічного гомеостазу завдяки швидкому реагуванню на пошкоджуючий чинник та своїй цитотоксичній дії [58, 203, 224].

Після виходу у вогнище запалення нейтрофілів, у ньому починають з'являтися профібробласти, фібробласти, полібласти та макрофаги, які беруть активну участь у процесі фагоцитозу відмерлих клітин та мікроорганізмів [50, 91, 145, 250]. Макрофаги виділяють прозапальні цитокіни (IL-1, TNF- α) та

фактори росту, які стимулюють міграцію клітин в запальне вогнище, їх трансформацію і проліферацію [145, 171, 201]. Фактори росту (тромбоцитарний фактор росту – PDGF, епідермальний фактор росту EGF, трансформуючі фактори росту λ і β – TGF- λ і TGF- β) надходять у кістковий мозок і запускають процес дозрівання моноцитів, що є важливим для включення імунної відповіді [50, 91, 224]. З появою в рані клітин фібробластичного ряду розпочинаються репаративні процеси, оскільки саме фіброласти продукують сполучнотканинну матрицю [50, 71].

При виникненні запального процесу та ранової інфекції включається імунна відповідь організму. У виробленні антитіл беруть участь макрофаги, Т- і В-лімфоцити. Макрофаги здійснюють фагоцитоз, процесинг та представлення лімфоцитам антигенів, які можуть бути Т-незалежними і Т-залежними. Т-незалежні антигени можуть без участі Т-клітин стимулювати проліферацію та диференціювання В-лімфоцитів у плазматичні клітини, які виробляють імуноглобуліни. Більшість антигенів є Т-залежними і можуть стимулювати В-лімфоцити тільки після отримання сигналу від Т-лімфоцитів [46, 66]. Клітинну імунну відповідь розпочинають макрофаги, що фагоцитують мікроорганізми і представляють їхні антигени, через цитоплазматичні містки, Т-лімфоцитам, які диференціюються в імунні Т-лімфоцити (Т-кіллери) з утворенням специфічних рецепторів до антигенів. В свою чергу, ці лімфоцити активують макрофаги для цілеспрямованого знищення мікроорганізмів ними [50, 66, 145].

В патогенезі ранового процесу важливу роль відіграють активні форми кисню (АФК) – O_2 , H_2O_2 , OH , NO , RO_2 та ін. Вони беруть участь в ініціації запалення, формуванні ексудату, проліферації, чинять імунорегулюючу та цитотоксичну дію. Вже на початку ранового процесу відбуваються окисні реакції з участю АФК – перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран і активація ендотеліальних ферментативних систем синтезу АФК (ферменти NO-синтаза, ксантинооксидаза, екстрацелюлярна супероксиддисмутаза) [68, 83, 92, 233]. Основним субстратом для окисних реакцій є ненасичені жирні кислоти, які

входять до складу фосфоліпідів клітинних мембран, мембран органел і ліпопротеїдів плазми крові [83].

Якщо при ПОЛ утворюються гідропероксиди, то подальше окиснення сприяє утворенню біологічно активних альдегідів, які мають високу хемотаксичну активність відносно нейтрофільних лейкоцитів. В той же час ці продукти можуть і пригнічувати рух нейтрофілів, що веде до утворення лейкоцитарного ексудату в рані, уповільнюється синтез білка, блокуються функції макрофагів, відбувається дезінтеграція клітинних мембран та інактивація тілових ферментів [68, 233].

Будучи частиною загального адаптаційного синдрому, регуляція вільнорадикальних реакцій ПОЛ в рані здійснюється шляхом ініціації утворення вільних радикалів та елімінації продуктів ПОЛ. В нормі ці процеси регулюються антиоксидантами, але на початку розвитку ранового процесу відмічається зниження їх активності з одночасною гіперпродукцією вільних радикалів, що прискорює ПОЛ. При рановому процесі спостерігається циклічність ПОЛ: його активація на етапі запалення і утворення грануляцій та пригнічення під час очищення рани і епітелізації [83].

NO-радикали приймають важливу участь в регуляції судинного тонуусу, пригнічують агрегацію тромбоцитів та адгезію нейтрофілів до ендотелію судин [181, 252]. За вироблення NO в ендотеліюцитах відповідає ендотеліальна NO-синтаза, яка активується вазоактивними сполуками (ацетилхолін, норадреналін, гістамін). Якщо пригнічується утворення NO-радикалів, то під впливом цитокінів та бактеріальних ліпополісахаридів активується індукцибельна NO-синтаза. Її активність в 100–1000 разів вища аніж ендотеліальної [68, 177]. Внаслідок цього виникає виражена вазодилатація та посилюється кровотік у запальному вогнищі, що сприяє видаленню токсичних речовин та доставці репаративних компонентів [92].

Збільшення продукції NO веде до перерозподілу білків з розчинного стану в мембранозв'язаний, що активує ферментні системи, які беруть участь в синтезі аденозинтрифосфату (АТФ) і проліферації [68, 202]. NO-радикали

впливають на залізо-сірчані центри ферментів, пригнічують окисне фосфорилування в мітохондріях, що веде до зниження внутрішньоклітинного рівня АТФ. Перикис водню пригнічує гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназу, яка є основним ферментом гліколізу, що посилює енергетичний дисбаланс, викликаний NO-радикалами [92].

Значущим джерелом АФК є фагоцити, стимуляція яких веде до розвитку «метаболічного вибуху». Це активує мембранозв'язану НАДФ-оксидазу, результатом чого є посилене окислення глюкози і синтез O_2 [68, 168, 233]. У вогнищі запалення фагоцити знаходяться в умовах окисного стресу і самі піддаються токсичному впливу АФК. Тому одночасно з активацією ферментативних механізмів синтезу АФК фагоцити підвищують свій рівень антиоксидантного захисту [92].

Модуляторами синтезу АФК фагоцитами є цитокіни: прозапальні цитокіни посилюють синтез АФК, а протизапальні – знижують [68, 210]. АФК забезпечують 20–90 % мікроботоксичної здатності фагоцитів. Гранулоцити синтезують АФК за допомогою трьох ферментативних систем (індуцибельна NO-синтаза, пероксидаза та НАДФН-оксидаза), а макрофаги – двох (індуцибельна NO-синтаза та НАДФН-оксидаза). Активація фагоцитів забезпечує знешкодження і переробку власних загиблих клітин та мікроорганізмів. Окисні процеси середньої інтенсивності стимулюють проліферацію клітин у вогнищі запалення, а їхня висока інтенсивність – пригнічує [68, 232].

При стимуляції фагоцитів активується НАДФН-оксидаза та різко посилюється продукція O_2^- . Супероксид-аніон не має безпосередньої бактерицидної активності, але запускає каскад реакцій для утворення більш активних форм кисню (OH , 1O_2) і пероксинітриду. Більш ніж на 50% цитотоксична дія фагоцитів забезпечується OH-радикалами, які викликають пошкодження нуклеїнових кислот та мембранних білків [92]. Взаємодія оксиду азоту з O_2^- веде до утворення пероксинітриду ($ONOO^-$). Середня тривалість його життя становить кілька секунд, що сприяє його міграції в тканинах.

Пероксинітрит є сильним окисником і здатний окисляти NH- і SH-групи білків, індукує процеси ПОЛ в мембранах, пригнічує мітохондріальне дихання, викликає розриви ДНК [28, 115, 216, 241].

Проліферація і апоптоз сигналізують про завершення запального процесу і відновлення гомеостазу. Ці процеси знаходяться під складним гуморальним контролем. Розвиток окисного стресу є пусковим механізмом проліферації одних та апоптозу інших клітинних кланів. Зрілі гранулоцити вже мають початкові ознаки апоптозу. Вони першими потрапляють у вогнище запалення, де після виконання своєї функції гинуть шляхом апоптозу і видаляються макрофагами [92].

Мікроорганізми також роблять свій неоднозначний внесок у розвиток і протікання ранового процесу. Ними найчастіше виступають стафілококи (*S.aureus*, *S.epidermidis*), стрептококи, *E.coli*, *Citrobacters spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, неферментуючі грамнегативні бактерій (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Moraxella spp.*, *Flavobacterium*, *Achromobacter*). Часто мікроорганізми виділяються в різноманітних асоціаціях, що погіршує перебіг ранового процесу [2, 18, 46, 48, 83, 110, 160]. Безконтрольне застосування антибіотиків призвело до появи метицилінрезистентних стафілококів (MRSA), які є нечутливими до більшості з них і значно погіршують перебіг ранового процесу [48, 130].

В останні роки з розвитком методів бактеріологічного дослідження зростає роль анаеробної неклостридіальної флори. Проте, на думку Американської асоціації мікробіологів, виділяти їх недоцільно, оскільки в переважній більшості випадків рани виявляються контаміновані анаеробами, які входять в склад нормальної мікрофлори шкіри. Для виявлення анаеробної інфекції ефективними є такі прості методи, як оцінка зовнішнього вигляду та запаху рани, мікроскопія мазків [50].

До мікроорганізмів, які присутні в гнійних ранах можуть приєднуватися госпітальні штами, які характеризуються високою вірулентністю та поліантибіотикорезистентністю, що значно погіршує перебіг ранового процесу.

Тому важливим є якомога швидше закриття ран накладенням ранніх вторинних швів [70, 130, 167, 183, 191].

З розвитком нагноєння рановий процес сповільнюється і починає розвиватися в небажаному напрямку: змінюється колір та запах ран, збільшується кількість ексудату. Це може виникнути на будь-якому етапі ранового процесу і повернути його знову в I фазу. Критичне число мікроорганізмів, яке викликає нагноєння – 10^5 на 1г тканин [10, 28, 83].

Для контролю за перебігом ранового процесу доцільно застосовувати такі лабораторні методи, як визначення С-реактивного білка (СРБ), лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) оскільки вони є інформативними, простими у виконанні та можуть проводитися в будь-якій клініці.

СРБ вперше був виявлений в крові хворого інфікованого з *Streptococcus pneumoniae* в 20-х роках минулого століття [97]. Пізніше було встановлено, що збільшення кількості СРБ у відповідь на інфекцію, пов'язано з посиленням його продукції гепатоцитами під дією прозапальних цитокінів [234, 244]. Рівень СРБ є індикатором запальних процесів. Його функція пов'язана з утилізацією клітин в стані апоптозу і некрозу [97]. На сьогодні відомо існування двох ізоформ СРБ – пентамерної (пСРБ) і мономерної (мСРБ) [26, 93, 97, 188, 209]. пСРБ складається з п'яти ідентичних поліпептидних ланцюгів, які нековалентно зв'язані в присутності Ca^{2+} . Кожна субодинаця має дві двошарові антипаралельні β -пластини. Завдяки такій будові цей білок відноситься до родини «пентраксинів» [172, 185, 194, 231].

Існує два механізми утворення мСРБ: експресія і дисоціація. пСРБ при зв'язуванні з клітинними мембранами дисоціює на мономери. В цьому бере участь лізофосфатидилхолін, який утворюється на поверхні мембран при апоптозі і який при зв'язуванні з пСРБ перетворює його на мСРБ [97, 188, 204]. Інший механізм утворення мСРБ полягає в тому, що деякі клітини мають здатність продукувати одразу цю ізоформу СРБ [97, 180]. Обидві ізоформи СРБ стимулюють класичний шлях активації комплементу, однак мСРБ має

вираженіший прозапальний ефект. Також мономерна форма підвищує адгезію нейтрофілів на ендотеліоцитах, індукує синтез MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), IL-8, міжклітинних адгезивних молекул-1 (ICAM-1), E-селектину та адгезивних молекул-1 судин (VCAM-1) [26, 184, 205, 209, 254].

CRP відноситься до білків «гострої фази» і з'являється в крові значно раніше ніж антитіла. Ці білки включають також антипротеази, транспортні білки, фактори комплементу і білки згортальної системи крові, які є першою лінією неспецифічного захисту організму. Їхній синтез регулюється цілим рядом таких медіаторів, як цитокіни, глюкокортикоїди та анафілотоксини [93, 97, 185, 222, 223]. Індукцію CRP разом з іншими білками гострої фази в гепатоцитах здійснює інтерлейкін-6 (IL-6), а інтерлейкін-1 β (IL-1 β) потенціює ефект [26, 173, 179, 212]. CRP є одним з основних білків гострої фази і при запаленні його концентрація може збільшуватися в десятки разів. Відмічається позитивна кореляція між важкістю клінічних проявів та підвищенням рівня CRP, тому він є найбільш специфічним лабораторним індикатором запалення [26, 93].

З однієї сторони, CRP індукує експресію антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 (IL-1Ra), збільшує синтез протизапального інтерлейкіну-10 (IL-10), пригнічує вироблення гама-інтерферону (INF- γ) та хемотаксис з окисним вибухом нейтрофілів [97, 220, 222, 243, 245]. З іншої сторони, CRP підвищує активність колагенази моноцитів, активує індукцибельну NO-синтазу, індукує мієлопероксидазну активність макрофагів, синтез металопротеази-9 (MMP-9) та прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8) [174, 199, 235, 236, 251]. Інгібуючи нейтрофіли в зоні пошкодження, CRP водночас активує макрофаги [97, 222].

Фосфохолін входить в склад мембран багатьох бактерій. Однак за нормального функціонування клітинної мембрани триметильна група фосфохоліну є недоступною для CRP, а їхнє з'єднання можливе лише при пошкодженні мембрани або апоптозі [178, 195]. Також CRP може зв'язуватися з фосфоетаноламіном, хроматином, фібронектином, окисними ліпопротеїнами

низької щільності, гістонами, малими рибонуклеопротеїдами ядра U1, ламініном та різними полікатіонами [97, 176, 178, 242].

СРБ взаємодіє з IgA, IgM, IgG, зв'язується з фібронектином, фібриногеном. Ці процеси є рН-залежними і при його нормальних значеннях – не відбуваються, а потребують рН 5-6 [213, 215, 240]. Зниження рН, яке відбувається при запальних процесах, сприяє зв'язуванню СРБ з фібронектином і активації системи комплемента [97, 240]. Діючи опосередковано через рецептори імуноглобулінів, СРБ може активувати фагоцити [186, 222].

Для оцінки тяжкості стану хворих з ГЗЗМТ незавжди є можливість застосувати сучасні лабораторні методи, що пов'язано з недоступністю їх в багатьох лікувальних закладах. Тому на допомогу приходять давно перевірені і доступні об'єктивні методи [100, 124, 125]. ЛШ є показником рівня ендогенної інтоксикації та тканинної деструкції. Він визначається співвідношенням клітин крові, які підвищуються при запаленні, до клітин крові, які знижуються при цьому процесі. Вже протягом багатьох років цей індекс є найпоширенішим індексом інтоксикації і з успіхом використовується в різних галузях медицини. Його підвищення свідчить про активацію процесів розпаду і підвищення ендогенної інтоксикації [21, 101, 107, 129].

Модифікований ЛШ визначається за формулою, яку розробили В. К. Островський та співавтори в 1983 році: $ЛШ = \frac{(пл.кл.+мієл.+юн.+пал.+сегм.)}{(лімф.+мон.+еоз.+баз.)}$, де мієл. – мієлоцити, юн. – юні, пал. – паличкоядерні, сегм. – сегментоядерні нейтрофіли, пл.кл. – плазматичні клітини, еоз. – еозинофіли, лімф. – лімфоцити, мон. – моноцити, баз. – базофіли. Нормальні значення ЛШ складають $1,6 \pm 0,5$ умов.од. [101, 102, 129]. За даними ЛШ можна судити про наявність ендогенної інтоксикації, ефективність лікування та прогнозувати перебіг захворювання, оцінювати тяжкість стану хворих із гнійно-запальними захворюваннями [100, 129].

ШОЕ є важливим неспецифічним лабораторним індикатором інтенсивності запального процесу. Більше ста років даний показник використовують для кількісного відображення різноманітних запальних процесів. Швидкість, з якою

осідають еритроцити, залежить від ступеня їх агрегації, яка в свою чергу залежить від електричних властивостей еритроцитів і білкового складу плазми крові. ШОЕ підвищується при збільшенні концентрації в плазмі крові білків гострої фази, що пояснюється діелектричним ефектом білкових молекул, які зменшують від'ємний заряд еритроцитів [33, 56].

1.2 NO-терапія в лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин

Важливою подією стало відкриття NO, як одного з найважливіших міжклітинних та внутрішньоклітинних месенджерів. В 1992 році журнал «Science» визнав NO «молекулою року», а вчені зі США (R. F. Furchgott, L. J. Ignarro и F. Murad), які вияснили його роль у функціонуванні живих організмів, отримали Нобелівську премію в галузі фізіології і медицини у 1998 році [41, 86, 197].

Монооксид азоту – токсичний газ, який легко піддається різним хімічним трансформаціям, має короткий період напіврозпаду (4 с) і здатний виступати в біосистемах як вільний радикал. Ферментним і неферментним шляхами він безперервно продукується в організмі людини та впливає на багато фізіологічних і патологічних процесів [36, 126].

По відношенню до молекули NO сформульована концепція, яка описує її синтез, деградацію і рециркуляцію в організмі людини – «цикл оксиду азоту». Він включає 2 компонента: перший – NO-синтазні реакції, які полягають в трансформації L-аргініну в L-цитрулін і оксид азоту, який далі окислюється до нітритів і нітратів; другий – нітритредуктазна реакція, яка каталізується електронодонорними системами з участю нікотинамідаденіндинуклеотиду, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату, цитохрому P450, дезоксигемоглобіну та флавопротеїнів. Одним із основних компонентів цього циклу є фермент NO-синтаза, який забезпечує вироблення оксиду азоту [36, 86, 92, 117, 126].

Монооксид азоту є універсальним біологічним медіатором і бере участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах організму людини [45, 76,

170]. Монооксид азоту приймає участь в регуляції судинного тонуусу виконуючи вазодилатуючу функцію, пригнічує агрегацію та адгезію тромбоцитів. Також він бере участь у функціонуванні нервової, травної, дихальної та сечостатевої систем. Ендогенний монооксид азоту відіграє важливу роль при запальному процесі, оскільки чинить бактерицидний ефект, стимулює макрофаги та індукцію цитокінів, імуноглобулінів, Т-лімфоцитів, впливає на мікроциркуляцію, взаємодіє з кисневими радикалами [23, 36, 41, 43, 72, 103, 104, 197].

При проведенні експериментальних досліджень було виявлено дефіцит ендогенного монооксиду азоту в тканинах ГЗЗМТ, який може бути відновлено шляхом його введення ззовні – NO-терапія [4, 41, 86, 133, 239]. Екзогенний монооксид азоту міститься в газовому потоці, що генерується апаратом «Скальпель-коагулятор-стимулятор повітряно-плазмовий СКСПП/NO–01 «Плазон»» з атмосферного повітря. Його лікувальний ефект базується на властивостях ендогенного монооксиду азоту, як фізіологічного регулятора. «Плазон» розроблений співробітниками Московської медичної академії імені І. М. Сеченова та Московського державного технічного університету імені М. Е. Баумана. Його дія базується на впливі гарячої повітряної плазми (до 4000°C) на тканини організму людини з метою отримання хірургічного ефекту та газового потоку охолодженої повітряної плазми (до 40°C), який містить монооксид азоту, для отримання терапевтичного ефекту [4, 36, 72, 84, 87, 104, 118, 192, 193, 214].

Проведення клінічних та експериментальних досліджень показало, що при впливі охолодженого газового потоку до 40 °C на поверхню рани, виявляється його біологічно активна, а не теплова дія [36]. Застосування повітряної плазми в режимі коагуляції та деструкції чинить бактерицидний ефект як за рахунок температурного режиму, так і за рахунок впливу монооксиду азоту [5].

В апараті «Плазон», для утворення монооксиду азоту, використовується атмосферне повітря, тому немає потреби використовувати додаткову апаратуру

та газові балони з аргоном або гелієм, як у апараті СУПР-М. «Плазон» може працювати в кількох режимах (деструкція, коагуляція, стимуляція), що забезпечує його багатофункціональність. Портативність апарату, що зумовлена невеликими розмірами та вагою, дозволяє використовувати його як в операційній та перев'язочній стаціонарному відділенні, так і в амбулаторно-поліклінічних умовах [4].

Використання апарату «Плазон» в режимі деструкції та коагуляції у першу фазу ранового процесу дозволяє швидко очистити гнійне вогнище від некротичних тканин та досягнути стійкого гемостазу в операційній рані. При застосуванні режиму стимуляції цього апарату (NO-терапія) в другій фазі ранового процесу відбувається інтенсифікація проліферативної активності ендотеліоцитів, прискорюється утворення та розростання грануляцій, а також поява крайової та острівкової епітелізації. Третя фаза ранового процесу завершується утворенням косметичного рубця, чому сприяє регуляція синтезу колагену, проліферації фібробластів, базальних клітин епідермісу шкіри та епітелію [36, 79, 121].

Екзогенний монооксид азоту чинить вазодилатуючу дію, пригнічує агрегацію тромбоцитів та їх адгезію на судинних стінках. NO бере участь у регуляції місцевого імунітету стимулюючи макрофаги, взаємодіє з вільними кисневими радикалами, індукує Т-лімфоцити, цитокіни та ряд імуноглобулінів. Виявлено його помірну знеболуючу дію [23, 37, 41, 43, 72, 86, 103, 104, 133, 197].

Результати багатьох експериментальних і клінічних досліджень встановили основні механізми впливу NO-терапії на запалення та рановий процес. Це індукція фагоцитозу мікроорганізмів і некротичного детриту, пряма бактерицидна дія, активація антиоксидантного захисту та інгібування вільних кисневих радикалів. Також екзогенний монооксид азоту нормалізує мікроциркуляцію і покращує трофіку тканин шляхом вазодилатації, антиагрегантних та антикоагулянтних властивостей. При NO-терапії відбувається регуляція апоптозу та місцевих імунних порушень, посилення

синтезу колагену, індукція проліферації фібробластів і синтезу ними білка, покращення нервової провідності, посилення синтезу кератиноцитів та епітелізації рани [24, 36, 42, 76, 80, 84, 121, 133, 192, 193, 214, 229].

NO-терапія впливає на еритроцитарну ланку гемопоезу: нормалізує морфометричні показники еритроцитів, стабілізує рівень антиоксидантної активності еритроцитів, стимулює еритропоез. Монооксид азоту позитивно впливає на морфофункціональний стан нейтрофілів, стимулює клітинні фактори неспецифічного імунітету, що проявляється в нормалізації розмірів нейтрофільних гранулоцитів, підвищенні їх метаболічної активності, збільшенні пулу функціонально активних клітин в циркулюючій популяції [89, 99].

Значно розширює показання до застосування екзогенного монооксиду азоту можливість проведення його через дренажі, пункційні голки та ендоскопи [36]. Вже після перших сеансів NO-терапії у пацієнтів відмічалось стухання запального процесу, зникали набряк, гіперемія та інфільтрація тканин навколо рани. Через дві доби відмічалась поява крайової епітелізації [5].

NO-терапія при лікуванні ГЗЗМТ дозволяє швидко зменшити прояви запального процесу та бактеріальну забрудненість рани нижче критичного рівня, скоротити як першу, так і другу фази ранового процесу та підготувати рани до накладення вторинних швів. Це, в свою чергу, дає можливість досягнути хорошого косметичного ефекту, попереджує розвиток госпітальної інфекції та скорочує термін одужання пацієнтів [4, 84].

1.3 Роль аплікаційної сорбції у лікуванні гнійно-запальних захворювань м'яких тканин

Одним із методів лікування ГЗЗМТ є сорбційно-апликаційна терапія, як альтернатива використання мазей на гідрофільній основі [27]. В експериментальних тварин, які отримували апликаційну сорбційну терапію швидше зменшувалися набряк, інфільтрація тканин, гіперемія та кількість гнійних виділень у порівнянні з традиційною терапією, а також швидше очищалися рани та наступали репаративні процеси [153].

Одним з найвивченіших та найефективніших сорбентів є нанокремнезем, який успішно використовується у вітчизняній та світовій практиці як допоміжна речовина для виготовлення лікарських препаратів [34]. В результаті багаторічних досліджень було доказано, що він може самотійно виступати лікарською речовиною [156, 158].

Сорбційна ємність нанокремнезему щодо білків становить 500–700 мг/г, щодо мікроорганізмів – 10^8 – 10^{10} КУО/г незалежно від видової належності [35, 85, 98]. Адсорбція індивідуальних білків на поверхні нанокремнезему становить 200–300 мг/г для желатину та 800 мг/г для альбумінів [34, 105, 137]. Нанокремнезем краще сорбує гетерогенні білки аніж очищені, тому сорбція суміші білків на його поверхні є дуже високою і для ліофілізованої плазми становить 655 мг/г. Зв'язуючи будь-які білки у великій кількості, нанокремнезем проявляє свою неспецифічну протеонектичну активність [98, 156]. Доведено, що він значно перевершує всі сорбенти по сорбції білка [85]. Адсорбція мікроорганізмів на кремнеземі має специфічний характер. Оскільки частинки нанокремнезему значно менші (4–40 нм) за мікроорганізми (1–10 мкм), вони можуть викликати аглютинацію, що значно підвищує адсорбційну здатність [157].

Важливу роль у сорбційних процесах відіграє структура сорбентів. Співвідношення площі поверхні сорбенту до його об'єму визначає величину питомої поверхні, яка є об'єктивним показником дисперсності. Дисперсні речовини можуть бути непористими та пористими. Непористі речовини складаються з суцільних нанометрових частинок. Пористі речовини у своєму складі мають вільний простір у вигляді пор, каналів та порожнин. Стеричні утруднення майже відсутні під час адсорбції на поверхні непористих сорбентів, тому навіть великі молекули білків сорбуються швидко і в значній кількості [35].

В медицині використовують нанокремнезем з величиною питомої поверхні $300\text{ м}^2/\text{г}$. Він складається з частинок округлої форми діаметром близько 10 нм, які є тривимірними макромолекулами полікремнієвої кислоти зі

ступенем полімеризації 8700 та молекулярною масою 530000. На поверхні наночастинок розміщені вільні силанольні групи, об'єднані взаємним водневим зв'язком у різних комбінаціях, гідроксильні групи та молекулярна вода в різних формах – координаційно зв'язана та фізично сорбована. Через вільні силанольні групи утворюються агрегати з наночастинок діаметром 100–200 нм, які також можуть об'єднуватися до мікронних розмірів [35, 98].

Силанольні групи є основними сорбційними центрами, концентрація яких в нанокремнеземі становить 0,6–0,7 ммоль/г або 2–2,5 мкмоль/м². Загальний вміст води на його поверхні становить 3–4 % [155, 157, 159]. Розташований за напівпроникною мембраною кремнезем, може увібрати в себе до 4,9 г/г води. Це має велике значення для зняття набряку при контакті сорбенту з раною [98]. Завдяки наявності на поверхні великої кількості силанольних груп, можлива іммобілізація різних за хімічною структурою речовин на поверхні кремнезему [155].

Кремнезем має високу стабільність, біосумісність та гідрофільність, є нетоксичним, що разом з добре вивченою хімією поверхні дає можливість проводити іммобілізацію різних лікарських речовин на його поверхні. Шляхом підбору розміру та пористості цих речовин, можна контролювати швидкість їх виходу із кремнеземних структур [106]. Виготовлення лікарських препаратів пролонгованої дії на основі нанокремнезему зумовлене його властивостями. У суміші з високодисперсним кремнеземом багато лікарських засобів довше зберігають свою активність та є більш стабільними, нівелюється процес бактеріальної деструкції препарату. Нанокремнезем дозволений і використовується як наповнювач у лікарських формах, як самостійний препарат для аплікаційної терапії та як матриця для створення лікарських препаратів пролонгованої дії [98].

Протеолітичні ферменти мають протизапальну, протинабрякову та анальгетичну дію. Вони присутні в організмі людини у фізіологічних умовах, тому не викликають побічних реакцій при використанні їх в якості лікарських препаратів. До цих ферментів відноситься і серратіопептидаза. Вона є

імунобіологічно активним ферментом і контролює процеси деструкції тканин, які піддаються альтерації. Для створення лікарських препаратів використовується фермент, який виділений з непатогенної кишкової бактерії *Serratia E15*. Протинабряковий ефект серратіопептидази зумовлений контролем проникності та зменшенням дилатації капілярів шляхом гідролізу брадикініну, серотоніну та гістаміну. Вона прискорює лізис токсичних продуктів обміну речовин і некротизованих речовин, підвищує елімінацію білкового детриту і накопичень фібрину в ділянці запалення, зменшує інфільтрацію інтерстицію плазмоцитами. Серратіопептидаза блокує вивільнення альгогенних амінів, що забезпечує зниження больового синдрому [47, 128]. Тому цей протеолітичний фермент добре поєднувати з нанокремнеземом для створення ефективних аплікаційних сорбентів.

1.4 Післяін'єкційні ускладнення серед гнійно-запальних захворювань м'яких тканин

У кожному лікувальному закладі переважна більшість пацієнтів щоденно отримують різноманітні ін'єкції [141, 142]. У зв'язку зі збільшенням кількості лікарських препаратів, збільшується і число ін'єкцій, а як наслідок – післяін'єкційних ускладнень [131, 132].

Сучасні методи лікування передбачають обов'язкове парентеральне введення лікарських засобів, що підвищує ризик розвитку гнійно-запальних ускладнень нозокоміальної природи. Післяін'єкційні ускладнення знижують якість надання медичної допомоги і порушують безпеку лікування. За літературними даними вони виникають в 6 разів частіше при внутрішньом'язових ін'єкціях, ніж при інших [30, 152]. Однак медичні працівники не відмічають цього в документації, через почуття страху бути наказаними за ці ускладнення, оскільки лікарів і медичних сестер вважають винуватцями їх виникнення [132, 141].

Проведені в останні роки дослідження показують, що локальні ускладнення в місці ін'єкції лікарських препаратів можуть бути викликані

високою концентрацією розчинів цих препаратів, що зумовлює їхню місцеву пошкоджуючу дію на м'які тканини [81, 248]. Ін'єкції таких концентрованих розчинів як 50 % метамізол натрію (анальгін), 20 % пірацетам, 25 % магнію сульфат частіше викликають формування запальних інфільтратів, аніж менш концентровані [9, 67, 81].

Висока концентрація препаратів може сприяти подразнювальній дії на тканини в місці ін'єкції, викликаючи гіпертермію, запалення та пошкодження тканин [31, 141, 206, 247, 248]. Однак, як показали дослідження, подразнюючу дію можуть чинити і розчини з невеликою концентрацією [60, 82]. Оскільки причиною подразнюючої дії розчинів може бути сумарна концентрація їх компонентів, що надає їм надмірну гіперосмотичну активність, а вказана на ампулі концентрація відображає тільки вміст діючої речовини в одиниці об'єму, то відповідно висока осмотична активність зумовлена всіма іншими компонентами розчину [81].

Локальне пошкодження тканин в місцях ін'єкцій виникає більше через низьку якість препаратів і їхню місцеву токсичність, аніж через порушення правил асептики при виконанні цих маніпуляцій [140]. На сучасному етапі розвитку фармакології до показників якості розчинів для ін'єкцій не внесена оцінка їхньої подразнюючої дії на тканин, а загальноприйнята схема огляду пацієнтів, не включає нагляд за місцями ін'єкції лікарських препаратів [132, 141]. Низька якість зумовлена тим, що лікарські препарати для ін'єкцій не проходять випробувань на відсутність місцевої подразнюючої дії та не контролюється величина їх осмотичної активності, яка є фізико-хімічним показником їхньої безпечності для тканин [140].

На сьогодні встановлено, що післяін'єкційні ускладнення можуть викликати анестетики, антисептики, анальгетики, психостимулятори, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), спазмолітики, антигістамінні, хіміотерапевтичні та рентгенконтрастні препарати. Доведено, що їхня місцевоподразнююча дія зумовлена високою кислотною (лужною) і осмотичною активністю [61].

У багатьох випадках в місцях ін'єкцій виникають крововиливи, гематоми та інфільтрати [142]. При утворенні медикаментозних інфільтратів у підшкірній клітковині, в них одразу виникає процес запалення, який може мати незворотній характер [140]. Підшкірне і внутрішньом'язове ін'єкційне введення НПЗП завжди викликає місцеву запальну реакцію, яка найчастіше є короткотривалою. Проте інколи вона може бути незворотньою і спричиняти некроз тканин з нагноєнням [149]. Багаторазове введення лікарських препаратів в одне місце травмує м'язи і може спричинити виникнення абсцесу навіть при належному дотриманні правил асептики. Призначені для внутрішньом'язового введення препарати, при ін'єкції під шкіру викликають некроз тканин [65, 150, 169, 217].

В 99 % пацієнтів перед лікуванням при огляді ділянок тіла де прогнозується виконання ін'єкцій відмічається їх цілком здоровий вигляд, а в кінці лікування у 100% випадків ділянки ін'єкцій виглядають хворими, мають множинні локальні запалення округлої форми різного ступеня вираженості. Проведені дослідження на поросятах показали, що пошкодження тканин в місцях ін'єкцій виникає як від проколів голками, так і від введення самих препаратів, при цьому, найчутливішою до пошкоджень є підшкірна жирова клітковина [141, 142].

Ефективним методом оцінки місцевої токсичності лікарських препаратів є інфрачервона термографія. Вона дозволяє оцінювати температуру в місцях ін'єкцій, а поява локальної гіпертермії може свідчити про токсичну та подразнюючу дію препаратів на тканини [30, 61, 65]. Експериментальні дослідження показали, що такі розчини, як 50 % метамізолу натрію, 25 % магнію сульфату, 5 % кетопрофену, 12,5 % етамзілату, 3 % кеторолаку трометаміну викликали локальне підвищення температури в ділянці ін'єкції на 0,3–1,8 °С, що свідчить про їх подразнюючу дію на м'які тканини. Дослідження осмотичної активності вказаних розчинів підтвердило результати [81].

За локальною агресивністю всі препарати можна розподілити на 3 групи: сильні, помірні і слабкі. Сильними агресорами, які можуть викликати абсцеси

та некрози є альдегіди, кислоти, луги, кетони, спирти, хлорид натрію та хлорид кальцію. Помірними агресорами, які викликають формування запальних інфільтратів є ненасичені водні розчини солей лужних і важких металів в концентрації більше 10 %. Всі інші водні розчини препаратів мають слабку подразнюючу дію та викликають зворотні запальні процеси [141].

Гіпертонічні розчини чинять дегідратуючу дію на клітини і можуть викликати їхню загибель. Навіть вода для ін'єкцій і 0,9 % розчин натрію хлориду викликають локальні запальні реакції, які носять короткочасний характер. Незалежно від впливу лікарських препаратів багаторазові проколи м'яких тканин в місцях ін'єкцій викликають локальне запалення. Тому ін'єкції будь яких речовин чинять колото-інфільтративний пошкоджуючий вплив на м'які тканини і викликають «ін'єкційну хворобу». При високій безпеці препарату і правильній техніці виконання ін'єкції ця хвороба проявляється місцевим незначним асептичним запаленням та має зворотній характер. При зниженні безпеки препарату та порушенні правил техніки виконання ін'єкції характер локальних змін може набирати вигляд кривавого або медикаментозного пошкодження тканин. При кривавому варіанті виявляється червоне забарвлення шкіри внаслідок її просякання кров'ю. При медикаментозному варіанті відбувається запалення м'яких тканин внаслідок їхнього хімічного опіку, яке може переходити в некроз або нагноєння з формуванням абсцесу чи флегмони [132, 142].

Таким чином ГЗЗМТ є актуальною проблемою в хірургії у зв'язку з їхньою розповсюдженістю та соціально-економічним значенням. Своєчасна діагностика та адекватне лікування таких пацієнтів попереджують поширення процесів, виникнення септичних ускладнень та скорочують терміни лікування. На жаль, більшість пацієнтів пізно звертаються за спеціалізованою медичною допомогою, що зумовлює тяжкість їх стану.

Основним завданням лікування хворих з ГЗЗМТ є скорочення його терміну, швидке відновлення працездатності та покращення якості життя. На сьогодні накопичено великий досвід в лікуванні ГЗЗМТ, розроблено багато

методів та препаратів для впливу на різні фази ранового процесу. Але результати лікування таких пацієнтів залишаються незадовільними.

Перспективними напрямками в покращенні лікування ГЗЗМТ є застосування аплікаційної сорбції та NO-терапії. Проте, ми не зустрічали в літературі даних про поєднане використання цих методик та первинного шва в поєднанні з NO-терапією у лікуванні ГЗЗМТ.

Недостатньо вивченою є діагностична цінність мікробіологічного, цитологічного, електронно-мікроскопічного та імуногістохімічного (CD68 – маркер макрофагів, CD34 – маркер ендотелію судин, білок p53 – маркер апоптозу) методів дослідження в протіканні ранового процесу та контролю ефективності лікування. В літературі немає чітких даних про частоту та причини післяін'єкційних ускладнень, сучасні підходи до їх комплексного лікування. Також мало уваги приділяється лікуванню запальних інфільтратів та заходам профілактики їх нагноєння.

Все вищесказане вимагає подальшого вдосконалення існуючих та розробки нових методів лікування ГЗЗМТ, що обумовлює актуальність даного дисертаційного дослідження.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:

Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ. Лікування післяін'єкційних ускладнень за розробленою методикою із застосуванням NO-терапії. Клінічна хірургія. 2018; 8: 41 – 3.

Беляєва ОА, Кароль ІВ, Филоненко ГВ, Андрюшкина РП. Микробиологические аспекты гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей (клинико-экспериментальное исследование). Экстренная медицина. 2018; 7 (2): 173 – 83.

Беляєва ОА, Крыжевский ВВ, Кароль ІВ, Голуб АА. Сравнительная оценка эффективности аппликационных сорбентов в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Экстренная медицина. 2018; 7 (4): 471 – 82.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Експериментальне дослідження

Експериментальне дослідження проводилося на базі експериментально-біологічної клініки (віварій) Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на 40 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Vistar. Щурі утримувались у віварії при постійній температурі, тиску і вологості. Їжа та питво були доступні в будь-який час доби, світловий режим 12:12. Всі тварини вижили. Відповідно до загальноприйнятих етичних норм, всі болісні маніпуляції з тваринами здійснювалися під місцевою інфільтраційною анестезією 0,5 % розчином новокаїну. Всі щурі знаходилися в однакових умовах. Виведення тварин з експерименту здійснювали передозуванням тіопенталу натрію.

При плануванні представленою дослідження керувались загальноприйнятими вітчизняними та світовими законами відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006, а також при дотриманні основних положень «Правил проведення робіт із використанням експериментальних тварин» (1977 р.), GCP 1996 р., Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р., Наказу МОЗ України № 373 від 22.07. 2005 р., Наказ № 95 від 16.02.2009 р., Наказ № 944 від 14.12.2009 р., Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних наукових досліджень за участю людини (1964–2000 рр.).

У піддослідних тварин моделювали ГЗЗМТ за розробленою нами методикою [14]. Для цього попередньо готували розчин, який містить 1 г щурячих фекалій розведених в 10 мл стерильного 0,9 % розчину NaCl і відстояний протягом 30–60 хв. У приготовленому розчині містилися такі мікроорганізми: *E.coli* 10^3 , *St.epidermidis* 10^4 , *E.faecalis* 10^7 . Вказана кількість мікроорганізмів є достатньою для розвитку ранової інфекції, доказом чого було формування абсцесу в усіх піддослідних тварин та позитивні бактеріологічні дослідження. На спині, найменш доступному для розчісування місці, вистригали ділянку хутра $2,5 \times 3,0$ см, обробляли шкіру спиртовим розчином йоду і вводили в підшкірну основу 1 мл попередньо приготовленого розчину щурячих фекалій. Після спонтанного формування абсцесу на 2 добу, що визначали за клінічними ознаками у місці введення розчину, виконували ХОГВ в стерильних умовах з висіченням передньої стінки під місцевою анестезією 0,5 % розчином новокаїну.

Тварини були розподілені на 2 групи – основна та група порівняння. До основної групи (І група) увійшло 20 щурів, в яких місцеве лікування ГЗЗМТ проводилося розробленим аплікаційним сорбентом, який містить аеросил та іммобілізовані на ньому орнідазол і серратіопептидазу (Пат.України на КМ № 113250 та Пат.України на КМ №114646). Група порівняння включала дві підгрупи: група порівняння ПА та група порівняння ПБ в які входило по 10 щурів. Для лікування тварин групи порівняння ПА використовувався аплікаційний сорбент «Гентаксан», а тварин групи порівняння ПБ – 10 % розчин NaCl та високоосмолярні мазі на водорозчинній основі.

2.2 Клінічне дослідження

За період 2014–2017 роки у Броварській багатопрофільній клінічній лікарні було проліковано 11647 хворих з хірургічними захворюваннями, з яких у 2511 (21,6 %) були ГЗЗМТ.

На рис. 2.1 представлено структуру ГЗЗМТ серед хірургічних захворювань за 2014–2017 роки.

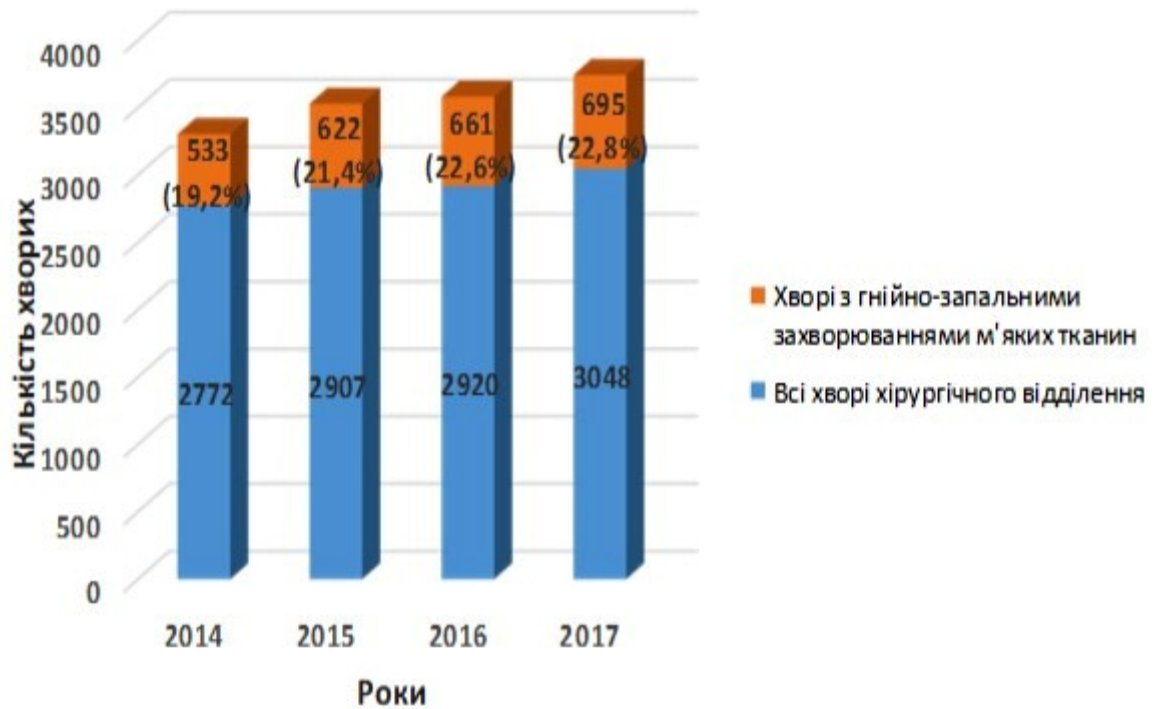


Рис. 2.1 Структура гнійно-запальних захворювань м'яких тканин

З діаграми видно, що спостерігається тенденція до незначного збільшення кількості ГЗЗМТ.

За 2014 рік серед 2772 хворих хірургічного відділення у 533 були ГЗЗМТ, що становило 19,2 %.

У 2015 році в хірургічному відділенні було проліковано 2907 хворих, серед яких 622 хворих з ГЗЗМТ, що становило 21,4 %.

В 2016 році у відділенні хірургії пройшло лікування 2920 хворих, з яких 661 хворий мав ГЗЗМТ, що становило 22,6 %.

За 2017 рік було проліковано 3048 хворих хірургічного профілю, 695 з яких хворіли ГЗЗМТ, що становило 22,8 %.

В дослідження увійшло 295 хворих з ГЗЗМТ, які проходили лікування в хірургічному відділенні Броварської багатопрофільної клінічної лікарні у 2014 – 2017 роках. Чоловіків серед них – 160 (54,2 %), жінок – 135 (45,8 %), у віці від 18 до 89 років. Середній вік склав $43,1 \pm 1,0$ років при $Me (25 \% ; 75 \%) = 39 (30 ; 55)$, що представлено на рис. 2.2.

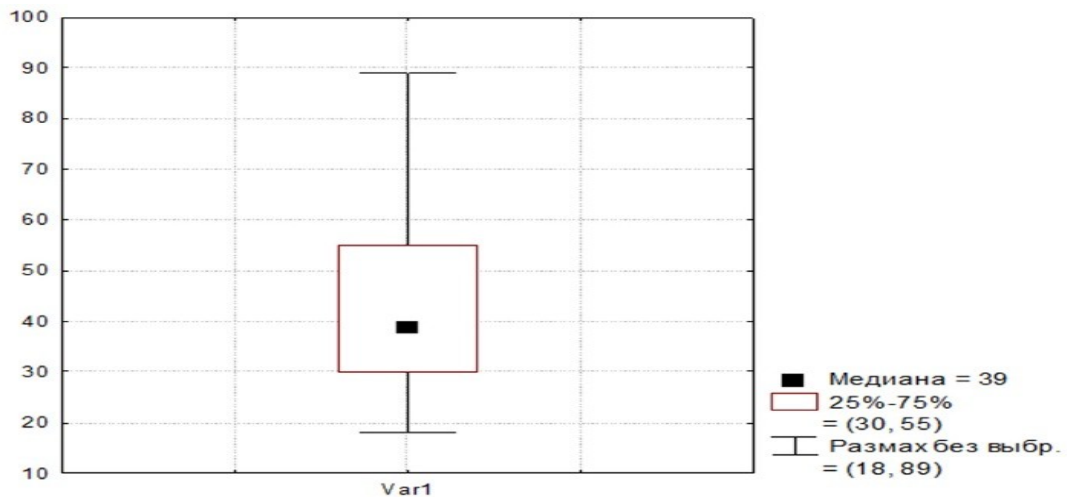


Рис. 2.2 Вікова структура пацієнтів дослідження

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік від 18 років;
- наявність гнійно-запальних захворювань м'яких тканин;
- добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні.

Критерії не включення пацієнтів у дослідження:

- вік менше 18 років;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні;
- супутні захворювання в стадії декомпенсації;
- перебування пацієнтів в термінальному стані;
- трофічні виразки на фоні хронічної венозної та артеріальної недостатності;
- гнійно-некротичні ускладнення синдрому діабетичної стопи.

Пацієнти дослідження були поділені на 3 групи. Першу групу клінічного дослідження склали 193 пацієнти з ГЗЗМТ, які були розділені на основну та групу порівняння. Основна група включала 100 пацієнтів, які сформували дві підгрупи: основна група ІА – 49 пацієнтів, місцеве лікування ГЗЗМТ яких проводили розробленим аплікаційним сорбентом; основна група ІБ – 51 пацієнт, в лікуванні яких використовували розроблений аплікаційний сорбент із застосуванням NO-терапії апаратом «Плазон». Групу порівняння склали 93 пацієнти, які також були розподілені на дві підгрупи: група

порівняння ПА – 46 пацієнтів, в лікуванні яких використовували аплікаційний сорбент «Гентаксан»; група порівняння ПБ – 47 пацієнтів, лікування яких проводилося 10 % розчином NaCl та високоосмолярними мазями на водорозчинній основі. Окрему групу клінічного дослідження склали пацієнти з післяін'єкційними абсцесами та флегмонами (49 пацієнтів), які були розподілені на основну та групу порівняння. До основної групи (І група) входило 23 пацієнти, лікування яких проводилося за розробленою нами методикою із застосуванням первинного шва, вакуум-аспірацією та NO-терапією. Група порівняння (ІІ група) нараховувала 26 пацієнтів, в лікуванні яких використовували 10 % розчин NaCl та високоосмолярні мазі на водорозчинній основі. В третю групу клінічного дослідження увійшло 53 пацієнти із запальними інфільтратами м'яких тканин, які були розподілені на основну та групу порівняння. Основна група (І група) включала 21 пацієнта, лікування яких проводилося розробленою нами сумішшю «7новцеф». Групу порівняння (ІІ група) склали 32 пацієнти, для лікування яких використовували УВЧ-струм.

Розподіл пацієнтів дослідження за віковими групами та статтю представлено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів дослідження за віковими групами та статтю

Вік, років	І група (n = 193)				ІІ група (n = 49)				ІІІ група (n = 53)			
	Чоловіків		Жінок		Чоловіків		Жінок		Чоловіків		Жінок	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18–20	6	3,1	4	2,1	-	-	1	2,0	3	5,7	2	3,8
21–30	34	17,6	14	7,2	5	10,2	5	10,2	3	5,7	7	13,1
31–40	29	15,0	14	7,2	4	8,2	8	16,4	7	13,1	6	11,3
41–50	22	11,4	10	5,2	5	10,2	5	10,2	5	9,4	3	5,7
51–60	9	4,7	15	7,8	3	6,1	2	4,1	2	3,8	6	11,3
61–70	12	6,2	10	5,2	1	2,0	7	14,3	3	5,7	3	5,7
71–80	3	1,6	6	3,1	-	-	3	6,1	2	3,8	1	1,9
>80	2	1,0	3	1,6	-	-	-	-	-	-	-	-
Всього	117	60,6	76	39,4	18	36,7	31	63,3	25	47,2	28	52,8

З таблиці видно, що в усіх групах як серед пацієнтів чоловічої статі, так і жіночої переважають люди працездатного віку, які входять у вікові групи від 18 до 60 років та складають 81,0 %, що обумовлює соціальну проблему.

В табл. 2.2 представлено розподіл пацієнтів в залежності від захворювання.

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'язких тканин

Назва захворювання	Кількість пацієнтів	
	Абс.	%
Абсцес	64	21,7
Флегмона	47	15,9
Фурункул	24	8,1
Карбункул	17	5,8
Панарицій	22	7,4
Атерома з гнійним запаленням	19	6,4
Нагноєна гематома	10	3,4
Гнійний гідраденіт	8	2,7
Посттравматична інфікована рана	12	4,1
Гнійний мастит	10	3,4
Гострий лімфаденіт з абсцедуванням	9	3,1
Запальний інфільтрат	53	18,0
Всього	295	100

З таблиці видно, що найчастіше у пацієнтів з ГЗЗМТ зустрічалися абсцеси (21,7 %), запальні інфільтрати (18,0 %) та флегмони (15,9 %).

Абсцеси виявлялися в наступних локалізаціях: шия – 1 (1,6 %), нижні кінцівки – 11 (17,2 %), передня черевна стінка – 7 (10,9 %), сідниці – 32 (50,0 %), верхні кінцівки – 5 (7,8 %), спина – 1 (1,6 %), пахова ділянка – 1 (1,6 %), голова – 6 (9,4 %). Серед них був 31 (48,4 %) випадок післяін'єкційних абсцесів. Флегмони розподілялися за такими локалізаціями: нижні кінцівки – 15 (31,9 %), верхні кінцівки – 17 (36,2 %), голова – 1 (2,1 %), передня черевна стінка – 1 (2,1 %), промежина – 1 (2,1 %), сідниці – 12 (25,5 %).

До цієї патології увійшло 18 (38,3 %) випадків післяін'єкційних флегмон. Післяін'єкційні абсцеси та флегмони виділені нами в окрему групу у зв'язку з іншими підходами до лікування. Фурункули зустрічалися в таких частинах тіла: нижні кінцівки – 8 (33,3 %), сідниці – 4 (16,7 %), голова – 6 (25,0 %), пахова ділянка – 1 (4,2 %), верхні кінцівки – 2 (8,3 %), передня черевна стінка – 1 (4,2 %), грудна клітка – 2 (8,3 %). Карбункули знаходилися в наступних ділянках: промежина – 1 (5,9 %), нижні кінцівки – 4 (23,5 %), спина – 3 (17,6 %), верхні кінцівки – 1 (5,9 %), шия – 2 (11,8 %), сідниці – 1 (5,9 %), передня черевна стінка – 2 (11,8 %), грудна клітка – 1 (5,9 %), голова – 2 (11,8 %). Панариції в 19 (86,4 %) випадках знаходилися на верхніх кінцівках та в 3 (13,6 %) – на нижніх кінцівках. Атероми з гнійним запаленням локалізувалися в таких частинах тіла: шия – 5 (26,3 %), спина – 8 (42,1 %), молочна залоза – 1 (5,3 %), сідниці – 1 (5,3 %), нижні кінцівки – 1 (5,3 %), голова – 3 (15,8 %). Нагноєні гематоми розміщувалися на спині в 1 (10,0 %) випадку, нижніх кінцівках – у 8 (80,0 %) та в ділянці голови – в 1 (10,0 %) випадку. Гнійний гідраденіт в усіх 8 (100 %) випадках зустрічався в пахвинних ділянках. Посттравматичні інфіковані рани розміщувалися на таких ділянках: нижні кінцівки – 9 (75,0 %), голова – 1 (8,3 %), промежина – 1 (8,3 %), верхні кінцівки – 1 (8,3 %). Гострий лімфаденіт з абсцедуванням локалізувався в 1 (11,1 %) випадку в пахвинній ділянці, в 5 (55,6 %) – в ділянці шиї та у 3 (33,3 %) випадках в пахових ділянках. Запальні інфільтрати спостерігалися у 53 (18,0 %) пацієнтів, та були виділені в окрему групу у зв'язку з іншими методиками лікування.

Відомо, що велике значення для результатів лікування має наявність супутніх захворювань, які було виявлено в 120 (40,7 %) пацієнтів і представлено в табл. 2.3.

З наведених даних видно, що найчастіше у пацієнтів зустрічалися такі захворювання, як гіпертонічна хвороба – у 70 (23,7 %) випадках, ішемічна хвороба серця – в 69 (23,4 %) та атеросклеротичний кардіосклероз – також в 69 (23,4 %) випадках. Крім того в одному випадку зустрічалися такі захворювання, як медикаментозна коагулопатія, вірусний гепатит С,

облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок, харчова алергія, гостре порушення мозкового кровообігу та бронхіальна астма. У більшості хворих були присутні 2 та більше супутніх захворювань.

Таблиця 2.3

Супутні захворювання у пацієнтів дослідження

Назва захворювання	І група (n = 193)		ІІ група (n = 49)		ІІІ група (n = 53)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ішемічна хвороба серця	54	27,9	8	16,3	7	13,2
Атеросклеротичний кардіосклероз	54	27,9	8	16,3	7	13,2
Гіпертонічна хвороба	51	26,4	11	22,4	8	15,1
Посттромбофлебітичний синдром нижніх кінцівок	13	6,7	3	6,1	3	5,7
Цукровий діабет	20	10,4	3	6,1	4	7,5
Наркоманія	1	0,5	4	8,2	-	-
Закрита травма грудної клітки	-	-	2	4,1	-	-
Ожиріння	26	13,5	7	14,3	6	11,3
Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки	13	6,7	3	6,1	2	3,8
Хронічний панкреатит	-	-	2	4,1	-	-
Хронічні обструктивні захворювання легень	12	6,2	4	8,2	5	9,4
Остеохондроз, міжхребцеві протрузії та грижі	-	-	3	6,1	-	-

Хірургічне втручання виконано в 250 пацієнтів дослідження, з яких 242 оперовані в екстремному порядку при госпіталізації, а 8 – при абсцедуванні запальних інфільтратів. Під місцевою та загальною анестезією пацієнтам проводили такі хірургічні втручання: ХОГВ; ХОГВ з первинним швом, вакуум-аспірацією та NO-терапією; висічення утворення з первинним швом (табл. 2.4).

Види хірургічних втручань у пацієнтів дослідження

Вид хірургічного втручання	І група (n = 193)		ІІ група (n = 49)		ІІІ група (n = 53)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ХОГВ	178	92,2	26	53,1	8	15,1
ХОГВ з первинним швом, вакуум-аспірацією та НО-терапією	–	–	23	46,9	–	–
Висічення утворення з первинним швом	15	7,8	–	–	–	–

Як видно з таблиці, ХОГВ провели у 212 (84,8 %) пацієнтів; ХОГВ з первинним швом, вакуум-аспірацією та НО-терапією виконана у 23 (9,2 %) пацієнтів з післяін'єкційними абсцесами та флегмонами; всічення утворення з первинним швом проведено в 15 (6,0 %) пацієнтів, серед яких у 8 були атероми з гнійним запаленням, в 3 – гнійний гідраденіт і в 4 – лігатурні абсцеси.

2.3 Методи дослідження

Для обстеження експериментальних тварин ми використовували планіметричні, мікробіологічні, цитологічні, гістологічні, імуногістохімічні, електронно-мікроскопічні та статистичні методи дослідження. Для обстеження пацієнтів нами були застосовані клінічні, лабораторні, цитологічні, мікробіологічні та статистичні методи дослідження.

Клінічний метод обстеження базувався на основі збору анамнезу, скарг та огляду хворого, визначенні об'єктивного та локального статусу, спостереженні за перебігом ранового процесу. Лабораторні дослідження включали: загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою та сечі, визначення глюкози крові, С-реактивного білка та ШОЕ. Вказані дослідження проводилися за стандартними методиками в клініко-діагностичній лабораторії на базі Броварської багатoproфільної клінічної лікарні.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації визначали за формулою Я.Я. Кальф-Каліфа в модифікації В. К. Островського [102]: $LPI = (\text{пл.кл.} + \text{мієл.} + \text{юн.} + \text{пал.} + \text{сегм.}) / (\text{лімф.} + \text{мон.} + \text{еоз.} + \text{баз.})$, де мієл. – мієлоцити, юн. – юні, пал. – паличкоядерні, сегм. – сегментоядерні нейтрофіли, пл.кл. – плазматичні клітини, еоз. – еозинофіли, лімф. – лімфоцити, мон. – моноцити, баз. – базофіли. Нормальні значення ЛПІ складають $1,6 \pm 0,5$ умов.од..

Цитологічні дослідження проведені на базі кафедри клінічної лабораторної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (зав. кафедри д.мед.н., професор Луньова Г. Г.). З метою цитологічного контролю за загоєнням ГЗЗМТ в процесі лікування ми використовували метод мікроскопічного дослідження легкого зіскрібка ранових поверхонь на предметному склі за методикою М. Ф. Камаєва [59].

Отримані препарати висушували на повітрі, маркували, фарбували за Паппенгеймом. Мікроскопічне дослідження проводили за допомогою світлового біноккулярного мікроскопа «Zeiss». Цитологічні дослідження зіскрібків з ранових поверхонь в експериментальних тварин проводили на 1, 3, 5, 7, 10 та 14 добу, в клінічних групах – на 1, 3, 5, 7 і 10 добу.

Морфологічні дослідження проводили на базі кафедри патологічної та топографічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (зав. кафедри д.мед.н., професор Дядик О. О., к.мед.н., доцент Заріцька В. І.). Для морфологічного дослідження використовували гістологічні, імуногістохімічні та електронно-мікроскопічні методи. Матеріал забирали на 1, 7, 14 та 21 добу загоєння експериментальних ран. Для гістологічних та імуногістохімічних досліджень з краю та дна рани відбирали шматочки тканин, які фіксували в 10%-му розчині нейтрального формаліну (рН 7,4) протягом 24–48 годин. Після фіксації зразки промивали проточною водою, зневоднювали в етанолах при збільшенні їх концентрації (50 %; 70 %; 80 %; 96 %; 100 %), просвітляли у ксилолі та ущільнювали в парафін, згідно загальноприйнятого протоколу. З парафінових блоків на санному мікротомі НМ 325 (Thermo Scientific, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи

товщиною 5 мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозином та пікрофуксином за методом Ван Гізона [7, 122].

Для імуногістохімічних досліджень з метою фенотипування клітинного інфільтрату використовували моноклональні мишині антитіла до CD68 (клон KP1) – маркер макрофагів, CD34 (клон QVEnd/10) – маркер ендотелію судин, а також моноклональні кролячі антитіла до білка p53 (клон SP5) – маркер апоптозу. Для детекції антитіл використовували систему UltraVision Quanto HRP і хромоген ДАБ (3,3-діамінобензидин) Quanto виробництва Thermo Fisher Scientific (США). Мікроскопічне дослідження та фотодокументування виявлених змін проводили за допомогою світлооптичного мікроскопу Axio Imager A2 («Carl Zeiss», Німеччина) з системою обробки даних «Axiovision» при збільшенні об'єктива мікроскопа x5, x10, x20, x40 і x100.

Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки тканин, відібрані з країв і дна рани розміром 1×1×1 мм, фіксували у 2,5 % розчині глютарового альдегіду в 01 М розчині какоділатного буферу. Після 3-х кратного промивання в буфері шматочки повторно фіксували в 1 % розчині чотирьохокису осмію. Після цього знову промивали буфером, контрастували насиченим розчином ураніацетату в 70 % етанолі, зневоднювали в серії етанолів (50 %; 60 %; 70 %; 80 %; 96 %; 100 %) та заключали в суміш епон-аралдит, відповідно до протоколу. Напівтонкі (1 мкм) та ультратонкі зрізи готували за допомогою ультрамікротому LKB III (Швеція). Напівтонкі зрізи фарбували 1 % розчином метиленового синього, а ультратонкі зрізи контрастували цитратом свинцю за методом Рейнолса [211]. Напівтонкі зрізи вивчали під світловим мікроскопом, а ультратонкі зрізи – під електронним мікроскопом ПЕМ-125К (Україна) при напрузі прискорення 10–30 КВ (д.мед.н. Луговський С. П.).

Мікробіологічні дослідження проводили на базі бактеріологічної лабораторії Броварської багатопрофільної клінічної лікарні (зав. лабораторії Ніколаєнко О. М.). Матеріал для бактеріологічного дослідження в клінічних групах забирався інтраопераційно та в динаміці на 3, 5 і 7 добу, а в

експериментальних групах – інтраопераційно і на 3, 5, 7, 10 та 14 добу. Забір біологічного матеріалу здійснювали стерильними тампонами після видалення гнійного детриту та поміщали в транспортне середовище для тривалого зберігання мікроорганізмів. Посів виконували методом секторів на щільні поживні середовища. Ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили загальноприйнятими бактеріологічними методами, дотримуючись класифікації Бергі (1997). У деяких випадках для остаточної ідентифікації умовно-патогенних мікроорганізмів до виду використовували пластини для біохімічної ідентифікації ПБДЕ, ПБДС (виробництво НВО «Диагностические системы», РФ), ЕНТЕРОтест24, СТАФІтест16, НЕФЕРМтест24 (виробництво PLIVA-lachema, Чехія). Кількісне визначення мікроорганізмів проводили згідно діючої нормативної документації. Проводили визначення чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків.

Для визначення швидкості загоєння ран використовували планіметричний метод з розрахунком індексу Л. Н. Попової (1942 р.), який є показником зміни площі рани за добу і визначається за формулою:

$$I = \frac{S - S_n}{S \times t}$$

де

I – індекс, що визначається;

S – попередня площа рани;

S_n – площа рани на момент вимірювання;

t – кількість діб між вимірюваннями.

Площу рани визначали шляхом нанесення її контурів на міліметровий папір.

Статистичну обробку результатів клінічних і експериментальних досліджень проводили методами статистичного аналізу за допомогою програмного пакету Microsoft Office 2016 (Excel) і програми STATISTICA 10 Portable (StatSoft. Inc; вільний доступ). При виборі методу статистичного аналізу попередньо проводили перевірку даних щодо їх відповідності закону

нормального розподілення на підставі оцінки показника ексцесу та аналізу гістограм розподілу частот. Підбір критеріїв для оцінки результатів статистичного аналізу даних відповідних вибірок проводили згідно рекомендацій [6, 78], що представлено у табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Методи статистичного аналізу, використані в дослідженні

Задача для розв'язання	Умови	Метод аналізу
Порівняння показників основної групи та групи порівняння (гіпотеза про рівність середніх)	Нормальний закон розподілення (при $n > 18$)	t – критерій (Ст'юдента) при рівних або нерівних дисперсіях
Порівняння розсіювання у двох вибірках (гіпотеза про належність дисперсії до однієї генеральної сукупності)	Нормальний закон розподілення	F – критерій (Фішера)
Порівняння показників основної групи та групи порівняння (гіпотеза про рівність середніх)	Закон розподілення відмінний від нормального (при $n < 18$)	U – критерій (Уїлкоксона-Манна-Уїтні) при рівних дисперсіях
		W – критерій, двохвибірковий (Уїлкоксона)
Порівняння показників вибірки до і після експерименту (гіпотеза про рівність середніх)	Закон розподілення відмінний від нормального	Одновибірковий критерій рангових сум (знакових рангів T – Уїлкоксона)
Визначення значимості відмінностей часток (%) у двох групах порівняння	Оцінка ефекту по аргументу нормального розподілення частот (u_p)	ϕ – критерій (кутового перетворення Фішера)

За умови відповідності вибірки закону нормального розподілення даних оцінку статистичних гіпотез на рівність середніх у двох залежних або незалежних вибірках проводили за критеріями t – Ст'юдента або F – Фішера, при рівні значимості 95 % ($\alpha = 0,05$). При порівнянні середніх значень показників основної групи та групи порівняння, а також при порівнянні показників вибірки до і після експерименту, коли вони не відповідали закону нормального розподілення даних використовували методи непараметричної статистики із застосуванням критеріїв для перевірки статистичних гіпотез Уїлкоксона-Манна-Уїтні (U) та рангових сум Уїлкоксона (T).

У відповідності до рекомендацій [77], результати дескриптивної статистики за умови відповідності варіаційного ряду закону нормального розподілення представляли середнім значенням показника (M), його стандартної похибки (SEM) і середньоквадратичного відхилення (SD). За умови, коли дані варіаційного ряду не відповідали закону нормального розподілення статистичні показники були представлені їх мінімальним і максимальним значенням (мін.-макс.), медіаною (Me) та інтерквартильним інтервалом, що відповідає 25 % і 75 % квартилю (Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$)). Для статистичного аналізу даних, представлених частотними характеристиками використовували точний метод Фішера з оцінкою статичних гіпотез за критерієм χ^2 та/або метод точного визначення різниці часток (ϕ) за результатами кутового перетворення Фішера із подальшим порівнянням емпіричного значення ϕ^* з його критичним значенням [44]. При $\phi^* \geq 1,64$ значимість відмінностей дорівнювала 95% ($p < 0,05$), а при $\phi^* \geq 2,31$ – 99 % ($p < 0,01$), відповідно.

Наявність зв'язку між перемінними встановлювали за допомогою кореляційного аналізу, шляхом розрахунку коефіцієнтів парної кореляції Пірсона (для даних, що відповідають закону нормального розподілення) та рангової кореляції Спірмена (для даних, що не відповідають закону нормального розподілення). Для оцінки даних кореляційного аналізу використовували лише значимі коефіцієнти кореляції (r), що відповідали умовам $\alpha = 0,05$.

2.4 Характеристика аплікаційного сорбенту

«Ідеальний» аплікаційний сорбент повинен володіти такими властивостями [164]:

- висока спорідненість з рановими виділеннями і, як наслідок, дезінтоксикаційний ефект;
- безпечність і нетоксичність;

- вибіркова сорбція з рани середньомолекулярних токсичних метаболітів, патогенної мікрофлори і токсинів;
- висока адсорбційна ємність;
- легкість видалення сорбента з поверхні рани;
- можливість використання сорбента для іммобілізації на ньому лікарських препаратів з метою забезпечення їх пролонгованої дії та для створення підвищеної їх концентрації безпосередньо у вогнищі запалення.

Композиція на основі високодисперсного пірогеного кремнезему – аеросилу та іммобілізованого на ньому орнідазолу і серратіопептидази, була розроблена для лікування аеробної та анаеробної ранової інфекції [11, 12]. Аеросил – високодисперсний пірогенний кремнезем, що складається з гідратованих сферичних часточок середнього радіусу 4–10 нм, дозволений для використання перорально як ентеросорбент та як матриця для іммобілізації лікарських препаратів. Орнідазол – антимікробний препарат з групи нітроїмідазолів, чинить бактерицидну дію по відношенню до аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Серратіопептидаза – протеолітичний фермент, який має протинабрякову, фібринолітичну та протизапальну дію, зменшує больовий синдром через зниження вивільнення больових амінів [62].

Для встановлення характеру зв'язування активних речовин з поверхнею високодисперсного кремнезему було вивчено інфрачервоні спектри розробленого апікаційного сорбенту та вихідних речовин, що входять до його складу. Інфрачервоні спектри з фур'є-перетворенням записували на спектрометрі Bruker JFS-66 (Німеччина) з використанням програмного забезпечення Opus 4.0. Застосовували методику запису спектрів речовин у вигляді прозорих таблеток з бромідом калію.

На рис. 2.3 представлено інфрачервоний спектр аеросилу, який характеризується широкою інтенсивною смугою біля 3500 см^{-1} воднево-зв'язаної води і силанольних груп поверхні, а також малоінтенсивною смугою біля 1640 см^{-1} , пов'язаною з деформаційними коливаннями силанолів та адсорбованих молекул води. Також наявна дуже інтенсивна смуга поглинання

при 1100 см^{-1} , що відповідає валентним коливанням силоксанової групи ($\nu_{\text{Si-O}}$) глобули нанокремнезему [154, 155].

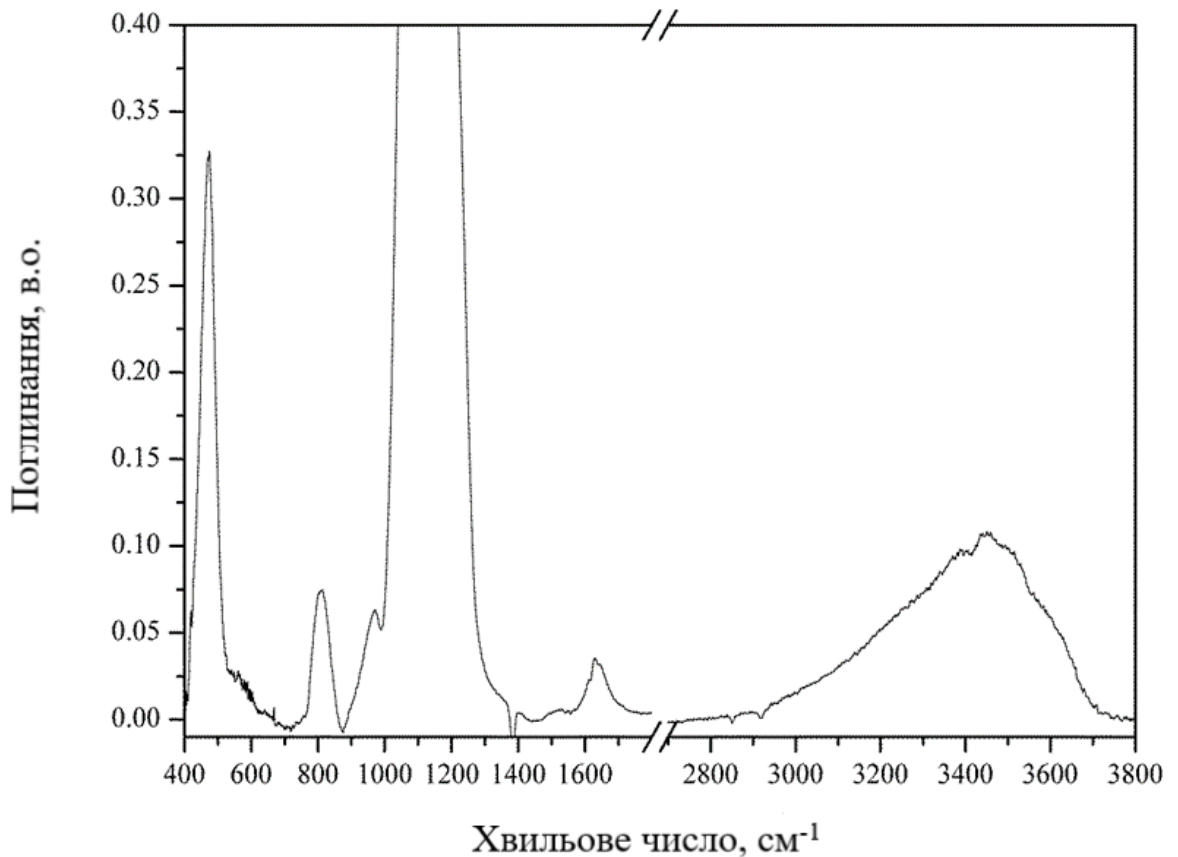


Рис. 2.3 Інфрачервоний спектр аеросилу

В інфрачервоному спектрі орнідазолу (рис. 2.4) наявні смуги поглинання при 3314 та 3175 см^{-1} , що відповідають валентним коливанням ОН-групи вільної та зв'язаної водневими зв'язками, смуги поглинання при 3090 см^{-1} відповідають валентним асиметричним коливанням СН-груп. Також наявні смуги поглинання при 1570 см^{-1} , що відповідають асиметричним коливанням NO_2 -груп, і 1360 см^{-1} та 1280 см^{-1} – відповідають симетричним коливанням NO_2 -груп. Смуги поглинання при 1190 см^{-1} можна віднести до деформаційних симетричних коливань СН-групи, а 830 см^{-1} до коливань CN і NO_2 -груп. Смуги поглинання при 750 см^{-1} відповідають валентним коливанням C-Cl групи [136, 249].

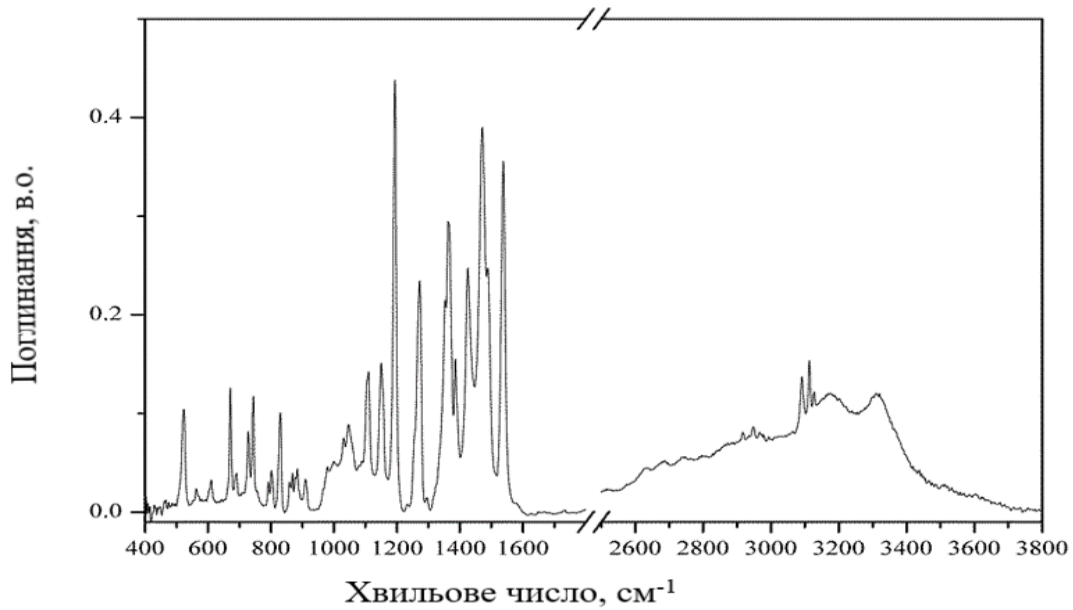


Рис. 2.4 Інфрачервоний спектр орнідазолу

В інфрачервоному спектрі серратіопептидази (рис. 2.5) спотерігається широка смуга з максимумом біля 3300 см^{-1} , яка відповідає валентним коливанням NH- та OH-груп, що беруть участь в утворенні внутрішньомолекулярних (в межах білкової молекули серратіопептидази) та міжмолекулярних (з молекулами води) водневих зв'язків. Також наявна інтенсивна смуга біля 1670 см^{-1} , що відповідає карбонільним групам серратіопептидази. Інші смуги є менш інформативними в наших системах і тому не обговорюються тут.

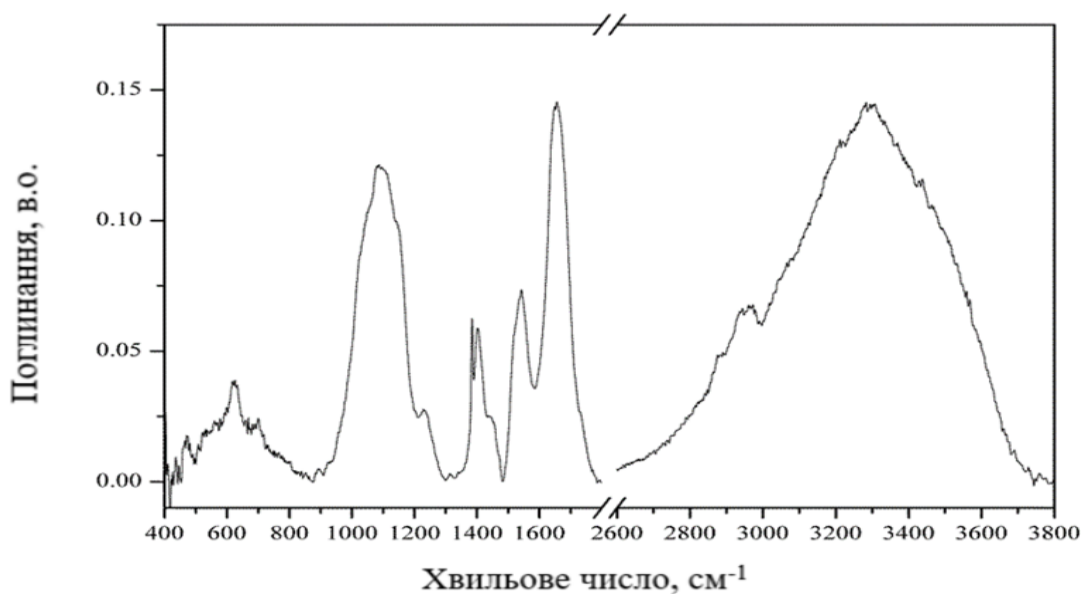


Рис. 2.5 Інфрачервоний спектр серратіопептидази

Інфрачервоний спектр розробленого аплікаційного сорбенту (рис. 2.6) являє собою суперпозицію спектрів складових. Так в ньому спостерігається смуга валентних коливань ОН-груп аеросилу біля 3500 см^{-1} та смуга біля 3300 см^{-1} (NH-групи серратіопептидази), збуджених водневими зв'язками, що викликає їх взаємний зсув до 3340 та 3480 см^{-1} відповідно. Також спостерігається смуга пептидних карбонільних груп серратіопептидази біля 1670 см^{-1} , зміщена на 10 см^{-1} в низькочастотну область спектра внаслідок міжмолекулярних слабких водневих зв'язків. Окрім того в спектрі спостерігається малоінтенсивна (внаслідок низької концентрації компонента – 2%) смуга біля 1570 см^{-1} , яка відповідає нітрогрупі орнідазолу. Деяке уширення смуги та зсув $3\text{--}5\text{ см}^{-1}$ в низькочастотну область свідчить про участь нітрогрупи в утворенні водневих зв'язків з поверхнею кремнезему, що підтверджується результатами квантовохімічних розрахунків.

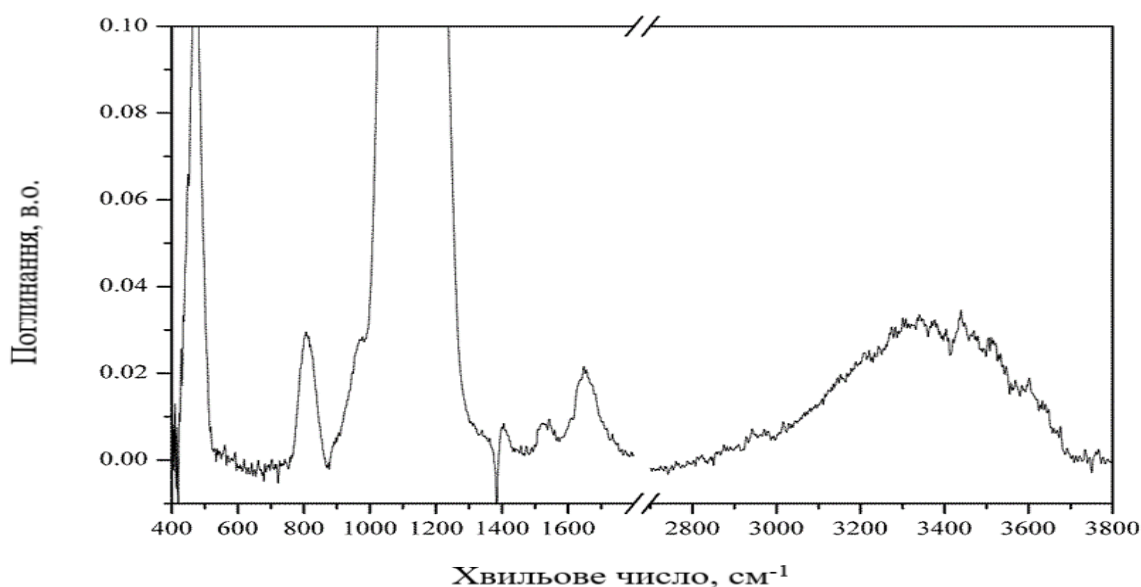


Рис. 2.6 Інфрачервоний спектр розробленого аплікаційного сорбенту

Такі зміни в інфрачервоних спектрах нанокompозиту у порівнянні зі спектрами вихідних речовин свідчать про збереження вихідних речовин у незмінному стані в складі композиту і утворення композитного препарату лише за рахунок слабких міжмолекулярних взаємодій та водневих зв'язків між активними компонентами. Це дозволяє прогнозувати можливість поступового вивільнення активних речовин з поверхні розробленого аплікаційного сорбенту

при контакті з ексудатом рани і їх комплексний лікувальний вплив на рановий процес, а також знешкодження мікроорганізмів та токсичних виділень.

2.5 Характеристика апарата «Плазон» та методики NO-терапії

В дисертаційній роботі для проведення NO-терапії ми використовували апарат «Скальпель-коагулятор-стимулятор повітряно-плазмовий СКСПП/NO-01 «Плазон»» (рис. 2.7). Апарат складається з сервісного блока, електрогідро-газового підводу, силіконової трубки з металевим наконечником, змінних маніпуляторів та педалі. Маніпулятори є трьох типів: коагулятор, деструктор та стимулятор-коагулятор. Всі вони є генераторами повітряної плазми та відрізняються конструкцією вихідного каналу. Діаметр вихідного каналу коагулятора (синє маркування) становить 1,2 мм, а температура плазмового потоку на виході з каналу – 3000–4000 °С з невеликим газодинамічним тиском. Вихідний канал деструктора (жовте маркування) має діаметр 0,7 мм, який формує плазмовий потік температурою 2500–3000 °С з підвищеним газодинамічним тиском. Діаметр вихідного каналу стимулятора-коагулятора складає 1,8 мм, в якому формується плазмовий потік температурою 700–800 °С та низьким газодинамічним напором. Всі маніпулятори є джерелом монооксиду азоту, який утворюється з повітряної плазми внаслідок плазмохімічних реакцій. [127].



Рис. 2.7 Апарат СКСПП/NO-01 «Плазон»

Дія апарата «Плазон» базується на впливі повітряної плазми для отримання хірургічного ефекту та охолодженого газового потоку, який містить молекули NO для терапевтичного ефекту. Лікувальний вплив забезпечується підведенням до тканин газових потоків температурою від 4000 °С до кімнатної, але з однаковим вмістом монооксиду азоту, концентрація якого зменшується при віддаленні від вихідного каналу маніпулятора (максимальна – 2500 ppm). Це досягається шляхом прокачування атмосферного повітря через маніпулятор. Всі маніпулятори є генераторами повітряної плазми. Вмонтованим в апарат мікрокомпресором повітря потрапляє в маніпулятор та проходить через електричну дугу утворену катодом і анодом. Тут воно нагрівається, прискорюється і переходить в плазмовий стан витікаючи з генераторної частини маніпулятора. Швидкість витікання газового потоку через вихідний отвір коагулятора становить 200 м/с, а деструктора – 600 м/с. Максимальна концентрація NO зосереджена в центрі газового потоку і плавно знижується до периферії. В апараті «Плазон» є вмонтований додатковий охолоджувач лабіринтного типу, який дозволяє отримувати газовий потік кімнатної температури. Це відбувається шляхом занурення будь-якого маніпулятора у гніздо охолоджувача. При цьому охолоджений газовий потік подається до тканин через силіконову трубку з металевим наконечником [116].

Найбільш ефективним є застосування NO-терапії у різних режимах в залежності від етапу лікування. В кінці хірургічного втручання після видалення некротичних тканин ранову поверхню обробляли деструктором для остаточного видалення некротичного детриту та гнійного ексудату. Після цього продовжували обробку коагулятором для досягнення гемостазу та стерилізації ранової поверхні до появи блискучої та прозорої коагуляційної плівки. При незначному надходженні в рану крові та лімфи немає необхідності використовувати максимальний температурний режим. Для підсушування ранової поверхні достатнім є надходження плазмових потоків температурою 1000–2000 °С. В таких випадках ми використовували режим щадної коагуляції, шляхом використання коагулятора на відстані 2,5–3 см від ранової поверхні.

В післяопераційному періоді щоденно проводили сеанси NO-терапії стимулятором-коагулятором з метою досягнення терапевтичного ефекту. Стимулятор-коагулятор генерує газовий потік при нижчій температурі, аніж коагулятор та деструктор, що дозволяє приблизити маніпулятор до тканин та створити більш високу концентрацію NO в поверхневих шарах. Тривалість експозиції коливалася від 10 до 60 секунд на 1 см² і залежала від глибини пошкодження, вираженості гнійно-запального процесу та фази ранового процесу. На загальну тривалість процедури також впливала площа рани.

Для досягнення терапевтичного ефекту оптимальною є температура 40±10 °С, яка не призводить до денатурації білків та створює у пацієнтів відчуття обдування теплим повітрям. Тому при поверхнево розташованих ранах з метою досягнення вказаної температури та попередження нанесення термічного опіку ми приєднували до стимулятора-коагулятора тепловий дистанціонатор – порожнистий циліндр з широкими боковими віконцями, який розміщували на відстані 3–5 см від поверхні рани. Маніпулятор розміщували перпендикулярно до ранової поверхні і проводили обробку скануючими прямолінійними та круговими рухами. В такому режимі продовжували NO-терапію і після накладення первинних, первинно-відтермінованих та вторинних швів.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:

Біляєва ОО, Кароль ІВ. Гнійно-запальні захворювання м'яких тканин в структурі хірургічної патології. Клінічна хірургія. 2016;10.2: 5 – 6.

Біляєва ОО, Кароль ІВ. Місцеве лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин за допомогою аплікаційного сорбенту нового покоління – «Орнісератосил». Клінічна хірургія. 2017; 11.2: 10 – 2.

Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ, Голуб ОА. Оцінка ефективності місцевого лікування ранової інфекції за допомогою оригінального аплікаційного сорбенту в експерименті. Сучасні медичні технології. 2017; 4(35): 13 – 6.

Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Дядик ОО, Заріцька ВІ, Кароль ІВ. Патоморфологічні особливості перебігу ранового процесу в експерименті. Хірургія України. 2018; 2: 52 – 9.

Беяева ОА, Лунёва АГ, Крыжевский ВВ, Кароль ИВ, Завадецкая ЕП, Олейник ЕА, Кривенко ЕА. Цитологический мониторинг заживления гнойных ран при их лечении с помощью аппликационной сорбции и NO-терапии. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2018; 7 (3): 374 – 83.

Беяева ОА, Кароль ИВ, Филоненко ГВ, Андрюшкина РП. Микробиологические аспекты гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей (клинико-экспериментальное исследование). Экстренная медицина. 2018; 7 (2): 173 – 83.

Біляєва ОО, Голуб ОА, Нешта ВВ, Кароль ІВ, винахідники. Комплексний антимікробний сорбційний препарат орнісератосил для профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ № 113250. 2017 Січ. 25.

Біляєва ОО, Голуб ОА, Нешта ВВ, Кароль ІВ, винахідники. Спосіб одержання комплексного антимікробного сорбційного препарату орнісератосил для профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ № 114646. 2017 Бер. 10.

Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб моделювання ранової інфекції. Патент України на КМ № 121047. 2017 Лист. 27.

Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ. Новий спосіб моделювання гнійної рани в експерименті. В: Збірник наукових робіт ХХІV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова; 2018 Верес. 26–28; Київ; 2018, с. 556 – 7.

РОЗДІЛ 3

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ МЕТОДІВ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН В ЕКСПЕРИМЕНТІ

ГЗЗМТ поєднують в собі вогнище деструкції тканин та інфекційний чинник, які разом сприяють розвитку ранового гнійно-запального процесу [46]. В його протіканні виділяють фази, які змінюються в певній послідовності: фаза запалення, яка включає судинні реакції та ексудацію; фаза регенерації або дозрівання грануляційної тканини; фаза утворення, реорганізації рубця та епітелізації [3, 73, 83, 110, 138].

3.1 Оцінка перебігу ранового процесу і динаміка планіметричних змін

Одним із критеріїв оцінки протікання ранового процесу в експериментальних тварин є тривалість його фаз та планіметричні зміни, що представлено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Порівняльна характеристика загоєння ГЗЗМТ в експерименті

Показники	I група	IIА група	P_{I-IIA}	IIБ група	P_{I-IIB}
	Me ($Q_{25}\%$; $Q_{75}\%$)	Me ($Q_{25}\%$; $Q_{75}\%$)		Me ($Q_{25}\%$; $Q_{75}\%$)	
Очищення рани (доба)	6,0 (6,0; 7,0)	9,0 (9,0; 9,0)	<0,05	10,0 (9,0; 10,0)	<0,05
Зникнення набряку (доба)	6,0 (5,0; 6,0)	11,0 (10,0; 11,0)	<0,05	12,0 (11,0; 12,0)	<0,05
Зникнення гіперемії (доба)	6,0 (5,0; 6,0)	11,0 (11,0; 11,0)	<0,05	12,0 (12,0; 12,0)	<0,05
Поява грануляцій (доба)	7,0 (7,0; 7,0)	14,5 (14,0; 15,0)	<0,05	15,0 (15,0; 15,0)	<0,05
Поява епітелізації (доба)	9,0 (9,0; 10,0)	17,0 (17,0; 17,0)	<0,05	18,0 (17,0; 18,0)	<0,05

Закінчення табл. 3.1

Показники	I група	ПА група	$p_{I-ПА}$	ПБ група	$p_{I-ПБ}$
	Me ($Q_{25\%}; Q_{75\%}$)	Me ($Q_{25\%}; Q_{75\%}$)		Me ($Q_{25\%}; Q_{75\%}$)	
Повна епітелізація рани (доба)	14,0 (14,0; 14,0)	22,0 (22,0; 23,0)	<0,05	25,0 (25,0; 26,0)	<0,05
Індекс Попової, 7 доба	7,1 (6,9; 7,3)	2,7 (2,5; 2,8)	<0,05	2,7 (2,6; 2,8)	<0,05
Індекс Попової, 14 доба	13,1 (12,9; 13,3)	5,0 (5,0; 5,1)	<0,05	4,6 (4,5; 5,0)	<0,05

Як видно з таблиці, в основній групі всі процеси ранозагоєння наступали значно швидше, аніж в групах порівняння. Так, очищення ран у тварин I групи відбулося на 6–7 добу при Me (25 %; 75 %) = 6 (6; 7), ПА групи – на 9–10 добу при Me (25 %; 75 %) = 9 (9; 9) та ПБ групи – на 9–10 добу при Me (25 %; 75 %) = 10 (9; 10) ($p < 0,05$). Поява грануляцій в I групі відмічалася на 7–8 добу при Me (25 %; 75 %) = 7 (7; 7), в ПА групі – на 14–15 добу при Me (25 %; 75 %) = 14,5 (14; 15), в ПБ групі – на 14–15 добу при Me (25 %; 75 %) = 15 (15; 15) ($p < 0,05$). Поява епітелізації в щурів I групи була відмічена на 9–10 добу при Me (25 %; 75 %) = 9 (9; 10), ПА групи – на 17–18 добу при Me (25 %; 75 %) = 17 (17; 17) та ПБ групи – на 17–18 добу при Me (25 %; 75 %) = 18 (17; 18) ($p < 0,05$). Повна епітелізація ран у щурів основної групи відбулася на 14–15 добу при Me (25 %; 75 %) = 14 (14; 14), ПА групи – на 22–23 добу при Me (25 %; 75 %) = 22 (22; 23) і ПБ групи – на 24–27 добу при Me (25 %; 75 %) = 25 (25; 26) ($p < 0,05$). Індекс Попової на 7 добу у щурів I групи склав 6,4–7,7 при Me (25 %; 75 %) = 7,1 (6,9; 7,3), що статистично значимо більше порівняно з ПА та ПБ групами, в яких цей показник склав – 2,5–3,0 при Me (25 %; 75 %) = 2,7 (2,5; 2,8) та 2,5–3,0 при Me (25 %; 75 %) = 2,7 (2,6; 2,8) відповідно ($p < 0,05$). На 14 добу індекс Попової в I групі склав 12,7–13,5 при Me (25 %; 75 %) = 13,1 (12,9; 13,3), що статистично значимо більше порівняно з ПА та ПБ групами, в яких цей показник склав 4,8–5,3 при Me (25 %; 75 %) = 5,0 (5,0; 5,1) та 4,2–5,3 при Me (25 %; 75 %) = 4,6 (4,5; 5,0) відповідно ($p < 0,05$).

Динаміка загоєння гнійно-запальних захворювань м'яких тканин в експериментальних тварин представлена на рис. 3.1, 3.2 та 3.3.

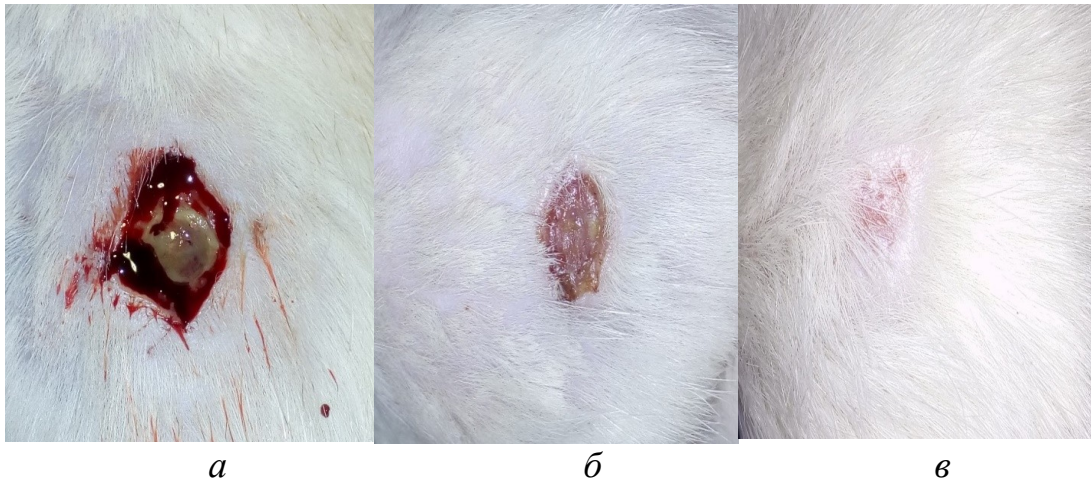


Рис 3.1 Макроскопічна характеристика загоєння ГЗЗМТ у щура І групи у динаміці експерименту: *а* – 1 доба; *б* – 7 доба; *в* – 14 доба

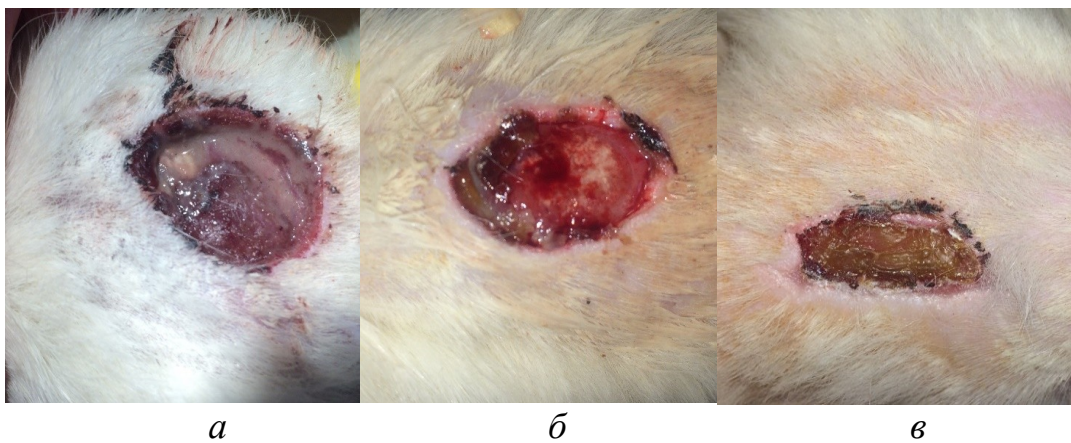


Рис 3.2 Макроскопічна характеристика загоєння ГЗЗМТ у щура ІІА групи в динаміці експерименту: *а* – 1 доба; *б* – 7 доба; *в* – 14 доба

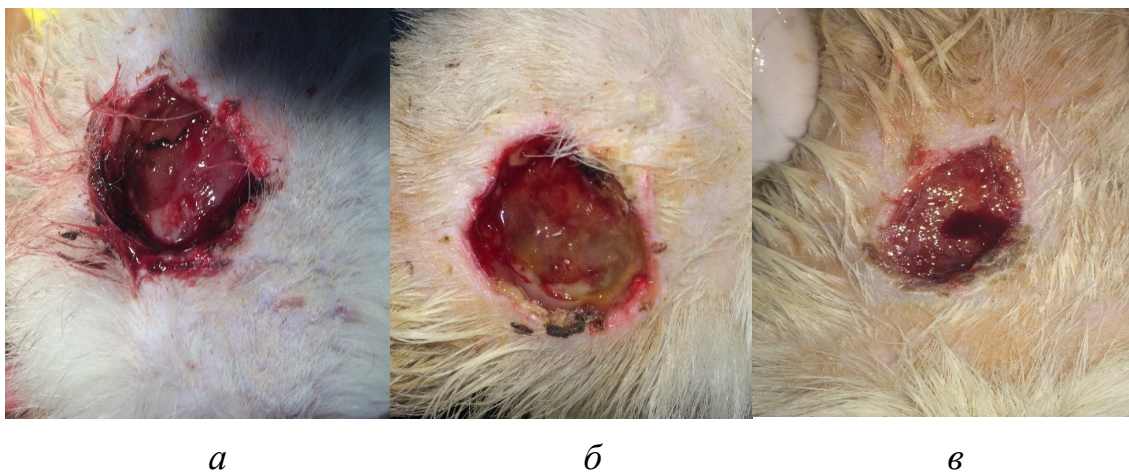


Рис 3.3 Макроскопічна характеристика загоєння ГЗЗМТ у щура ІІБ групи в динаміці експерименту: *а* – 1 доба; *б* – 7 доба; *в* – 14 доба

3.2 Гістологічні, імуногістохімічні та електронно-мікроскопічні зміни гнійно-запальних захворювань м'яких тканин щурів у динаміці експерименту при місцевому застосуванні різних лікарських засобів

При гістологічному дослідженні на першу добу експерименту в усіх групах піддослідних щурів у дні рани наявний гнійний детрит з вираженою лейкоцитарною інфільтрацією, яка розповсюджується за межі рани у підшкірний прошарок, а також у жировий і м'язовий шари (рис. 3.4 а, б). У крайових зонах рани – некроз епідермісу, в ретикулярному та сітчастому шарі дерми – набряк, розшарування та некроз колагенових волокон, некроз волосяних фолікулів та голокринових залоз із вогнищами стеатонекрозу (рис. 3.4 в, г, д). У м'язовому шарі виявляли розширені та повнокровні капіляри, вогнища запальної лейкоцитарної інфільтрації, деструкції посмугованих м'язових волокон у вигляді набряку саркоплазми, дезорганізації та лізису міофібрил (рис. 3.5 а, б). У розширених просвітах лімфатичних капілярів разом із форменими елементами крові відмічали невеликі скупчення паличкоподібної форми мікробних тіл (рис. 3.5 в).

При електронно-мікроскопічному дослідженні в краях рани виявляли некротично змінені клітини та їх фрагменти, чисельні еритроцити з ознаками дегенеративних змін (еритроцити-тіні), а також дрібні кристалоподібні структури (рис. 3.6). Також у складі тканинного детриту зустрічалися поліморфноядерні лейкоцити, у тому числі еозинофіли з еліпсоподібними цитоплазматичними гранулами і кристалоїдними тільцями, а також лімфоцити, плазмоцити та макрофаги з ознаками деструкції цитоплазми та ядра (рис. 3.7 а, б, в, г).

У поверхневих шарах рани виявляли нерівномірно розсіяні кристали, подовженої форми, імовірно, речовин лікарського засобу (рис. 3.6), які у щурів різних груп значимо відрізнялися між собою за їх структурою, розміром і формою. У дистальних відділах рани виявляли поодинокі фібробласти, секреторні епітеліоцити голокринових залоз, а також кератиноцити кореневої епітеліальної піхви волосяної цибулини з ознаками їх некрозу (рис. 3.8 а, б).

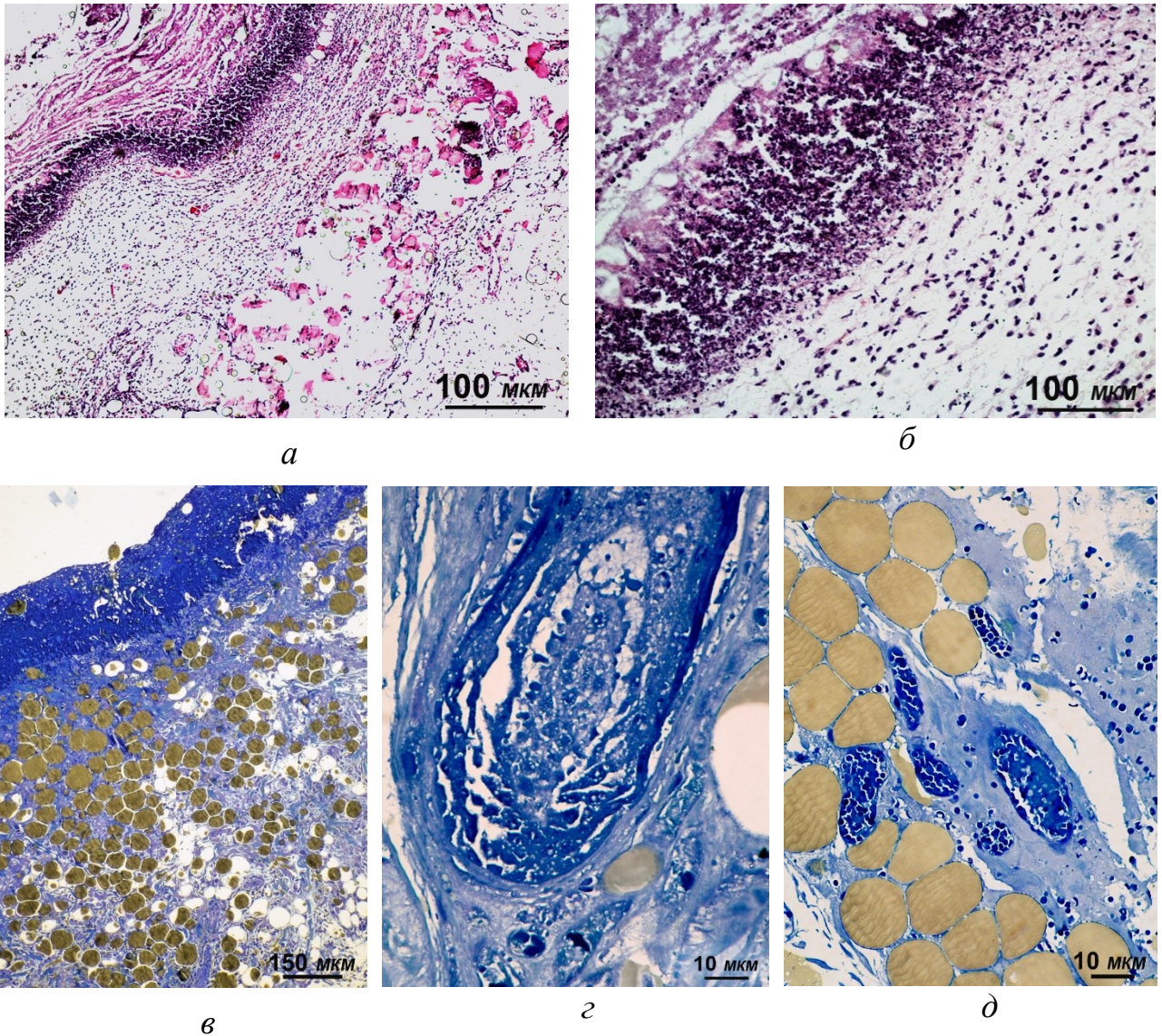


Рис. 3.4 Мікроскопічні зміни в краях і дні ран щурів I (*a, в*), II (*б, г*) і ПБ (*д*) груп на 1 добу експерименту: *a, б* – гнійний детрит і нейтрофільна інфільтрація; *в* – некроз епідермісу та стеатонекрози в дермі; *г* – некроз волосяного фолікула; *д* – розширення та повнокров'я просвітів капілярів. Гістологічні зрізи (*a, б*), гематоксилін і еозин; напівтонкі зрізи (*в, г, д*), метиленовий синій

Поряд із ними зустрічалися лейкоцити з ознаками дегрануляції та їх деструкції, а також макрофаги із великою кількістю лізосом (автофаголізосом, телолізосом) у цитоплазмі (рис. 3.8 *в*).

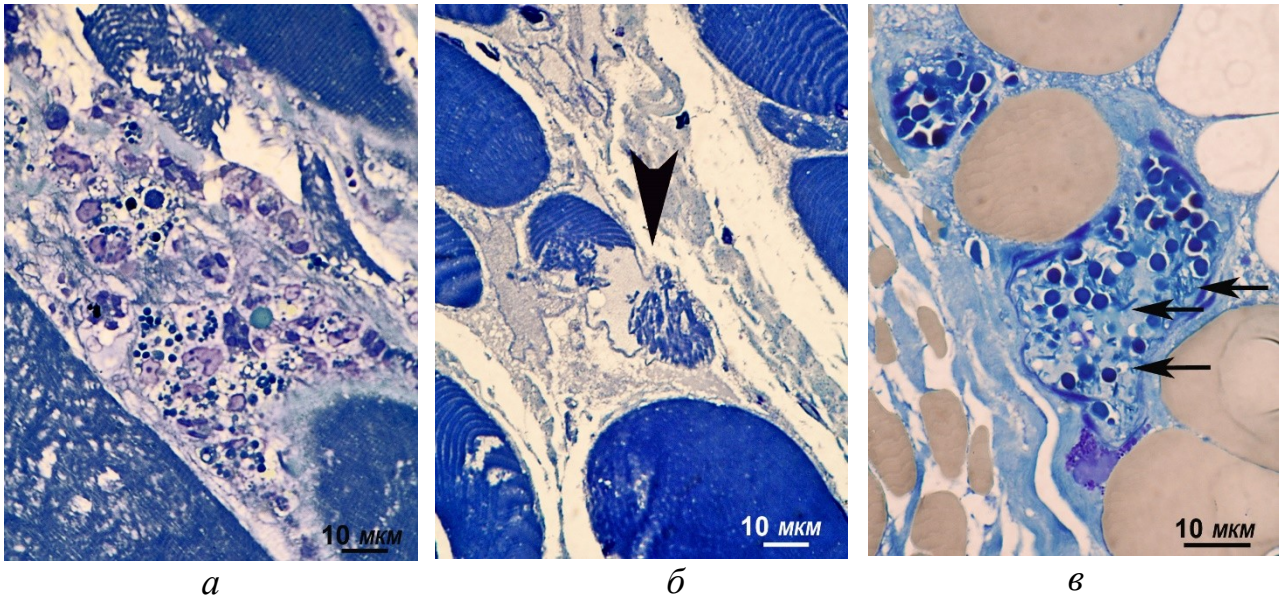


Рис. 3.5 Мікроскопічні зміни в м'язовому шарі шкіри щурів на 1 добу експерименту: *а, б* – набряк і лейкоцитарна інфільтрація, вогнища деструкції м'язових волокон (▼); *в* – мікроорганізми у просвіті кровоносних капілярів (←). Напівтонкі зрізи, метиленовий синій

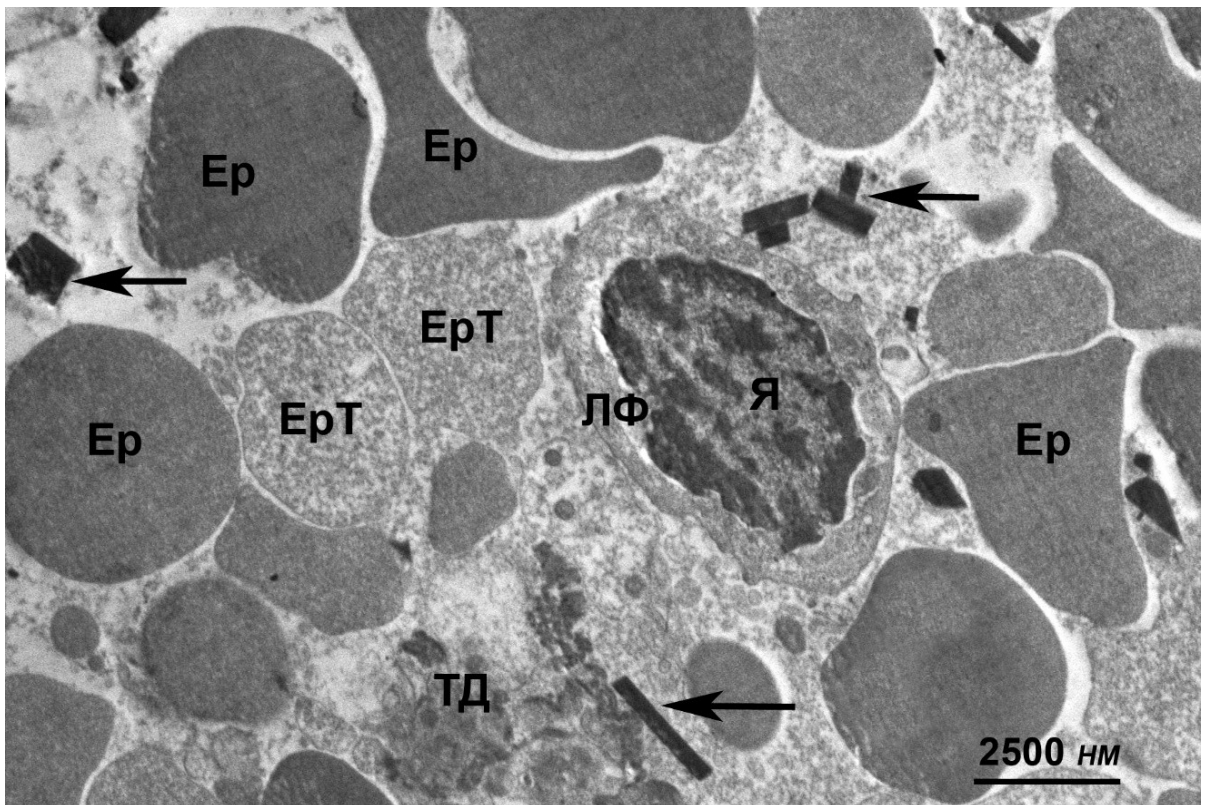


Рис. 3.6 Ультраструктурні зміни рани щура ІІА групи на 1 добу експерименту: Ер – еритроцити; ЕрТ – еритроцити-тіні з просвітленою стромою; ЛФ – лімфоцит; ТД – тканинний детрит; кристалічні структури (←), ТЕМ

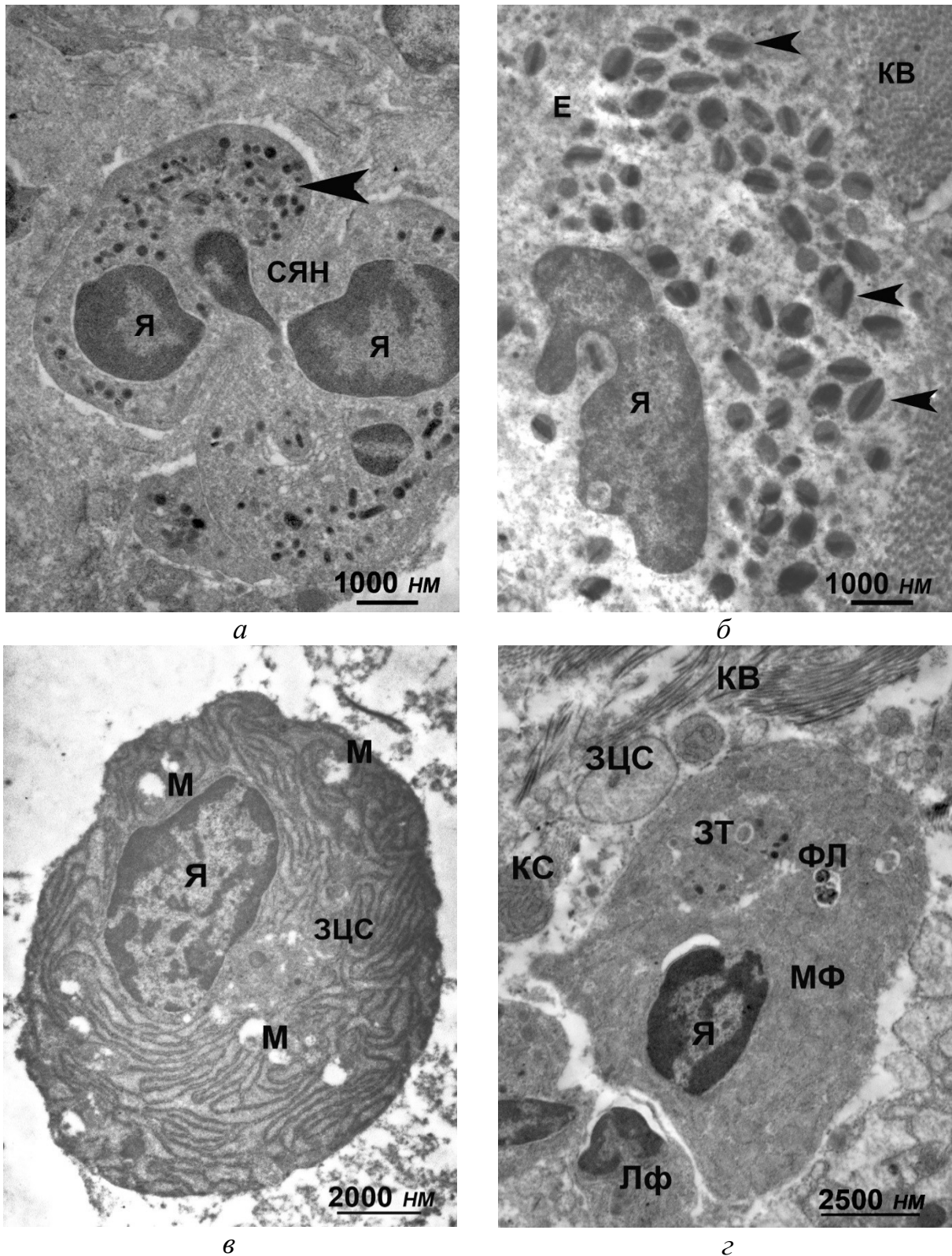


Рис. 3.7 Ультраструктурні зміни рани шурів на 1 добу експерименту: *а* – сегментоядерний гранулярний лейкоцит (СЯН; цитоплазматичні гранули ◀); *б* – еозинофіл (гранули і кристалоїдні тільця ◀); *в* – плазматочит (Я – ядро; М – мітохондрії; ЗЦС – гранулярна ендоплазматична сітка); *г* – макрофаг (МФ) з ознаками дегенерації (ФЛ – фаголізосома; ЗТ – залишкові тільця; КВ – колагенові волокна; КС – кільчаста структура; ЗЦС – зерниста цитоплазматична сітка), ТЕМ

Необхідно відмітити, що в усіх піддослідних щурів в краях і дні рани поміж колагенових волокон з ознаками деструкції та лізису колагенових фібрил виявляли скупчення паличкоподібної форми мікробних тіл, вкритих товстою щільною оболонкою (рис. 3.8 з).

Біля краю рани у дермі шкіри в усіх щурів виявляли розширені та повнокровні капіляри із дистрофічно зміненим ендотелієм, що вистеляє внутрішню поверхню судинної стінки. Ці зміни проявлялися у вигляді вогнищ набряку цитоплазми, просвітлення матриксу, дезорганізації та лізису крист, а також вираженої гетерохроматизації ядра клітин. Нерідко в капілярах відмічали вогнищевий набряк і нерівномірне потовщення їх базальної мембрани, а в просвітах – стаз і складж еритроцитів (рис. 3.9 а), тромбоцитарні та змішані еритроцитарно-тромбоцитарні тромби, що тісно прилягали до люмінальної плазмолемі судинних ендотеліоцитів (рис. 3.9 б). Часто в просвітах капілярів виявляли фрагменти некротично змінених клітин і паличкоподібної форми мікробні тіла (рис. 3.9 в).

У дистальних від ранового дефекту ділянках дерми шкіри виявляли гіпертрофію периваскулярних мастоцитів із структурними ознаками їх дегрануляції (рис. 3.10 а, б, в).

При мікроскопічному дослідженні напівтонких зрізів (товщина 1 мкм), пофарбованих метиленовим синім було встановлено, що в більшості випадків на 1 добу експерименту разом із частковою дегрануляцією мастоцитів спостерігали, так звану, «анафілактичну» (швидку) дегрануляцію цих клітин у вигляді масивного виділення за межі їх клітинної оболонки базофільних секреторних гранул (рис. 3.10 а, б). При електронно-мікроскопічному дослідженні в таких клітинах виявляли ділянки деструкції плазмолемі, через які відбувається вихід поліморфних, електронно-щільних секреторних гранул з клітин далеко за їх межі (рис. 3.10 в). При цьому в цитоплазмі мастоцитів спостерігали велику кількість секреторних гранул, оточених дрібними вакуолями (зони просвітлення), завдяки яким секреторні гранули виштовхуються за межі клітинної оболонки (рис. 3.10 в).

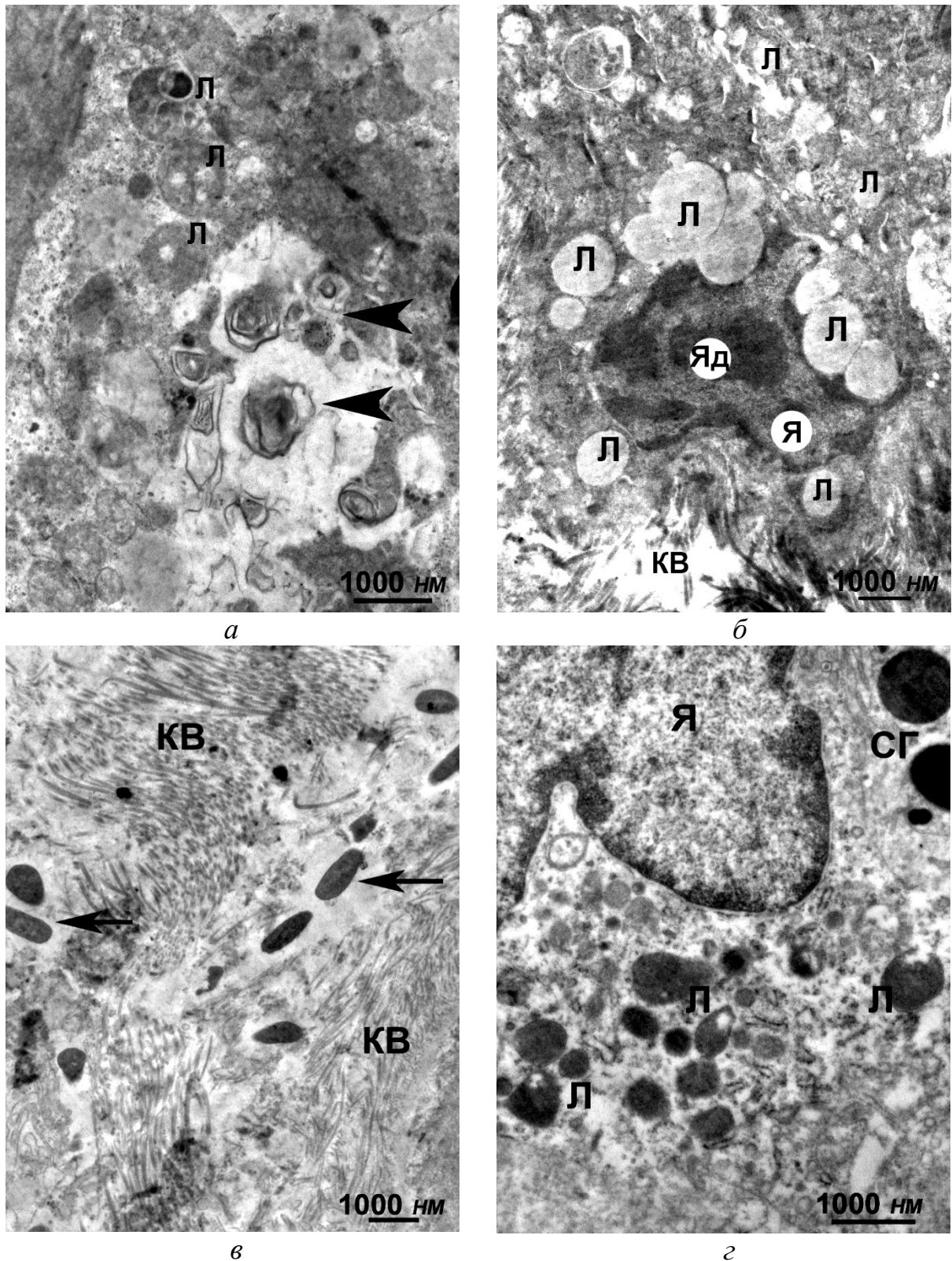


Рис. 3.8 Ультраструктурні зміни в рані експериментальних щурів на 1 добу експерименту: *а* – некроз фібробласта (вонище парціального некрозу цитоплазми – ◄); *б* – ліпонекроз секреторного епітеліоцита голокринової залози (Л – ліпідні включення); *в* – макрофаг з вираженою гіперплазією лізосом (Л) у цитоплазмі (Я – ядро, Яд – ядерце, СГ – секреторні гранули); *г* – колонії мікробних тіл (←) у зонах некрозу колагенових волокон (КВ), ТЕМ

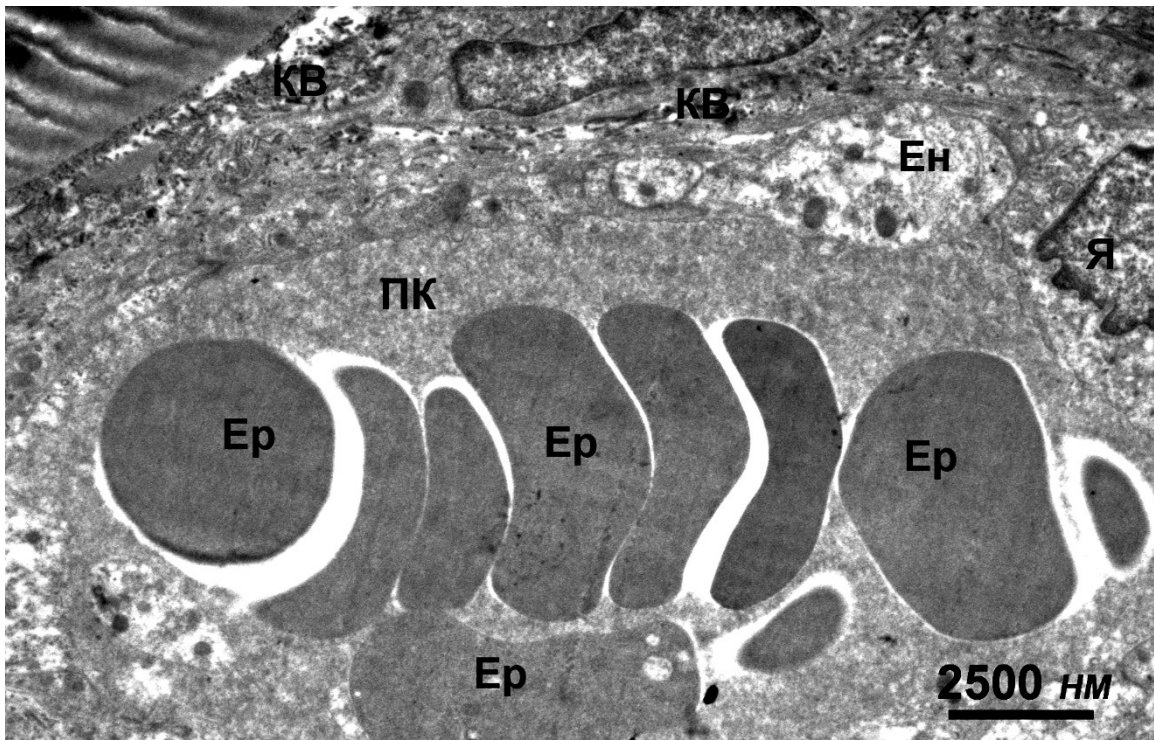
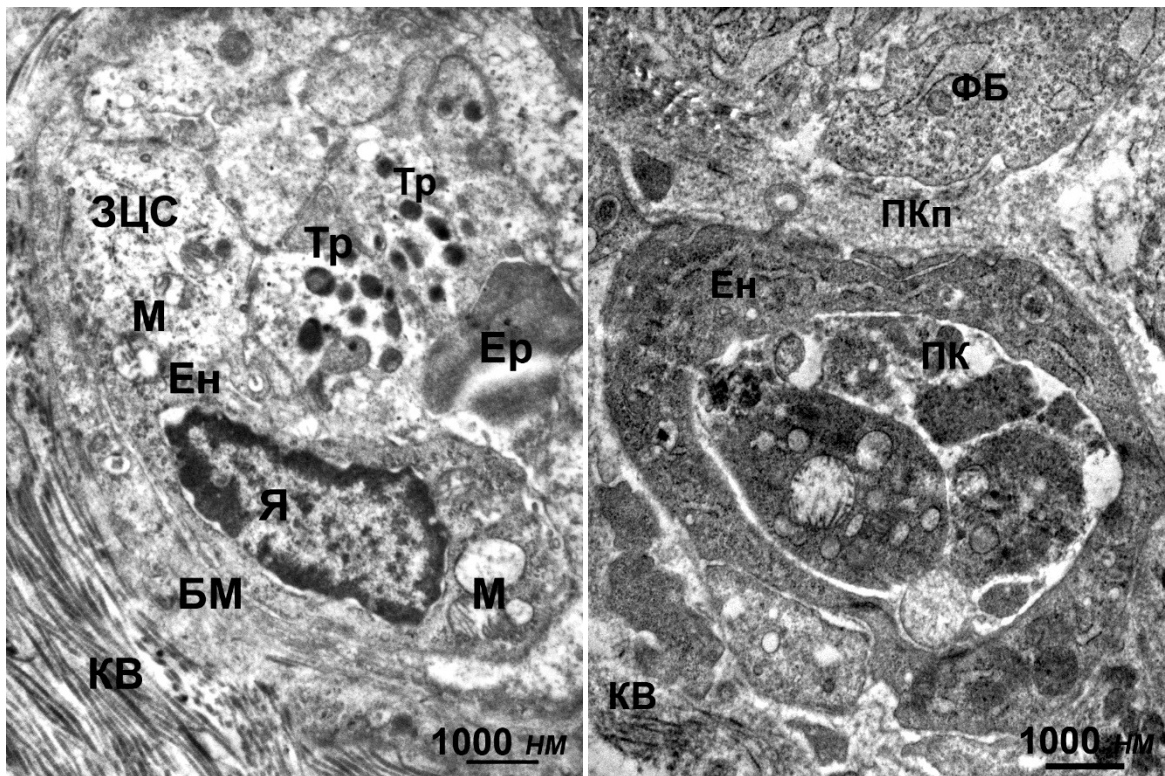
*a**б**в*

Рис. 3.9 Ультраструктурні зміни кровоносних капілярів біля краю рани у щурів групи I (*a*) і ІА (*б, в*) на 1 добу експерименту: *a* – розширення просвіту капіляру (ПК) та його повнокров'я, складж еритроцитів (Ер), набряк цитоплазми ендотеліоцита (Ен); *б* – тромбоцити (Тр) в просвіті капіляра (тромб), набряк і набухання базальної мембрани (БМ); *в* – некротичні маси і клітинні фрагменти в ПК, ущільнення цитоплазми Ен, набряк і розширення перикапілярного простору (ПКп). КВ – колагенові волокна, ТЕМ

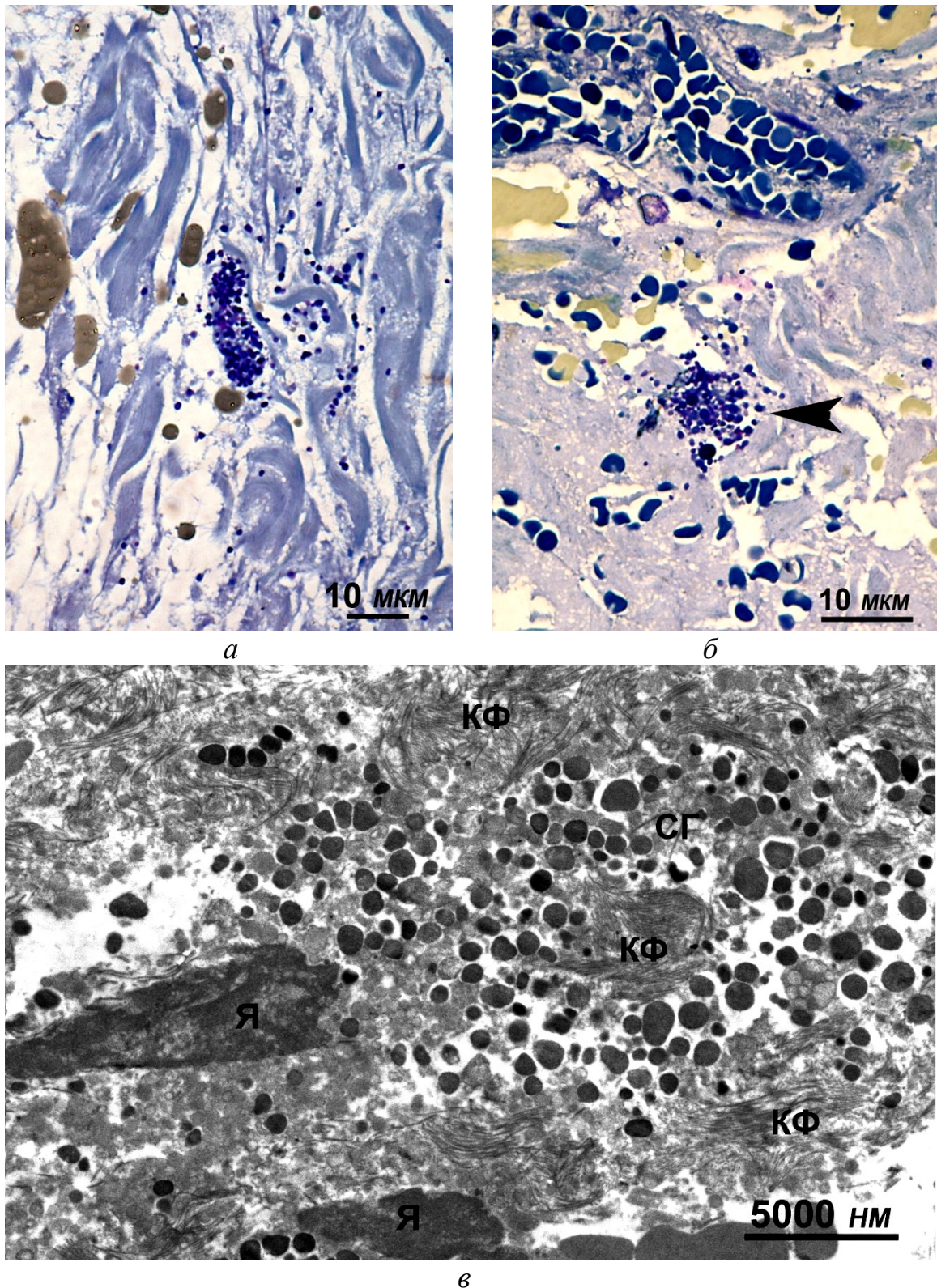


Рис. 3.10 Тканинні базофіли (мастоцити) у дні рани щурів ПА (а) та І групи (б, в) з ознаками їх часткової (а), і так званої «анафілактичної» (б, в) дегрануляції (◄). Ядро з ознаками гетерохоматизації (Я), деструкція клітинної оболонки та екструзія секреторних гранул (СГ) у позаклітинний простір із дифузним розташуванням СГ поміж колагенових волокон (КВ) з ознаками їх дезорганізації, набряку та лізису колагенових фібрил (КФ). Напівтонкі зрізи пофарбовані метиленовим синім (а, б); ТЕМ (в)

У дистальних від рани ділянках шкіри виявлялися мастоцити, які проявляли структурні ознаки їх часткової дегрануляції. В цитоплазмі цих клітин після розриву плазмолемі і виділення секреторних гранул відмічали гіперплазію гранулярної ендоплазматичної сітки та профілів комплексу Гольджі на фоні вираженої гіпертрофії ядра.

Таким чином, морфологічні зміни в ранах усіх піддослідних щурів на 1 добу експерименту значимо не відрізнялися в групах і характеризувалися некрозом епідермісу, структур дерми і гіподерми зі скупченнями паличкоподібної форми мікробних тіл, формуванням вогнищ гострої запальної лейкоцитарної інфільтрації периферійних ділянок і дна рани, порушенням крово- і лімфообігу в судинах мікроциркуляторного русла (розширення та повнокров'я кровоносних і лімфатичних капілярів, стаз і складж еритроцитів, еритроцитарні, тромбоцитарні та змішані тромби), а також вираженою дегрануляцією мастоцитів у краях рани.

У щурів I групи на 7 добу експерименту в рані на фоні запальної лімфо-лейкоцитарно-макрофагальної інфільтрації виявляли вогнища новоутвореної грануляційної тканини, що складається із молодих (репаративних) фібробластів із світлою цитоплазмою та округлої, або зубчастої форми ядром і базофільним ядерцем, поодиноких фіброцитів, мастоцитів і тонких пучків новоутворених колагенових волокон (рис. 3.11 *а, б*). У краях рани разом із репаративними фібробластами часто виявляли макрофаги з дрібними щільними цитоплазматичними включеннями, а також із пінистою цитоплазмою (рис. 3.11 *б*), що характеризує їх високу фагоцитарну активність. Також в новоутвореній склеротичній тканині виявляли велику кількість «молодих», новоутворених капілярів із тонкими стінками, які формують густу капілярну сітку (рис. 3.11 *в*).

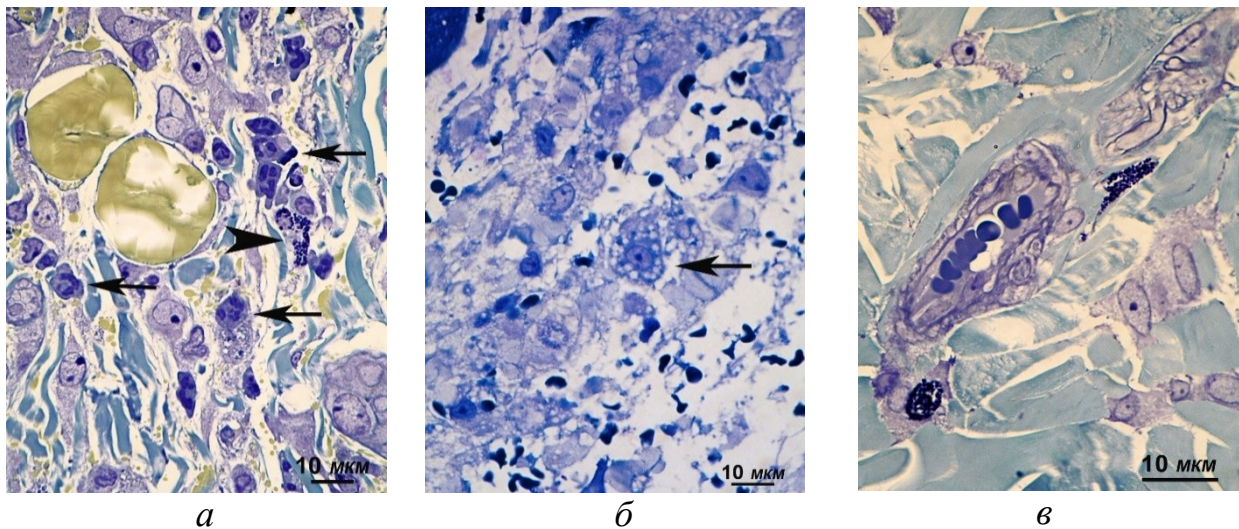


Рис. 3.11 Гістологічні зміни в ранах щурів I групи на 7 добу експерименту: *a* – грануляційна тканина з помірним запаленням: нейтрофільні лейкоцити (←), макрофаги, мастоцити із базофільними гранулами (▶) і фібробласти; *б* – макрофаги із пінистою цитоплазмою (←); *в* – повнокровний капіляр і периваскулярні мастоцити. У просвіті капіляру складж еритроцитів. Напівтонкі зрізи, метиленовий синій

Результати гістологічних досліджень було підтверджено даними імуногістохімічних досліджень, які виявили відносно високий рівень експресії на поверхні клітин молоді грануляційної тканини маркерів ранньої диференціації клітин, зокрема, білків CD34 і CD68, що є гістохімічним маркером ендотеліальних клітин, макрофагів і фібробластів, а також гістохімічного маркера апоптозу клітин, зокрема, білку p53 (рис. 3.12 *a, б, в*).

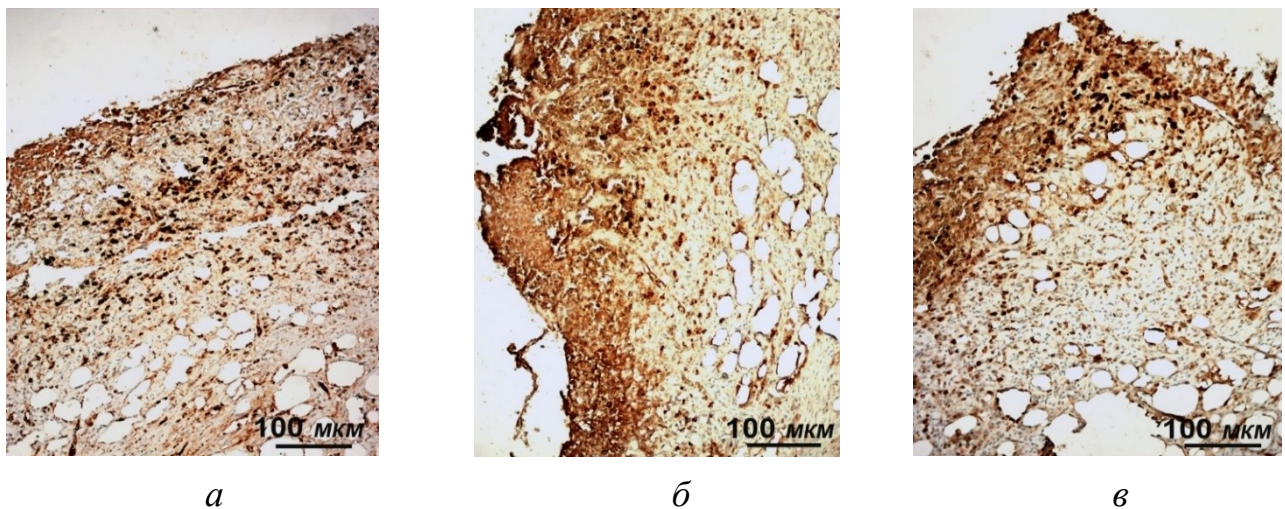


Рис. 3.12 Імуногістохімічні зміни в ранах щурів I групи на 7 добу: *a* – проліферація ендотеліоцитів; *б* – інфільтрація макрофагами; *в* – апоптоз. Імуногістохімічна реакція: *a* – CD34; *б* – CD68; *в* – p53

При електронно-мікроскопічному дослідженні було встановлено, що новоутворені кровоносні капіляри в грануляційній тканині були утворені тонким шаром ендотелію із помітно просвітленою та бідною на органили цитоплазмою. У ядрах клітин з ознаками гіпертрофії виявляли гіпертрофію ядерця із чітко визначеним фібрилярним і гранулярним компонентом (рис. 3.13 *а*). Структура капілярної базальної мембрани повністю не сформована, без чітких контурів, представлена дрібними, тонкими і короткими фібрилами. У більшості випадків просвіти капілярів були звуженими, що характеризувало їх як капіляри закритого типу. В просвітах кровоносних капілярів часто виявляли еритроцити, нерідко складж еритроцитів, а також чисельні тромбоцити та поодинокі лейкоцити із яких на поверхні ендотелію формувалися пристінкові тромби, які спричинювали порушення в системі мікроциркуляції крові (рис. 3.11 *в*; 3.13 *б*).

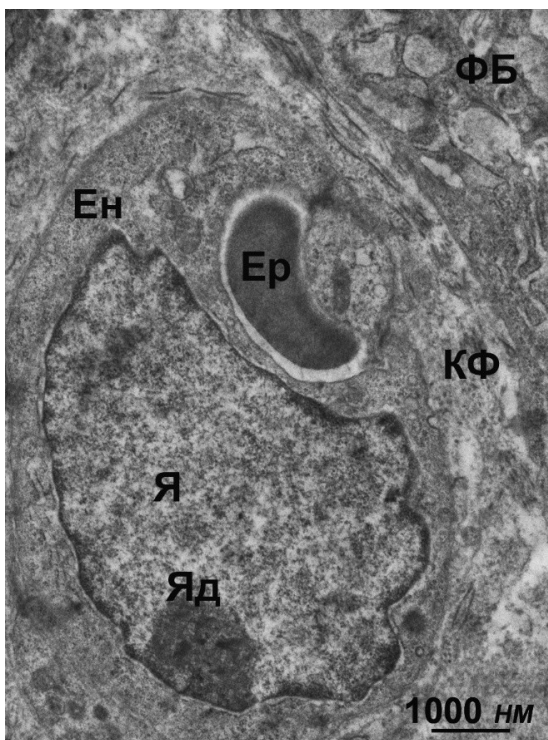
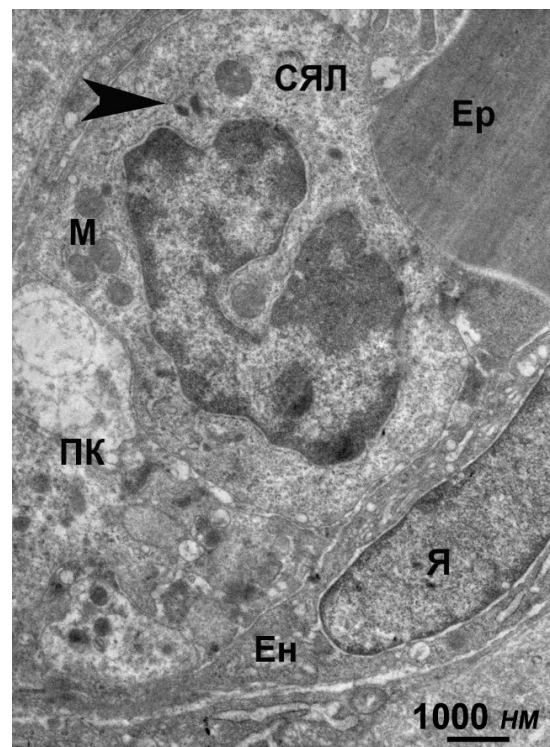
*а**б*

Рис. 3.13 Кровоносні капіляри у щурів I групи на 7 добу експерименту: *а* – еритроцити (Er) у просвіті капіляру; ендотелій (En); гіпертрофія ядра (Я) та ядерця (Яд); колагенові фібрили (КФ); *б* – сегментоядерний лейкоцит (СЯЛ) з гранулами (►) у просвіті капіляру (ПК); ФБ – фібробласт, ТЕМ

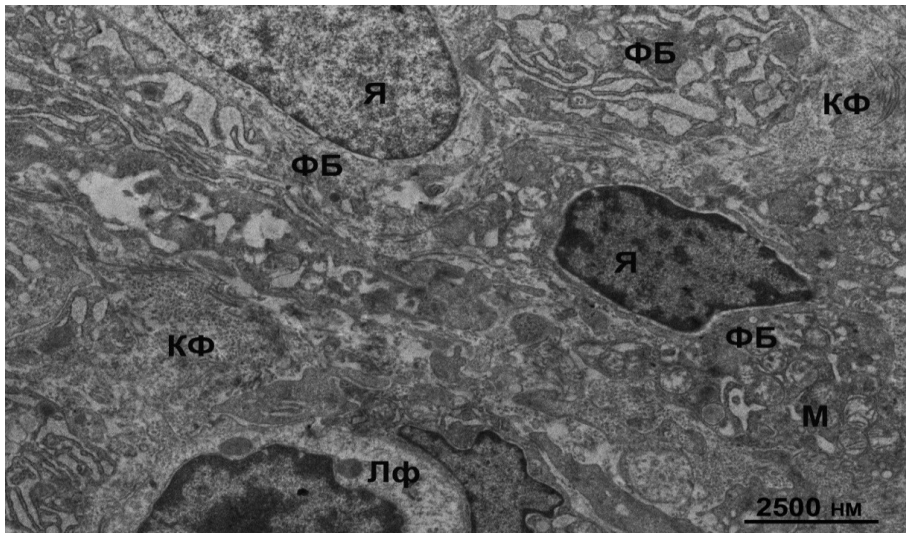
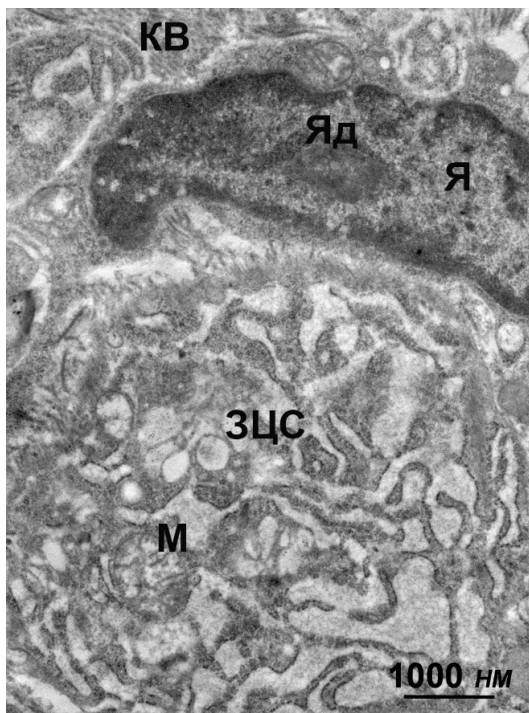
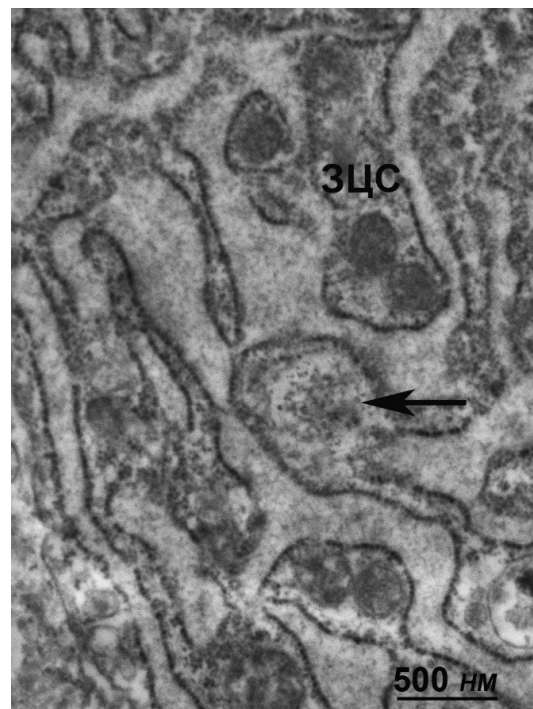


Рис. 3.14 Репаративні фібробласти в грануляційній тканині (ФБ) із добре сформованою гранулярною ендоплазматичною сіткою та розширеними цистернами комплексу Гольджі, а також фібробласт на стадії апоптозу. Ядро (Я); колагенові фібрили (КФ); лімфоцит (ЛФ), TEM



а



б

Рис. 3.15 Ультраструктурна характеристика репаративних фібробластів у щурів І групи на 7 добу експерименту: *а* – розвинута гранулярна (зерниста) ендоплазматична сітка (ЗЦС), серед її профілів розташовані поодинокі мітохондрії (М) із світлим матриксом і тонкими та короткими кристами; *б* – електронно-щільний дрібно-гранулярний матеріал у розширених профілях ЗЦС (←). Я – ядро фібробласта; Яд – ядерце; КВ – колагенові волокна, TEM

У молодій грануляційній тканині часто виявляли клітини фібробластичного диферону. Серед них більшість клітин була представлена молодими репаративними фібробластами, які визначалися за наявністю в них світлої цитоплазми, великих розмірів округлої форми ядра, щільного ядерця, а також розвинутої зернистої ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі (рис. 3.14; 3.15).

Розширені цистерни та мішечки комплексу Гольджі часто були заповнені дрібно-гранулярним матеріалом, синтез якого відбувається на рибосомах, розташованих на мембранах гранулярної ендоплазматичної сітки (рис. 3.15 а, б). Його накопичення та подальша секреція у позаклітинний простір характеризує високу функціональну активність репаративних фібробластів, спрямовану на утворення основного компоненту позаклітинного матриксу – колагену, з якого формуються колагенові фібрили та пучки колагенових волокон.

У дні та краях рани спостерігали гіпертрофію та гіперплазію мастоцитів, часто розташованих периваскулярно. Вони виявляли ознаки часткової дегрануляції (рис. 3.16), про що свідчили світлі вакуолі, розташовані навколо секреторних гранул, ділянки деструкції плазмолем, гіпертрофія ядра та ядерця, а також гіперплазія гранулярної ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі.

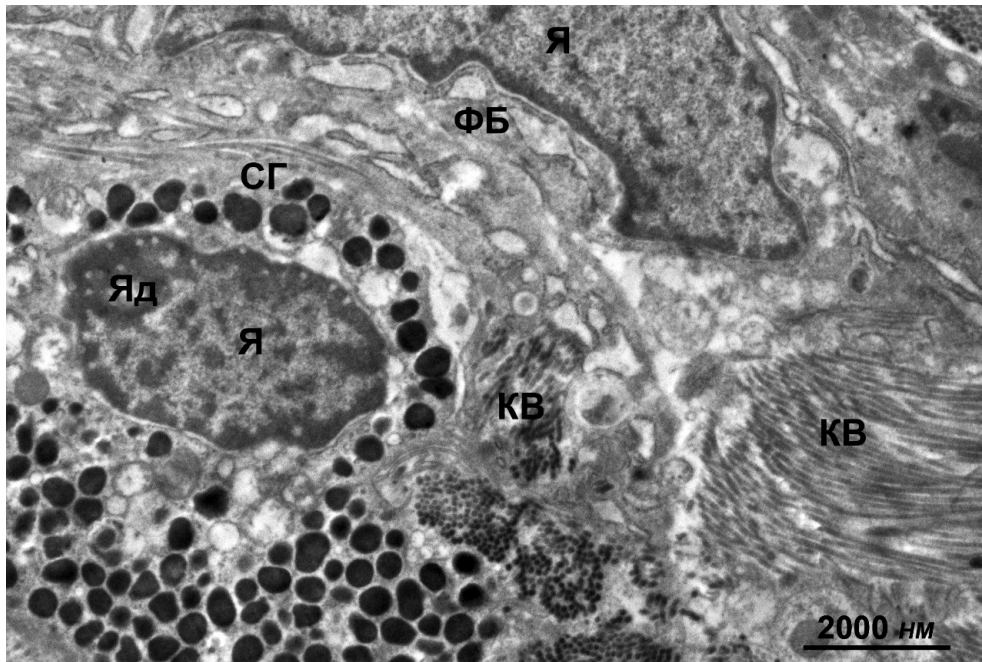


Рис. 3.16 Периваскулярний мастоцит на стадії часткової дегрануляції у щура І групи на 7 добу експерименту: Я – ядро; Яд – ядерце; СГ – секреторні гранули; КВ – колагенові волокна, ТЕМ

Гістологічні дослідження ран шкіри щурів ПА групи на 7 добу експерименту виявили їх розповсюдження в глибокі шари дерми та гіподерми, до її м'язового шару (рис. 3.17). Поверхня ран була вкрита фібринозно-гнійними нашаруваннями під якими спостерігали проліферацію гістіоцитів і фібробластів, а також утворення нових кровоносних капілярів, які формують капілярподібні структури, що не містять еритроцитів. У крайових відділах рани на фоні некрозу, ексудації та запальної лейкоцитарно-макрофагальної інфільтрації виявляли невеликі скупчення епітеліальних клітин із низьким ступенем диференціації, що вказує на розвиток репаративних процесів.

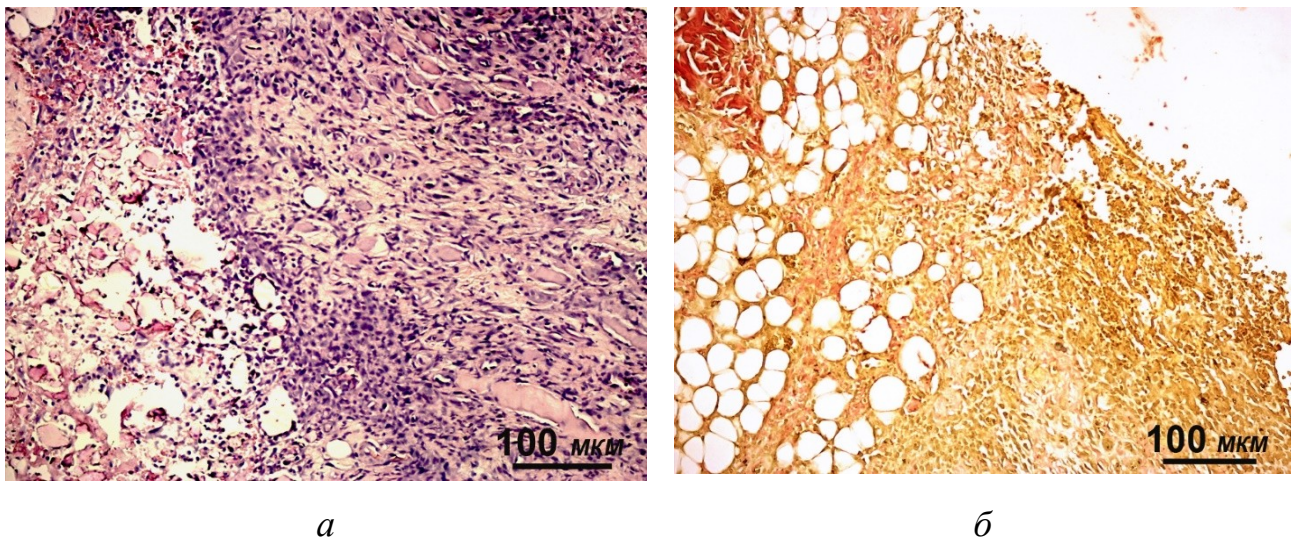


Рис. 3.17 Гістологічні зміни в ранах щурів ПА групи на 7 добу експерименту: *а* – набряк і міжклітинна інфільтрація; *б* – фібринозно-гнійні накладення. Забарвлення: *а* – гематоксилін і еозин; *б* – Ван Гізон

Електронно-мікроскопічні дослідження показали, що збільшення клітин фібробластичного диферону відбувається, переважно, за рахунок короткоживучих фібробластів із високим рівнем їх проліферативної активності. На це вказує виражена гіпертрофія цитоплазми та ядра клітин, гіперплазія ядерця, гіперплазія вільно розташованих у цитоплазмі та зв'язаних із мембранами рибосом, а також розвинутий комплекс Гольджі та розширені профілі ендоплазматичної сітки (рис. 3.18 *а*).

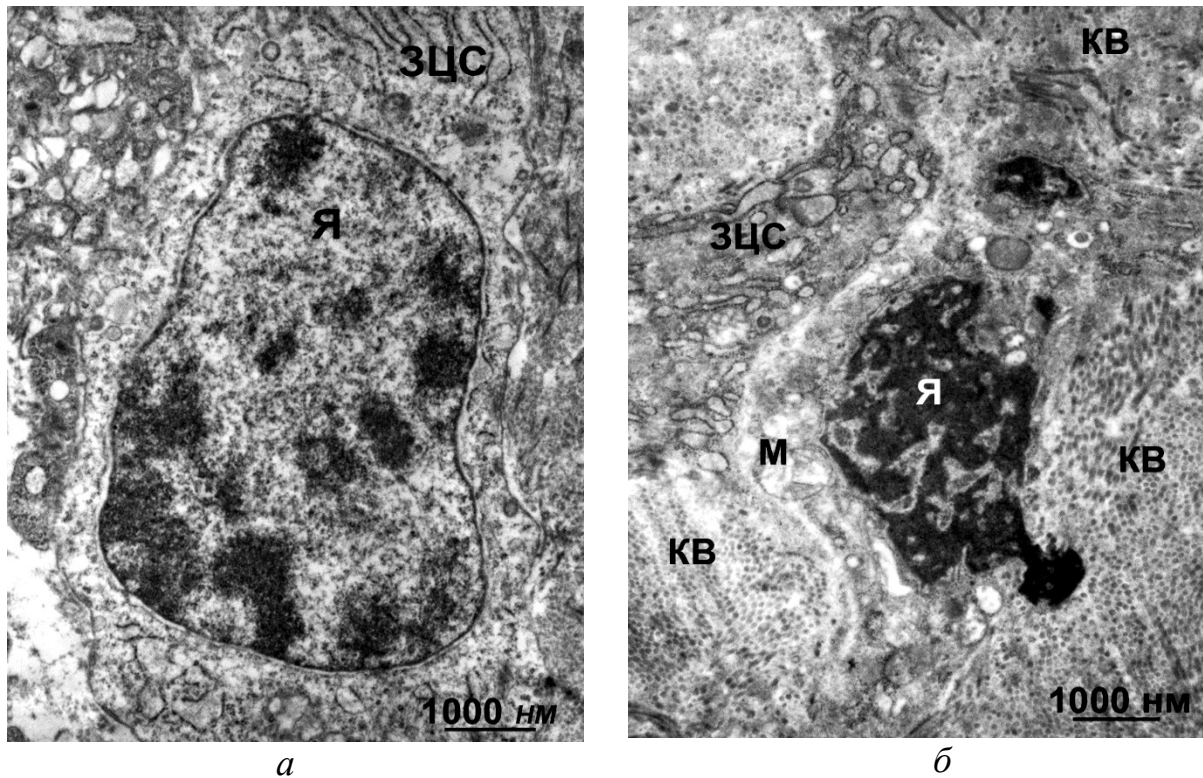


Рис. 3.18 Ультраструктура клітин фібробластичного диферону в дні рани щура ПА групи на 7 добу експерименту: *а* – «молодий» фібробласт; *б* – фібробласт на стадії апоптозу (Я – ядро; ЗЦС – гранулярна ендоплазматична сітка; М – мітохондрія; КВ – колагенові волокна), ТЕМ

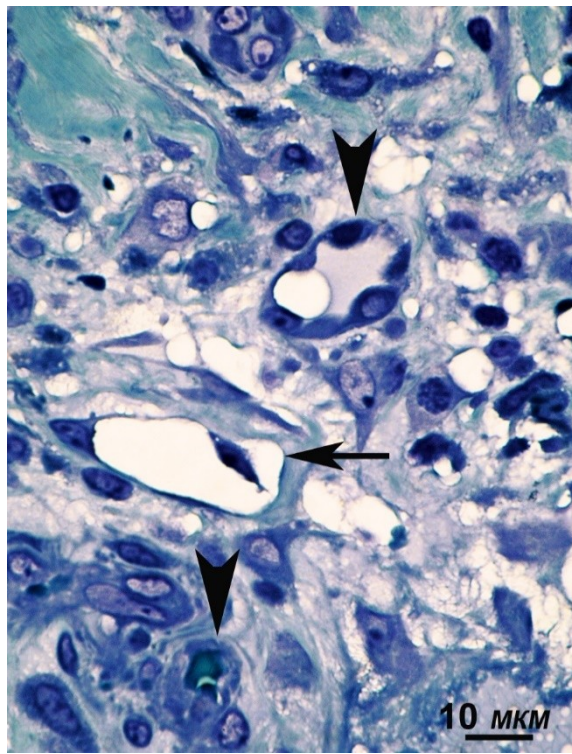
Необхідно відмітити, що разом із «молодими» фібробластами поміж новоутворених колагенових волокон часто виявляли поодинокі клітини з вираженими ознаками апоптозу, що за даними імуногістохімічного дослідження проявлялося збільшенням кількості клітин із вираженою експресією білку р53, а за даними електронної мікроскопії – збільшенням кількості клітин з надмірно ущільненою цитоплазмою із наявними в ній пухирцями та вираженою гетерохроматизацією ядра, яке зменшувалося в розмірах і набувало неправильної форми (рис. 3.18 *б*).

Порівняльний аналіз результатів гістологічних та імуногістохімічних досліджень показав, що у «молодій» сполучній тканині, сформованій у дні рани на 7 добу експерименту відбувається процес неоканіалогенезу за рахунок проліферації ендотеліальних клітин. Стінка капілярів, утворена ендотелієм з

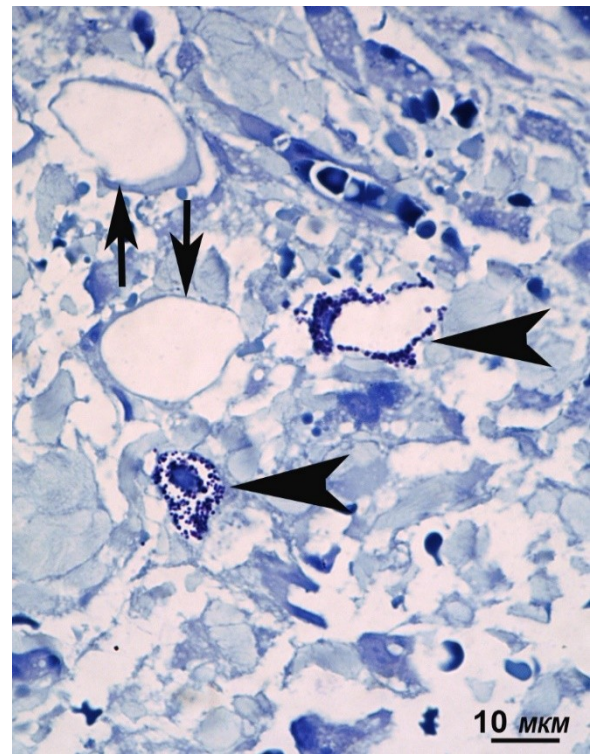
помірно ущільненою цитоплазмою та гіперхромним ядром виглядає тонкою (рис. 3.19 *а*). Просвіти капілярів місцями розширені, а місцями звужені (рис. 3.19 *а, в*). Під ендотелієм відмічаються дрібні вогнища набряку, базальна мембрана без чітких контурів (рис. 3.19 *а, в*). В ділянках дерми, прилеглих до новоутвореної грануляційної тканини відмічено гіперплазію мастоцитів з ознаками їх часткової дегрануляції (рис. 3.19 *б*). При цьому більшість із них розташовувалася периваскулярно. За умови часткової дегрануляції мастоцитів просвіти кровоносних, а нерідко і лімфатичних капілярів виглядали розширеними (рис. 3.19 *б*).

При електронно-мікроскопічному дослідженні встановлено, що дегрануляція мастоцитів відбувається шляхом утворення навколо секреторних гранул дрібних вакуолей, які притискають секреторні гранули до клітинної оболонки, спричинюючи її розрив і екструзію гранул у позаклітинний простір, де виявляються зони дезорганізації та лізису колагенових фібрил (рис. 3.19 *г*). Це визначає провідну роль біологічно-активних речовин в складі секреторних гранул мастоцитів у процесах ремоделювання ран, шляхом впливу на проліферацію фібробластів та їх диференціацію у фіброцити, що забезпечують процеси резорбції колагенових фібрил на різних етапах регенераторного процесу.

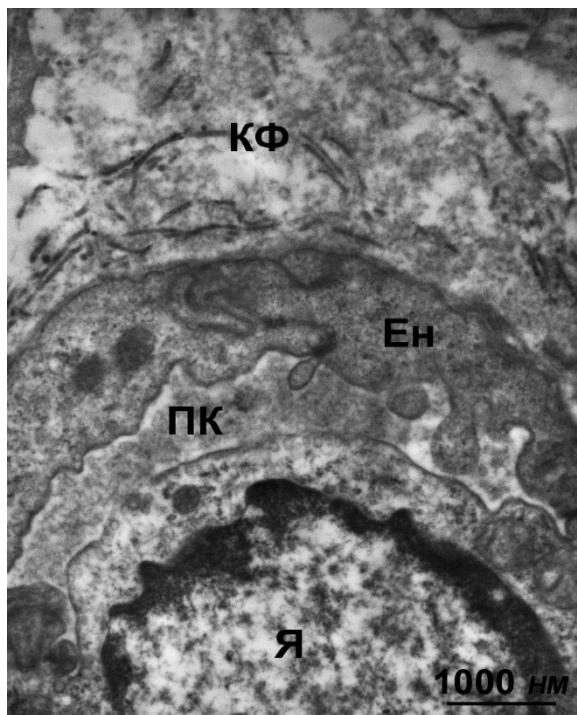
У щурів ІІБ групи ексудативний компонент зберігався. Під некротично зміненими тканинами визначали досить широкі зони перифокального запалення. У дермі та гіподермі виявляли вогнища набряку, а також розширені та повнокровні судини в просвітах яких відмічали стаз крові. Такі самі зміни виявляли в кровоносних судинах м'язового шару. Під некротичними масами, оточеними лейкоцитами і макрофагами, а також поодинокими лімфоцитами відмічали вогнища скупчень гістіоцитів і проліферації фібробластів (рис. 3.20 *а, б*).



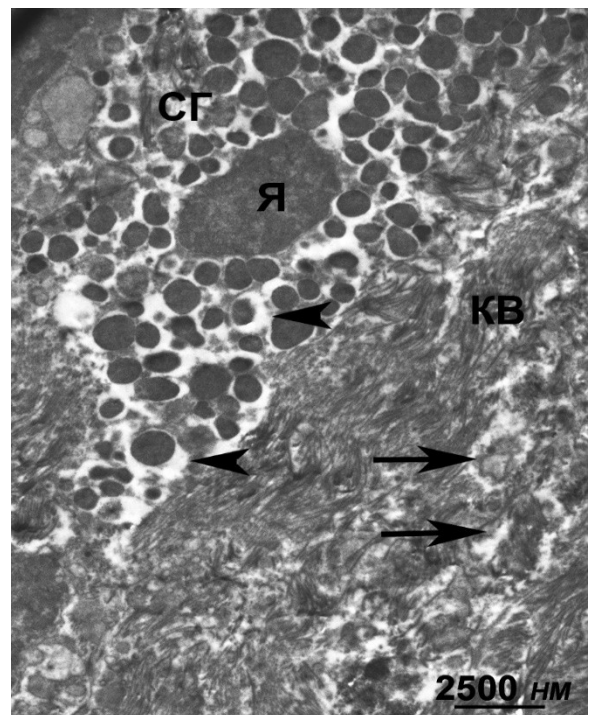
а



б



в



г

Рис. 3.19 Кровоносні капіляри (а, в) та мастоцити на стадії дегрануляції (б, г) у щурів ПА групи на 7 добу експеримента: а – кровоносні капіляри (▼) з вогнищем підендотеліального набряку (←); б – мастоцити (◄); лімфатичні капіляри (↓↑); в – ендотеліоцит (Ен), колагенові фібрили (КФ), просвіт капіляра (ПК); г – ядро (Я), секреторні гранули (СГ), колагенові волокна (КВ), просвітлені вакуолі (◄); розшарування, деструкція та лізис КВ (→). Напівтонкі зрізи, метиленовий синій (а, б); ТЕМ (в, г)

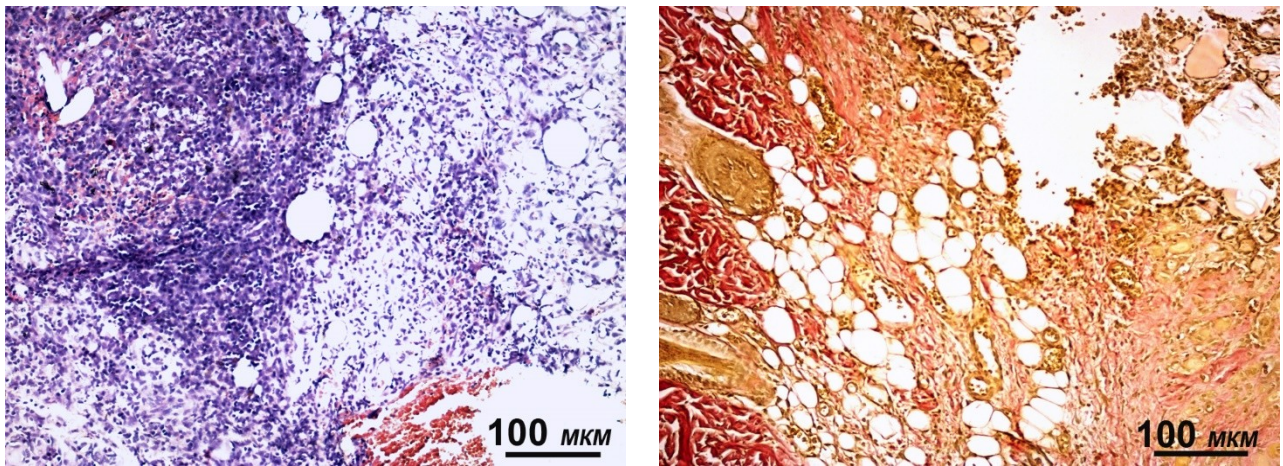
*a**б*

Рис. 3.20 Гістологічні зміни в ранах щурів ПБ групи на 7 добу експерименту: набряк і запальна лімфо-лейкоцитарно-макрофагальна інфільтрація, гіперплазія клітин фібробластичного диферону (фіброласти і фіброцити). Забарвлення гематоксилином і еозином (*a*) та за методом Ван Гізон (*б*)

Результати імуногістохімічних досліджень виявили в місцях загоєння рани поодинокі новоутворенні капіляри, велику кількість макрофагів та клітини з характерними ознаками апоптозу, що було підтверджено високою експресією білків CD34, CD68 та p53.

При електронно-мікроскопічному дослідженні серед фібробластів часто виявляли фіброкласти з великою кількістю в їх цитоплазмі лізосомальних ультраструктур, зокрема, автолізосом, автофаголізосом та обмежених тонкою щільною мембраною залишкових тілець – телолізосом, які були заповнені гомогенним та дрібно-гранулярним матеріалом (рис. 3.21 *a*). Це визначає високу функціональну активність цих клітин, щодо резорбції ними незруйнованого позаклітинного матриксу сполучної тканини. У новоутвореній сполучній тканині також відмічали гіперплазію та гіпертрофію мастоцитів, у тому числі розташованих периваскулярно. Більшість з них виявляли ознаки дегрануляції. Це проявлялося зменшенням у цитоплазмі мастоцитів кількості секреторних гранул з формуванням навколо них світлих вакуолей. Разом з цим в окремих мастоцитах виявляли ознаки їх деструкції у вигляді

ущільнення цитоплазми та ядра, яке зменшувалося у розмірах і набувало неправильної, часто зубчастої форми (рис. 3.21 б).

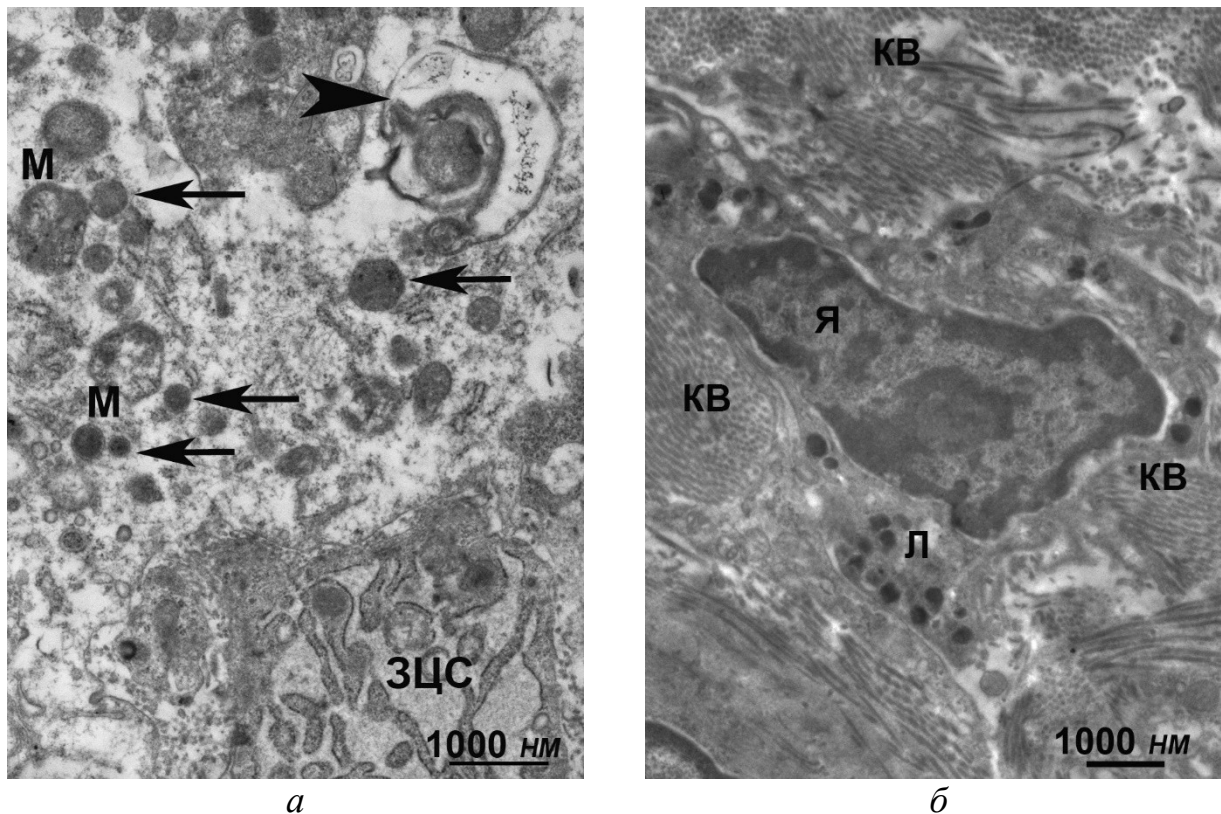


Рис. 3.21 Ультраструктурні зміни фіброцитів (а) і мастоцитів (б) в ранах щурів ІІБ групи на 7 добу експерименту: М – мітохондрії; ЗЦС – гранулярна ендоплазматична сітка репаративного фібробласта; автолізосоми (←); телолізосоми (залишкові тільця, ►); Я – ядро мастоцита з ознаками гетерохроматизації; КВ – колагенові волокна, ТЕМ

Таким чином, на 7 добу експерименту морфологічні зміни в ранах щурів основної групи значимо відрізнялися від груп порівняння. Це проявлялося зменшенням кількості лейкоцитів і помітним збільшенням кількості макрофагів з високою фагоцитарною активністю, формуванням вогнищ молоді грануляційної тканини, представлені клітинами фібробластичного диферону, серед яких переважали репаративні фіброласти з високою функціональною активністю, пов'язаною із синтезом речовин інтрацелюлярного матриксу сполучної тканини (проколаген і колагенові фібрили), а також значним збільшенням кількості тканинних базофілів (мастоцитів) з вираженими ознаками їх функціональної (секреторної) активності. У складі секреторних

гранул в позаклітинний матрикс здатні виділятися біологічно-активні речовини, що значною мірою впливають на процеси регуляції запалення та диференціації клітин, у тому числі макрофагального та фібробластичного диферону і судинного ендотелію. Це може значимо впливати на процеси регенерації ран і утворення сполучної тканини.

У щурів I групи на 14 добу експерименту ранова поверхня була представлена молодого грануляційною тканиною із різнонаправленими паралельними пучками волокон, серед яких виявлялися зрілі фібробласти, а також фіброкласти та фіброцити (рис. 3.22 а). При цьому кількість клітин фібробластичного диферону значимо перевищувала кількість клітин з низьким ступенем диференціації.

Суттєвою морфологічною ознакою загоєння ран у щурів I групи була епітелізація ранового дефекту, а також виражена проліферація епітелію зовнішньої піхви волосяних фолікулів, частина яких зберігалася у краях рани (рис. 3.22 а) та активний неокapiaрогенез (рис. 3.22 б, в). Під грануляційною тканиною відзначали невеликі зони сполучної тканини, що дозріває. В ній окрім колагенових волокон із різнонаправленими паралельними пучками виявляли фібробласти, що в процесі диференціації перетворювалися на фіброкласти та фіброцити. При імуногістохімічному дослідженні виявлялись сформовані судини, макрофаги відсутні, реакція апоптозу негативна.

При електронно-мікроскопічному дослідженні в грануляційній тканині виявляли велику кількість зрілих репаративних фібробластів з добре розвинутими спеціалізованими органелами, що забезпечують синтез, накопичення та секрецію речовин для побудови інтрацелюлярного матриксу. При цьому разом із вираженою гіпертрофією ядер і ядерць цих клітин в їх цитоплазмі часто відмічали виражену гіперплазію гранулярної ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі, а також гіпертрофію мітохондрій з тонкими короткими кристами і вогнищевим просвітленням матриксу, що характеризує високу функціональну активність органел, в яких відбувається синтез АТФ (рис. 3.23 а, б).

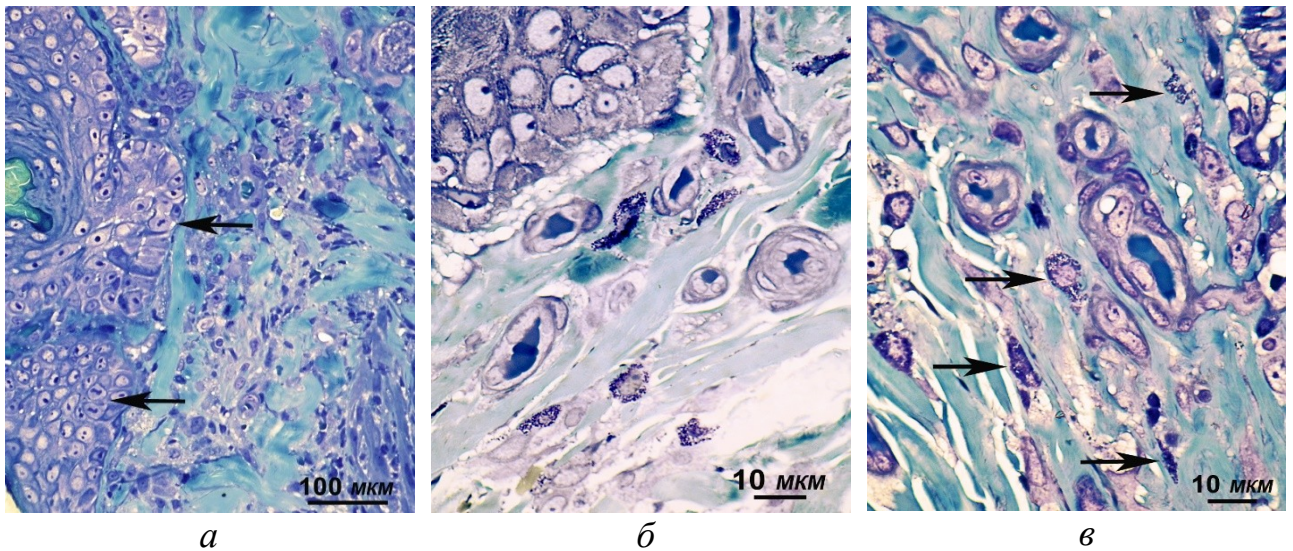


Рис. 3.22 Гістологічні зміни в ранах щурів I групи на 14 добу експерименту: *a* – склеротична тканина, що складається з фіброblastів, фіброцитів, мастоцитів та переплетених пучків колагенових волокон. Фігури мітозу корнеоцитів зовнішньої кореневої епітеліальної піхви волосяної цибулини (←); *б, в* – новоутворені кровоносні капіляри сосочкового (*б*) і сітчастого (*в*) шару дерми зі звуженими просвітами (▼) і навколосудинними мастоцитами (→) на стадії часткової дегрануляції. Напівтонкі зрізи. Забарвлення метиленовим синім

В новоутвореній сполучній тканині часто виявляли повнокровні новоутворені капіляри з вираженою гіпертрофією ендотеліоцитів із просвітленою цитоплазмою та великою кількістю піноцитозних вакуолей і пухирців, які оточені серицитами, розташованих на нерівномірно потовщеній базальній мембрані (рис. 3.23 *в*). По периферії капілярів виявляли чисельні мастоцити з ознаками дегрануляції (рис. 3.23 *г*). Поверхня грануляційної тканини була вкрита тонким шаром епідермісу, який складався з декількох шарів молодих камбіальних клітин, що за своїми ультраструктурними характеристиками були подібні до базальних кератиноцитів. Вони мали зубчасті ядра, багаті еухроматином, щільні ядерця з ознаками гіпертрофії, просвітлену цитоплазму в якій виявляли вільні та зв'язані з мембранами рибосоми, невелику кількість мітохондрій (рис. 3.24 *а, б*). На поверхні їх клітинної оболонки виявляли невелику кількість десмосом і щільних сполучень, які формували систему міжклітинних контактів (рис. 3.24 *б*). В окремих клітинах біля внутрішньої поверхні клітинної оболонки виявляли

невелику кількість кератогіалінових фібрил, що є характерним для кератиноцитів зернистого шару епідермісу (рис. 3.24 б).

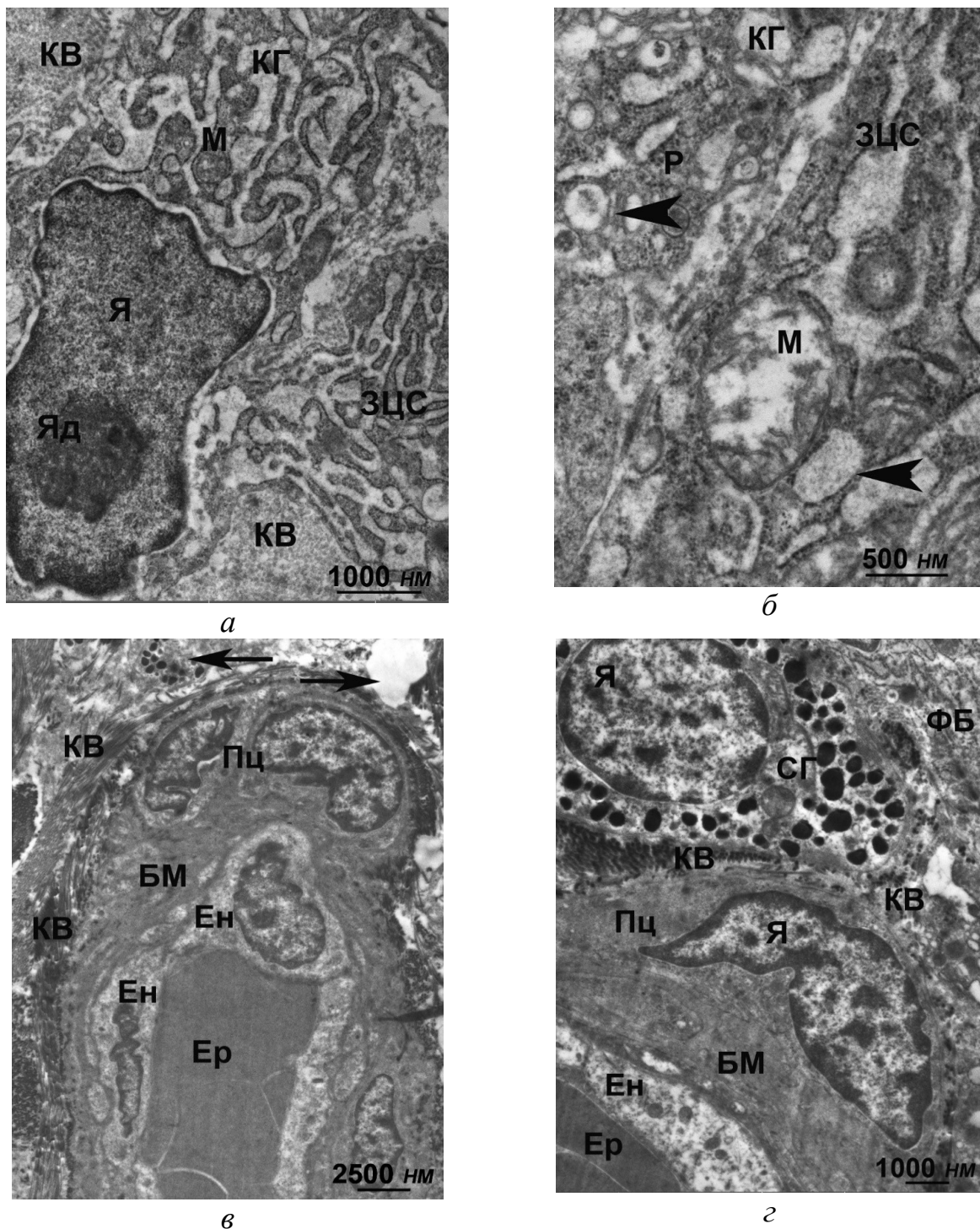


Рис. 3.23 Ультраструктура фіброblastів (а, б) і кровоносних капілярів (в, г) у рубцевій тканині щурів I групи на 14 добу: а – гіпертрофія ядра (Я) і ядерця (Яд), гіперплазія ЗЦС і комплексу Гольджі (КГ); б – мішечки комплексу Гольджі (◄), мітохондрії (М); в – еритроцити (Ер) в просвіті капіляра, ендотеліоцити (Ен), базальна мембрана (БМ); г – мастоцит із секреторними гранулами (СГ), фіброblast (ФБ), перицит (Пц), колагенові волокна (КВ), підендотеліальний набряк (←), ТЕМ

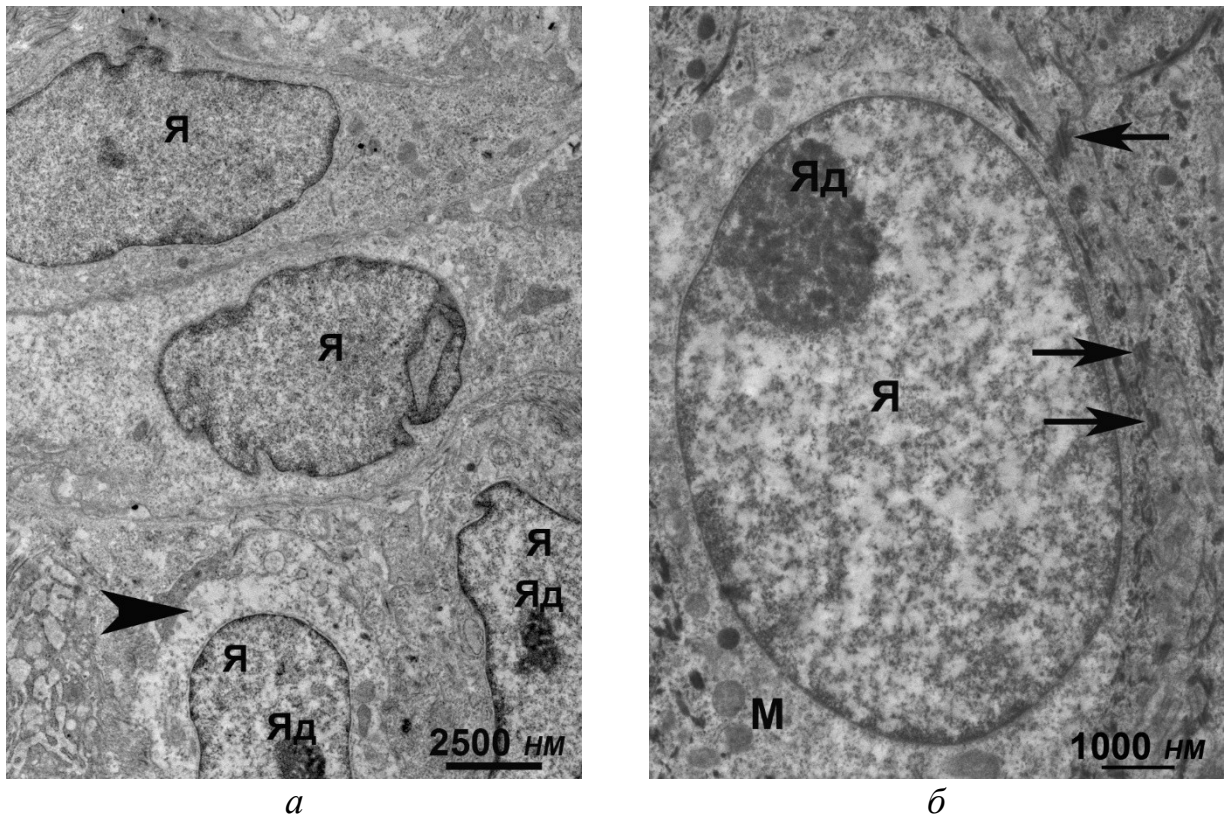


Рис. 3.24 Ультраструктурні зміни епідермісу шкіри щурів основної групи на 14 добу експерименту: *а* – базальні кератиноцити з помірно просвітленою цитоплазмою та зазубреним ядром (Я) багатим на еухроматин; кератиноцит із надмірно просвітленою цитоплазмою (►); *б* – гіпертрофія ядра (Я) та ядерця (Яд) кератиноцита зернистого шару з помітно просвітленою цитоплазмою та невеликою кількістю цитоплазматичних ультраструктур, мітохондрій (М) і кератогіалінових фібрил (→), що зосереджені на периферії цитоплазми, у місцях компактного розташування десмосом (←), TEM

При гістологічному дослідженні на 14 добу у щурів ІА групи ранова поверхня була вкрита невеликою кількістю некротичного детриту з вогнищами лейкоцитарної інфільтрації. На поверхні рани спостерігали помірну кількість фібринозно-гнійних нашарувань, місцями вона була вкрита тільки фібрином і некротичним детритом без лейкоцитів. Відзначали звуження зони грануляційної тканини зі зменшенням числа капілярних структур, появу в поверхневих відділах рани великої кількості репаративних фібробластів (рис. 3.25 *а*).

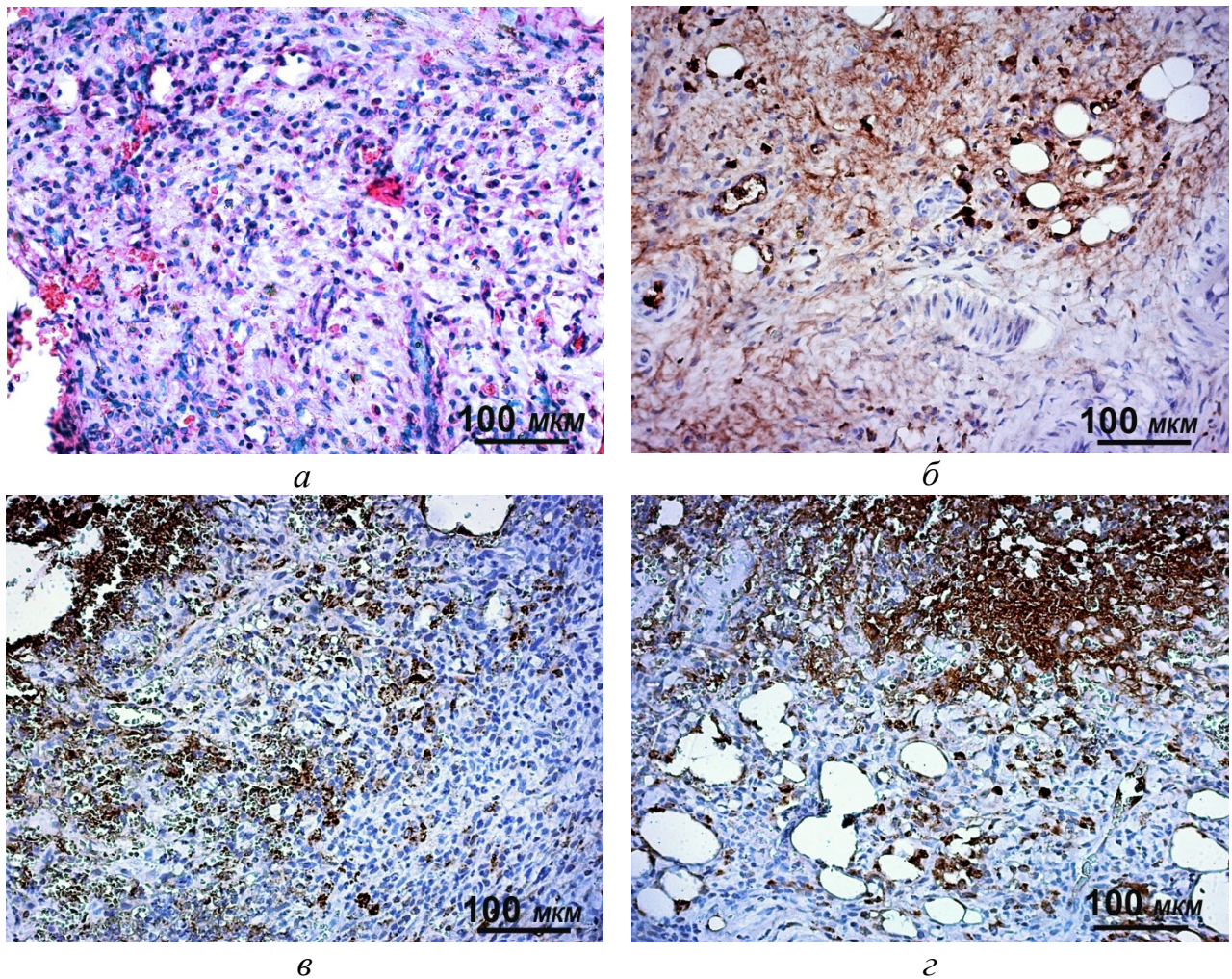


Рис. 3.25 Гістологічні (*a*) та імуногістохімічні (*б, в, г*) зміни ран у щурів ПА групи на 14 добу експерименту: *a* – набряк і міжклітинна інфільтрація, що поширюється на всю глибину грануляцій; *б* – проліферація ендотеліоцитівТ; *в* – макрофагальна інфільтрація; *г* – скупчення клітин з апоптичними змінами. Забарвлення гематоксиліном і еозином (*a*); імуногістохімічна реакція на CD34 (*б*), CD68 (*в*) і p53 (*г*)

Запальні зміни помірно виражені, що характеризувалося зменшенням кількості нейтрофільних лейкоцитів і лімфоцитів та збільшенням у складі інфільтрату клітин із апоптичними змінами. Грануляційна тканина була представлена численними макрофагами, клітинами фібробластичного диферону та пучками новоутворених колагенових волокон. В окремих її ділянках разом із збільшенням кількості макрофагів відмічали збільшення кількості поліморфних фіброblastів, які у ході диференціації камбіальних клітин перетворюються у зрілі фіброblastи, фіброкласти і фіброцити, а також тканинні макрофаги та

ендотеліальні клітини, що визначалися за даними проведених імуногістохімічних досліджень (рис. 3.25 б, в, г).

При електронно-мікроскопічному дослідженні у цитоплазмі зрілих репаративних фіброblastів виявляли добре розвинуті спеціалізовані цитоплазматичні структури (гранулярна ендоплазматична сітка, пухирці та мішечки комплексу Гольджі), які забезпечують синтез і накопичення речовин з яких після їх секреції у позаклітинний простір відбувається формування основної речовини позаклітинного матриксу щільної сполучної тканини – однонаправлених паралельних пучків колагенових волокон (рис. 3.26).

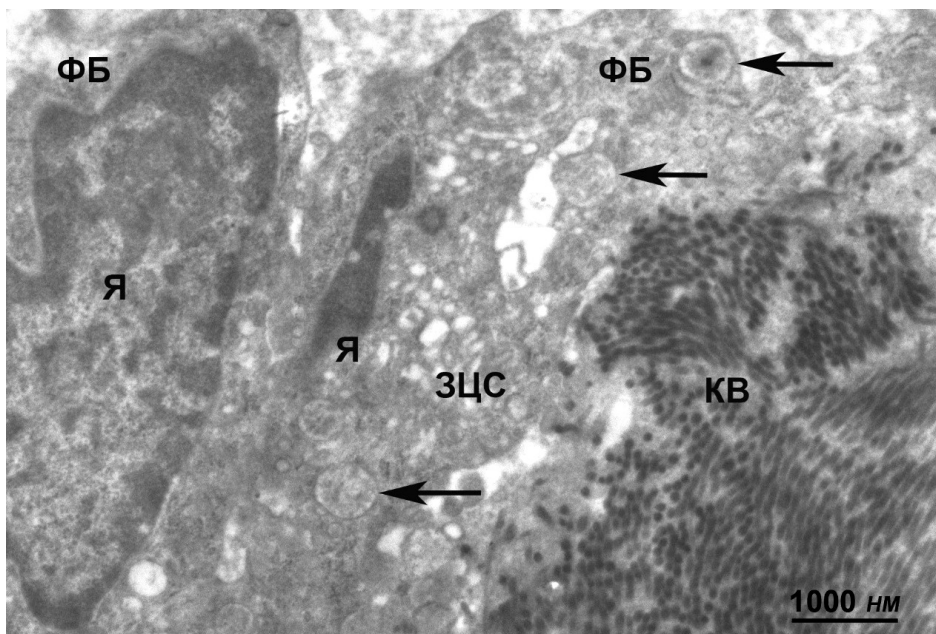


Рис. 3.26 Ультраструктурні зміни в грануляційній тканині щурів ПА групи на 14 добу експерименту: репаративні фіброblastи (ФБ) у цитоплазмі яких відмічаються добре розвинута гранулярна ендоплазматична сітка (ЗЦС) та велика кількість фрагментів комплексу Гольджі, представлених пухирцями та розширеними мішечками, заповненими аморфним і дрібно-гранулярним матеріалом (←), ТЕМ

У щурів ПБ групи, на відміну від щурів ПА групи, в окремих випадках на поверхні рани, що загоювалася відмічали скупчення гнійного ексудату, який поширювався на грануляційну тканину. У складі останньої, часто разом з макрофагами виявляли велику кількість клітин фіброblastичного диферону, а також хаотично розташовані пучки тонких колагенових волокон. В окремих ділянках новоутвореної сполучної тканини виявляли дрібні кровоносні судини,

по периферії яких розташовувалися мастоцити, в перинуклеарній зоні цитоплазми яких часто виявляли невеликі ділянки просвітлення, що утворювалися внаслідок переміщення секреторних гранул на периферію, ближче до клітинної оболонки. Такі зміни клітин розцінювали, як ознаки їх високої функціональної активності, пов'язаної з процесами секреції.

У щурів ПБ групи так само, як і у щурів ПА групи в новоутвореній грануляційній тканині виявляли молоді, малодиференційовані клітини, які зазнавали змін і в процесі диференціювання перетворювалися на зрілі фібробласти, фіброкласти і фіброцити, а також численні тканинні макрофаги та ендотеліоцити. Останні, як відомо, приймають участь у процесах ангиогенезу, що визначало збільшення кількості кровоносних капілярів. Також виявляли клітини з ознаками апоптозу. Такі морфологічні зміни визначалися на підставі результатів імуногістохімічних досліджень (рис. 3.27 *а, б, в*).

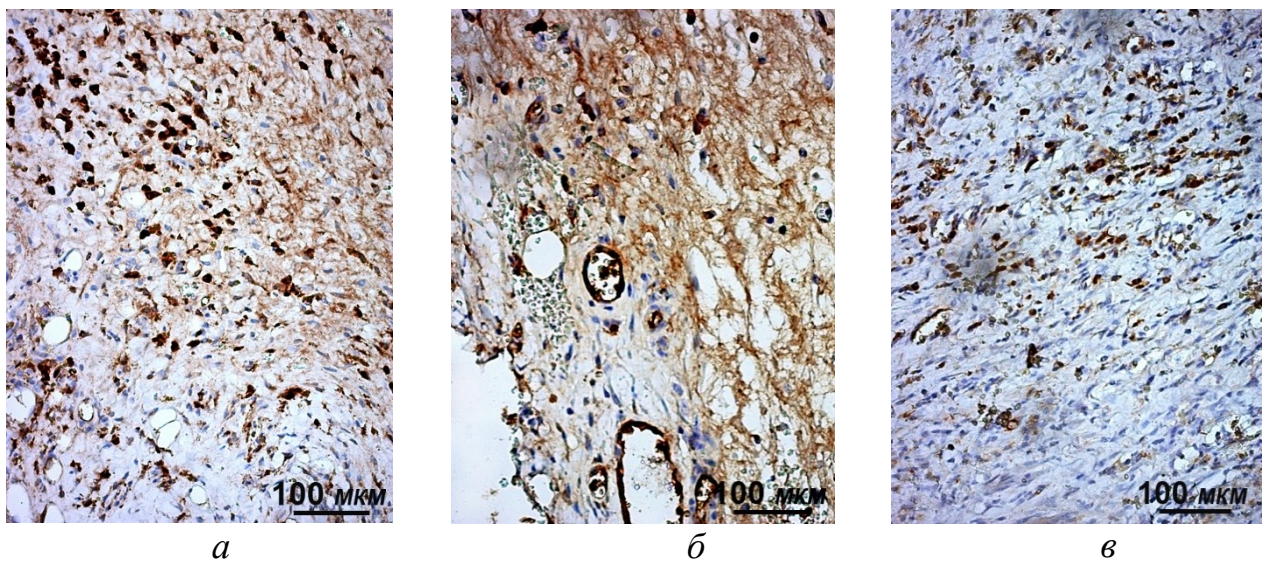


Рис. 3.27 Імуногістохімічні зміни в ранах щурів ПБ групи на 14 добу експерименту: *а* – проліферація ендотеліоцитівТ; *б* – безструктурні маси інфільтровані макрофагами; *в* – скупчення клітин з апоптичними змінами. Імуногістохімічна реакція: *а* – CD34; *б* – CD68; *в* – p53

Таким чином результати проведених морфологічних досліджень показали, що на даному терміні експерименту найбільш виражені процеси регенерації ран відбуваються у щурів основної групи, порівняно зі щурами груп

порівняння, що характеризується більш інтенсивним розвитком основних клітинних і волокнистих елементів щільної сполучної тканини, а також формуванням на її поверхні усіх основних шарів епідермісу.

У щурів основної групи на 21 добу експерименту дослідження не проводилося, оскільки рани у всіх тварин були повністю епітелізовані.

На 21 добу експерименту у щурів ПА групи на місці рани відзначали розростання волокнистої сполучної тканини з невеликою кількістю тонких колагенових волокон та великою кількістю зрілих фібробластів. Глибина поширення рубцевої тканини перебувала на рівні волосяних цибулин. Ранова поверхня майже повністю епітелізувалася з наявністю зрілого багатошарового плоского епітелію. У крайових відділах рани йшло відновлення додаткових утворень шкіри – незрілих волосяних фолікулів і голокринових залоз. Подекуди грануляційна тканина визначалася в невеликій кількості лише в дні рани, багата капілярами, структура ендотелію наближалася до нормальної. Крайова регенерація епідермісу на поверхню рани спостерігалась на невеликій ділянці. При імуногістохімічному дослідженні – значна проліферація ендотеліоцитів, помірна кількість макрофагів, клітини з ознаками апоптозу в помірній кількості.

У щурів ПБ групи на 21 добу експерименту рану заповнювала грануляційна тканина різного ступеня зрілості з крайовою епітелізацією. В ній відмічали інфільтративні вогнища запалення, які в основному представлені лімфоцитами і нечисленними нейтрофілами. Під грануляційною тканиною виявляли невеликі зони сполучної тканини, що дозріває, ділянки диференціювання фібробластів у фіброцити, формування волокнистих структур. Подекуди в краях рани формується рубцева тканина, в якій спостерігаються залишкові дрібні клітинні інфільтрати, представлені лімфоцитами, плазматичними клітинами і сидерофагами. При імуногістохімічному дослідженні – значна проліферація ендотеліоцитів, велика кількість макрофагів, помірна кількість клітин з ознаками апоптозу.

При морфологічному дослідженні встановлено, що лікування, використане в основній групі, максимально активізує та прискорює процеси регенерації і дозрівання сполучної тканини, а також утворення епітелію на поверхні рани, тобто сприяє швидшому процесу загоєння. Результати імуногістохімічного дослідження показують, що в основній групі не було макрофагів на 14 добу – рани загоїлися. В групах порівняння кількість макрофагів була великою до 21 доби, що свідчить про значно повільніше протікання процесу регенерації. В основній групі перші ознаки проліферації ендотеліоцитів з подальшим неокапілярогенезом, а також формування грануляційної тканини, її дозрівання і поява епітелізації відзначали в більш ранні терміни лікування, ніж в групах порівняння. Апоптоз є біологічним механізмом підтримання клітинного гомеостазу шляхом знищення непотрібних або занадто проліферуючих клітин у фізіологічних умовах та наступним їх виведенням з організму. Експресія p53 в нормальних клітинах незначна, але у відповідь на пошкодження ДНК значно зростає. Ми спостерігали підвищену кількість клітин з ознаками апоптозу та збільшення експресії p53 на початку лікування, їхнє зменшення до повного загоєння ран.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:

Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ, Голуб ОА. Оцінка ефективності місцевого лікування ранової інфекції за допомогою оригінального аплікаційного сорбенту в експерименті. Сучасні медичні технології. 2017; 4(35): 13 – 6.

Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Дядик ОО, Заріцька ВІ, Кароль ІВ. Патоморфологічні особливості перебігу ранового процесу в експерименті. Хірургія України. 2018; 2: 52 – 9.

Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ. Новий спосіб моделювання гнійної рани в експерименті. В: Збірник наукових робіт XXIV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова; 2018 Верес. 26-28; Київ; 2018, с. 556 – 7.

РОЗДІЛ 4

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН В КЛІНІЦІ

Запорукою успішного лікування ГЗЗМТ є проведення адекватного хірургічного втручання – ХОГВ, що забезпечує евакуацію гною, видалення нежиттєздатних тканин та дренування гнійної порожнини [3, 52, 54, 162]. Після проведення ХОГВ ефективними методами лікування ГЗЗМТ є аплікаційна сорбція та NO-терапія.

Аплікаційні сорбенти мають сорбційну поверхню до сотень квадратних метрів на 1 г препарату. Вони зв'язують детрит, гній та метаболіти в ранах. Ефективними виявилися сорбенти на основі високодисперсного діоксиду кремнію, завдяки його гідрофільним групам та дисперсності, що забезпечує гідрофільність та поглинання білків, адже понад 90 % ранового ексудату це вода і близько 6 % це білки, більшість з яких є токсичними для організму. Сорбенти утворюють конгломерати з мікроорганізмами, які видаляються з рани при її промиванні [112, 113].

NO-терапії стимулює фагоцитоз мікроорганізмів та некротичного детриту, чинить бактерицидну дію, активує антиоксидантний захист та інгібує вільні кисневі радикали, нормалізує мікроциркуляцію та покращує трофіку тканин шляхом вазодилатації, антиагрегантних та антикоагулянтних властивостей, регулює апоптоз, посилює синтез колагену, покращує нервову провідність, посилює синтез кератиноцитів та епітелізацію рани [24, 36, 42, 76, 80, 84, 121, 133, 192, 193, 214, 229].

4.1 Принципи хірургічного лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин

Одним з основних принципів ХОГВ є максимальне видалення некротичних та нежиттєздатних тканин, які є джерелом інтоксикації та

сприяють генералізації інфекції. ХОГВ полягає в його широкому розсіченні, евакуації гною та нежиттєздатних тканин, розкритті кишень та запливів з метою створення єдиної порожнини, евакуації сторонніх тіл та ефективному дрениванню (рис. 4.1). Вона може бути повною та частковою. Повна хірургічна обробка полягає в радикальному видаленні нежиттєздатних тканин в межах здорових. Але у випадках поширених гнійно-некротичних процесів не завжди є можливість проведення радикального хірургічного втручання і доводиться обмежитися тільки частковим видаленням некротичних тканин, а в подальшому проводити етапні некректомії.

Хірургічне втручання виконували під різними видами анестезії: місцевою, регіонарною, спинномозковою та загальною. Вибір методу анестезії є важливим фактором, який забезпечує можливість проведення радикальної операції в максимально комфортних та безпечних для пацієнта умовах. Після проведення анестезії операційне поле ретельно обробляли розчином антисептика та виконували розріз шкіри з підшкірною жировою клітковиною до появи гною. Його евакуювали, порожнину висушували, проводили її ревізію, видаляли розплавлені та нежиттєздатні тканини. Важливим моментом є визначення та розкриття гнійних запливів, а також руйнування перетинок та створення єдиної гнійної порожнини, що значно зменшує потребу в повторних хірургічних втручаннях. Необхідно щадно, але максимально видаляти некротичні тканини, тому важливо достовірно оцінити ступінь їх життєздатності. При оцінці брали до уваги колір тканин та блискучість, ступінь кровоточивості при розрізі, наявність видимої деструкції та просочування гноєм, вираженість запальної реакції та інфільтрації. Перший розріз проводили достатньо широко для отримання адекватного доступу до гнійної порожнини та її повноцінної ревізії. Різко синюшну та гіперемовану шкіру висікали оскільки вона далі некротизується, що потребує повторного хірургічного втручання для її висічення. Інфільтровану гноєм підшкірну жирову клітковину також висікали, оскільки вона сприяє поширенню гнійно-запального процесу. При його поширенні на підлеглі тканини розсікали апоневроз для доступу до м'язів

та міжм'язових просторів. М'язи висікали економніше, для попередження функціональних порушень.



а



б



в



г

Рис. 4.1 Хворий О., № і.х.1495. Хірургічна обробка гнійного вогнища: *а* – розсічення м'яких тканин; *б* – евакуація гною; *в* – висічення нежиттєздатних тканин; *г* – дронування

При неможливості проведення радикальної хірургічної обробки в подальшому виконували повторні хірургічні втручання. В кінці хірургічного втручання виконували дронування гнійної порожнини поліхлорвініловими

перфорованими дренажами, які виводили як через основний розріз, так і через додаткові контрапертурні розрізи у відлогих місцях при поширених процесах. Дренажні трубки встановлювали на дні порожнини і проводили через найнижчі її ділянки. Не потрібно недооцінювати роль цього елемента операції, адже тільки адекватне дренивання може забезпечити повноцінний відтік гною з рани та видалення відторгнених тканин в післяопераційний період.

Одним із найефективніших методів лікування ран, який скорочує термін їх повного загоєння є накладення швів. При цьому забезпечується значно кращий косметичний та функціональний результат порівняно із загоєнням ран вторинним натягом. Цьому передують повноцінна ХОГВ з видаленням всіх некротичних та нежиттєздатних тканин. В нашій роботі ми застосовували такі види швів: первинний, первинно-відтермінований, ранній вторинний та пізній вторинний шви. Первинний шов накладали в кінці хірургічного втручання після радикальної хірургічної обробки та обов'язково доповнювали адекватним дрениванням з вакуум-аспірацією. Первинно-відтермінований шов накладали в перших кілька діб після повного очищення ран та до появи грануляцій. Ранній вторинний шов накладали на рани відразу після появи грануляцій до розвитку ригідності її країв. Пізній вторинний шов застосовували в ранах з розвинутою ригідністю країв та рубцевими тканинами після їх висічення разом з грануляційною тканиною. Обов'язковими умовами накладання швів були повне очищення рани від некротичних тканин, можливість адекватного співставлення країв рани без натягу та відсутність їх виражених запальних змін. В більшості випадків накладали вузлові шви через всі шари рани. Розподіл пацієнтів, яким були накладені шви представлений в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл пацієнтів дослідження в залежності від виду накладених швів

Вид швів	I група (n = 193)		II група (n = 49)		III група (n = 53)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Первинні шви	15	7,8	23	46,9	–	–
Первинно-відтерміновані шви	17	8,8	–	–	2	3,8
Вторинні шви	28	14,5	7	14,3	4	7,5

З таблиці видно, що первинні шви накладали у 38 (12,9 %) пацієнтів дослідження, первинно-відтерміновані шви – у 19 (6,4 %), а вторинні шви – у 39 (13,2 %) пацієнтів. Частина хворих відмовилася від накладення швів. Найкращі результати отримано в пацієнтів у лікуванні яких застосовували NO-терапію в поєднанні з аплікаційною сорбцією. Використання цих методів для лікування ГЗЗМТ дозволило накласти шви в значно коротші терміни порівняно з іншими видами лікування.

В післяопераційному періоді призначали нестероїдні протизапальні та антибактеріальні препарати, вітаміни. В якості емпіричної антибіотикотерапії пацієнтам призначали цефалоспорини III покоління. При отриманні антибіотикограм призначали антибіотики згідно чутливості з дотриманням принципів де-ескалаційної антибіотикотерапії. У пацієнтів з поширеними ГЗЗМТ проводили трансфузійну дезінтоксикаційну терапію.

Клінічний приклад. Хвора Н., № і.х.13945, 69 років, госпіталізована 28.08.2017 року зі скаргами на біль, набряк та гіперемію в ділянці передньої черевної стінки, підвищення температури тіла до 38,3 °С. Хворіє 20 діб. St.localis: в ділянці передньої черевної стінки під пупком наявне гіперемоване утворення 10×7 см, болюче при пальпації та з флуктуацією. Діагноз: абсцес передньої черевної стінки. Лікування: хірургічна обробка гнійного вогнища під загальною анестезією. NO-терапія в режимі деструкції та коагуляції інтраопераційно і в режимі стимуляції при щоденних перев'язках протягом 5 хв перед нанесенням розробленого аплікаційного сорбенту. Температура тіла нормалізувалася на 2 добу. При бактеріологічному дослідженні інтраопераційного матеріалу виділено *Staphylococcus aureus* – 10^8 КУО/г, на 3 добу – 10^5 КУО/г, на 5 добу – 10^2 КУО/г. На 1 добу при цитологічному дослідженні виявлявся дегенеративно-запальний тип цитограми, на 3 добу – запальний, на 5 добу – регенераторний. Рівень СРБ на 1 добу склав 64 мг/л, на 3 добу – 24 мг/л, на 5 добу – 24 мг/л, на 7 добу – відсутній. ЛШ на першу добу лікування становив 3,3 умов.од., на 3 добу – 2,4 умов.од., на 5 добу –

1,3 умов.од., на 7 добу – 1,2 умов.од. ШОЕ на 1 добу відмічалася на рівні 27 мм/год, на 3 добу – 15 мм/год, на 5 добу – 11 мм/год, на 7 добу – 6 мм/год. Очищення рани відбулося на 3 добу, поява грануляцій – на 4 добу. На 5 добу пацієнтці накладені вторинні шви, які були зняті амбулаторно через 9 діб і рана загоїлася первинним натягом. Термін лікування склав 14 діб.

Клінічний приклад. Хворий А., № і.х.4763, 54 роки, госпіталізований 18.03.2017 року зі скаргами на наявність болючого утворення в поперековій ділянці. Температура тіла 37,0 °С. Хворіє 2 доби. St.localis: в поперековій ділянці справа наявне гіперемоване утворення 5×4 см, болюче при пальпації з розм'якшенням в центрі. Діагноз: атерома спини з гнійним запаленням. Лікування: хірургічна обробка гнійного вогнища під місцевою анестезією. NO-терапія в режимі деструкції та коагуляції інтраопераційно і в режимі стимуляції при щоденних перев'язках протягом 3 хв перед нанесенням розробленого аплікаційного сорбенту. При бактеріологічному дослідженні інтраопераційного матеріалу виділено *Streptococcus spp.* – 10^6 КУО/г, на 3 добу – 10^3 КУО/г, на 5 добу – 10^1 КУО/г. На 1 добу при цитологічному дослідженні виявлявся дегенеративно-запальний тип цитограми, на 3 добу – запальний, на 5 добу – регенераторний. Рівень СРБ на 1 добу склав 24 мг/л, на 3 добу – 6 мг/л, на 5 добу – відсутній. ЛШ на першу добу лікування становив 3,0 умов.од., на 3 добу – 2,0 умов.од., на 5 добу – 1,2 умов.од. ШОЕ на 1 добу відмічалася на рівні 25 мм/год, на 3 добу – 13 мм/год, на 5 добу – 5 мм/год. Очищення рани відбулося на 3 добу коли і були накладені первинно-відтерміновані шви, які зняли амбулаторно через 7 діб. Термін лікування до повного загоєння рани склав 10 діб і хворий виписаний до праці.

Особливе місце серед ГЗЗМТ займають післяін'єкційні ускладнення. У переважній більшості випадків внутрішньом'язові ін'єкції виконуються в сідниці. Характерною особливістю шкірної іннервації сідничної ділянки є те, що гілки нервових волокон розміщені вертикально. Поперечні розтини призводять до їх перетину, що значно погіршує перебіг ранового процесу та

загоєння рани. Враховуючи зазначене, необхідно виконувати косі розрізи в напрямку від крижової ділянки до великого вертлюга стегнової кістки. Розріз має відповідати розміру гнійної порожнини. При поширених гнійних порожнинах (що нерідко зустрічається при післяін'єкційних флегмонах), з наявністю кишень та заплівів, необхідно виконувати додаткові контрапертурні розрізи. Під час операції дуже важливо визначити межі здорових тканин.

На базі кафедри загальної та невідкладної хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика нами була розроблена методика лікування післяін'єкційних абсцесів та флегмон із застосуванням первинного шва, вакуум-аспірацією та NO-терапією [13]. Після виконання розрізу в ділянці гнійного вогнища, з урахуванням проходження нервових волокон, проводили видалення гнійного вмісту, пальцеву ревізію порожнини із встановленням заплівів та кишень, руйнування перегородок та створення єдиної порожнини, видаляли нежиттєздатні тканини тупим або гострим способом. Гнійну порожнину промивали розчином антисептика та застосовували NO-терапію в режимі коагуляції з метою гемостазу тривалістю 3–5 хв (рис. 4.2).



Рис. 4.2 Хвора Л., № і.х.11411. Інтраопераційне застосування NO-терапії в режимі коагуляції апаратом СКСПІ/NO-01 «Плазон»

Далі встановлювали дві поліхлорвінілові перфоровані трубки – одну через основний розріз, іншу – через додатковий розріз вище або нижче основного, в залежності від локалізації гнійної порожнини (рис. 4.3).



Рис. 4.3 Хвора Л., № і.х.5785. Встановлення дренажних трубок під час операції

Рану зашивали через усі шари вузловими швами наглухо. Верхню дренажну трубку закривали герметично, а до нижньої під'єднували систему для активної аспірації. При абсцесах великих розмірів та флегмонах обидві дренажні трубки виводили через додаткові розрізи в місцях найбільших запливів та до обох під'єднували аспіраційні системи (рис. 4.4). У післяопераційному періоді перев'язки проводили щоденно. Вони полягали у проточному промиванні порожнини гнійника розчином антисептика через дренажі з повною евакуацією рідини, проведенні NO-терапії в режимі стимуляції тривалістю 4–5 хв на ділянку запального процесу з метою його пригнічення, стимуляції розвитку грануляційної тканини та загоєння рани.

Спосіб лікування післяін'єкційних абсцесів м'яких тканин із застосуванням оксиду азоту передбачає розкриття абсцесу, що дозволяє повністю евакуювати гнійний вміст, видалити нежиттєздатні тканини, провести

ревізію його порожнини, роз'єднати всі перетинки та створити єдину порожнину. NO-терапія в режимі коагуляції забезпечує гемостаз в рані. Встановлення дренажів вказаним чином, проточне промивання та використання активної аспірації дозволяють здійснити швидку санацію гнійної порожнини за рахунок адекватного відтоку гнійного вмісту. NO-терапія в режимі стимуляції нормалізує мікроциркуляцію, має бактерицидну дію, індукує фагоцитоз, посилює секрецію антизапальних і прорегенеративних цитокінів та факторів ангіогенезу, покращує нервову провідність, проводить регуляцію специфічного і неспецифічного імунітету, пряму індукцію проліферації фібробластів, росту судин, синтезу колагену, утворення і дозрівання грануляційної тканини, проліферацію епітелію, регулює апоптоз і попереджує патологічне рубцювання.



Рис. 4.4 Хвора Л., № і.х.5785. Операційна рана зашита первинним швом з дренажними трубками та під'єднаними до них аспіраційними системами

Вказаним способом проліковано 23 пацієнти з хорошим косметичним та функціональним ефектом, тривалість стаціонарного лікування склала від 3 до 9 діб при Me (25 %; 75 %) = 6 (5; 8).

Ми вивчили віддалені результати лікування пацієнтів з ГЗЗМТ, яким були накладені первинні (1 група – 38 пацієнтів), первинно-відтерміновані (2 група –

19 пацієнтів) та вторинні шви (3 група – 39 пацієнтів), а також 27 пацієнтів, які були виписані зі стаціонару з відкритими ранами (4 група) та встановили термін їхнього повного загоєння, що представлено на рис. 4.5.

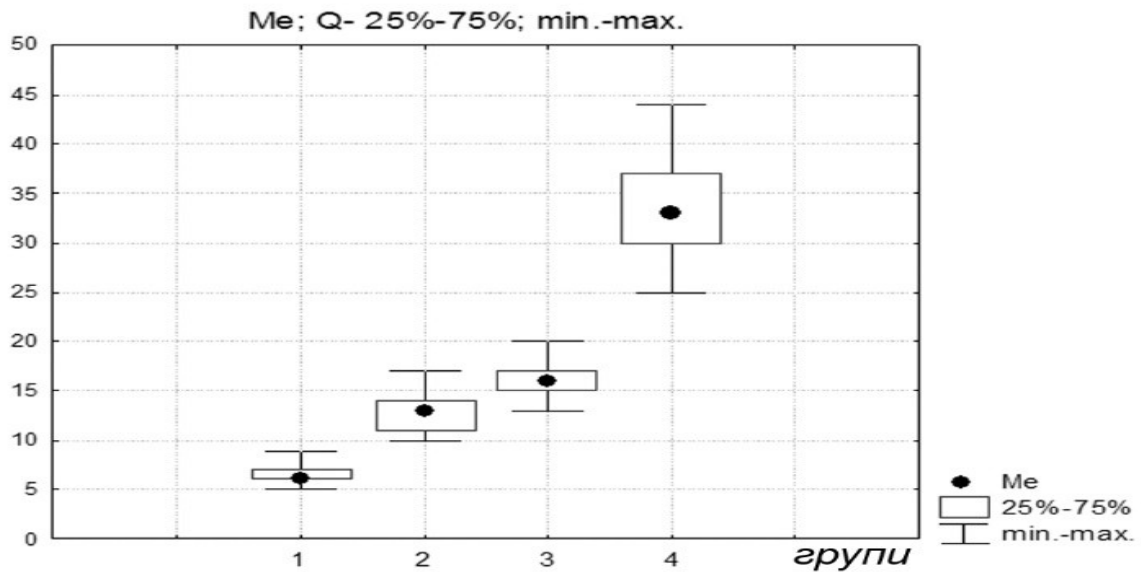


Рис. 4.5 Терміни повного загоєння ран у пацієнтів дослідження при накладенні різних видів швів та при загоєнні ран вторинним натягом

При накладенні первинних швів рани загоювалися від 5 до 9 діб (в середньому 6), первинно-відтермінованих швів – 10–17 діб (в середньому 13), вторинних швів – 13–20 діб (в середньому 16) і при загоєнні ран вторинним натягом – 25–44 діб (в середньому 33) ($p < 0,05$).

4.2 Оцінка ефективності лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин за допомогою аплікаційних сорбентів та NO-терапії

Першу групу дослідження склали 193 пацієнти з ГЗЗМТ. Чоловіків серед них – 117 (60,6 %), жінок – 76 (39,4 %). Всі пацієнти були розділені на основну та групу порівняння. Основна група включала 100 пацієнтів, які сформували дві підгрупи: основна група ІА – 49 пацієнтів, місцеве лікування ГЗЗМТ яких проводили розробленим аплікаційним сорбентом; основна група ІБ – 51 пацієнт, в лікуванні яких використовували розроблений аплікаційний сорбент із застосуванням NO-терапії апаратом «Плазон». Групу порівняння склали 93 пацієнти, які також були розподілені на дві підгрупи: група

порівняння ПА – 46 пацієнтів, в лікуванні яких використовували аплікаційний сорбент «Гентаксан»; група порівняння ПБ – 47 пацієнтів, лікування яких проводилося 10 % розчином NaCl та високоосмолярними мазями на водорозчинній основі. Групи по статі, віку, важкості стану при госпіталізації у відділення та площі ураження були репрезентативні.

Розподіл хворих в залежності від віку та статі представлений в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Розподіл пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин за віком та статтю

Вік, років		18–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	>80	Всього	
ІА група (n=49)	ч	Абс.	2	8	9	5	3	2	–	1	30
		%	4,1	16,3	18,4	10,3	6,1	4,1	–	2,0	61,3
	ж	Абс.	2	3	5	3	1	3	1	1	19
		%	4,1	6,1	10,3	6,1	2,0	6,1	2,0	2,0	38,7
ІБ група (n=51)	ч	Абс.	2	10	6	6	1	5	3	–	33
		%	3,9	19,6	11,8	11,8	2,0	9,8	5,8	–	64,7
	ж	Абс.	1	4	2	1	5	2	2	1	18
		%	2,0	7,8	3,9	2,0	9,8	3,9	3,9	2,0	35,3
ПА група (n=46)	ч	Абс.	2	6	9	6	3	1	–	–	27
		%	4,3	13,0	19,6	13,0	6,5	2,3	–	–	58,7
	ж	Абс.	1	2	3	3	5	3	2	–	19
		%	2,3	4,3	6,5	6,5	10,9	6,5	4,3	–	41,3
ПБ група (n=47)	ч	Абс.	–	10	5	5	2	4	–	1	27
		%	–	21,3	10,6	10,6	4,3	8,5	–	2,1	57,4
	ж	Абс.	–	5	4	3	4	2	1	1	20
		%	–	10,6	8,5	6,5	8,5	4,3	2,1	2,1	42,6

З таблиці видно, що кількість хворих з 18 до 60 років склала 81,3 %.

Серед ГЗЗМТ були наступні: абсцес, флегмона, фурункул, карбункул, панарицій, атерома з гнійним запаленням, нагноєна гематома, гнійний гідраденіт, посттравматична інфікована рана, гнійний мастит, гострий лімфаденіт з абсцедуванням.

В табл. 4.3 представлено розподіл пацієнтів в залежності від захворювання та групи дослідження.

Таблиця 4.3

Розподіл пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин

Назва захворювання	Всього	Групи пацієнтів							
		ІА група (n = 49)		ІБ група (n = 51)		ІІА група (n = 46)		ІІБ група (n = 47)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Абсцес	33	9	18,4	9	17,6	8	17,4	7	14,9
Флегмона	29	8	16,3	8	15,7	7	15,3	6	12,8
Фурункул	24	6	12,2	6	11,8	5	10,9	7	14,9
Карбункул	17	4	8,2	5	9,8	4	8,7	4	8,5
Панарицій	22	5	10,2	6	11,8	5	10,9	6	12,8
Атерома з гнійним запаленням	19	5	10,2	5	9,8	4	8,7	5	10,6
Нагносна гематома	10	2	4,1	3	5,9	2	4,3	3	6,3
Гнійний гідраденіт	8	3	6,1	2	3,9	2	4,3	1	2,1
Посттравматична інфікована рана	12	2	4,1	3	5,9	3	6,5	4	8,5
Гнійний мастит	10	3	6,1	2	3,9	3	6,5	2	4,3
Гострий лімфаденіт з абсцедуванням	9	2	4,1	2	3,9	3	6,5	2	4,3
Всього	193	49	100	51	100	46	100	47	100

З таблиці видно, що найчастіше у пацієнтів з ГЗЗМТ діагностували абсцеси (17,1 %) та флегмони (15,0 %).

Важливе значення в оцінці перебігу ранового процесу мають клінічні показники, динаміка яких представлена в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Порівняльний аналіз змін клінічних показників у пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин

Показники	Статистичні показники								
	ІА група (n=49)	ІБ група (n=51)	ІА група (n=46)	ІБ група (n=47)	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
	Me (<i>Q</i> ₂₅ %; <i>Q</i> ₇₅ %)	Me (<i>Q</i> ₂₅ %; <i>Q</i> ₇₅ %)	Me (<i>Q</i> ₂₅ %; <i>Q</i> ₇₅ %)	Me (<i>Q</i> ₂₅ %; <i>Q</i> ₇₅ %)	ІА-ІА	ІА-ІБ	ІБ-ІА	ІБ-ІБ	ІБ-ІА
t тіла при госпіталізації (°C)	37,5 (37,3; 38,0)	37,5 (37,2; 38,2)	37,6 (37,2; 38,0)	37,4 (37,3; 37,8)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Нормалізація t тіла (доба)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 4,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
Тривалість болювого с-му (діб)	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	5,0 (4,0; 6,0)	5,0 (4,0; 6,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
Очищення рани (доба)	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 3,0)	5,5 (5,0; 8,0)	6,0 (6,0; 8,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Поява грануляцій (доба)	4,0 (4,0; 5,0)	4,0 (3,0; 4,0)	7,0 (6,0; 9,0)	8,0 (7,0; 10,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Поява епітелізації (доба)	5,0 (5,0; 6,0)	5,0 (5,0; 6,0)	9,0 (8,0; 11,0)	10,0 (9,0; 12,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Кількість л/д	7,0 (6,0; 8,0)	7,0 (6,0; 8,0)	12,0 (10,0; 15,0)	12,0 (10,0; 15,0)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05

Примітка. * – Статистично значимо між групами при $p < 0,05$.

З таблиці видно, що температура тіла нормалізувалася у пацієнтів ІА та ІБ груп статистично значимо раніше по відношенню до пацієнтів ІА та ІБ груп ($p < 0,001$). Тривалість больового синдрому мала таку ж динаміку. Очищення ран в ІА групі відбувалося на 2–5 добу при Ме (25 %; 75 %) = 3 (3; 4), в ІБ групі – на 2–4 добу при Ме (25 %; 75 %) = 3 (3; 3), в ІА групі – на 4–10 добу при Ме (25%; 75 %) = 5,5 (5; 8) та в ІБ групі – на 4–13 добу при Ме (25 %; 75 %) = 6 (6; 8). Поява грануляцій відмічалася в ІА групі на 3–6 добу при Ме (25 %; 75 %) = 4 (4; 5), в ІБ групі – на 3–5 добу при Ме (25 %; 75 %) = 4 (3; 4), в ІА групі – на 5–12 добу при Ме (25 %; 75 %) = 7 (6; 9) і в ІБ групі – на 5–15 добу при Ме (25 %; 75 %) = 8 (7; 10). Поява епітелізації відбулася в ІА групі на 4–8 добу при Ме (25 %; 75 %) = 5 (5; 6), в ІБ групі – на 4–6 добу при Ме (25 %; 75 %) = 5 (5; 6), в ІА групі – на 6–16 добу при Ме (25 %; 75 %) = 9 (8; 11), в ІБ групі – на 6–18 добу при Ме (25 %; 75 %) = 10 (9; 12). Статистично значимо найшвидше вказані процеси відбувалися у пацієнтів ІБ групи по відношенню до груп ІА та ІБ ($p < 0,001$), а також групи ІА ($p < 0,05$). Кількість ліжко/днів проведених пацієнтами ІА групи була в межах 4–10 при Ме (25 %; 75 %) = 7 (6; 8), пацієнтами ІБ групи – 4–9 при Ме (25 %; 75 %) = 7 (6; 8), ІА групи – 7–23 при Ме (25 %; 75 %) = 12 (10; 15) та ІБ групи – 6–23 при Ме (25 %; 75 %) = 12 (10; 15), що було статистично значимо менше в ІА та ІБ групах ($p < 0,001$).

Важливими показниками, що характеризують динаміку перебігу ГЗЗМТ є рівень СРБ, ЛШ та ШОЕ, що представлено в табл. 4.5.

Як видно з таблиці, в ІА та ІБ групах рівень СРБ нормалізувався на 7 добу і склав $4,77 \pm 0,6$ мг/л та $3,76 \pm 0,58$ мг/л відповідно, в той час, як в ІА групі він становив $9,65 \pm 0,78$ мг/л, а в ІБ групі – $10,46 \pm 0,69$ мг/л ($p < 0,05$). ЛШ в основних групах досяг нормальних величин на 5 добу і склав у ІА групі $1,56 \pm 0,04$ умов.од. і ІБ групі – $1,43 \pm 0,03$ умов.од., тоді як в групах порівняння він знаходився на рівні $2,43 \pm 0,03$ умов.од. (ІА група) та $2,5 \pm 0,03$ умов.од. (ІБ група) ($p < 0,05$). Показник ШОЕ також досягнув границь норми в основних групах на 5 добу та становив у ІА групі $9,79 \pm 0,54$ мм/год, в ІБ групі – $8,78 \pm 0,54$ мм/год, тоді як в ІА групі – $15,06 \pm 0,72$ мм/год та ІБ групі – $16,48 \pm 0,79$ мм/год ($p < 0,05$).

Таблиця 4.5

Порівняльний аналіз змін лабораторних показників у пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин

Лабораторні показники	Статистичні показники														
	ІА група (n = 49)			ІА група (n = 46)			ІБ група (n = 51)			ІІБ група (n = 47)			p ІА-ІБ	p ІА-ІІБ	p ІБ-ІА
	М	SEM	SD	М	SEM	SD	М	SEM	SD	М	SEM	SD			
1 доба															
СРБ, мг/л	46,85	2,13	15,49	46,60	2,02	13,73	46,90	2,29	16,39	45,27	2,26	15,49	>0,05	>0,05	>0,05
ЛШ, умов.од.	3,39	0,04	0,28	3,28	0,03	0,22	3,37	0,04	0,30	3,34	0,04	0,27	>0,05	>0,05	>0,05
ШОЕ, мм/год	26,14	1,10	7,73	26,00	1,03	7,04	26,92	1,23	8,79	25,93	0,97	6,68	>0,05	>0,05	>0,05
3 доба															
СРБ, мг/л	22,40	1,77	12,41	30,34 [*]	1,96	13,29	20,00	1,38	9,87	32,42 [*]	2,06	14,13	>0,05	<0,05	<0,05
ЛШ, умов.од.	2,45	0,04	0,29	2,85 [*]	0,03	0,21	2,33	0,04	0,30	2,95 [*]	0,03	0,27	<0,05	<0,05	<0,05
ШОЕ, мм/год	16,22	0,82	5,79	20,08 [*]	0,89	6,08	15,70	0,85	6,09	21,08 [*]	0,88	6,05	>0,05	<0,05	<0,05
5 доба															
СРБ, мг/л	11,75	1,12	7,83	18,13 [*]	1,33	9,07	9,76	0,96	6,88	18,25 [*]	0,91	6,25	>0,05	<0,05	<0,05
ЛШ, умов.од.	1,56	0,04	0,28	2,43 [*]	0,03	0,21	1,43	0,03	0,21	2,50 [*]	0,03	0,27	<0,05	<0,05	<0,05
ШОЕ, мм/год	9,79	0,54	3,79	15,06 [*]	0,72	4,88	8,78	0,54	3,86	16,48 [*]	0,79	5,47	>0,05	<0,05	<0,05
7 доба															
СРБ, мг/л	4,77	0,60	4,23	9,65 [*]	0,78	5,28	3,76	0,58	4,15	10,46 [*]	0,69	4,75	>0,05	<0,05	<0,05
ЛШ, умов.од.	1,30	0,02	0,12	1,94 [*]	0,03	0,21	1,23	0,02	0,11	2,06 [*]	0,04	0,28	<0,05	<0,05	<0,05
ШОЕ, мм/год	6,63	0,53	2,90	10,50 [*]	0,57	3,91	5,71	0,41	2,19	12,06 [*]	0,62	4,20	>0,05	<0,05	<0,05

Примітки: 1) ^{*} – Статистично значимо між групами І і ІІ ($p < 0,05$); 2) p – Статистично значимо між групами: ІА-ІБ; ІА-ІІБ; ІБ-ІА.

Клінічний приклад. Хворий О., № і.х.3931, 65 років, госпіталізований 03.03.2017 року зі скаргами на біль, набряк та гіперемію в ділянці правого передпліччя, підвищення температури тіла до 37,9 °С. Хворіє 7 діб. St.localis: праве передпліччя набрякле, гіперемоване у нижній третині, де відзначається ділянка некрозу та розм'якшення. Діагноз: абсцес правого передпліччя. Лікування: хірургічна обробка гнійного вогнища під загальною анестезією, NO-терапія в режимі коагуляції інтраопераційно та в режимі стимуляції при щоденних перев'язках протягом 4 хв перед нанесенням розробленого аплікаційного сорбенту. Температура тіла нормалізувалася на 2 добу. При бактеріологічному дослідженні інтраопераційного матеріалу виділено *Staphylococcus haemolyticus* – 10^7 КУО/г, на 3 добу – 10^5 КУО/г, на 5 добу – 10^3 КУО/г, на 7 добу – 10^1 КУО/г. На 1 добу при цитологічному дослідженні виявлявся дегенеративно-запальний тип цитограми, на 3 добу – запальний, на 5 добу – запально-регенераторний, на 7 добу – регенераторний. Рівень СРБ на 1 добу склав 48 мг/л, на 3 добу – 24 мг/л, на 5 добу – 12 мг/л, на 7 добу – відсутній. ЛШ на першу добу лікування становив 3,3 умов.од., на 3 добу – 2,6 умов.од., на 5 добу – 1,5 умов.од., на 7 добу – 1,2 умов.од. ШОЕ на 1 добу відмічалася на рівні 48 мм/год, на 3 добу – 23 мм/год, на 5 добу – 9 мм/год, на 7 добу – 6 мм/год. Очищення рани відбулося на 3 добу, поява грануляцій – на 4 добу. На 5 добу відмічали появу епітелізації. Хворий провів у стаціонарі 8 діб і в задовільному стані виписаний на амбулаторне лікування.

Клінічний приклад. Хворий Р., № і.х.8780, 45 років, госпіталізований 17.05.2016 р. зі скаргами на почервоніння, набряк, біль в ділянці лівої кисті, який посилюється при рухах пальцями, підвищення температури тіла до 38,7 °С. Хворіє 4 доби. St.localis: ліва кисть набрякла, гіперемована, активні та пасивні рухи пальцями обмежені та різко болючі, на долонній поверхні наявні ділянки відшарування епідермісу. Діагноз: комісуральна флегмона лівої кисті. Лікування: хірургічна обробка гнійного вогнища під загальною анестезією, NO-терапія в режимі коагуляції інтраопераційно та в режимі стимуляції при щоденних перев'язках протягом 5 хв перед нанесення розробленого

аплікаційного сорбенту. Температура тіла нормалізувалася на 2 добу. При бактеріологічному дослідженні інтраопераційного матеріалу виділено *St. aureus* – 10^6 КУО/г, на 3 добу – 10^4 КУО/г, на 5 добу – 10^2 КУО/г, на 7 добу – посів росту не дав. На 1 добу при цитологічному дослідженні відмічався дегенеративно-запальний тип цитограми, на 3 добу – запальний, на 5 добу – запально-регенераторний, на 7 добу – регенераторний. Рівень СРБ на 1 добу склав 64 мг/л, на 3 добу – 12 мг/л, на 5 добу – 12 мг/л, на 7 добу – відсутній. ЛШ на першу добу лікування становив 3,3 умов.од., на 3 добу – 2,0 умов.од., на 5 добу – 1,4 умов.од., на 7 добу – 1,3 умов.од. ШОЕ на 1 добу відмічалася на рівні 37 мм/год, на 3 добу – 24 мм/год, на 5 добу – 13 мм/год, на 7 добу – 8 мм/год. Очищення рани відбулося на 3 добу, як і поява грануляцій. На 4 добу відмічали появу епітелізації. Хворий провів у стаціонарі 7 днів і в задовільному стані виписаний на амбулаторне лікування.

Отже, використання розробленого аплікаційного сорбенту в поєднанні з НО-терапією для лікування ГЗЗМТ сприяло прискоренню всіх фаз ранового процесу та нормалізації лабораторних показників за короткий час у пацієнтів основних груп.

4.3 Післяін'єкційні гнійно-запальні ускладнення та аналіз результатів різних методів лікування

Лікування хворих з післяін'єкційними ускладненнями повинно бути індивідуальним з урахуванням загального стану, супутніх захворювань, з приводу яких проводились ін'єкції, характеру місцевого гнійно-запального процесу. Крилатий вислів, сформульований ще Гіппократом: «*Ubi pus, ibi evasua*» («Де є гній – потрібно його видалити») є беззаперечними і в сучасних умовах. Проте сьогодні ми намагаємося не тільки створити відтік гною, але й активно впливати на перебіг ранового процесу.

На рис. 4.6 представлена динаміка кількості пацієнтів з післяін'єкційними ускладненнями в структурі ГЗЗМТ, які проходили лікування у хірургічному

відділенні Броварської багатoproфільної клінічної лікарні за період з 2014 по 2017 роки.

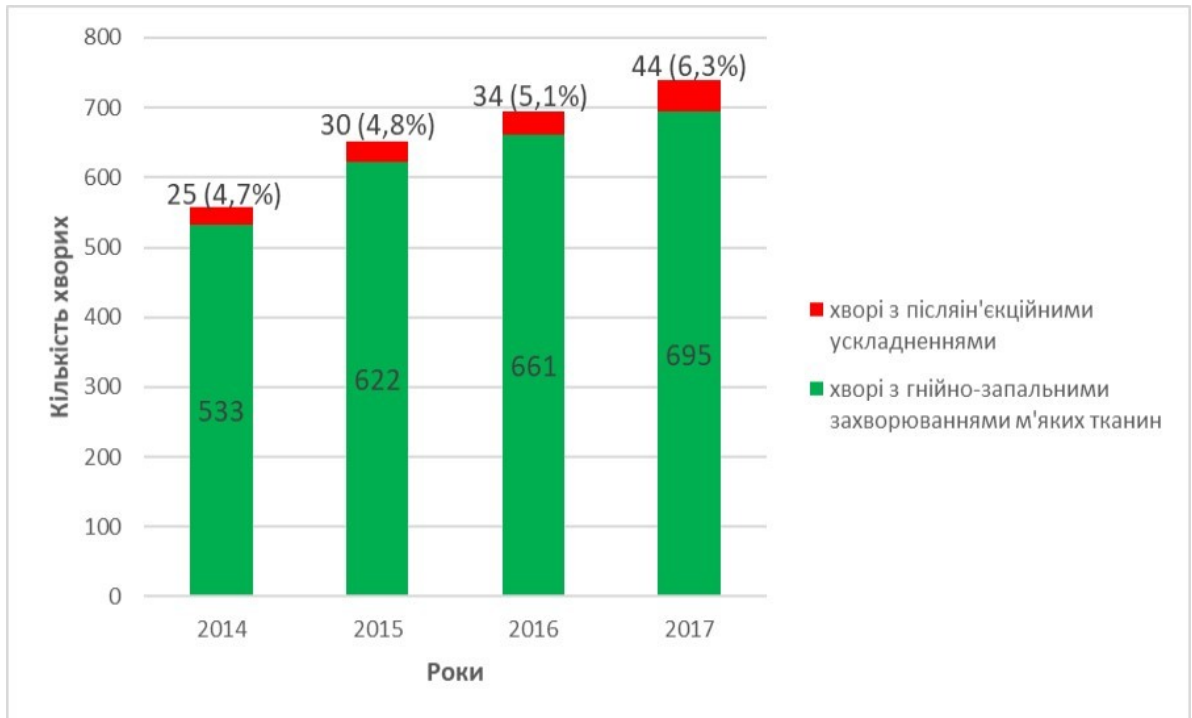


Рис. 4.6 Динаміка кількості пацієнтів з післяін'єкційними ускладненнями за 2014–2017 роки

Слід відмітити зростання числа післяін'єкційних ускладнень – у 2017 р. в порівнянні з 2014 р. їх число збільшилося в 1,8 разів.

В дослідження увійшло 65 хворих з післяін'єкційними ускладненнями. Серед них у 31 (47,7 %) пацієнта були післяін'єкційні абсцеси, у 18 (27,7 %) – післяін'єкційні флегмони, а в 16 (24,6 %) – післяін'єкційні запальні інфільтрати. Остання нозологія розглядається з іншими запальними інфільтратами у зв'язку із застосуванням кардинально різних підходів до лікування.

Пацієнти з післяін'єкційними абсцесами та флегмонами (49 пацієнтів) склали другу групу клінічного дослідження і були розподілені на основну та групу порівняння. До основної групи (I група) входило 23 пацієнти, лікування яких проводилося за розробленою нами методикою із застосуванням первинного шва, вакуум-аспірацією та NO-терапією. Група порівняння (II група) нараховувала 26 пацієнтів, в лікуванні яких використовували 10 % розчин NaCl та високоосмолярні мазі на водорозчинній основі.

Групи по статі, віку, важкості стану при госпіталізації у відділення та площі ураження були репрезентативні.

Розподіл хворих з післяін'єкційними абсцесами і флегмонами в залежності від віку та статі представлений в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Розподіл хворих з післяін'єкційними абсцесами і флегмонами
за віком та статтю

Вік, років	І група (n = 23)				ІІ група (n = 26)			
	Чоловіків		Жінок		Чоловіків		Жінок	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18–20	–	–	1	4,3	–	–	–	–
21–30	3	13,0	3	13,0	2	7,7	2	7,7
31–40	1	4,3	4	17,4	3	11,5	4	15,4
41–50	3	13,0	2	8,7	2	7,7	3	11,5
51–60	1	4,3	1	4,3	2	7,7	1	3,8
61–70	1	4,3	2	8,7	–	–	5	19,2
71–80	–	–	1	4,3	–	–	2	7,7
> 80	–	–	–	–	–	–	–	–
Всього	9	39,1	14	60,9	9	34,6	17	65,4

З таблиці видно, що в обох групах переважають хворі працездатного віку, що входять у вікові групи від 18 до 60 років і складають 77,5 %.

Слід відмітити, що пацієнти з ГЗЗМТ пізно звертаються за медичною допомогою. Так, при післяін'єкційних абсцесах та флегмонах термін звернення пацієнтів у хірургічне відділення з моменту виникнення захворювання склав $10,6 \pm 1,8$ діб.

Причиною виникнення післяін'єкційних абсцесів та флегмон стали ін'єкції препаратів, що представлені в табл. 4.7.

Препарати, що стали причиною виникнення післяін'єкційних абсцесів
та флегмон

Препарати	Групи пацієнтів			
	I (n = 23)		II (n = 26)	
	Абс.	%	Абс.	%
Магнію сульфат 25%	4	17,4	7	26,9
НПЗП	14	60,9	13	50,0
Наркотичні речовини	1	4,3	2	7,7
Глюконат Са	1	4,3	1	3,8
Мільгама	-	-	1	3,8
Метаклопрамід	1	4,3	-	-
Вітаміни	1	4,3	-	-
Дексаметазон	1	4,3	-	-
Мідокалм	-	-	1	3,8
Даларгін	-	-	1	3,8

З даної таблиці випливає, що найчастіше причиною виникнення післяін'єкційних абсцесів та флегмон у пацієнтів дослідження були внутрішньом'язові ін'єкції НПЗП – в 27 (55,1 %) випадках та магнію сульфату – в 11 (22,4 %) випадках.

У 4 (8,2 %) випадках ін'єкції були виконані медичними сестрами стаціонарних відділень, у 8 (16,3 %) – працівниками швидкої медичної допомоги, в 37 (75,5 %) випадках – самостійно та родичами.

Динаміка клінічних показників, що характеризують перебіг захворювання у пацієнтів з післяін'єкційними абсцесами та флегмонами представлена в табл. 4.8.

Порівняльний аналіз змін клінічних показників у пацієнтів
з післяін'єкційними абсцесами та флегмонами

Показники	Статистичні показники				
	І група (n = 23)		ІІ група (n = 26)		
	мін.-макс.	Me(Q ₂₅ %; Q ₇₅ %)	мін.-макс.	Me(Q ₂₅ %; Q ₇₅ %)	p*
t тіла при госпіталізації (°C)	37,4–39,1	38,2(37,8;38,5)	37,4–39,0	38,1(37,8;38,4)	>0,05
Нормалізація t тіла (доба)	1,0–2,0	2,0(1,0;2,0)	2,0–5,0	3,0(2,0;4,0)	<0,001
Тривалість болювого с-му (діб)	2,0–4,0	3,0(3,0;3,0)	4,0–9,0	6,5(6,0;7,0)	<0,001
Кількість л/д	3,0–9,0	6,0(5,0;8,0)	9,0–20,0	12,0(11,0;14,0)	<0,001

Примітка. * – Статистично значимо між групами при $p < 0,05$.

Як видно з таблиці, нормалізація температури тіла в пацієнтів основної групи відбулася на 1–2 добу при Me (25 %; 75 %) = 2 (1; 2), а в пацієнтів групи порівняння – на 2–5 добу при Me (25 %; 75 %) = 3 (2; 4) ($p < 0,001$). Болювий синдром в І групі тривав від 2 до 4 діб при Me (25 %; 75 %) = 3 (3; 3), а в ІІ групі – 4–9 діб при Me (25 %; 75 %) = 6,5 (6; 7) ($p < 0,001$). Кількість ліжок/днів проведених пацієнтами І групи в стаціонарі склала від 3 до 9 при Me (25 %; 75 %) = 6 (5; 8) і була статистично значимо меншою порівняно з пацієнтами ІІ групи, які провели в стаціонарі від 9 до 20 ліжок/днів при Me (25 %; 75 %) = 12 (11; 14) ($p < 0,001$).

Динаміка лабораторних показників, що характеризують протікання захворювання у пацієнтів з післяін'єкційними абсцесами та флегмонами представлена в табл. 4.9 та на рис. 4.7.

Порівняльний аналіз змін лабораторних показників у пацієнтів
з післяін'єкційними абсцесами та флегмонами

Лабораторні показники	Статистичні показники				
	І група (n = 23)		ІІ група (n = 26)		
	мін.-макс.	Me (Q ₂₅ %; Q ₇₅ %)	мін.-макс.	Me (Q ₂₅ %; Q ₇₅ %)	p*
1 доба					
СРБ, мг/л	24,0–64,0	48,0 (24,0; 64,0)	24,0–64,0	48,0 (48,0; 48,0)	>0,05
ЛШ, умов.од.	3,0–3,8	3,3 (3,2; 3,5)	3,0–3,8	3,2 (3,2; 3,5)	>0,05
ШОЕ, мм/год	15,0–75,0	34,0 (29,0; 48,0)	20,0–68,0	33,5 (28,0; 42,0)	>0,05
3 доба					
СРБ, мг/л	6,0–48,0	24,0 (12,0; 24,0)	12,0–48,0	24,0 (24,0; 48,0)	<0,05
ЛШ, умов.од.	1,9–2,7	2,3 (2,1; 2,5)	2,6–3,2	2,8 (2,7; 3,0)	<0,001
ШОЕ, мм/год	6,0–58,0	20,0 (15,0; 30,0)	16,0–66,0	27,5 (22,0; 35,0)	<0,05
5 доба					
СРБ, мг/л	0,0–24,0	12,0 (0,0; 12,0)	12,0–48,0	24,0 (12,0; 24,0)	<0,001
ЛШ, умов.од.	1,2–1,7	1,5 (1,3; 1,6)	2,1–2,8	2,4 (2,3; 2,6)	<0,001
ШОЕ, мм/год	6,0–17,0	11,0 (8,0; 15,0)	9,0–53,0	21,0 (16,0; 30,0)	<0,001
7 доба					
СРБ, мг/л	0,0–12,0	0,0 (0,0; 6,0)	6,0–24,0	12,0 (12,0; 12,0)	<0,001
ЛШ, умов.од.	1,0–1,5	1,2 (1,1; 1,4)	1,7–2,3	1,9 (1,8; 2,2)	<0,05
ШОЕ, мм/год	3,0–11,0	7,0 (3,0; 8,0)	5,0–40,0	16,0 (12,0; 21,0)	<0,05

Примітка. * – Статистично значимо між групами при $p < 0,05$.

З табл. 4.9 та рис. 4.7 видно, що рівень СРБ в основній групі нормалізувався на 7 добу і склав 0–12 мг/л при Me (25 %; 75 %) = 0 (0; 6), а в групі порівняння – 6–24 мг/л при Me (25 %; 75 %) = 12 (12; 12) ($p < 0,001$). ЛШ досягнув нормальних значень в основній групі на 5 добу та становив 1,2–1,7 умов.од. при Me (25 %; 75 %) = 1,5 (1,3; 1,6), а в групі порівняння в цей час він склав – 2,1–2,8 умов.од. при Me (25 %; 75 %) = 2,4 (2,3; 2,6) ($p < 0,001$). ШОЕ нормалізувалася в І групі також на 5 добу і коливалася в межах 6–17 мм/год при Me (25 %; 75 %) = 11 (8; 15), що було статистично значимо нижче порівняно з ІІ групою, в якій цей показник склав 9–53 мм/год при Me (25 %; 75 %) = 21 (16; 30) ($p < 0,001$).

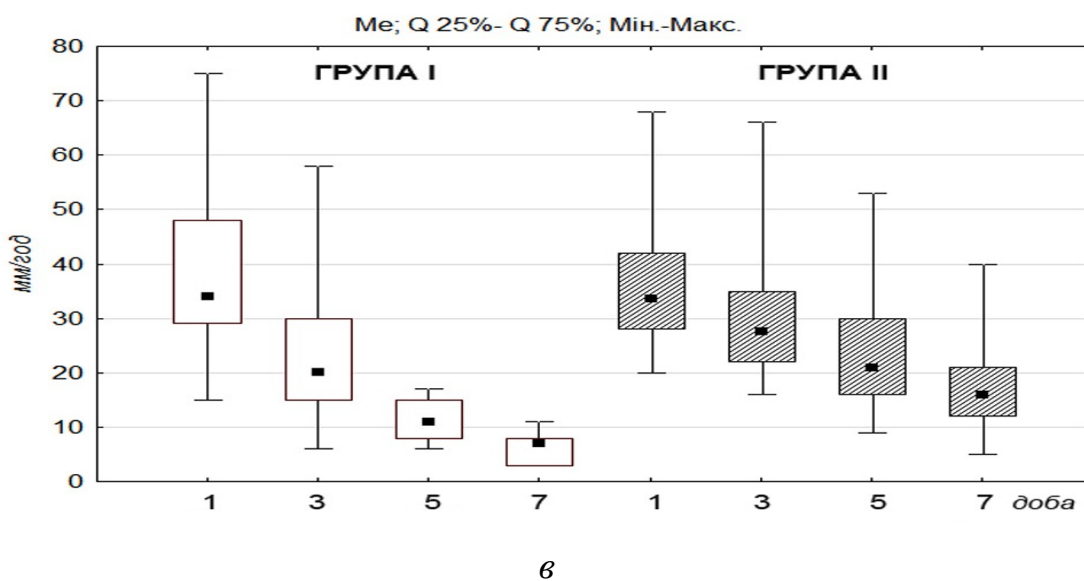
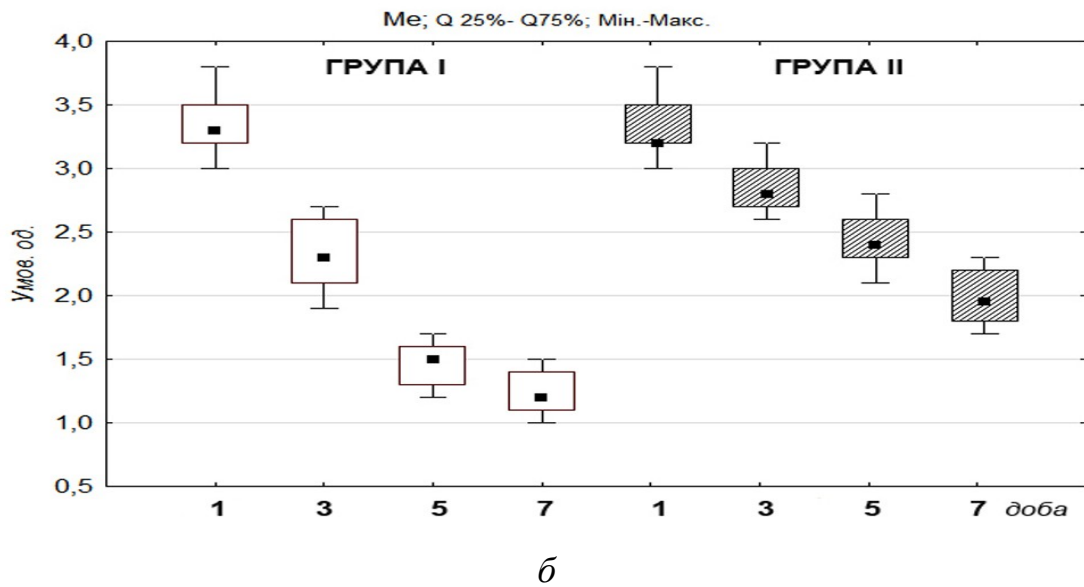
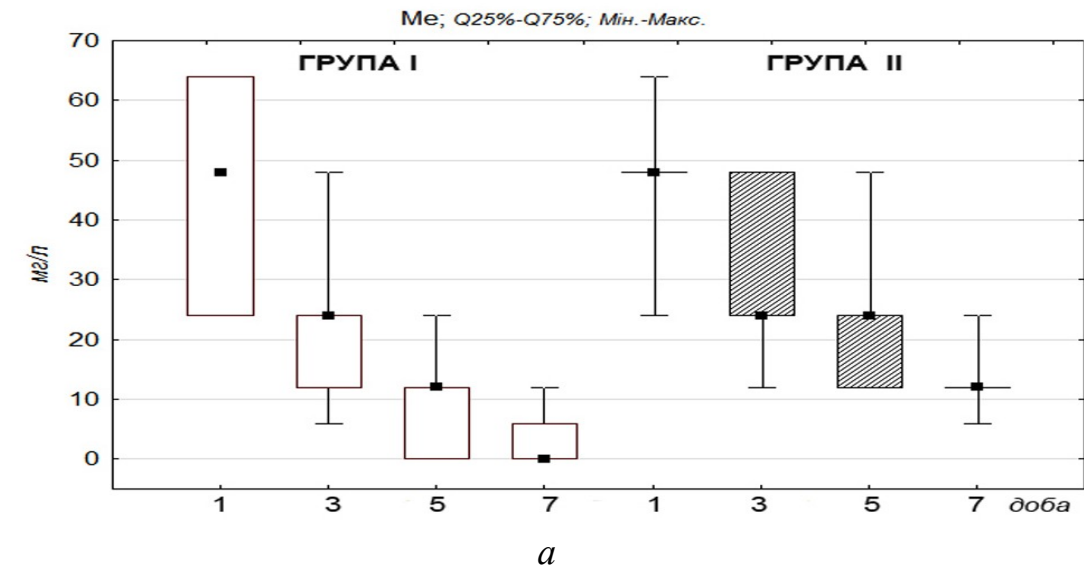


Рис. 4.7 Порівняльний аналіз змін лабораторних показників у пацієнтів з післяін'єкційними абсцесами та флегмонами: *а* – СРБ; *б* – ЛПС; *в* – ШОЕ

Клінічний приклад. Хвора Н., № і.х.19737, 43 роки, госпіталізована 29.11.2016 р. зі скаргами на почервоніння, набряк та біль в ділянці лівої сідниці, підвищення температури тіла до 38,4 °С. Хворіє 6 діб, коли виконувала самостійно внутрішньом'язову ін'єкцію аналгіну. St.localis: у верхньо-зовнішньому квадранті лівої сідниці наявна ділянка гіперемії та набряку, болюча при пальпації, визначається флюктуація. Діагноз: післяін'єкційний абсцес лівої сідниці. Лікування: хірургічна обробка гнійного вогнища під загальною анестезією. Видалено гнійний вміст в об'ємі 250 мл, проведена пальцева ревізія порожнини із встановленням заплівів та кишень, зруйновано перегородки та створено єдину порожнину, видалено нежиттєздатні тканини, застосована NO-терапія в режимі коагуляції. Встановлено дві поліхлорвінілові перфоровані трубки в порожнину через додаткові розрізи та під'єднано систему для активної аспірації. Рана зашита вузловими швами наглухо. Через 3 години після хірургічного втручання температура зменшилась і нормалізувалася вже на другу добу. Поступово стан хворої покращився. На наступний день вираженість болю, гіперемії та набряку в ділянці післяопераційної рани зменшилися. У післяопераційному періоді перев'язки проводилися щоденно. Вони полягали у виконанні проточного промивання порожнини розчином антисептика через дренажі, проведенні NO-терапії в режимі стимуляції тривалістю 4 хв на ділянку запального процесу. Кількість гнійних виділень поступово зменшувалася і на 4 добу після хірургічного втручання вони були відсутні. При бактеріологічному дослідженні інтраопераційного матеріалу виділено *Enterococcus spp.* – 10^7 КУО/г, на 3 добу – 10^5 КУО/г, на 5 добу – 10^2 КУО/г, на 7 добу – посів росту не дав. Рівень СРБ на 1 добу склав 48 мг/л, на 3 добу – 24 мг/л, на 5 добу – 12 мг/л, на 7 добу – 6 мг/л. ЛПІ на першу добу лікування становив 3,8 умов.од., на 3 добу – 2,7 умов.од., на 5 добу – 1,7 умов.од., на 7 добу – 1,5 умов.од. ШОЕ на 1 добу відмічалася на рівні 28 мм/год, на 3 добу – 15 мм/год, на 5 добу – 8 мм/год, на 7 добу – 3 мм/год. Дренажі було вилучено на 4 добу, а на 7 добу знято шви і хвора виписана до праці – термін лікування склав 7 діб.

Проведене дослідження дозволяє відмітити, що прискорення загоєння ГЗЗМТ в умовах первинного шва з NO-терапією та вакуум-аспірацією пов'язано з рядом факторів. Накладення первинного шва ліквідувало можливість вторинного інфікування ран. Використання інтраопераційно NO-терапії в режимі коагуляції забезпечувало бактерицидний та гемостатичний ефект, а в режимі стимуляції при перев'язках – посилювало репаративні процеси. Промивання ран антисептиками з вакуум-аспірацією сприяло швидкому їх очищенню від залишків некротичних тканин, гною, мікрофлори, усувало поживне середовище для мікробів. Рання ліквідація ранової порожнини сприяла швидкій васкуляризації, нормалізації кровообігу та обміну енергетичних і пластичних речовин, скороченню термінів загоєння та зменшення об'єму грануляційної і рубцевої тканини з кращими фізіологічними і косметичними результатами, порівняно з відкритим методом лікування.

Ми провели аналіз результатів лікування 9 пацієнтів, які входили до групи порівняння і були виписані зі стаціонару з наявністю ран. Чоловіків серед них було 2 (22,2 %), жінок – 7 (77,8 %), середній вік склав $42,7 \pm 1,2$ років. Термін лікування їх в амбулаторних умовах тривав $24,3 \pm 1,5$ доби.

Клінічний приклад. Хвора Ю., № і.х.16529, 35 років, госпіталізована 09.10.2014 р. зі скаргами на біль та набряк в ділянці лівої сідниці, підвищення температури тіла до $37,4$ °С. Хворіє близько 8 діб, після виконання чоловіком внутрішньом'язової ін'єкції аналгіну. St.localis: у верхньо-зовнішньому квадранті лівої сідниці наявна ділянка гіперемії та набряку, болюча при пальпації, визначається флуктуація. Діагноз: післяін'єкційний абсцес лівої сідниці. Лікування: хірургічна обробка гнійного вогнища під загальною анестезією. Видалено гнійний вміст в об'ємі 150 мл, проведена пальцева ревізія порожнини із встановленням заплівів та кишень, зруйновано перегородки та створено єдину порожнину, видалено нежиттєздатні тканини, промито розчином антисептика та встановлено марлеві турунди з 10 % розчином NaCl. Перев'язки виконували щоденно з високоосмолярними мазями на водорозчинній основі. При бактеріологічному дослідженні інтраопераційного

матеріалу виділено *Proteus mirabilis* – 10^7 КУО/г, на 3 добу – 10^6 КУО/г, на 5 добу – 10^5 КУО/г, на 7 добу – 10^3 КУО/г. Рівень СРБ на 1 добу склав 24 мг/л, на 3 добу – 12 мг/л, на 5 добу – 12 мг/л, на 7 добу – 6 мг/л. ЛПІ на першу добу лікування становив 3,0 умов.од., на 3 добу – 2,6 умов.од., на 5 добу – 2,2 умов.од., на 7 добу – 1,7 умов.од. ШОЕ на 1 добу відмічалася на рівні 31 мм/год, на 3 добу – 24 мм/год, на 5 добу – 19 мм/год, на 7 добу – 13 мм/год. Хвора провела в стаціонарі 15 днів та ще протягом місяця після виписки зі стаціонару лікувалася амбулаторно до повного загоєння рани. Таким чином термін лікування хворої віком 35 років склав 45 днів.

4.4 Запальні інфільтрати м'яких тканин та вивчення результатів різних методів їх лікування

Будь-яке гнійно-запальне захворювання проходить стадію інфільтрату. При таких захворюваннях як абсцес, фурункул, карбункул, флегмона та інші – інфільтрат є суттю запального процесу і фігурує як первинний інфільтрат, тоді як в ділянці операційних ран він є ускладненням – вторинний інфільтрат.

В дисертаційну роботу увійшло 53 пацієнти із запальними інфільтратами м'яких тканин. Осіб чоловічої статі було 25 (47,2 %), жіночої – 28 (52,8 %). Структура даної групи нозологій представлена в табл. 4.10.

Таблиця 4.10

Структура запальних інфільтратів м'яких тканин у пацієнтів дослідження

Назва захворювання	Кількість пацієнтів	
	Абс.	%
Запальні інфільтрати післяопераційних ран	19	35,8
Післяін'єкційні запальні інфільтрати	16	30,2
Гострий лімфаденіт	11	20,8
Гідраденіт	7	13,2
Всього	53	100

З таблиці видно, що найчастіше зустрічалися запальні інфільтрати післяопераційних ран – у 19 (35,8 %) випадках.

Пацієнти із запальними інфільтратами склали третю групу клінічного дослідження (53 пацієнти) і були розподілені на основну та групу порівняння. Основна група (І група) включала 21 пацієнта, лікування яких проводилося розробленою нами сумішшю «7новцеф». Групу порівняння (ІІ група) склали 32 пацієнти, для лікування яких використовували УВЧ-струм. Групи по статі, віку, важкості стану при госпіталізації у відділення та нозологічних одиницях були репрезентативні. Розподіл хворих із запальними інфільтратами в залежності від віку та статі представлений в табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Розподіл хворих з запальними інфільтратами за віком та статтю

Вік, років	І група (n = 21)				ІІ група (n = 32)			
	Чоловіків		Жінок		Чоловіків		Жінок	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18–20	2	9,5	1	4,8	1	3,1	1	3,1
21–30	–	–	2	9,5	3	9,4	5	15,6
31–40	2	9,5	4	19,0	5	15,6	2	6,3
41–50	2	9,5	1	4,8	3	9,4	2	6,3
51–60	1	4,8	2	9,5	1	3,1	4	12,5
61–70	1	4,8	2	9,5	2	6,3	1	3,1
71–80	1	4,8	–	–	1	3,1	1	3,1
> 80	–	–	–	–	–	–	–	–
Всього	9	42,9	12	57,1	16	50,0	16	50,0

З таблиці видно, що пацієнти із запальними інфільтратами у віці від 18 до 60 років склали 83 %.

Для лікування запальних інфільтратів у пацієнтів основної групи використовували суміш «7новцеф». Дана суміш була розроблена та запатентована нами на базі кафедри загальної та невідкладної хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика [17].

Суміш складається з таких лікарських речовин: димексид, диклофенак натрію, димедрол 1 %, дексаметазон, новокаїн 0,5 %, цефтріаксон та анальгін 50 %. Співвідношення компонентів суміші наступне: димексид – 25–30 мл,

дексаметазон – 4–8 мг, диклофенак натрію – 3–6 мл, димедрол 1 % – 2–4 мл, новокаїн 0,5 % – 100 мл, цефтріаксон – 1–3 г, анальгін 50 % – 2–4 мл. Утворену суміш ретельно наносили на марлеву пов'язку, яку фіксували на ділянці запального інфільтрату. Пов'язку змочували сумішшю 2–3 рази на добу.

Лікування запальних інфільтратів у пацієнтів групи порівняння проводили УВЧ-струмом від апарату «ЭЛЕКТРОН-1». Конденсаторні пластинки за розміром інфільтрату розміщували з проміжком 1–2 см від шкіри, одну з боку інфільтрату, другу – з протилежного боку. Процедуру проводили щоденно по 15 хв з відчуттям тепла. Побічних реакцій на процедуру у хворих не спостерігалось.

Динаміка клінічних показників, що характеризують перебіг захворювання у пацієнтів із запальними інфільтратами представлена в табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Порівняльний аналіз змін клінічних показників у пацієнтів із запальними інфільтратами

Показники	Статистичні показники				
	І група (n = 21)		ІІ група (n = 32)		
	мін.-макс.	Me(Q ₂₅ %; Q ₇₅ %)	мін.-макс.	Me(Q ₂₅ %; Q ₇₅ %)	p*
t тіла при госпіталізації (°C)	37,5–39,1	38,1(37,9;38,3)	37,0–39,2	38,3(37,8;38,5)	>0,05
Нормалізація t тіла (доба)	2,0–3,0	2,0(2,0;2,0)	3,0–7,0	5,0(4,5;6,0)	<0,001
Тривалість болювого с-му (діб)	2,0–4,0	3,0(2,0;3,0)	4,0–9,0	6,0(5,0;7,0)	<0,001
Кількість л/д	5,0–8,0	6,0(5,0;7,0)	8,0–16,0	12,0(10,0;13,0)	<0,001

Примітка. * – Статистично значимо між групами при $p < 0,05$.

Як видно з таблиці, нормалізація температури тіла в пацієнтів основної групи відбувалася на 2–3 добу при Me (25 %; 75 %) = 2 (2; 2), тоді як в пацієнтів групи порівняння – на 3–7 добу при Me (25 %; 75 %) = 5 (4,5; 6) ($p < 0,001$). Болювий синдром у пацієнтів I групи зберігався від 2 до 4 діб при Me (25 %; 75 %) = 3 (2; 3), а в пацієнтів II групи – 4–9 діб при Me (25 %; 75 %) = 6 (5; 7)

($p < 0,001$). Кількість ліжко/днів проведених в стаціонарі пацієнтами I групи до повного розсмоктування інфільтрату склала від 5 до 8 при Me (25 %; 75 %) = 6 (5; 7), що статистично значимо менше порівняно з пацієнтами II групи, які провели в стаціонарі від 8 до 16 ліжко/днів при Me (25 %; 75 %) = 12 (10; 13) ($p < 0,001$).

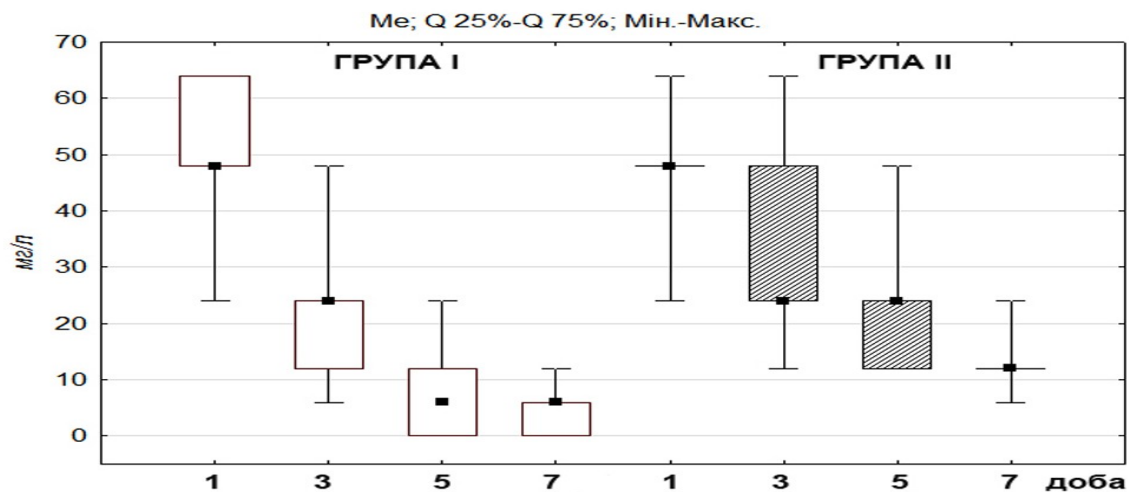
Динаміка лабораторних показників, що характеризують протікання захворювання у пацієнтів із запальними інфільтратами представлена в табл. 4.13 та на рис. 4.8.

Таблиця 4.13

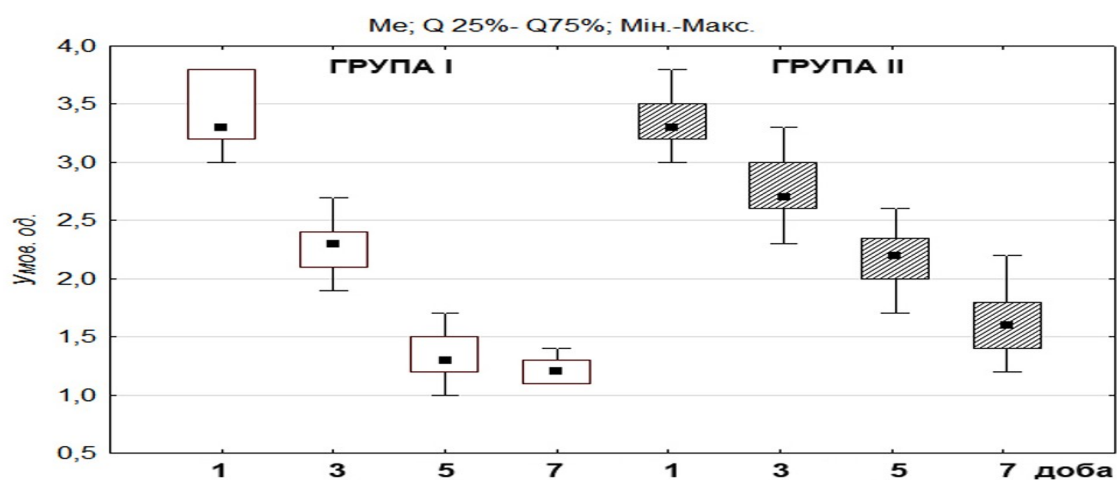
Порівняльний аналіз змін лабораторних показників у пацієнтів
із запальними інфільтратами

Лабораторні показники	Статистичні показники				
	I група (n = 21)		II група (n = 32)		
	мін.-макс.	Me (Q _{25%} ; Q _{75%})	мін.-макс.	Me (Q _{25%} ; Q _{75%})	p*
1 доба					
СРБ, мг/л	24,0–64,0	48,0 (24,0; 64,0)	24,0–64,0	48,0 (48,0; 48,0)	>0,05
ЛШ, умов.од.	3,0–3,8	3,3 (3,2; 3,8)	3,0–3,8	3,3 (3,2; 3,5)	>0,05
ШОЕ, мм/год	17,0–58,0	35,0 (29,0; 42,0)	22,0–62,0	34,5 (27,0; 40,0)	>0,05
3 доба					
СРБ, мг/л	6,0–48,0	24,0 (12,0; 24,0)	12,0–64,0	24,0 (24,0; 48,0)	<0,05
ЛШ, умов.од.	1,9–2,7	2,3 (2,1; 2,4)	2,3–3,3	2,7 (2,6; 3,0)	<0,001
ШОЕ, мм/год	11,0–36,0	19,0 (14,0; 27,0)	16,0–49,0	26,5 (20,0; 32,5)	<0,05
5 доба					
СРБ, мг/л	0,0–12,0	6,0 (0,0; 6,0)	12,0–48,0	24,0 (12,0; 24,0)	<0,001
ЛШ, умов.од.	1,0–1,7	1,2 (1,1; 1,3)	1,7–2,6	2,2 (2,0; 2,3)	<0,001
ШОЕ, мм/год	4,0–17,0	10,0 (7,0; 14,0)	9,0–39,0	19,0 (14,5; 24,5)	<0,001
7 доба					
СРБ, мг/л	0,0–12,0	6,0 (0,0; 6,0)	6,0–24,0	12,0 (12,0; 12,0)	<0,05
ЛШ, умов.од.	1,1–1,4	1,2 (1,1; 1,3)	1,2–2,2	1,6 (1,4; 1,8)	<0,05
ШОЕ, мм/год	2,0–8,0	6,0 (4,0; 6,0)	5,0–28,0	13,0 (9,0; 18,0)	<0,05

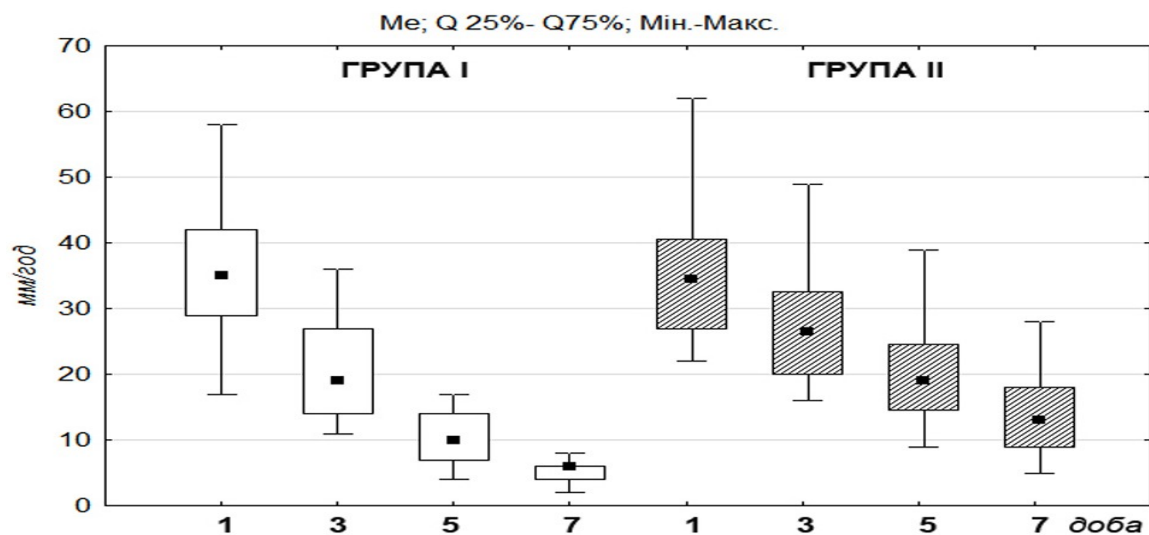
Примітка. * – Статистично значимо між групами при $p < 0,05$.



а



б



в

Рис. 4.8 Порівняльний аналіз змін лабораторних показників у пацієнтів із запальними інфільтратами: а – СРБ; б – ЛП; в – ШОЕ

Як видно з табл. 4.13 та рис. 4.8., рівень СРБ досяг нормальних значень в пацієнтів основної групи на 5 добу і склав 0–12 мг/л при Me (25 %; 75 %) = 6 (0; 6), що було статистично значимо нижче порівняно з II групою, в якій він був 12–48 мг/л при Me (25 %; 75 %) = 24 (12; 24) ($p < 0,001$). ЛП в I групі знизився до нормальних показників на 5 добу і знаходився в діапазоні 1,0–1,7 умов.од. при Me (25 %; 75 %) = 1,2 (1,1; 1,3), що було статистично значимо менше відносно групи порівняння, де цей показник склав 1,7–2,6 умов.од. при Me (25 %; 75 %) = 2,2 (2,0; 2,3) ($p < 0,001$). ШОЕ в основній групі також нормалізувалася на 5 добу і була на рівні 4–17 мм/год при Me (25 %; 75 %) = 10 (7; 14), а в пацієнтів II групи – на рівні 9–39 мм/год при Me (25 %; 75 %) = 19 (14,5; 24,5) ($p < 0,001$).

Абсцедування запальних інфільтратів при лікуванні пацієнтів основної групи сумішшю «7новцеф» спостерігалось у 2 (9,5 %) випадках, тоді як при лікуванні пацієнтів групи порівняння УВЧ-струмом – у 6 (18,8 %) випадках ($p < 0,05$). У вказаних пацієнтів зберігалася гіпертермія, біль в ділянці інфільтрату, відмічалася негативна динаміка лабораторних показників, що стало причиною виконання хірургічного втручання.

Клінічний приклад. Хворий А., № і.х.10073, 26 років, госпіталізований 14.06.2016 року зі скаргами на наявність болючого утворення в правій паховій ділянці. Хворіє 5 діб, після самостійного виконання ін'єкції наркотичних речовин. St. localis: у правій паховій ділянці наявна зона гіперемії та набряку розміром 12×9 см, щільної консистенції, болюча при пальпації. Температура тіла – 37,5 °С. УЗД м'яких тканин: шкіра та підшкірна жирова клітковина в ділянці утворення ущільнені, порожнистих утворень не виявлено. Діагноз: післяін'єкційний запальний інфільтрат правої пахової ділянки. Лікування: на ділянку інфільтрату фіксована пов'язка з сумішшю «7новцеф», зміна якої проводилася 1 раз на добу протягом 6 діб. Три рази на добу пов'язка змочувалася вказаною сумішшю. Антибіотики та НПЗП не призначалися. Температура тіла нормалізувалася на 2 добу. Рівень СРБ на 1 добу склав 64 мг/л, на 3 добу – 24 мг/л, на 5 добу – 6 мг/л, на 7 добу – «–». ЛП на першу добу лікування становив 3,5 умов.од., на 3 добу – 2,4 умов.од., на 5 добу –

1,3 умов.од., на 7 добу – 1,2 умов.од. ШОЕ на 1 добу була 32 мм/год, на 3 добу – 16 мм/год, на 5 добу – 9 мм/год, на 7 добу – 3 мм/год. До 7 доби перебування хворого в стаціонарі ознаки запалення м'яких тканин правої пахової ділянки зникли, абсцедування не відбулося і хворий в задовільному стані був виписаний до праці.

Слід відмітити, що діагностика глибоких запальних післяін'єкційних інфільтратів інколи утруднена і тільки наявність болю в місці ін'єкції та при пальпації ділянки дозволяє запідозрити наявність інфільтрату та розпочати своєчасне лікування.

Аналізуючи вищезазначене, можна сказати, що лікування запальних інфільтратів м'яких тканин ускладнене, абсцедування їх діагностується в деяких випадках пізно, у зв'язку з відсутністю клінічних даних. З метою профілактики пізньої діагностики абсцедування інфільтрату, лікування їх необхідно проводити під контролем даних загального аналізу крові з формулою, динаміки СРБ та ШОЕ. При запальних інфільтратах, на наш погляд, ефективним є застосування суміші «7новцеф». Подібних відомостей в літературі ми не зустрічали. Опрацювавши та узагальнивши всі одержані нами клінічні дані, ми рекомендуємо цей метод лікування запальних інфільтратів для практичної охорони здоров'я.

На підставі проведеного дослідження створено алгоритм лікування пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин, що представлено на рис. 4.9.

Таким чином, лікування використане нами в пацієнтів основних груп із ГЗЗМТ показало високу ефективність аплікаційного сорбенту в поєднанні з НО-терапією, що дозволило скоротити всі фази ранового процесу, прискорити регенерацію тканин та загоєння ран. Об'єктивними показниками протікання ранового процесу та ефективності лікування є рівень СРБ, ЛШ та ШОЕ.

Одним із найефективніших методів лікування ран, який скорочує термін їх повного загоєння є накладення швів. При цьому забезпечується значно

кращий косметичний та функціональний результат порівняно із загосенням рани вторинним натягом.

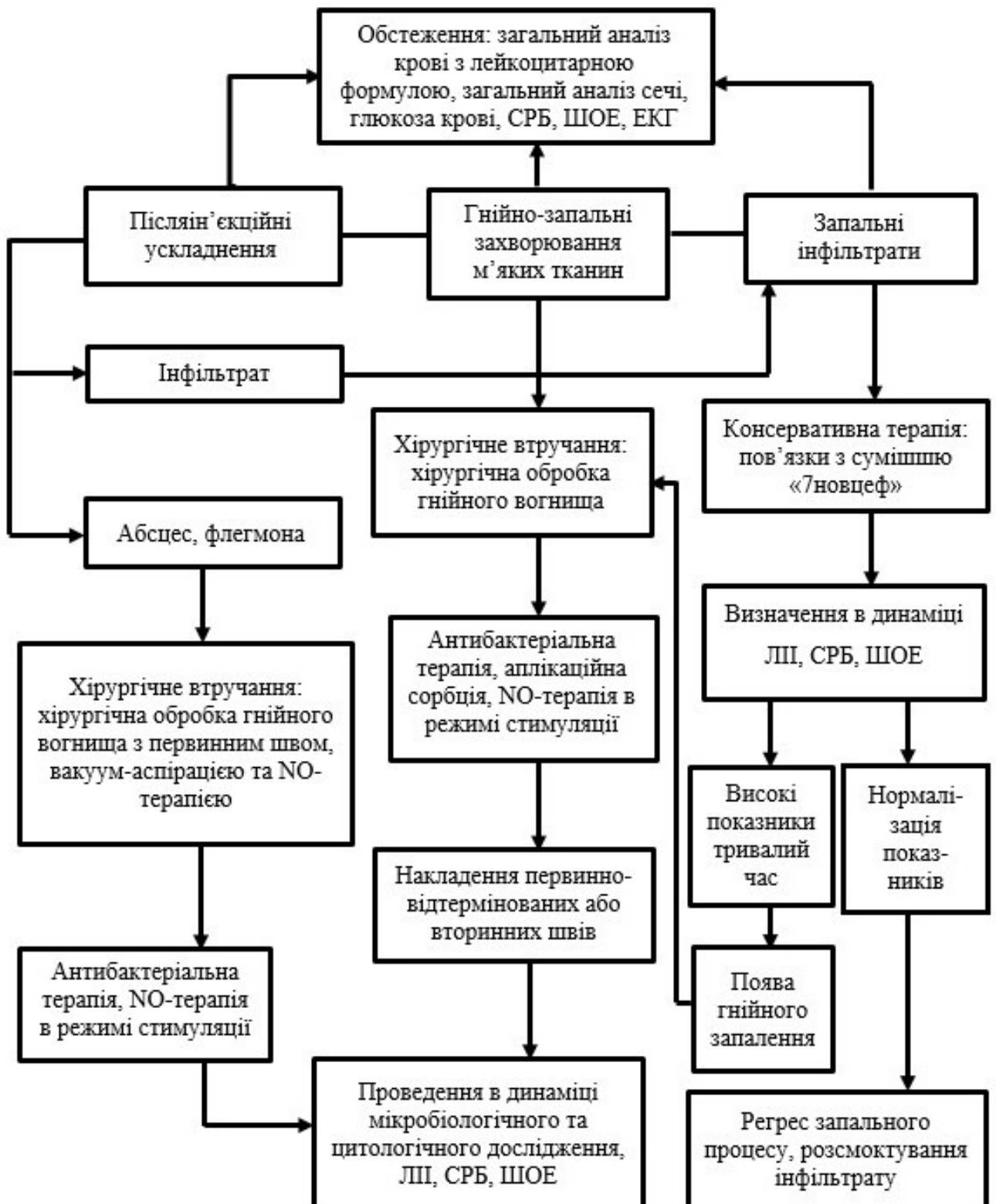


Рис. 4.9 Алгоритм лікування пацієнтів з ГЗЗМТ

При наявності гнійного запалення показане хірургічне втручання. При наявності запального інфільтрату – консервативне лікування, а при його нагноєнні – ХОГВ.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:

Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ. Лікування післяін'єкційних ускладнень за розробленою методикою із застосуванням NO-терапії. Клінічна хірургія. 2018; 8: 41 – 3.

Беляева ОА, Крыжевский ВВ, Кароль ИВ, Голуб АА. Сравнительная оценка эффективности аппликационных сорбентов в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Экстренная медицина. 2018; 7 (4): 471 – 82.

Біляєва ОО, Кароль ІВ, винахідники. Спосіб лікування післяін'єкційних абсцесів м'яких тканин із застосуванням оксиду азоту. Патент України на КМ № 111966. 2016 Лист. 25.

Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ, Крижевський ЄС, Балінська МІ, Бродська АП, винахідники. Спосіб лікування запальних інфільтратів м'яких тканин та профілактики ранових гнійно-запальних післяопераційних ускладнень. Патент України на КМ №119719. 2017 Жов. 10.

Біляєва ОО, Кароль ІВ. Післяін'єкційні ускладнення в структурі гнійно-запальних захворювань м'яких тканин. Клінічна хірургія. 2016; 11.2: 24.

Кароль ІВ. Нові підходи в лікуванні післяін'єкційних абсцесів. В: Матеріали 40-вої ювілейної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченої Дню науки: Інновації в медицині: досягнення молодих вчених; 2017 Трав. 18; Київ; 2017, с. 79 – 81.

Belyayeva OO, Karol IV, Kryzhevskiyi EE, Golub AA. Nanocomposite Preparation Orniseratosil for Treatment of Suppurative Septic Diseases of Soft Tissues. In: The International research and practice conference. Nanotechnology and nanomaterials (NANO-2017). Abstract Book of participants of the International Summer School and International research and practice conference; 2017 August 23–26. Fesenko Olena, edited. Chernivtsi. Kiev: SME Burlaka, 2017. p. 607.

РОЗДІЛ 5

МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН

Мікроорганізми виробляють фактори патогенності, які забезпечують потрапляння їх у живі тканини, а також токсини, які пригнічують імунітет та знищують полінуклеарні лейкоцити. Кардинально інша роль мікроорганізмів полягає у виробленні ними факторів, які сприяють некролізу та стимулюють фагоцитоз [1, 46, 83, 187, 208, 225].

Коли порушується рівновага між мікроорганізмами, які знаходяться в рані та захисними силами макроорганізму – виникає інфекційний запальний процес. Велике значення в цьому має структура та кількість мікроорганізмів в рані, їх патогенність, вірулентність та токсичність, стан місцевого імунітету та пошкоджених тканин [50, 83].

В експериментальному дослідженні отримано 176 позитивних мікробіологічних результатів. Монокультури виділили у 48 (27,3 %) ранах, мікробні асоціації виділялися з наступною частотою: 2 мікроорганізми зустрічалися у 40 (22,7 %) випадках, 3 мікроорганізми – у 72 (40,9 %), 4 мікроорганізми – у 16 (9,1 %) випадках.

Виділили 520 штамів мікроорганізмів з ран експериментальних тварин, які виявлялися в наступному співвідношенні: *P.mirabilis* зустрічався у 80 (15,4 %) випадках, *E.coli* – у 120 (23,1 %), *E.faecalis* – у 136 (26,1 %), *S.epidermidis* – у 40 (7,7 %), *E.cloacae* – у 16 (3,1 %), *S.aureus* – у 128 (24,6 %) випадках.

Мікробний спектр ран експериментальних тварин представлено на рис. 5.1.

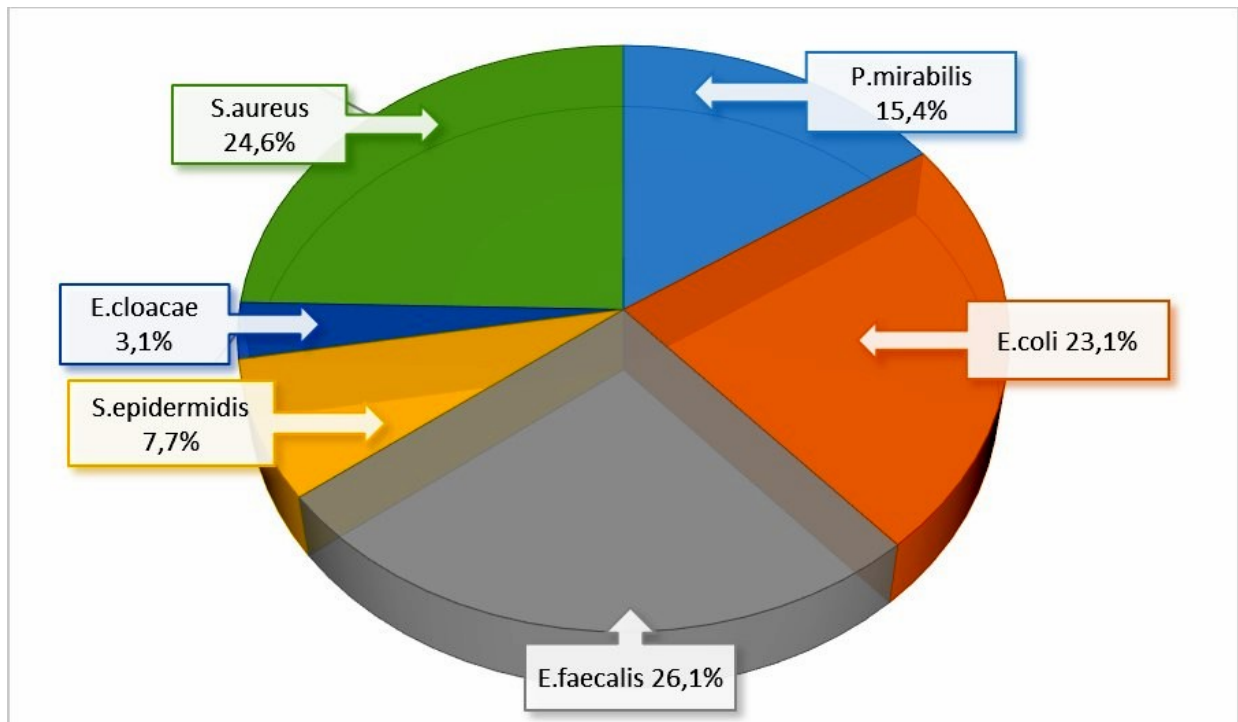


Рис. 5.1 Спектр виділених мікроорганізмів у експериментальних тварин

Зменшення кількості мікроорганізмів у групах дослідження відбувалося у різні терміни, що відображено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Динаміка мікробної забрудненості ран в експериментальних групах, lg КУО/г

Доба ранозагоєння	Середні рівні висіву мікроорганізмів							
	I група		IIA група		IIB група		p_{I-IIA}^*	p_{I-IIB}^*
	M	SD	M	SD	M	SD		
1-а	6,5	0,5	6,6	0,5	6,5	0,5	>0,05	>0,05
3-а	4,4	0,4	5,5	0,7	5,5	0,5	<0,05	<0,05
5-а	2,3	0,4	4,4	0,2	4,5	0,2	<0,05	<0,05
7-а	0,3	0,1	3,4	0,2	3,5	0,2	<0,05	<0,05
10-а	–	–	2,1	0,3	2,4	0,2	–	–
14-а	–	–	0,5	0,1	0,4	0,1	–	–

Примітка. * – Статистично значимо між групами при $p < 0,05$.

З таблиці видно, що на 1 добу кількість мікроорганізмів в усіх групах не мала статистично значимої різниці ($p > 0,05$). На 7 добу у I групі кількість мікроорганізмів зменшилася до $\lg 0,3 \pm 0,1$ КУО/г, що було статистично значимо

менше, аніж в ПА та ПБ групах, де показники склали $\lg 3,4 \pm 0,2$ КУО/г та $\lg 3,5 \pm 0,2$ КУО/г відповідно ($p < 0,05$).

У пацієнтів виконано мікробіологічне дослідження в динаміці і виділено 561 штам мікроорганізмів, які зустрічалися як у вигляді монокультур, так і в мікробних асоціаціях.

При заборі матеріалу під час хірургічного втручання серед виділених із зразків ран штамів переважали грампозитивні бактерії у 455 (81,1 %) випадках, у тому числі 357 (63,6 %) штамів каталазопозитивні і 98 (17,5 %) – каталазонегативні коки.

Серед стафілококів домінуючим мікробним агентом, який найчастіше висівався був *Staphylococcus aureus*, на частку якого припало 163 виділених штами, що становило 29,0 % від загальної структури умовно-патогенних мікроорганізмів. Наступне місце за кількістю виявлення зайняли *Staphylococcus epidermidis* – 103 (18,4 %), *Staphylococcus haemolyticus* – 91 (16,2 %). Серед каталазонегативних коків переважали *Streptococcus spp.* – 75 (13,4 %) та *Enterococcus spp.* – 23 (4,1 %).

Також етіологічним агентом ГЗЗМТ виступала група неферментуючих грамнегативних бактерій – *Pseudomonas aeruginosa* – 59 (10,5 %) та *Acinetobacter baumannii* – 29 (5,2 %). Із зразків ран обстежених пацієнтів також було виділено грамнегативні бактерії, штами яких віднесено до групи *Enterobacteriaceae* – *Proteus mirabilis* – 18 (3,2 %).

Якісний та кількісний склад мікроорганізмів ГЗЗМТ у пацієнтів дослідження представлено на рис. 5.2 та рис. 5.3.

Середні значення вмісту *S.aureus* із моменту першого забору на 3 добу зменшилися з $\lg 5,2 \pm 1,6$ КУО/г до $\lg 4,0 \pm 1,3$ КУО/г. Показники середніх рівнів висіву на 3 добу у *S.epidermidis* склали $\lg 3,7 \pm 1,5$ КУО/г, в *S.haemolyticus* – $\lg 4,1 \pm 1,9$ КУО/г, у *Streptococcus spp.* – $\lg 4,2 \pm 1,7$ КУО/г, в *Ps.aeruginosa* – $\lg 5,5 \pm 1,6$ КУО/г, у *P.mirabilis* – $\lg 4,2 \pm 1,3$ КУО/г, у *Enterococcus spp.* – $\lg 4,2 \pm 1,9$ КУО/г, в *A.baumannii* – $\lg 5,2 \pm 1,4$ КУО/г.

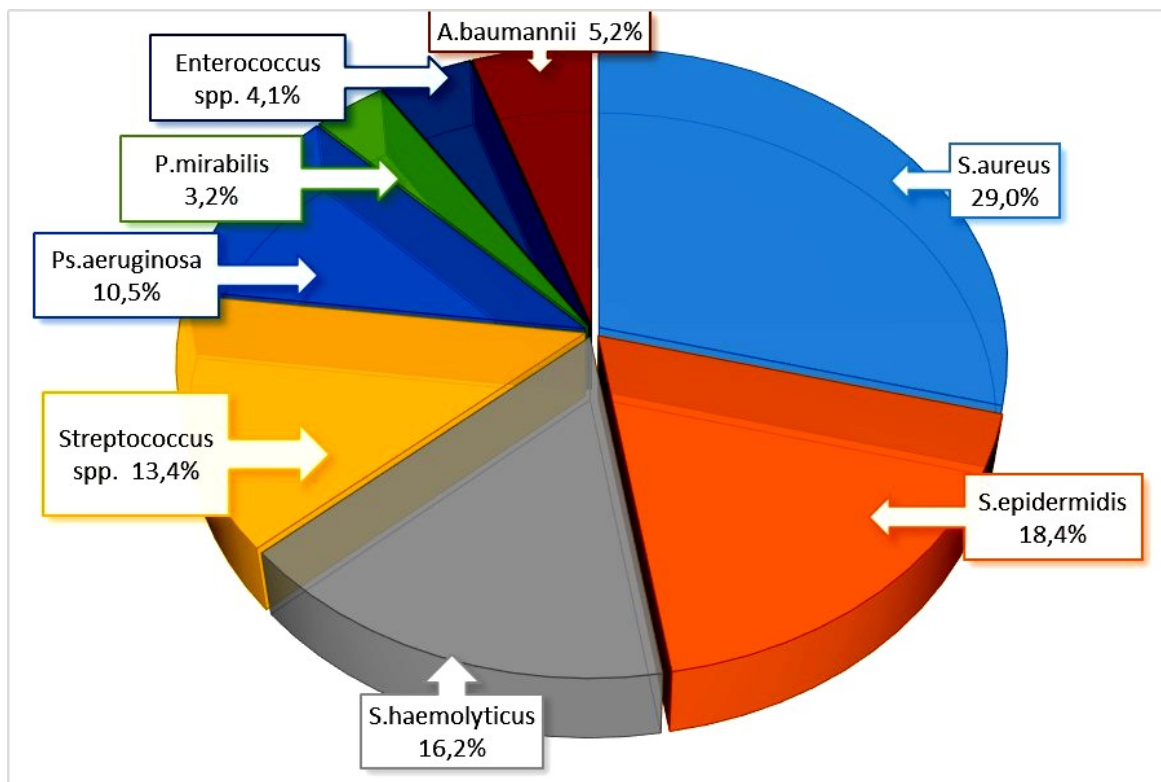


Рис. 5.2 Спектр виділених мікроорганізмів у пацієнтів дослідження

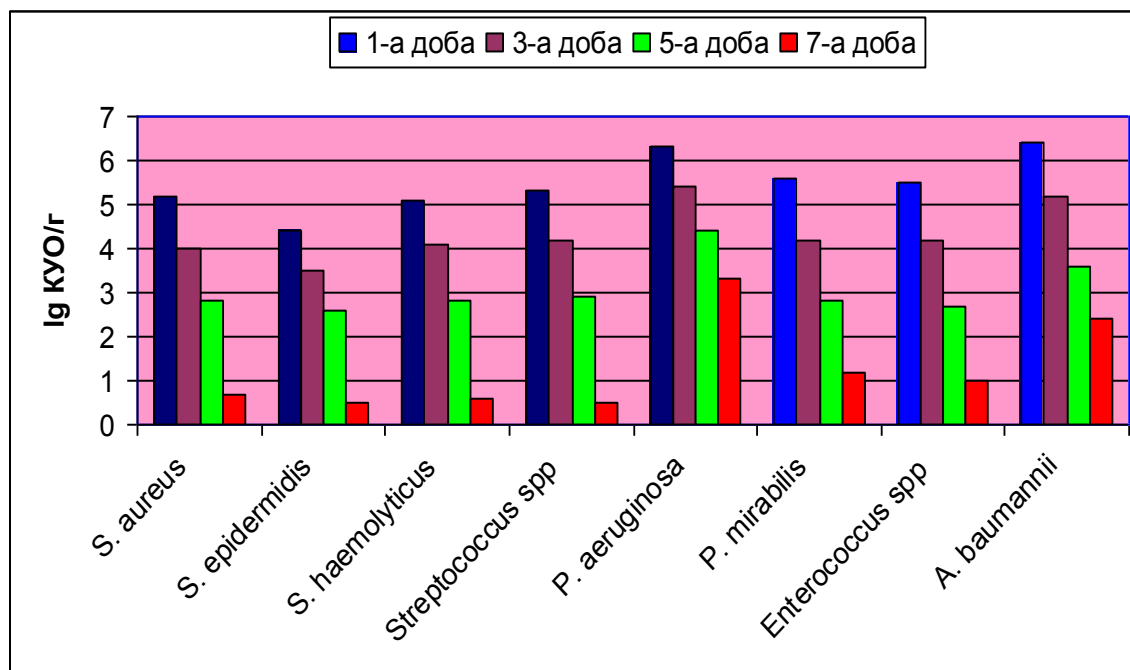


Рис. 5.3 Динаміка змін кількості мікроорганізмів (10^1-10^8 КУО/г) виділених з ран пацієнтів дослідження

На 5 добу лікування найвищі середні рівні висіву мікроорганізмів із зразків ран були виявлені також у грамнегативних неферментуючих штамів та склали у *Ps.aeruginosa* – $\lg 4,4 \pm 1,7$ КУО/г та *A.baumannii* – $\lg 3,7 \pm 1,3$ КУО/г.

Серед інших мікроорганізмів середні рівні висіву були наступними: *S.aureus* – $\lg 2,8 \pm 1,5$ КУО/г, *S.epidermidis* – $\lg 2,6 \pm 1,4$ КУО/г, *S.haemolyticus* – $\lg 2,8 \pm 1,7$ КУО/г, *Streptococcus spp.* – $\lg 3,0 \pm 1,2$ КУО/г, *P.mirabilis* – $\lg 2,8 \pm 1,6$ КУО/г, *Enterococcus spp.* – $\lg 2,7 \pm 1,4$ КУО/г.

На 7 добу спостереження було виявлено найбільш суттєві зміни в динаміці кількісного і якісного складу грампозитивної та грамнегативної мікрофлори. Тенденція до збереження підвищених середніх рівнів грамнегативних неферментуючих штамів серед виділених мікроорганізмів залишилася і на 7 добу дослідження. На цей період лікування у 49,2 % пацієнтів результат бактеріологічного дослідження був негативним. У решти пацієнтів якісний склад мікроорганізмів не змінювався від початкового, а тільки кількісний у бік зменшення.

Одним з найважливіших об'єктивних показників протікання ранового процесу та ефективності застосованого лікування у пацієнтів з ГЗЗМТ є зміни кількості мікроорганізмів у рані в процесі лікування, що наведено в табл. 5.2 та 5.3.

Таблиця 5.2

Динаміка мікробної забрудненості ран у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин, \lg КУО/г

Групи пацієнтів		Середні рівні висіву мікроорганізмів			
		1 доба	3 доба	5 доба	7 доба
ІА група	М	5,1	4,0	2,6	0,6
	SD	1,8	1,5	1,7	0,4
ІБ група	М	5,2	3,9	2,4	0,3
	SD	1,9	1,6	1,3	0,5
ІІА група	М	5,0	4,5	3,4	2,2
	SD	1,6	1,4	1,7	1,1
ІІБ група	М	5,1	4,6	3,6	2,4
	SD	1,7	1,5	1,8	0,9

Групи пацієнтів	Середні рівні висіву мікроорганізмів			
	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба
p_{IA-IB}^*	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p_{IA-IIA}^*	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{IA-IIB}^*	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{IB-IIA}^*	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{IB-IIB}^*	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка. * – Статистично значимо між групами при $p < 0,05$.

Як видно з таблиці, на 1 добу дослідження середні рівні висіву мікроорганізмів у зразках ран пацієнтів усіх груп статистично значимо не відрізнялися ($p > 0,05$). На 3, 5 та 7 добу лікування кількість виділених мікроорганізмів зменшувалася статистично значимо швидше в основних групах, по відношенню до груп порівняння і на 7 добу в ІА групі склала $\lg 0,6 \pm 0,4$ КУО/г, в ІБ групі – $\lg 0,3 \pm 0,5$ КУО/г, тоді як в ІІА групі – $\lg 2,2 \pm 1,1$ КУО/г та ІІБ групі $\lg 2,4 \pm 0,9$ КУО/г ($p < 0,05$).

Таблиця 5.3

Динаміка мікробної забрудненості ран у хворих з післяін'єкційними абсцесами та флегмонами, \lg КУО/г

Доба ранозагоєння	Середні рівні висіву мікроорганізмів				
	І група		ІІ група		p^*
	М	SD	М	SD	
1-а	5,1	1,6	5,2	1,7	>0,05
3-а	3,9	1,7	4,6	1,8	<0,05
5-а	2,5	1,8	3,5	1,7	<0,05
7-а	0,4	0,5	2,3	1,1	<0,05

Примітка. * – Статистично значимо між групами при $p < 0,05$.

З таблиці видно, що на 1 добу дослідження кількість мікроорганізмів у пацієнтів обох груп статистично значимо не відрізнялася ($p>0,05$). На 3, 5 та 7 добу лікування середні рівні висіву мікроорганізмів зменшувалися статистично значимо швидше в основній групі і на 7 добу в I групі склали $\lg 0,4\pm 0,5$ КУО/г, а в II групі – $\lg 2,3\pm 1,1$ КУО/г ($p<0,05$).

Чутливість виділених штамів мікроорганізмів до антибіотиків представлена в табл. 5.4.

З табл. 5.4 видно, що виділені штами *Staphylococcus aureus* були найчутливішими до ванкоміцину – 90,2 %, *Staphylococcus epidermidis* – до ванкоміцину і тейкопланіну (84,5 %), *Staphylococcus haemolyticus* – до ванкоміцину (94,5 %), *Streptococcus spp.* – до ванкоміцину (82,7 %), *Enterococcus spp.* – до цефтріаксону і левофлоксацину (82,6%), *Pseudomonas aeruginosa* – до ванкоміцину і тейкопланіну (59,3 %), *Acinetobacter baumannii* – до еритроміцину (75,9 %), *Proteus mirabilis* – до ванкоміцину і тейкопланіну (88,9 %).

Таким чином, проведене мікробіологічне дослідження доводить ефективність використаного нами лікування в основних групах експериментального та клінічного досліджень, що виявляється в статистично значимо швидшому зниженні кількості мікроорганізмів у цих групах по відношенню до груп порівняння.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:

Біляєва ОО, Кароль ІВ, Філоненко ГВ, Крижевський ЄЄ. Особливості видового складу збудників гнійно-запальних захворювань м'яких тканин. Український медичний часопис. 2017; 3 (119): 140 – 2.

Беляева ОА, Кароль ИВ, Филоненко ГВ, Андрюшкина РП. Микробиологические аспекты гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей (клинико-экспериментальное исследование). Экстренная медицина. 2018; 7 (2): 173 – 83.

Таблиця 5.4

Антибіотикочутливість виділених штамів мікроорганізмів

Антибіотики	Мікроорганізми															
	Staphylococcus aureus		Staphylococcus epidermidis		Staphylococcus haemolyticus		Streptococcus spp.		Enterococcus spp.		Pseudomonas aeruginosa		Acinetobacter baumannii		Proteus mirabilis	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Бензилпеніцилін	41	25,2	45	43,7	51	56,0	34	45,3	7	30,4	3	5,1	0	0	8	44,4
Цефокситин	126	77,3	61	59,2	70	76,9	48	64,0	18	78,3	11	18,6	4	13,8	13	72,2
Цефтріаксон	138	84,7	78	75,7	74	81,3	50	66,7	19	82,6	11	18,6	4	13,8	15	83,3
Гентаміцин	113	69,3	64	62,1	56	61,5	42	56,0	10	43,5	9	15,3	3	10,3	7	38,9
Амікацин	102	62,6	61	59,2	56	61,5	40	53,3	8	34,8	9	15,3	3	10,3	7	38,9
Тобраміцин	107	65,6	64	62,1	58	63,7	40	53,3	10	43,5	17	28,8	5	17,2	7	38,9
Ципрофлоксацин	131	80,4	59	57,3	62	68,1	53	70,7	18	78,3	2	3,4	2	6,9	11	61,1
Левофлоксацин	144	88,3	59	57,3	65	71,4	55	73,3	19	82,6	2	3,4	2	6,9	11	61,1
Офлоксацин	127	77,9	56	54,4	62	68,1	51	68,0	18	78,3	2	3,4	2	6,9	11	61,1
Еритроміцин	69	42,3	34	33,0	59	64,8	46	61,3	11	47,8	0	0	22	75,9	8	44,4
Лінезолід	135	82,8	81	78,6	83	91,2	58	77,3	13	56,5	5	8,5	11	37,9	15	83,3
Ванкоміцин	147	90,2	87	84,5	86	94,5	62	82,7	15	65,2	35	59,3	11	37,9	16	88,9
Тейкопланін	139	85,3	87	84,5	82	90,1	61	81,3	15	65,2	35	59,3	10	34,5	16	88,9

РОЗДІЛ 6

ЦИТОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ ДИНАМІКИ ЗАГОЄННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН

Протікання ранового процесу, незалежно від методу лікування, проходить з певною зміною морфологічних елементів в рані, на чому і базується цитологічний метод дослідження загоєння ран. Динаміка цих змін дає інформацію про протікання ранового процесу і процесів репаративної регенерації [119].

Нами були проаналізовані терміни появи цитологічних змін в ранах експериментальних та клінічних груп дослідження, що дало можливість охарактеризувати протікання процесу їх загоєння, вивчити динаміку морфологічних елементів, відповідальних за очищення ран та активацію місцевого імунного захисту. При цитологічному дослідженні, як в експериментальних, так і в клінічних групах визначали динаміку лейкоцитарного складу ран, мікробної забрудненості, фібриноутворення, фіброцитів та епітеліальних клітин, типів цитогам.

Функціональний стан нейтрофільних гранулоцитів в ранах змінюється від деструкції до активного фагоцитозу. Деструктивні зміни та загибель лейкоцитів характерні для I фази ранового процесу, оскільки саме в цей час вони піддаються пошкоджуючому впливу мікроорганізмів. Після цього настає новий етап функціональної активності лейкоцитів – очищення рани шляхом здійснення фагоцитозу.

Показники цитологічного моніторингу загоєння ран у щурів на різних термінах експерименту представлено в табл. 6.1.

Динаміка лейкоцитарного складу ран у щурів

Показ- ники	Групи					
	I	ПА	p_{I-PA}^*	ПБ	$p_{I-ПБ}^*$	$p_{ПА-ПБ}^*$
	Me($Q_{25} \%$; $Q_{75} \%$)	Me($Q_{25} \%$; $Q_{75} \%$)		Me($Q_{25} \%$; $Q_{75} \%$)		
1 доба						
НГ	90,0 (88,0; 91,5)	93,0 (90,0; 94,0)	>0,05	88,0 (86,0; 90,0)	>0,05	>0,05
ДНГ	72,5 (70,5; 73,0)	74,0 (73,0; 76,0)	>0,05	72,0 (69,0; 75,0)	>0,05	>0,05
ФНГ	23,0 (20,0; 24,0)	23,0 (22,0; 24,0)	>0,05	23,0 (19,0; 25,0)	>0,05	>0,05
ЛФ	3,0 (2,5; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	>0,05	3,0 (2,0; 4,0)	>0,05	>0,05
ГЦ	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 4,0)	>0,05	2,0 (1,0; 3,0)	>0,05	>0,05
МФ	1,0 (1,0; 2,5)	1,0 (1,0; 2,0)	>0,05	2,0 (1,0; 2,0)	>0,05	>0,05
ПЛ	0,0	0,0		0,0		
3 доба						
НГ	70,0 (67,0; 75,0)	83,0 (81,0; 84,0)	<0,05	85,0 (83,0; 87,0)	<0,05	<0,05
ДНГ	53,0 (52,0; 54,0)	59,0 (58,0; 60,0)	<0,05	64,0 (63,0; 67,0)	<0,05	<0,05
ФНГ	35,0 (33,0; 37,0)	35,0 (34,0; 36,0)	>0,05	34,0 (31,0; 37,0)	>0,05	>0,05
ЛФ	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (3,0; 4,0)	>0,05	3,0 (3,0; 4,0)	>0,05	>0,05
ГЦ	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (2,0; 3,0)	>0,05	2,0 (2,0; 4,0)	>0,05	>0,05
МФ	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (2,0; 3,0)	>0,05	2,0 (1,0; 3,0)	>0,05	>0,05
ПЛ	1,0 (1,0; 1,5)	1,0 (0,5; 1,0)	>0,05	1,0 (0,0; 1,0)	>0,05	>0,05
5 доба						
НГ	52,5 (51,0; 54,5)	81,0 (78,0; 82,0)	<0,05	85,0 (84,0; 87,0)	<0,05	<0,05
ДНГ	32,5 (31,0; 34,0)	45,0 (43,0; 46,0)	<0,05	46,0 (43,0; 48,0)	<0,05	>0,05
ФНГ	47,0 (45,5; 49,0)	44,0 (42,0; 46,0)	<0,05	43,0 (41,0; 45,0)	<0,05	>0,05
ЛФ	4,0 (3,5; 5,5)	5,0 (4,0; 5,0)	>0,05	5,0 (4,0; 6,0)	>0,05	>0,05
ГЦ	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (2,0; 3,0)	<0,05	3,0 (3,0; 4,0)	<0,05	>0,05
МФ	3,0 (2,5; 4,0)	2,0 (1,0; 2,0)	<0,05	2,0 (1,0; 3,0)	<0,05	>0,05
ПЛ	3,0 (3,0; 4,0)	2,0 (2,0; 3,0)	>0,05	3,0 (2,0; 3,0)	>0,05	>0,05
7 доба						
НГ	15,0 (15,0; 16,5)	60,0 (59,0; 62,0)	<0,05	71,0 (69,0; 72,0)	<0,05	<0,05
ДНГ	12,0 (11,0; 14,0)	28,0 (27,0; 30,0)	<0,05	27,0 (25,0; 32,0)	<0,05	>0,05
ФНГ	60,5 (58,5; 62,0)	53,0 (50,0; 54,0)	<0,05	52,0 (49,0; 56,0)	<0,05	>0,05
ЛФ	5,0 (4,0; 6,0)	6,0 (6,0; 7,0)	<0,05	6,0 (5,0; 7,0)	<0,05	>0,05
ГЦ	6,0 (5,0; 7,0)	3,0 (3,0; 4,0)	<0,05	3,0 (3,0; 4,0)	<0,05	>0,05

Закінчення табл. 6.1

Показ- ники	Групи					
	I	IIА	P_{I-IIA}^*	IIБ	$P_{I-IIБ}^*$	$P_{IIА-IIБ}^*$
	Me($Q_{25} \%$; $Q_{75} \%$)	Me($Q_{25} \%$; $Q_{75} \%$)		Me($Q_{25} \%$; $Q_{75} \%$)		
МФ	3,0 (2,0; 3,0)	2,0 (1,0; 2,0)	<0,05	2,0 (2,0; 3,0)	>0,05	<0,05
ПЛ	3,0 (3,0; 3,5)	3,0 (2,0; 3,0)	<0,05	3,0 (3,0; 4,0)	>0,05	<0,05
10 доба						
НГ	10,0 (9,0; 11,5)	29,0 (23,0; 31,0)	<0,05	41,0 (38,0; 43,0)	<0,05	<0,05
ДНГ	3,0 (2,0; 4,0)	15,0 (14,0; 16,0)	<0,05	16,0 (13,0; 17,0)	<0,05	>0,05
ФНГ	35,0 (33,0; 36,0)	43,0 (42,0; 45,0)	<0,05	42,0 (40,0; 44,0)	<0,05	>0,05
ЛФ	4,0 (3,0; 5,0)	6,0 (5,0; 7,0)	<0,05	6,0 (5,0; 7,0)	<0,05	>0,05
ГЦ	5,0 (4,5; 6,0)	4,0 (4,0; 5,0)	<0,05	4,0 (3,0; 5,0)	>0,05	>0,05
МФ	2,5 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 4,0)	>0,05	3,0 (2,0; 3,0)	>0,05	>0,05
ПЛ	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	>0,05	3,0 (3,0; 4,0)	>0,05	>0,05
14 доба						
НГ	7,0 (6,5; 8,0)	15,0 (15,0; 17,0)	<0,05	24,0 (23,0; 27,0)	<0,05	<0,05
ДНГ	2,0 (1,5; 3,0)	6,0 (5,0; 8,0)	<0,05	8,0 (5,0; 10,0)	<0,05	>0,05
ФНГ	6,0 (5,0; 7,0)	24,0 (23,0; 24,0)	<0,05	23,0 (20,0; 25,0)	<0,05	>0,05
ЛФ	1,0 (1,0; 2,0)	3,0 (3,0; 4,0)	<0,05	4,0 (4,0; 5,0)	<0,05	>0,05
ГЦ	3,0 (2,0; 3,0)	7,0 (6,0; 8,0)	<0,05	7,0 (6,0; 8,0)	<0,05	>0,05
МФ	1,0 (1,0; 2,0)	4,0 (3,0; 5,0)	<0,05	3,0 (3,0; 4,0)	<0,05	
ПЛ	0,0	0,0		0,0		

Примітка. * – Статистично значимо між групами при $p < 0,05$.

З таблиці видно, що на 1 добу дослідження кількість клітинних елементів у ранах тварин всіх груп не мала статистично значимої відмінності. Кількість нейтрофільних гранулоцитів (НГ) знижувалася значно активніше в I групі і на 14 добу склала (в п/з) – Me (25 %; 75 %) = 7 (6,5; 8), тоді як в IIА групі – Me (25 %; 75 %) = 15 (15; 17) та IIБ групі – Me (25 %; 75 %) = 24 (23; 27) ($p < 0,05$). Така ж тенденція спостерігалася і з деструктивно-зміненими нейтрофільними гранулоцитами (ДНГ), середні рівні яких в I групі на 14 добу були (%) – Me (25 %; 75 %) = 2 (1,5; 3), а в IIА групі – Me (25 %; 75 %) = 6 (5; 8) та IIБ групі – Me (25 %; 75 %) = 8 (5; 10) ($p < 0,05$). Кількість фагоцитуючих нейтрофільних гранулоцитів (ФНГ) поступово збільшується в усіх групах і

досягає максимальних значень на 7 добу (%): в І групі – Ме (25 %; 75 %) = 60,5 (58,5; 62,0), в ПА групі – Ме (25 %; 75 %) = 53,0 (50,0; 54,0) і в ПБ групі – Ме (25 %; 75 %) = 52,0 (49,0; 56,0) ($p < 0,05$). Починаючи з 10 доби кількість ФНГ зменшується, інтенсивніше в основній групі і на 14 добу становить Ме (25 %; 75 %) = 6 (5; 7), тоді як в ПА групі – Ме (25 %; 75 %) = 24 (23; 24) і ПБ групі – Ме (25 %; 75 %) = 23 (20; 25) ($p < 0,05$). Кількість лімфоцитів (ЛФ) збільшується дуже повільно і досягає максимуму на 7 добу, з наступним поступовим зниженням і на 14 добу в І групі (в п/з) становить Ме (25 %; 75 %) = 1 (1; 2), в ПА групі – Ме (25 %; 75 %) = 3 (3; 4), в ПБ групі – Ме (25 %; 75 %) = 4 (4; 5) ($p < 0,05$). Динаміка збільшення кількості гістіоцитів (ГЦ) та макрофагів (МФ) повільна, але активніша в основній групі, де вона досягає максимальних значень на 7 добу і потім знижується. В групах порівняння кількість ГЦ та МФ продовжує збільшуватися до 14 доби. Плазматичні клітини з'являються в ранах тварин на 3 добу дослідження і зникають на 14 добу.

Нами проведений кореляційний аналіз змін клітинного складу ран щурів на різних термінах експерименту, що представлено на рис. 6.1, 6.2 та 6.3. Так, в І групі на 1 добу спостерігається зворотній кореляційний зв'язок між НГ та МФ ($r = -0,723$) та між ГЦ і ПЛ ($r = -0,496$). На 3 добу дослідження відмічається прямий зв'язок між ГЦ та ПЛ ($r = 0,445$). На 5 та 10 добу наявний зворотній зв'язок між ДНГ і ГЦ ($r = -0,456$; $r = -0,466$). В ПА групі на 1 добу відмічається прямий зв'язок між НГ і МФ ($r = 0,642$), НГ і ПЛ ($r = 0,735$), МФ і ПЛ ($r = 0,631$). На 3 добу дослідження спостерігається також прямий зв'язок між НГ і ФНГ ($r = 0,764$), ДНГ і ГЦ ($r = 0,725$), ГЦ і ПЛ ($r = 0,669$). На 5 добу виявлявся прямий зв'язок між ДНГ і МФ ($r = 0,664$) та ФНГ і ГЦ ($r = 0,772$). На 7 добу прямий зв'язок виявлено між ДНГ і НГ ($r = 0,719$), ДНГ і МФ ($r = 0,657$). В ПБ групі на 1 добу дослідження виявляли прямий зв'язок між ГЦ і МФ ($r = 0,795$), НГ і ПЛ ($r = 0,614$), ФНГ і ПЛ ($r = 0,670$). На 3 добу прямий зв'язок спостерігався між ДНГ і ФНГ ($r = 0,724$), ГЦ і МФ ($r = 0,962$), ФНГ і ПЛ ($r = 0,765$). На 5 добу дослідження виявили прямий зв'язок між ДНГ і ГЦ ($r = 0,718$) та МФ і ГЦ ($r = 0,647$). На 7 добу прямий зв'язок був між ДНГ і МФ ($r = 0,819$), а на 10 добу – між ГЦ і МФ ($r = 0,641$).

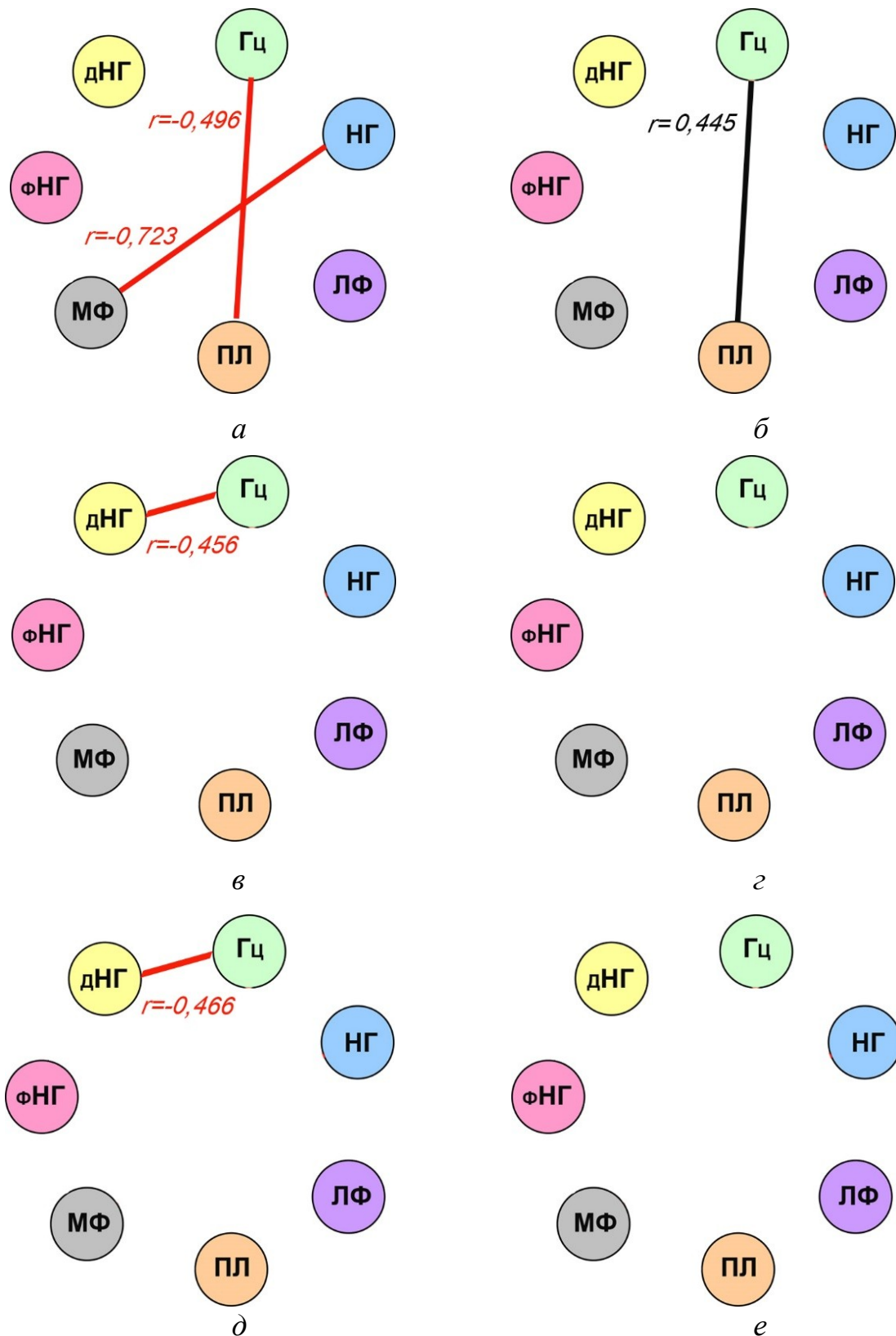


Рис. 6.1 Зміни кореляційних зв'язків між окремими елементами системи цитологічного моніторингу загоєння ран у щурів I групи в динаміці експерименту: а – 1 доба; б – 3 доба; в – 5 доба; г – 7 доба; д – 10 доба; е – 14 доба. Наведено тільки значимі кореляційні зв'язки (при $\alpha = 0,05$; r – кількісне значення кореляційного зв'язку)

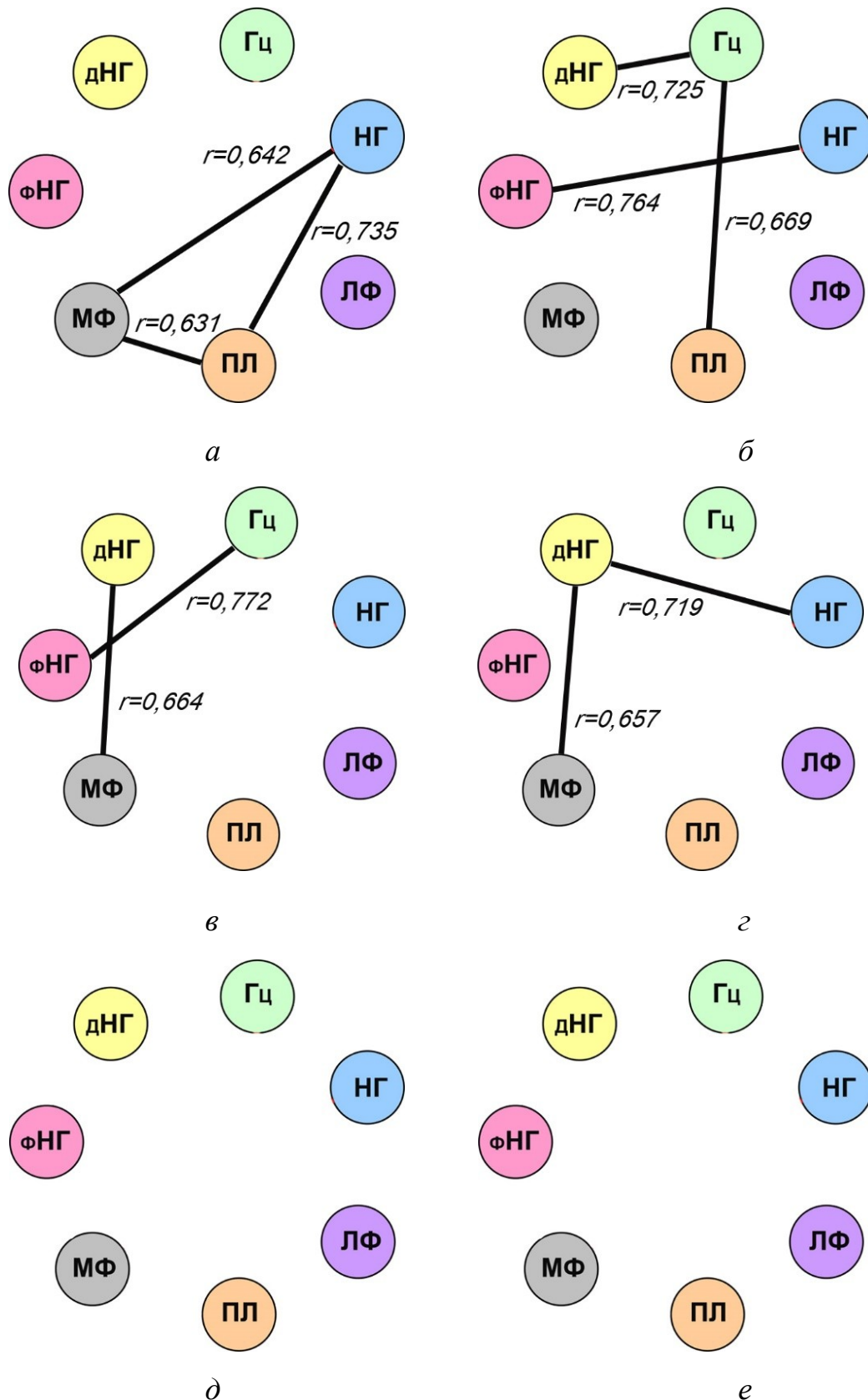


Рис. 6.2 Зміни кореляційних зв'язків між окремими елементами системи цитологічного моніторингу загоєння ран у щурів ПА групи в динаміці експерименту: *a* – 1 доба; *б* – 3 доба; *в* – 5 доба; *г* – 7 доба; *д* – 10 доба; *е* – 14 доба. Наведено тільки значимі кореляційні зв'язки (при $\alpha=0,05$; r – кількісне значення кореляційного зв'язку)

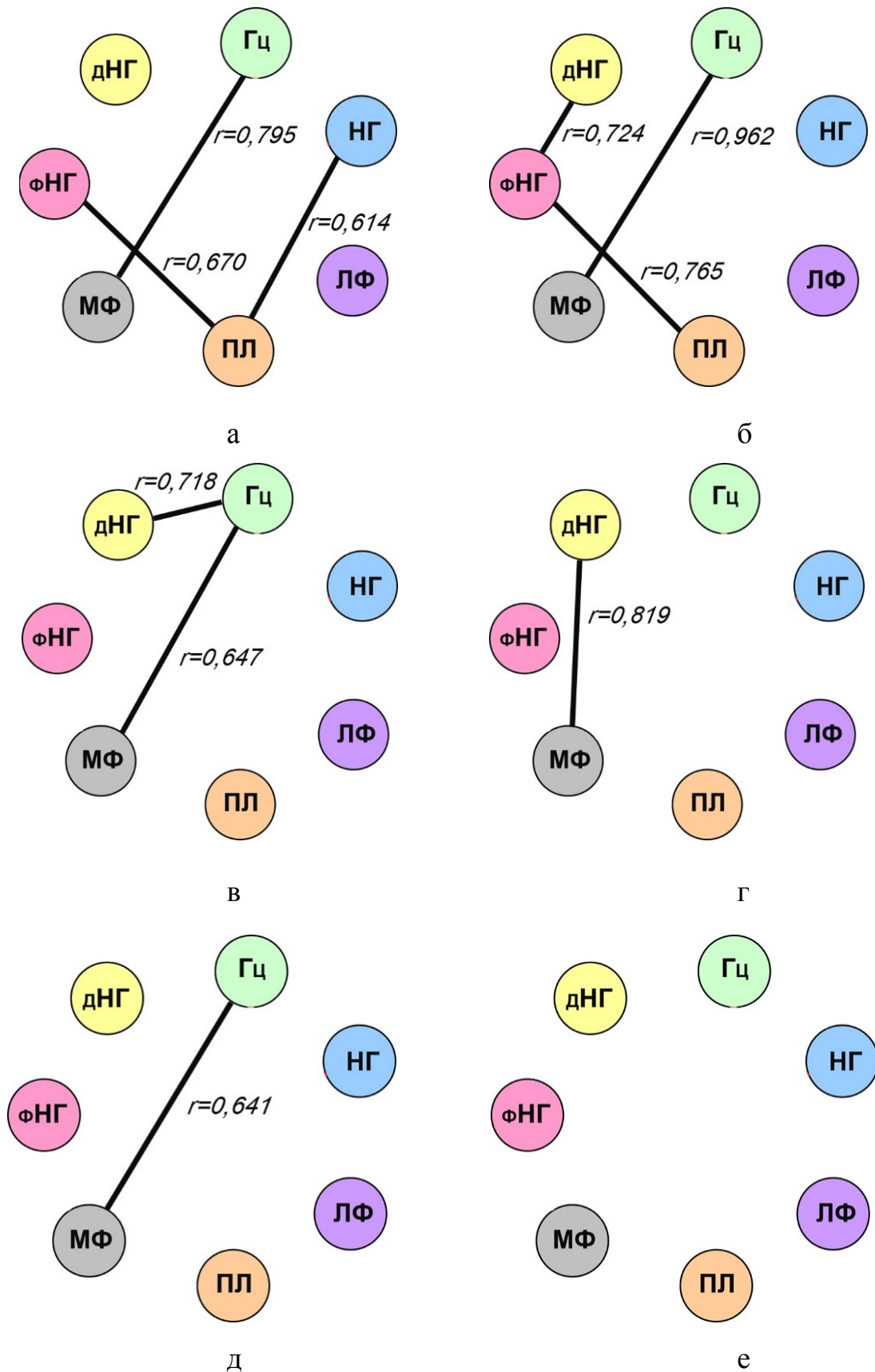


Рис. 6.3 Зміни кореляційних зв'язків між окремими елементами системи цитологічного моніторингу загоєння ран у щурів ПБ групи в динаміці експерименту: а – 1 доба; б – 3 доба; в – 5 доба; г – 7 доба; д – 10 доба; е – 14 доба. Наведено тільки значимі кореляційні зв'язки (при $\alpha = 0,05$; r – кількісне значення кореляційного зв'язку)

Забруднення ран щурів мікроорганізмами наведено в табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Динаміка мікробного забруднення ран експериментальних тварин

Групи	Ступінь і частота (%) мікробного забруднення							
	«+++»		«++»		«+»		«-»	
	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ
1 доба								
I (n = 20)	100	3,142	–	–	–	–	–	–
II А (n = 10)	100	3,142	–	–	–	–	–	–
II Б (n = 10)	100	3,142	–	–	–	–	–	–
3 доба								
I (n = 20)	20	0,927	80	2,214	–	–	–	–
II А (n = 10)	80	2,214	20	0,927	–	–	–	–
II Б (n = 10)	90	2,498	10	0,644	–	–	–	–
φ_{I-IIA}^*	p<0,01		p<0,01					
φ_{I-IIB}^*	p<0,01		p<0,01					
5 доба								
I (n = 20)	–	–	30	1,159	70	1,982	–	–
II А (n = 10)	70	1,982	30	1,159	–	–	–	–
II Б (n = 10)	80	2,214	20	0,927	–	–	–	–
φ_{I-IIA}^*	p>0,05							
φ_{I-IIB}^*	p>0,05							
7 доба								
I (n = 20)	–	–	–	–	20	0,927	80	2,214
II А (n = 10)	10	0,644	80	2,214	10	0,644	–	–
II Б (n = 10)	20	0,927	80	2,214	–	–	–	–
φ_{I-IIA}^*	p>0,05							
10 доба								
I (n = 20)	–	–	–	–	–	–	100	3,142
II А (n = 10)	–	–	70	1,982	30	1,159	–	–
II Б (n = 10)	–	–	80	2,214	20	0,927	–	–
14 доба								
I (n = 20)	–	–	–	–	–	–	100	3,142
II А (n = 10)	–	–	20	0,927	70	1,982	10	0,644
II Б (n = 10)	–	–	30	1,159	70	1,982	–	–
φ_{I-IIA}^*	p<0,01							

Примітки: 1) φ – частка P (%) представлена аргументом $2 \arcsin \sqrt{P}$;

- 2) «-» – відсутність мікроорганізмів;
 «+» – незначна кількість мікроорганізмів;
 «++» – помірна кількість мікроорганізмів;
 «+++» – значна кількість мікроорганізмів.

Як видно з табл. 6.2, на 1 добу дослідження в усіх групах тварин спостерігали значну кількість мікроорганізмів. На 7 добу дослідження у 80 % тварин основної групи мікроорганізми не висівалися, тоді як у 80 % тварин груп порівняння була помірна кількість мікроорганізмів ($p < 0,01$). Наведені дані свідчать про значно ефективніше зменшення мікробної забрудненості в основній групі відносно груп порівняння.

Утворення фібрину розглядається як частина запального процесу. Утворюється фібринова сітка (матрикс), яка відмежовує зону пошкодження до появи клітинних елементів, що відповідають за процес регенерації. Рання поява і тривала присутність в рані фібрину свідчить про декомпенсацію процесу загоєння.

Динаміка фібриноутворення в ранах щурів наведена у табл. 6.3.

Таблиця 6.3

Динаміка фібриноутворення в ранах експериментальних тварин

Групи	Частота виявлення фібрину (%)									
	«-»		«-/»		«+»		«++»		«+++»	
	%	ϕ	%	ϕ	%	ϕ	%	ϕ	%	ϕ
1 доба										
I ($n = 20$)	100	3,142	-	-	-	-	-	-	-	-
II А ($n = 10$)	100	3,142	-	-	-	-	-	-	-	-
II Б ($n = 10$)	100	3,142	-	-	-	-	-	-	-	-
3 доба										
I ($n = 20$)	5	0,451	5	0,451	80	2,214	10	0,644	-	-
II А ($n = 10$)	-	-	-	-	10	0,644	80	2,214	10	0,644
II Б ($n = 10$)	-	-	-	-	20	0,927	70	1,982	10	0,644
ϕ_{I-IIA}^*						$p < 0,01$		$p < 0,01$		
ϕ_{I-IIB}^*						$p < 0,01$		$p < 0,01$		
5 доба										
I ($n = 20$)	-	-	-	-	20	0,927	70	1,982	10	0,644
II А ($n = 10$)	-	-	-	-	-	-	30	1,159	70	1,982
II Б ($n = 10$)	-	-	-	-	-	-	20	0,927	80	2,214
ϕ_{I-IIA}^*								$p < 0,05$		$p < 0,01$
ϕ_{I-IIB}^*								$p < 0,01$		$p < 0,01$
7 доба										
I ($n = 20$)	-	-	10	0,644	75	2,094	15	0,795	-	-
II А ($n = 10$)	-	-	-	-	20	0,927	70	1,982	10	0,644
II Б ($n = 10$)	-	-	-	-	10	0,644	80	2,214	10	0,644
ϕ_{I-IIA}^*						$p < 0,01$		$p < 0,01$		
ϕ_{I-IIB}^*						$p < 0,01$		$p < 0,01$		

Закінчення табл. 6.3

Групи	Частота виявлення фібрину (%)									
	«-»		«-/+»		«+»		«++»		«+++»	
	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ
10 доба										
I ($n = 20$)	10	0,644	75	2,094	15	0,795	–	–	–	–
II А ($n = 10$)	–	–	10	0,644	80	2,214	10	0,644	–	–
II Б ($n = 10$)	–	–	10	0,644	70	1,982	20	0,927	–	–
φ_{I-IIA}^*				$p < 0,01$		$p < 0,01$				
φ_{I-IIB}^*				$p < 0,01$		$p < 0,01$				
14 доба										
I ($n = 20$)	80	2,214	20	0,927	–	–	–	–	–	–
II А ($n = 10$)	10	0,644	70	1,982	20	0,927	–	–	–	–
II Б ($n = 10$)	10	0,644	70	1,982	20	0,927	–	–	–	–
φ_{I-IIA}^*		$p < 0,01$		$p < 0,01$						
φ_{I-IIB}^*		$p < 0,01$		$p < 0,01$						

Примітки: 1) φ – частка P (%) представлена аргументом $2 \arcsin \sqrt{P}$;

- 2) «-» – відсутність фібрину;
«-/+» – поодинокі нитки фібрину;
«+» – незначна кількість фібрину;
«++» – помірна кількість фібрину;
«+++» – значна кількість фібрину.

Як видно з табл. 6.3, на 1 добу дослідження в усіх групах тварин фібрин був відсутній. На 3 та 5 добу дослідження відмічається поступове наростання волокон фібрину, яке більш виражене в групах порівняння. Починаючи з 7 доби спостерігається їх поступове зменшення, яке значніше в основній групі.

Клітинний склад ранової поверхні найбільш об'єктивно відображає етапи загоєння. Фіброцити (ФЦ) є сполучнотканинними елементами, що характеризують появу рубцевої тканини і з'являються майже одночасно з епітеліальними клітинами (ЕК) та утворюють для них підтримуючу вистилку, завдяки якій відбувається епітелізація (табл. 6.4, 6.5).

З табл. 6.4 видно, що на 1 добу дослідження в усіх групах ФЦ були відсутніми. В основній групі спостерігається поступове збільшення їх кількості, досягаючи максимуму на 10 добу – у 85 % щурів відмічена значна кількість ФЦ. На 14 добу кількість клітин зменшується. Групи порівняння мають більш тривалу динаміку наростання і на 14 добу в 70 % щурів ІІА групи та 80 % щурів ІІБ групи виявлена значна кількість клітин. Вказана динаміка появи ФЦ була ефективнішою в основній групі.

Динаміка появи фіброцитів у ранах експериментальних тварин

Групи	Частота виявлення фіброцитів (%)									
	«-»		«-/»		«+»		«++»		«+++»	
	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ
1 доба										
I (n = 20)	100	3,142	-	-	-	-	-	-	-	-
II A (n = 10)	100	3,142	-	-	-	-	-	-	-	-
II B (n = 10)	100	3,142	-	-	-	-	-	-	-	-
3 доба										
I (n = 20)	20	0,927	80	2,214	-	-	-	-	-	-
II A (n = 10)	100	3,142	0	-	-	-	-	-	-	-
II B (n = 10)	100	3,142	0	-	-	-	-	-	-	-
φ_{I-IIA}^*		$p<0,01$								
φ_{I-IIB}^*		$p<0,01$								
5 доба										
I (n = 20)	-	-	10	0,644	75	2,094	15	0,795	-	-
II A (n = 10)	10	0,644	80	2,214	10	0,644	-	-	-	-
II B (n = 10)	20	0,927	70	1,982	10	0,644	-	-	-	-
φ_{I-IIA}^*				$p<0,01$		$p<0,01$				
φ_{I-IIB}^*				$p<0,01$		$p<0,01$				
7 доба										
I (n = 20)	-	-	-	-	10	0,644	80	2,214	10	0,644
II A (n = 10)	-	-	30	1,159	60	1,772	10	0,644	-	-
II B (n = 10)	-	-	20	0,927	60	1,772	20	0,927	-	-
φ_{I-IIA}^*						$p<0,01$		$p<0,01$		
φ_{I-IIB}^*						$p<0,01$		$p<0,01$		
10 доба										
I (n = 20)	-	-	-	-	-	-	15	0,795	85	2,346
II A (n = 10)	-	-	-	-	60	1,772	40	1,369	-	-
II B (n = 10)	-	-	-	-	50	1,571	50	1,571	-	-
φ_{I-IIA}^*								$p>0,05$		
φ_{I-IIB}^*								$p>0,05$		
14 доба										
I (n = 20)	-	-	-	-	10	0,644	75	2,094	15	0,795
II A (n = 10)	-	-	-	-	-	-	30	1,159	70	1,982
II B (n = 10)	-	-	-	-	-	-	20	0,927	80	2,214
φ_{I-IIA}^*								$p<0,01$		$p<0,01$
φ_{I-IIB}^*								$p<0,01$		$p<0,01$

Примітки: 1) φ – частка P (%) представлена аргументом $2\arcsin\sqrt{P}$;

- 2) «-» – відсутність клітин;
«-/» – поодинокі клітини;
«+» – незначна кількість клітин;
«++» – помірна кількість клітин;
«+++» – значна кількість клітин.

Динаміка появи епітеліальних клітин в ранах експериментальних тварин

Групи	Частота виявлення епітеліальних клітин (%)									
	«-»		«-/»		«+»		«++»		«+++»	
	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ
1 доба										
I (n = 20)	100	3,142	–	–	–	–	–	–	–	–
II А (n = 10)	100	3,142	–	–	–	–	–	–	–	–
II Б (n = 10)	100	3,142	–	–	–	–	–	–	–	–
3 доба										
I (n = 20)	20	0,927	80	2,214	–	–	–	–	–	–
II А (n = 10)	100	3,142	–	–	–	–	–	–	–	–
II Б (n = 10)	100	3,142	–	–	–	–	–	–	–	–
φ_{I-IIA}^*		$p<0,01$								
φ_{I-IIB}^*		$p<0,01$								
5 доба										
I (n = 20)	–	–	10	0,644	75	2,094	15	0,795	–	–
II А (n = 10)	10	0,644	80	2,214	10	0,644	–	–	–	–
II Б (n = 10)	20	0,927	70	1,982	10	0,644	–	–	–	–
φ_{I-IIA}^*				$p<0,01$		$p<0,01$				
φ_{I-IIB}^*				$p<0,01$		$p<0,01$				
7 доба										
I (n = 20)	–	–	–	–	70	1,982	30	1,159	–	–
II А (n = 10)	–	–	60	1,772	40	1,369	–	–	–	–
II Б (n = 10)	–	–	70	1,982	30	1,159	–	–	–	–
φ_{I-IIA}^*						$p>0,05$				
φ_{I-IIB}^*						$p<0,05$				
10 доба										
I (n = 20)	–	–	–	–	10	0,644	70	1,982	–	–
II А (n = 10)	–	–	20	0,927	70	1,982	10	0,644	–	–
II Б (n = 10)	–	–	20	0,927	80	2,214	–	–	–	–
φ_{I-IIA}^*						$p<0,01$		$p<0,01$		
φ_{I-IIB}^*						$p<0,01$				
14 доба										
I (n = 20)	–	–	–	–	–	–	5	0,451	95	2,691
II А (n = 10)	–	–	–	–	20	0,927	70	1,982	10	0,644
II Б (n = 10)	–	–	20	0,927	80	2,214	–	–	–	–
φ_{I-IIA}^*								$p<0,01$		$p<0,01$

Примітки: 1) φ – частка P (%) представлена аргументом $2 \arcsin \sqrt{P}$;

- 2) «-» – відсутність клітин;
«-/» – поодинокі клітини;
«+» – незначна кількість клітин;
«++» – помірна кількість клітин;
«+++» – значна кількість клітин.

Як видно з табл. 6.5, на 1 добу дослідження в усіх групах ЕК були відсутні. Спостерігається поступове збільшення їх кількості із 3 доби в основній групі, досягаючи максимуму на 14 добу – у 95 % тварин відмічається значна кількість ЕК. В групах порівняння динаміка повільніша і на 14 добу в більшості тварин ІА групи (70 %) – помірна кількість ЕК, а ІБ групи (80 %) – незначна кількість ЕК ($p < 0,01$).

Для цитологічної оцінки протікання ранового процесу у групах дослідження визначали типи цитогам, які були наступними:

I тип – дегенеративно-запальний: в препаратах виявляється велика кількість мікроорганізмів та нейтрофільних лейкоцитів у стані дегенерації і деструкції.

II тип – запальний: з'являються макрофаги, фіброцити, визначаються мікроорганізми в помірній кількості, переважно внутрішньоклітинно.

III тип – запально-регенераторний: зменшується кількість нейтрофілів, збільшується кількість макрофагів, що характеризує процес очищення рани, мікроорганізми в незначній кількості у стані активного фагоцитозу.

IV тип – регенераторний: клітинний склад представлений фіброзними елементами, поодинокими макрофагами, мікроорганізми поодинокі або відсутні.

Динаміка типів цитогам в експериментальних групах представлена в табл. 6.6.

Таблиця 6.6

Динаміка зміни типу цитогам в ранах експериментальних тварин

Групи	Типи цитогам та частота їх визначення							
	I		II		III		IV	
	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ
1 доба								
I (n = 20)	100	3,142	–	–	–	–	–	–
II А (n = 10)	100	3,142	–	–	–	–	–	–
II Б (n = 10)	100	3,142	–	–	–	–	–	–
3 доба								
I (n = 20)	15	0,795	80	2,214	5	0,451	–	–
II А (n = 10)	80	2,214	20	0,927	–	–	–	–
II Б (n = 10)	90	2,498	10	0,644	–	–	–	–

Закінчення табл. 6.6

Групи	Типи цитограм та частота їх визначення							
	I		II		III		IV	
	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ
φ_{I-IA}^* φ_{I-IB}^*		$p<0,01$ $p<0,01$		$p<0,01$ $p<0,01$				
5 доба								
I ($n = 20$)	-	-	15	0,795	65	1,875	20	0,927
II А ($n = 10$)	20	0,927	70	1,982	10	0,644	-	-
II Б ($n = 10$)	30	1,159	70	1,982	-	-	-	-
φ_{I-IA}^* φ_{I-IB}^*				$p<0,01$ $p<0,01$		$p<0,01$		
7 доба								
I ($n = 20$)	-	-	-	-	30	1,159	70	1,982
II А ($n = 10$)	-	-	80	2,214	20	0,927	-	-
II Б ($n = 10$)	-	-	90	2,498	10	0,644	-	-
φ_{I-IA}^* φ_{I-IB}^*						$p>0,05$ $p>0,05$		
10 доба								
I ($n = 20$)	-	-	-	-	10	0,644	90	2,498
II А ($n = 10$)	-	-	30	1,159	70	1,982	-	-
II Б ($n = 10$)	-	-	40	1,369	60	1,772	-	-
φ_{I-IA}^* φ_{I-IB}^*						$p<0,01$ $p<0,01$		
14 доба								
I ($n = 20$)	-	-	-	-	-	-	100	3,142
II А ($n = 10$)	-	-	-	-	80	2,214	20	0,927
II Б ($n = 10$)	-	-	-	-	90	2,498	10	0,644
φ_{I-IA}^* φ_{I-IB}^*								$p<0,01$ $p<0,01$

Примітка. φ – частка P (%) представлена аргументом $2\arcsin\sqrt{P}$.

На 1 добу дослідження в тварин усіх груп спостерігали дегенеративно-запальний тип цитограм. В основній групі зміна типів цитограм відбувалася значно швидше і вже на 7 добу в 70 % тварин цитологічна картина препаратів відповідала регенераторному типу, в той час як у 80% тварин ІА групи та 90 % тварин ІБ групи цитограми були запального типу ($p<0,01$). Тому, динаміка зміни типів цитограм мала значно позитивніший результат в основній групі.

В клінічних групах ми провели визначення аналогічних з експериментальними цитологічних показників для оцінки перебігу ранового процесу в ранах пацієнтів під впливом різних методів лікування.

Динаміка лейкоцитарного складу ран у пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин представлена в табл. 6.7.

Таблиця 6.7

Показники цитологічного моніторингу загоєння ран у пацієнтів в динаміці їх лікування

Показники	Група								
	ІА (n = 17)	ІА (n = 13)	$p_{ІА-ІА}^*$	ІБ (n = 19)	ІБ (n = 14)	$p_{ІБ-ІБ}^*$	$p_{ІА-ІБ}^*$	$p_{ІА-ІБ}^*$	$p_{ІБ-ІА}^*$
	Me ($Q_{25}\%$; $Q_{75}\%$)	Me ($Q_{25}\%$; $Q_{75}\%$)		Me ($Q_{25}\%$; $Q_{75}\%$)	Me ($Q_{25}\%$; $Q_{75}\%$)				
1 доба									
НГ	93,0 (91,0; 94,0)	94,0 (93,0; 95,0)	>0,05	99,0 (97,0; 100,0)	89,0 (88,0; 92,0)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ДНГ	77,0 (75,0; 79,0)	80,0 (79,0; 83,0)	>0,05	75,0 (73,0; 77,0)	82,5 (79,0; 86,0)	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
ФНГ	23,0 (22,0; 25,0)	30,0 (28,0; 32,0)	<0,05	25,0 (23,0; 27,0)	29,5 (27,0; 31,0)	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
ЛФ	4,0 (4,0; 5,0)	4,0 (3,0; 5,0)	>0,05	4,0 (4,0; 5,0)	4,0 (3,0; 5,0)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ГЦ	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	>0,05	2,0 (1,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
МФ	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)	>0,05	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПЛ	1,0 (0,0; 1,0)	0,0		0,0	0,0				
3 доба									
НГ	73,0 (71,0; 75,5)	81,0 (80,0; 83,0)	<0,05	76,0 (72,0; 78,0)	80,5 (79,0; 82,0)	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
ДНГ	46,5 (44,0; 47,0)	62,0 (60,0; 64,0)	<0,05	50,0 (48,0; 52,0)	60,5 (59,0; 63,0)	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
ФНГ	32,0 (30,0; 34,0)	31,0 (29,0; 32,0)	>0,05	35,0 (34,0; 37,0)	27,0 (26,0; 29,0)	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
ЛФ	5,0 (5,0; 6,0)	4,0 (4,0; 5,0)	>0,05	5,0 (5,0; 6,0)	4,0 (4,0; 5,0)	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
ГЦ	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)	>0,05	3,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
МФ	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 2,0)	>0,05	3,0 (2,0; 3,0)	2,0 (1,0; 2,0)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПЛ	1,0 (0,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,723	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
5 доба									
НГ	52,0 (50,0; 54,0)	69,0 (67,0; 70,0)	<0,05	47,0 (45,0; 49,0)	70,5 (69,0; 73,0)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ДНГ	35,0 (34,0; 36,0)	42,0 (40,0; 43,0)	<0,05	30,0 (28,0; 32,0)	44,0 (43,0; 45,0)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ФНГ	41,0 (38,0; 42,0)	47,0 (45,0; 49,0)	<0,05	40,0 (38,0; 42,0)	49,0 (47,0; 51,0)	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Показники	Група								
	ІА (n = 17)	ІА (n = 13)	$p_{ІА-ІА}^*$	ІБ (n = 19)	ІБ (n = 14)	$p_{ІБ-ІБ}^*$	$p_{ІА-ІБ}^*$	$p_{ІА-ІБ}^*$	$p_{ІБ-ІА}^*$
	Me ($Q_{25} \%$; $Q_{75} \%$)	Me ($Q_{25} \%$; $Q_{75} \%$)		Me ($Q_{25} \%$; $Q_{75} \%$)	Me ($Q_{25} \%$; $Q_{75} \%$)				
ЛФ	8,0 (7,0; 9,0)	6,0 (5,0; 6,0)	<0,05	6,0 (5,0; 7,0)	5,0 (5,0; 6,0)	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
ГЦ	4,0 (3,0; 4,0)	2,0 (2,0; 3,0)	<0,05	4,0 (4,0; 5,0)	2,0 (2,0; 2,0)	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
МФ	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)	>0,05	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (2,0; 2,0)	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПЛ	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)	>0,05	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
7 доба									
НГ	37,0 (35,0; 40,0)	59,0 (58,0; 62,0)	<0,05	25,0 (24,0; 26,0)	62,5 (60,0; 65,0)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ДНГ	16,0 (14,0; 18,0)	24,0 (23,0; 25,0)	<0,05	11,0 (9,0; 13,0)	21,0 (18,0; 22,0)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ФНГ	58,0 (55,0; 60,0)	62,0 (60,0; 64,0)	<0,05	51,0 (49,0; 54,0)	62,5 (60,0; 65,0)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ЛФ	8,0 (8,0; 9,0)	7,0 (6,0; 7,0)	<0,05	8,0 (7,0; 9,0)	6,0 (5,0; 7,0)	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
ГЦ	4,0 (4,0; 5,0)	3,0 (2,0; 4,0)	<0,05	4,0 (4,0; 5,0)	2,5 (2,0; 3,0)	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
МФ	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (3,0; 4,0)	>0,05	4,0 (4,0; 5,0)	3,0 (3,0; 4,0)	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПЛ	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,0; 3,0)	>0,05	3,0 (3,0; 4,0)	2,0 (2,0; 3,0)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
10 доба									
НГ	15,0 (14,0; 16,0)	37,0 (35,0; 39,0)	<0,05	5,0 (4,0; 7,0)	42,5 (40,0; 44,0)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ДНГ	7,0 (5,0; 8,0)	12,0 (11,0; 15,0)	<0,05	2,0 (1,0; 3,0)	10,5 (9,0; 12,0)	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05
ФНГ	27,0 (26,0; 29,0)	45,0 (44,0; 47,0)	<0,05	20,0 (18,0; 22,0)	49,0 (47,0; 51,0)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ЛФ	10,0 (9,0; 11,0)	7,0 (7,0; 8,0)	<0,05	8,0 (8,0; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ГЦ	4,0 (4,0; 4,0)	4,0 (3,0; 5,0)	>0,05	4,0 (4,0; 5,0)	3,0 (3,0; 4,0)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
МФ	6,0 (6,0; 7,0)	5,0 (4,0; 5,0)	<0,05	7,0 (6,0; 7,0)	5,0 (4,0; 6,0)	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
ПЛ	4,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	>0,05	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 3,0)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. * – Статистично значимо між групами при $p < 0,05$.

Як видно з табл. 6.7, кількість НГ на 1 добу дослідження не мала статистично значимої відмінності між групами і поступово знижувалася в процесі лікування найактивніше в ІБ групі, де на 10 добу (в п/з) склала – Ме (25 %; 75 %) = 5 (4; 7), тоді як в ІА групі – Ме (25 %; 75 %) = 15 (14; 16), ІА групі – Ме (25 %; 75 %) = 37 (35; 39) та ІБ групі – Ме (25 %; 75 %) = = 42,5 (40; 44) ($p < 0,05$). Така ж тенденція була виявлена і з рівнем ДНГ, який на 10 добу в ІБ групі (%) склав Ме (25 %; 75 %) = 2 (1; 3), у ІА групі – Ме (25 %; 75 %) = 7 (5; 8), ІА групі – Ме (25 %; 75 %) = 12 (11; 15), ІБ групі – Ме (25 %; 75 %) = 10,5 (9; 12) ($p < 0,05$). Кількість ФНГ збільшувалася у всіх групах досягнувши максимуму на 7 добу дослідження, а на 10 добу почала знижуватися склавши (%) в ІА групі – Ме (25 %; 75 %) = 27 (26; 29), у ІБ групі – Ме (25 %; 75 %) = 20 (18; 22), ІА групі – Ме (25 %; 75 %) = 45 (44; 47) та ІБ групі – Ме (25 %; 75 %) = 49 (47; 51). Статистично значимо найнижчий рівень ФНГ відмічено в ІБ групі ($p < 0,05$). Кількість ЛФ (в п/з) поступово наростала до 10 доби і склала у пацієнтів ІА групи – Ме (25 %; 75 %) = 10 (9; 11), в пацієнтів ІБ групи – Ме (25 %; 75 %) = 8 (8; 9), ІА групи – Ме (25 %; 75 %) = 7 (7; 8) і ІБ групи – Ме (25 %; 75 %) = 8 (7; 9), статистично значимо найвищий показник був у ІА групі ($p < 0,05$). Кількість ГЦ збільшувалася активніше в основних групах де досягла максимуму на 5 добу, а далі залишилася на тому ж рівні. В групах порівняння збільшення кількості ГЦ відбувалося до 10 доби. Кількість МФ збільшувалася поступово, активніше в основних групах і на 10 добу склала (в п/з) у ІА групі – Ме (25 %; 75 %) = 6 (6; 7), в ІБ групі – Ме (25 %; 75 %) = = 7 (6; 7), у ІА групі – Ме (25 %; 75 %) = 5 (4; 5) і в ІБ групі – Ме (25 %; 75 %) = = 5 (4; 6) ($p < 0,05$). Кількість ПЛ збільшувалася поступово до 10 доби без статистично значимої відмінності між групами.

Забруднення ран пацієнтів дослідження мікроорганізмами представлено в табл. 6.8.

Динаміка мікробного забруднення ран у пацієнтів дослідження

Групи	Ступінь і частота (%) мікробного забруднення							
	«-»		«+»		«++»		«+++»	
	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ
1 доба								
IA (n = 17)	–	–	–	–	–	–	100,0	3,142
IB (n = 19)	–	–	–	–	–	–	100,0	3,142
IIA (n = 13)	–	–	–	–	–	–	100,0	3,142
IIB (n = 14)	–	–	–	–	–	–	100,0	3,142
3 доба								
IA (n = 17)	–	–	11,8	0,701	70,6	1,995	17,6	0,866
IB (n = 19)	–	–	15,8	0,818	78,9	2,187	5,3	0,465
IIA (n = 13)	–	–	–	–	–	–	100,0	3,142
IIB (n = 14)	–	–	–	–	–	–	100,0	3,142
φ [*] IA-IB			<i>p</i> >0,05		<i>p</i> >0,05		<i>p</i> >0,05	
φ [*] IB-IIA							<i>p</i> <0,01	
φ [*] IA-IIA							<i>p</i> <0,01	
φ [*] IA-IIB							<i>p</i> <0,01	
φ [*] IB-IIB							<i>p</i> <0,01	
5 доба								
IA (n = 17)	5,9	0,491	76,5	2,129	17,6	0,866	–	–
IB (n = 19)	15,8	0,818	84,2	2,234	–	–	–	–
IIA (n = 13)	–	–	–	–	23,1	1,003	76,9	2,139
IIB (n = 14)	–	–	–	–	28,6	1,129	71,4	2,013
φ [*] IA-IB	<i>p</i> >0,05		<i>p</i> >0,05					
φ [*] IA-IIA					<i>p</i> >0,05			
φ [*] IA-IIB					<i>p</i> >0,05			
7 доба								
IA (n = 17)	82,4	2,035	17,6	0,866	–	–	–	–
IB (n = 19)	89,5	2,482	10,5	0,660	–	–	–	–
IIA (n = 13)	–	–	–	–	84,6	2,335	15,4	0,807
IIB (n = 14)	–	–	–	–	71,4	2,013	28,6	1,120
φ [*] IA-IB	<i>p</i> >0,05		<i>p</i> >0,05					
10 доба								
IA (n = 17)	100,0	3,142	–	–	–	–	–	–
IB (n = 19)	100,0	3,142	–	–	–	–	–	–
IIA (n = 13)	–	–	23,1	1,003	76,9	2,139	–	–
IIB (n = 14)	–	–	14,3	0,776	85,7	2,366	–	–
φ [*] IA-IB	<i>p</i> >0,05							

Примітки: 1) φ – частка *P* (%) представлена аргументом $2 \arcsin \sqrt{P}$;

- 2) «-» – відсутність мікроорганізмів;
 «+» – незначна кількість мікроорганізмів;
 «++» – помірна кількість мікроорганізмів;
 «+++» – значна кількість мікроорганізмів.

Як видно з табл. 6.8, на 1 добу дослідження в усіх групах пацієнтів спостерігали значну кількість мікроорганізмів. Їх число поступово знижувалося, швидше в основних групах, де вже на 7 добу у 82,4 % пацієнтів ІА групи та 89,5 % – ІБ групи мікроорганізми не виявлялися, тоді як у 84,6 % пацієнтів ІА групи та 71,4 % – ІБ групи була помірна кількість мікроорганізмів. Наведені дані свідчать про значно ефективніше зменшення мікробної забрудненості в основних групах.

Динаміка фібриноутворення в ранах пацієнтів дослідження представлена в табл. 6.9.

Таблиця 6.9

Динаміка фібриноутворення в ранах пацієнтів дослідження

Групи	Частота виявлення фібрину (%)										
	«-»		«-/»		«+»		«++»		«+++»		
	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ	
1 доба											
ІА (n = 17)	100,0	3,142	–	–	–	–	–	–	–	–	
ІБ (n = 19)	100,0	3,142	–	–	–	–	–	–	–	–	
ІА (n = 13)	100,0	3,142	–	–	–	–	–	–	–	–	
ІБ (n = 14)	100,0	3,142	–	–	–	–	–	–	–	–	
3 доба											
ІА (n = 17)	–	–	30,8	1,177	69,2	1,965	–	–	–	–	
ІБ (n = 19)	–	–	63,2	1,838	36,8	1,304	–	–	–	–	
ІА (n = 13)	–	–	–	–	23,1	1,003	76,9	2,139	–	–	
ІБ (n = 14)	–	–	–	–	21,4	0,962	78,6	2,180	–	–	
φ _{ІА-ІБ} *	<i>p</i> <0,05				<i>p</i> <0,05						
φ _{ІБ-ІА} *					<i>p</i> >0,05						
φ _{ІА-ІА} *					<i>p</i> <0,01						
φ _{ІА-ІБ} *					<i>p</i> <0,01						
φ _{ІБ-ІБ} *					<i>p</i> >0,05						
5 доба											
ІА (n = 17)	–	–	–	–	23,5	1,012	76,5	2,129	–	–	
ІБ (n = 19)	–	–	–	–	57,9	1,729	42,1	1,412	–	–	
ІА (n = 13)	–	–	–	–	–	–	30,8	1,177	69,2	1,965	
ІБ (n = 14)	–	–	–	–	–	–	28,6	1,129	71,4	2,013	
φ _{ІА-ІБ} *					<i>p</i> <0,05			<i>p</i> <0,05			
φ _{ІБ-ІА} *					<i>p</i> >0,05						
φ _{ІА-ІА} *					<i>p</i> <0,01						
φ _{ІА-ІБ} *					<i>p</i> <0,01						
φ _{ІБ-ІБ} *					<i>p</i> >0,05						

Закінчення табл. 6.9

Групи	Частота виявлення фібрину (%)									
	«-»		«-/»		«+»		«++»		«+++»	
	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ
7 доба										
IA (n = 17)	-	-	-	-	82,4	2,035	17,6	0,866	-	-
IB (n = 19)	-	-	-	-	94,7	2,677	5,3	0,465	-	-
IIA (n = 13)	-	-	-	-	23,1	1,003	61,5	1,803	15,4	0,807
IIB (n = 14)	-	-	-	-	14,3	0,776	71,4	2,013	14,3	0,776
φ^* IA-IB					$p < 0,05$		$p > 0,05$			
φ^* IB-IIA					$p < 0,01$		$p < 0,01$			
φ^* IA-IIA					$p < 0,01$		$p < 0,01$			
φ^* IA-IIB					$p < 0,01$		$p < 0,01$			
φ^* IB-IIB					$p < 0,01$		$p < 0,01$			
10 доба										
IA (n = 17)	-	-	23,5	1,012	76,5	2,129	-	-	-	-
IB (n = 19)	-	-	68,4	1,948	31,6	1,194	-	-	-	-
IIA (n = 13)	-	-	-	-	84,6	2,335	15,4	0,807	-	-
IIB (n = 14)	-	-	-	-	78,6	2,180	21,4	0,962	-	-
φ^* IA-IB					$p < 0,01$		$p < 0,01$			
φ^* IB-IIA					$p < 0,01$		$p < 0,01$			
φ^* IA-IIA					$p > 0,05$		$p > 0,05$			
φ^* IA-IIB					$p > 0,05$		$p > 0,05$			
φ^* IB-IIB					$p < 0,01$		$p < 0,01$			

Примітки: 1) φ – частка P (%) представлена аргументом $2 \arcsin \sqrt{P}$;

- 2) «-» – відсутність фібрину;
«-/» – поодинокі нитки фібрину;
«+» – незначна кількість фібрину;
«++» – помірна кількість фібрину;
«+++» – значна кількість фібрину.

З табл. 6.9 видно, що на 1 добу в усіх групах пацієнтів фібрин був відсутній. На 3 та 5 добу дослідження відмічається поступове наростання волокон фібрину, яке більш виражене в групах порівняння. Починаючи з 7 доби спостерігається їх поступове зменшення, яке значніше в основних групах.

Тканинні морфологічні елементи (ФЦ та ЕК) в ранах пацієнтів представлено в табл. 6.10, 6.11.

Динаміка появи фіброцитів у пацієнтів дослідження

Групи	Частота виявлення фіброцитів (%)										
	«←»		«←/+»		«+»		«+++»		«++++»		
	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ	
1 доба											
ІА (n = 17)	100,0	3,142	–	–	–	–	–	–	–	–	
ІБ (n = 19)	100,0	3,142	–	–	–	–	–	–	–	–	
ІА (n = 13)	100,0	3,142	–	–	–	–	–	–	–	–	
ІБ (n = 14)	100,0	3,142	–	–	–	–	–	–	–	–	
3 доба											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ІА (n = 17)	–	–	29,4	1,146	70,6	1,995	–	–	–	–	–
ІБ (n = 19)	–	–	21,1	0,955	78,9	2,187	–	–	–	–	–
ІА (n = 13)	7,7	0,562	76,9	2,139	15,4	0,807	–	–	–	–	–
ІБ (n = 14)	21,4	0,962	64,3	1,861	14,3	0,776	–	–	–	–	–
φ _* ІА-ІБ					<i>p</i> >0,05		<i>p</i> >0,05				
φ _* ІБ-ІА					<i>p</i> <0,01		<i>p</i> <0,01				
φ _* ІА-ІА					<i>p</i> <0,01		<i>p</i> <0,01				
φ _* ІА-ІБ					<i>p</i> <0,01		<i>p</i> <0,01				
φ _* ІБ-ІБ					<i>p</i> <0,01		<i>p</i> <0,01				
5 доба											
ІА (n = 17)	–	–	–	–	76,5	1,995	23,5	1,012	–	–	
ІБ (n = 19)	–	–	–	–	36,8	1,304	63,2	1,838	–	–	
ІА (n = 13)	–	–	53,8	1,647	46,2	1,495	–	–	–	–	
ІБ (n = 14)	–	–	57,1	1,713	42,9	1,428	–	–	–	–	
φ _* ІА-ІБ					<i>p</i> <0,05		<i>p</i> <0,01				
φ _* ІБ-ІА					<i>p</i> >0,05						
φ _* ІА-ІА					<i>p</i> <0,05						
φ _* ІА-ІБ					<i>p</i> <0,05						
φ _* ІБ-ІБ					<i>p</i> >0,05						
7 доба											
ІА (n = 17)	–	–	–	–	–	–	82,4	2,276	17,6	0,866	
ІБ (n = 19)	–	–	–	–	–	–	26,3	1,077	73,7	2,065	
ІА (n = 13)	–	–	7,7	0,562	84,6	2,335	7,7	0,562	–	–	
ІБ (n = 14)	–	–	21,4	0,962	71,4	2,013	7,2	0,543	–	–	
φ _* ІА-ІБ							<i>p</i> <0,01		<i>p</i> <0,01		
φ _* ІБ-ІА							<i>p</i> <0,05				
φ _* ІА-ІА							<i>p</i> <0,01				
φ _* ІА-ІБ							<i>p</i> <0,01				
φ _* ІБ-ІБ							<i>p</i> <0,05				
10 доба											
ІА (n = 17)	–	–	–	–	–	–	23,5	1,012	76,5	1,995	
ІБ (n = 19)	–	–	–	–	–	–	78,9	2,187	21,1	0,955	
ІА (n = 13)	–	–	–	–	15,4	0,807	76,9	2,139	7,7	0,562	
ІБ (n = 14)	–	–	–	–	21,4	0,962	78,6	2,180	–	–	
φ _* ІА-ІБ							<i>p</i> <0,01		<i>p</i> <0,01		
φ _* ІБ-ІА							<i>p</i> >0,05		<i>p</i> >0,05		
φ _* ІА-ІА							<i>p</i> <0,01		<i>p</i> <0,01		
φ _* ІА-ІБ							<i>p</i> <0,01				
φ _* ІБ-ІБ							<i>p</i> >0,05				

Примітки: 1) φ – частка Р (%) представлена аргументом $2\arcsin\sqrt{P}$;

2) «-» – відсутність клітин;

«-/+» – поодинокі клітини;

«+» – незначна кількість клітин;

«++» – помірна кількість клітин;

«+++» – значна кількість клітин.

Таблиця 6.11

Динаміка появи епітеліальних клітин у пацієнтів дослідження

Групи	Частота виявлення епітеліальних клітин (%)									
	«-»		«-/+»		«+»		«++»		«+++»	
	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ
1 доба										
ІА (n = 17)	100,0	3,142	-	-	-	-	-	-	-	-
ІБ (n = 19)	100,0	3,142	-	-	-	-	-	-	-	-
ІА (n = 13)	100,0	3,142	-	-	-	-	-	-	-	-
ІБ (n = 14)	100,0	3,142	-	-	-	-	-	-	-	-
3 доба										
ІА (n = 17)	-	-	29,4	1,146	70,6	1,995	-	-	-	-
ІБ (n = 19)	-	-	21,1	0,955	78,9	2,187	-	-	-	-
ІА (n = 13)	7,7	0,562	76,9	2,139	15,4	0,807	-	-	-	-
ІБ (n = 14)	21,4	0,962	64,3	1,861	14,3	0,776	-	-	-	-
φ ІА-ІБ					$p > 0,05$	$p > 0,05$				
φ ІБ-ІА					$p < 0,01$	$p < 0,01$				
φ ІА-ІА					$p < 0,01$	$p < 0,01$				
φ ІА-ІБ					$p < 0,01$	$p < 0,01$				
φ ІБ-ІБ					$p < 0,01$	$p < 0,01$				
5 доба										
ІА (n = 17)	-	-	-	-	76,5	1,995	23,5	1,012	-	-
ІБ (n = 19)	-	-	-	-	36,8	1,304	63,2	1,838	-	-
ІА (n = 13)	-	-	53,8	1,647	46,2	1,495	-	-	-	-
ІБ (n = 14)	-	-	57,1	1,713	42,9	1,428	-	-	-	-
φ ІА-ІБ					$p < 0,01$	$p < 0,01$				
φ ІБ-ІА					$p > 0,05$	$p > 0,05$				
φ ІА-ІА					$p < 0,05$	$p < 0,05$				
φ ІА-ІБ					$p < 0,05$	$p < 0,05$				
φ ІБ-ІБ					$p > 0,05$	$p > 0,05$				
7 доба										
ІА (n = 17)	-	-	-	-	82,4	2,276	17,6	0,866	-	-
ІБ (n = 19)	-	-	-	-	26,3	1,077	73,7	2,065	-	-
ІА (n = 13)	-	-	7,7	0,562	84,6	2,335	7,7	0,562	-	-
ІБ (n = 14)	-	-	21,4	0,962	71,4	2,013	7,2	0,543	-	-
φ ІА-ІБ					$p < 0,01$	$p < 0,01$				
φ ІБ-ІА					$p < 0,01$	$p < 0,01$				
φ ІА-ІА					$p > 0,05$	$p > 0,05$				
φ ІА-ІБ					$p > 0,05$	$p > 0,05$				
φ ІБ-ІБ					$p < 0,01$	$p < 0,01$				

Закінчення табл. 6.11

Групи	Частота виявлення епітеліальних клітин (%)									
	«-»		«-/»		«+»		«++»		«+++»	
	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ
10 доба										
ІА (n = 17)	-	-	-	-	-	-	76,5	1,995	23,5	1,012
ІБ (n = 19)	-	-	-	-	-	-	31,6	1,194	68,4	1,948
ІА (n = 13)	-	-	-	-	76,9	2,139	23,1	1,003	-	-
ІБ (n = 14)	-	-	-	-	85,7	2,366	14,3	0,776	-	-
φ [*] ІА-ІБ								p<0,01	p<0,01	
φ [*] ІБ-ІА								p>0,05		
φ [*] ІА-ІА								p<0,01		
φ [*] ІА-ІБ								p<0,01		
φ [*] ІБ-ІБ								p<0,05		

Примітки: 1) φ – частка P (%) представлена аргументом $2 \arcsin \sqrt{P}$;

- 2) «-» – відсутність клітин;
 «-/» – поодинокі клітини;
 «+» – незначна кількість клітин;
 «++» – помірна кількість клітин;
 «+++» – значна кількість клітин.

З табл. 6.10 видно, що на 1 добу дослідження в усіх групах ФЦ були відсутніми. В ІБ групі максимум концентрації клітин відмічається на 7 добу – у 73,7 % пацієнтів виявлено значну кількість ФЦ. На 10 добу їх число зменшується. В ІА групі збільшення ФЦ спостерігається до 10 доби – у 76,5 % пацієнтів виявлено значну кількість клітин. В групах порівняння динаміка наростання повільніша і на 10 добу в 76,9 % пацієнтів ІА групи і 78,6 % – ІБ групи наявна помірна кількість ФЦ. Вказана динаміка появи ФЦ була найефективнішою в ІБ групі.

Як видно з табл. 6.11, на 1 добу дослідження в пацієнтів усіх груп ЕК були відсутні. Спостерігається поступове збільшення їх кількості із 3 доби в основних групах, досягаючи максимуму на 10 добу – у 68,4 % пацієнтів ІБ групи та 23,5 % – ІА групи відмічається значна кількість ЕК. В групах порівняння динаміка повільніша і на 10 добу в 76,9 % пацієнтів ІА групи та 85,7 % – ІБ групи виявлена незначна кількість ЕК ($p<0,01$).

Динаміка типів цитограм у пацієнтів з ГЗЗМТ представлена в табл. 6.12.

З табл. 6.12 видно, що на 1 добу дослідження в пацієнтів усіх груп виявлявся дегенеративно-запальний тип цитограм. В основних групах зміна типів цитограм відбувалася значно швидше і вже на 7 добу в 70,6 % пацієнтів ІА групи та 84,2 % – ІБ групи цитологічна картина препаратів відповідала регенераторному типу, в той час як у 84,6 % пацієнтів ІІА групи та 85,6 % – ІІБ групи цитограми були запального типу ($p < 0,01$). Отже, динаміка зміни типів цитограм мала значно позитивніший результат в основних групах.

Таблиця 6.12

Динаміка зміни типу цитограм у ранах пацієнтів дослідження

Групи	Типи цитограм та частота їх визначення							
	I		II		III		IV	
	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ
1 доба								
ІА (n = 17)	100,0	3,142	–	–	–	–	–	–
ІБ (n = 19)	100,0	3,142	–	–	–	–	–	–
ІІА (n = 13)	100,0	3,142	–	–	–	–	–	–
ІІБ (n = 14)	100,0	3,142	–	–	–	–	–	–
3 доба								
ІА (n = 17)	17,6	0,839	70,6	1,995	11,8	0,701	–	–
ІБ (n = 19)	10,5	0,660	68,4	1,948	21,1	0,955	–	–
ІІА (n = 13)	69,2	1,965	30,8	1,177	–	–	–	–
ІІБ (n = 14)	78,6	2,180	21,4	0,962	–	–	–	–
φ [*] ІА-ІБ	$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p < 0,05$			
φ [*] ІБ-ІІА	$p < 0,01$		$p < 0,05$					
φ [*] ІА-ІІА	$p < 0,01$		$p < 0,05$					
φ [*] ІА-ІІБ	$p < 0,01$		$p < 0,01$					
φ [*] ІБ-ІІБ	$p < 0,01$		$p < 0,01$					
5 доба								
ІА (n = 17)	–	–	23,5	1,012	70,6	1,995	5,9	0,491
ІБ (n = 19)	–	–	10,5	0,660	73,7	2,065	15,8	0,818
ІІА (n = 13)	15,4	0,807	76,9	2,130	7,7	0,562	–	–
ІІБ (n = 14)	21,4	0,962	71,4	2,013	7,2	0,543	–	–
φ [*] ІА-ІБ			$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p < 0,05$	
φ [*] ІБ-ІІА			$p < 0,01$		$p < 0,01$			
φ [*] ІА-ІІА			$p < 0,01$		$p < 0,01$			
φ [*] ІА-ІІБ			$p < 0,01$		$p < 0,01$			
φ [*] ІБ-ІІБ			$p < 0,01$		$p < 0,01$			

Групи	Типи цитограм та частота їх визначення								
	I		II		III		IV		
	%	φ	%	φ	%	φ	%	φ	
7 доба									
IA ($n = 17$)	–	–	–	–	29,4	1,146	70,6	1,995	
IB ($n = 19$)	–	–	–	–	15,8	0,818	84,2	2,271	
IIA ($n = 13$)	–	–	84,6	2,330	15,4	0,807	–	–	
IIB ($n = 14$)	7,2	0,543	85,6	2,363	7,2	0,543	–	–	
φ^*_{IA-IB}							$p > 0,05$	$p > 0,05$	
φ^*_{IB-IIA}							$p > 0,05$		
φ^*_{IA-IIA}							$p > 0,05$		
φ^*_{IA-IIB}							$p < 0,05$		
φ^*_{IB-IIB}							$p < 0,05$		
10 доба									
IA ($n = 17$)	–	–	–	–	11,8	0,701	88,2	2,440	
IB ($n = 19$)	–	–	–	–	–	–	100,0	3,142	
IIA ($n = 13$)	–	–	15,4	0,807	76,9	2,130	7,7	0,562–	
IIB ($n = 14$)	–	–	21,4	0,962	78,6	2,180	–	–	
φ^*_{IA-IB}								$p < 0,05$	
φ^*_{IB-IIA}								$p < 0,01$	
φ^*_{IA-IIA}							$p < 0,01$	$p < 0,01$	
φ^*_{IA-IIB}							$p < 0,01$		

Примітка. φ – частка P (%) представлена аргументом $2\arcsin\sqrt{P}$.

Таким чином, дослідження динаміки лейкоцитарного складу ран, мікробного забруднення, фібриноутворення, динаміки фіброцитів та епітеліальних клітин, типів цитограм в експериментальних тварин показало високу ефективність розробленого аплікаційного сорбенту. Така ж картина спостерігалася і в клінічних групах, проте найефективнішим лікуванням була комбінація розробленого аплікаційного сорбенту з NO-терапією. У групах порівняння відмічалася повільна зміна морфологічних елементів в ранах, що свідчить про тривалий процес регенерації.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора:

Беляева ОА, Лунёва АГ, Крыжевский ВВ, Кароль ИВ, Завадецкая ЕП, Олейник ЕА, Кривенко ЕА. Цитологический мониторинг заживления гнойных

ран при их лечении с помощью аппликационной сорбции и NO-терапии. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2018; 7 (3): 374 – 83.

Крижевський ВВ, Біляєва ОО, Луньова ГГ, Завадецька ОП, Кароль ІВ. Цитологічні дослідження, як контроль ефективності місцевого лікування гнійних ран. Клінічна хірургія. 2018; 11.2: 63 – 4.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гнійно-запальні захворювання м'яких тканин на сьогодні складають 35–40 % серед всіх хірургічних захворювань [3, 15, 16, 18, 49, 95, 134, 148, 162, 170]. За нашими даними пацієнти з ГЗЗМТ склали 21,6 % серед всіх пацієнтів хірургічного профілю. Тенденції до зменшення хворих з ГЗЗМТ не спостерігалось, а навпаки відмічене збільшення їх кількості щорічно.

Рановий процес – це комплекс місцевих та загальних реакцій організму на пошкодження тканин та потрапляння інфекційного чинника. Він є найтипівішим патофізіологічним процесом, який характеризується фізико-хімічними змінами в тканинах та їх клінічними проявами [46, 50, 83, 110, 135, 143]. Зміни, які відбуваються в рані, дозволяють виділити фази ранового процесу, які проходять в певній послідовності: фаза запалення, яка включає судинні реакції та ексудацію; фаза регенерації або дозрівання грануляційної тканини; фаза утворення, реорганізації рубця та епітелізації [3, 73, 83, 110, 138].

Для вивчення ефективності розробленого аплікаційного сорбенту проведено експериментальне дослідження на 40 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Vistar. У піддослідних тварин моделювали ГЗЗМТ за розробленою нами методикою (патент України на корисну модель № 121047) та оцінювали перебіг ранового процесу при різних методах лікування. Тварини були розподілені на 2 групи – основна та група порівняння. До основної групи (І група) увійшло 20 щурів, в яких місцеве лікування ГЗЗМТ проводилося розробленим аплікаційним сорбентом. Група порівняння включала дві підгрупи: група порівняння ПА та група порівняння ПБ в які входило по 10 щурів. Для лікування тварин групи порівняння ПА використовували аплікаційний сорбент «Гентаксан», а тварин групи порівняння ПБ – 10 % розчин NaCl та високоосмолярні мазі на водорозчинній основі.

Перебіг ранового процесу оцінювали клінічно. Встановлено, що очищення ран у тварин І групи відбулося на 6–7 добу при Me (25 %; 75 %) =

= 6 (6; 7), ПА групи – на 9–10 добу при Ме (25 %; 75 %) = 9 (9; 9) та ПБ групи – на 9–10 добу при Ме (25 %; 75 %) = 10 (9; 10) ($p < 0,05$). Поява грануляцій у І групі відмічалася на 7–8 добу при Ме (25 %; 75 %) = 7 (7; 7), в ПА групі – на 14–15 добу при Ме (25 %; 75 %) = 14,5 (14; 15), в ПБ групі – на 14–15 добу при Ме (25 %; 75 %) = 15 (15; 15) ($p < 0,05$). Поява епітелізації в щурів І групи була відмічена на 9–10 добу при Ме (25 %; 75 %) = 9 (9; 10), ПА групи – на 17–18 добу при Ме (25 %; 75 %) = 17 (17; 17) та ПБ групи – на 17–18 добу при Ме (25 %; 75 %) = 18 (17; 18) ($p < 0,05$). Повна епітелізація ран у щурів основної групи відбулася на 14–15 добу при Ме (25 %; 75 %) = 14 (14; 14), ПА групи – на 22–23 добу при Ме (25 %; 75 %) = 22 (22; 23) і ПБ групи – на 24–27 добу при Ме (25 %; 75 %) = 25 (25; 26) ($p < 0,05$).

Для обстеження експериментальних тварин ми використовували планіметричні, мікробіологічні, цитологічні, гістологічні, імуногістохімічні, електронно-мікроскопічні та статистичні методи дослідження. Для обстеження пацієнтів нами були застосовані клінічні, лабораторні, цитологічні, мікробіологічні та статистичні методи дослідження.

Запорукою успішного лікування ГЗЗМТ є проведення адекватного хірургічного втручання – ХОГВ, що забезпечує евакуацію гною, видалення нежиттєздатних тканин та дронування гнійної порожнини [3, 52, 54, 162].

Хірургічні втручання виконані в 250 пацієнтів дослідження. Під місцевою та загальною анестезією проводили такі хірургічні втручання: ХОГВ – у 212 (84,8 %) пацієнтів, ХОГВ з первинним швом, вакуум-аспірацією та НО-терапією – у 23 (9,2 %) пацієнтів, висічення утворення з первинним швом – в 15 (6,0 %) пацієнтів. Первинні шви накладали у 38 (12,9 %) пацієнтів дослідження, первинно-відтерміновані шви – у 19 (6,4 %), а вторинні шви – у 39 (13,2 %) пацієнтів. При накладенні первинних швів рани загоювалися від 5 до 9 діб (в середньому 6), первинно-відтермінованих швів – 10–17 діб (в середньому 13), вторинних швів – 13–20 діб (в середньому 16) і при загоєнні ран вторинним натягом – 25–44 діб (в середньому 33) ($p < 0,05$).

З метою контролю за перебігом ранового процесу застосовували такі лабораторні методи, як визначення рівня СРБ, ЛШ та ШОЕ, оскільки вони є інформативними та простими у виконанні.

СРБ є одним з основних білків гострої фази і при запаленні його концентрація може збільшуватися в десятки разів. Відмічається позитивна кореляція між тяжкістю клінічних проявів та підвищенням рівня СРБ, тому він є найбільш специфічним лабораторним індикатором запалення [26, 93]. ЛШ, який відображає кількісне збільшення нейтрофілів по відношенню до інших клітин лейкоцитарної формули, свідчать про важкість гнійної інтоксикації та має діагностичну цінність [100]. ШОЕ є важливим неспецифічним лабораторним індикатором інтенсивності запального процесу [33, 56].

У пацієнтів дослідження визначали рівні СРБ, ЛШ та ШОЕ з метою контролю ефективності лікування. На 1 добу дослідження рівні цих лабораторних показників не мали статистично значимої різниці між усіма групами ($p > 0,05$). В ІА та ІБ групах пацієнтів з ГЗЗМТ рівень СРБ нормалізувався на 7 добу і склав $4,77 \pm 0,6$ мг/л та $3,76 \pm 0,58$ мг/л відповідно, в той час, як в ІА групі він становив $9,65 \pm 0,78$ мг/л, а в ІБ групі – $10,46 \pm 0,69$ мг/л ($p < 0,05$). ЛШ в основних групах досяг нормальних величин на 5 добу і склав у ІА групі $1,56 \pm 0,04$ умов.од. і ІБ групі – $1,43 \pm 0,03$ умов.од., тоді як у групах порівняння він знаходився на рівні $2,43 \pm 0,03$ умов.од. (ІА група) та $2,5 \pm 0,03$ умов.од. (ІБ група) ($p < 0,05$). Показник ШОЕ також досягнув границь норми в основних групах на 5 добу і склав у ІА групі $9,79 \pm 0,54$ мм/год, у ІБ групі – $8,78 \pm 0,54$ мм/год, тоді як у ІА групі – $15,06 \pm 0,72$ мм/год та ІБ групі – $16,48 \pm 0,79$ мм/год ($p < 0,05$).

В пацієнтів з післяін'єкційними абсцесами та флегмонами рівень СРБ в основній групі нормалізувався на 7 добу і склав 0–12 мг/л при Me (25 %; 75 %) = 0 (0; 6), а в групі порівняння – 6–24 мг/л при Me (25 %; 75 %) = 12 (12; 12) ($p < 0,001$). ЛШ досягнув нормальних значень в основній групі на 5 добу – 1,2–1,7 умов.од. при Me (25 %; 75 %) = 1,5 (1,3; 1,6), а в групі порівняння в цей час він склав – 2,1–2,8 умов.од. при Me (25 %; 75 %) = 2,4 (2,3;

2,6) ($p < 0,001$). ШОЕ нормалізувалася в I групі також на 5 добу і коливалася в межах 6–17 мм/год при Me (25 %; 75 %) = 11 (8; 15), що було статистично значимо нижче порівняно з II групою, в якій цей показник склав 9–53 мм/год при Me (25 %; 75 %) = 21 (16; 30) ($p < 0,001$).

У пацієнтів із запальними інфільтратами рівень СРБ досяг нормальних значень в I групі на 5 добу і склав 0–12 мг/л при Me (25 %; 75 %) = 6 (0; 6), що було статистично значимо нижче порівняно з II групою, де він становив 12–48 мг/л при Me (25 %; 75 %) = 24 (12; 24) ($p < 0,001$). ЛПІ в I групі знизився до нормальних показників на 5 добу і знаходився в діапазоні 1,0–1,7 умов.од. при Me (25 %; 75 %) = 1,2 (1,1; 1,3), що було статистично значимо менше відносно II групи, де цей показник склав 1,7–2,6 умов.од. при Me (25 %; 75 %) = 2,2 (2,0; 2,3) ($p < 0,001$). ШОЕ в I групі також нормалізувалася на 5 добу і була на рівні 4–17 мм/год при Me (25 %; 75 %) = 10 (7; 14), а в пацієнтів II групи – на рівні 9–39 мм/год при Me (25 %; 75 %) = 19 (14,5; 24,5) ($p < 0,001$).

НО-терапія при лікуванні ГЗЗМТ дозволяє в короткі терміни зменшити больовий синдром, температуру тіла, прояви запального процесу та бактеріальну забрудненість рани нижче критичного рівня, скоротити всі фази ранового процесу [84]. Вже після перших сеансів НО-терапії у пацієнтів відмічається стихання запального процесу, зникає набряк та гіперемія тканин навколо рани. Через дві доби відмічається поява крайової епітелізації [5].

Ще одним ефективним методом лікування ГЗЗМТ є сорбційна терапія. Аплікаційні сорбенти мають сорбційну поверхню до сотень квадратних метрів на 1 г препарату. Вони зв'язують детрит, гній та метаболіти в ранах. Ефективними для лікування ГЗЗМТ виявилися сорбенти на основі високодисперсного нанокремнезему, завдяки його гідрофільним групам і дисперсності, що забезпечує гідрофільність та поглинання білків, адже понад 90 % ранового ексудату це вода і близько 6 % це білки, більшість з яких є токсичними для організму. Сорбенти утворюють конгломерати з мікроорганізмами, які видалюються з рани при її промиванні [112, 113].

Всі фази ранового процесу в основних групах пацієнтів з ГЗЗМТ змінювалися швидше по відношенню до груп порівняння. Очищення ран в ІА групі відбувалося на 2–5 добу при Ме (25 %; 75 %) = 3 (3; 4), в ІБ групі – на 2–4 добу при Ме (25 %; 75 %) = 3 (3; 3), в ІА групі – на 4–10 добу при Ме (25 %; 75 %) = 5,5 (5; 8) та в ІБ групі – на 4–13 добу при Ме (25 %; 75 %) = 6 (6; 8). Поява грануляцій відмічалася в ІА групі на 3–6 добу при Ме (25 %; 75 %) = 4 (4; 5), в ІБ групі – на 3–5 добу при Ме (25 %; 75 %) = 4 (3; 4), у ІА групі – на 5–12 добу при Ме (25 %; 75 %) = 7 (6; 9) і у ІБ групі – на 5–15 добу при Ме (25 %; 75 %) = 8 (7; 10). Поява епітелізації відбулася у ІА групі на 4–8 добу при Ме (25 %; 75 %) = 5 (5; 6), в ІБ групі – на 4–6 добу при Ме (25 %; 75 %) = 5 (5; 6), в ІА групі – на 6–16 добу при Ме (25 %; 75 %) = 9 (8; 11), в ІБ групі – на 6–18 добу при Ме (25 %; 75 %) = 10 (9; 12). При порівнянні між групами встановлено, що статистично значимо найшвидше вказані процеси відбувалися у пацієнтів ІБ групи по відношенню до груп ІА, ІБ ($p < 0,001$) та групи ІА ($p < 0,05$).

У всіх лікувальних закладах переважна більшість пацієнтів щоденно отримує різноманітні ін'єкції [141, 142]. Збільшення кількості лікарських препаратів веде за собою збільшення числа ін'єкцій, а як наслідок – післяін'єкційних ускладнень [131, 132]. Ін'єкції таких концентрованих розчинів як 50 % анальгін, 20 % пірацетам, 25 % магнію сульфат найчастіше викликають формування запальних інфільтратів та абсцесів [67, 81]. Ін'єкційне введення НПЗП завжди викликає місцеву запальну реакцію, яка найчастіше є короткотривалою, але інколи вона може бути незворотною і спричиняти некроз тканин з нагноєнням [149].

За нашими даними, найчастіше причиною виникнення післяін'єкційних абсцесів та флегмон у пацієнтів були внутрішньом'язові ін'єкції НПЗП – в 55,1 % випадках та магнію сульфату – в 22,4 % випадках. Слід відмітити, що пацієнти з ГЗЗМТ пізно звертаються за медичною допомогою. Так, при післяін'єкційних абсцесах та флегмонах термін звернення пацієнтів у хірургічне відділення з моменту виникнення захворювання становив $10,6 \pm 1,8$ діб.

Застосування в лікуванні пацієнтів з ГЗЗМТ первинного шва, дозволяє значно скоротити терміни лікування. В основній групі пацієнтів з післяін'єкційними абсцесами і флегмонами лікування проводилося за розробленою нами методикою із застосуванням первинного шва, вакуум-аспірацією та NO-терапією (патент України на корисну модель № 111966). Нормалізація температури тіла у I групі відбувалася на 1–2 добу при Me (25 %; 75 %) = 2 (1; 2), а в II групі – на 2–5 добу при Me (25 %; 75 %) = 3 (2; 4) ($p < 0,001$). Больовий синдром в I групі тривав від 2 до 4 діб при Me (25 %; 75 %) = 3 (3; 3), а у II групі – 4–9 діб при Me (25 %; 75 %) = 6,5 (6; 7) ($p < 0,001$). Кількість ліжко/днів проведених пацієнтами I групи в стаціонарі склала від 3 до 9 при Me (25 %; 75 %) = 6 (5; 8), а пацієнтами II групи – від 9 до 20 ліжко/днів при Me (25 %; 75 %) = 12 (11; 14) ($p < 0,001$).

Запалення – це типовий патологічний процес, захисна реакція організму, що розвивається у відповідь на пошкодження тканин і супроводжується альтерацією, ексудацією та проліферацією. Цей процес поєднує в собі елементи пошкодження і захисту [110, 115]. У вогнищі запалення переважають процеси катаболізму, відбувається перебудова всіх видів обміну речовин – білкового, жирового, вуглеводного і водно-сольового. Проходить активація гліколізу і глікогенолізу, порушується утворення АТФ, розвивається метаболічний ацидоз. Порушення іонного обміну веде до розриву клітинних мембран. Тому стан метаболізму при запаленні називають «пожежею обміну» [73, 110].

Будь-яке гнійно-запальне захворювання проходить стадію запального інфільтрату, тому їх ефективне лікування є особливо важливим для попередження виникнення нагноєння. Для лікування запальних інфільтратів у пацієнтів основної групи використовували розроблену нами суміш «7новцеф» (патент України на корисну модель № 119719), що дозволило досягнути хороших показників. Так, нормалізація температури тіла в I групі відбулася на 2–3 добу при Me (25 %; 75 %) = 2 (2; 2), а у II групі – на 3–7 добу при Me (25 %; 75 %) = 5 (4,5; 6) ($p < 0,001$). Больовий синдром у пацієнтів I групи зберігався від 2 до 4 діб при Me (25 %; 75 %) = 3 (2; 3), а в пацієнтів II групи – 4–9 діб при

Me (25 %; 75 %) = 6 (5; 7) ($p < 0,001$). Кількість ліжко/днів проведених в стаціонарі пацієнтами I групи до повного розсмоктування інфільтратів склала від 5 до 8 при Me (25 %; 75 %) = 6 (5; 7), а пацієнтами II групи – від 8 до 16 ліжко/днів при Me (25 %; 75 %) = 12 (10; 13) ($p < 0,001$). Абсцедування запальних інфільтратів при лікуванні пацієнтів I групи спостерігалось у 2 (9,5 %) випадках, тоді як при лікуванні пацієнтів II групи – у 6 (18,8 %) випадках ($p < 0,05$).

Коли порушується рівновага між мікроорганізмами, які знаходяться в рані та захисними силами макроорганізму – виникає інфекційний запальний процес. Велике значення в цьому має структура та кількість мікроорганізмів в рані, їх патогенність, вірулентність і токсичність, стан місцевого імунітету та пошкоджених тканин [50, 83].

При мікробіологічному дослідженні в експерименті домінуючими мікроорганізмами були *E.faecalis* (26,1 %), *S.aureus* (24,6 %) та *E.coli* (23,1 %). На 7 добу у I групі кількість мікроорганізмів зменшилася до $\lg 0,3 \pm 0,1$ КУО/г, що було статистично значимо менше, аніж в ІА та ІБ групах, де показники були $\lg 3,4 \pm 0,2$ КУО/г та $\lg 3,5 \pm 0,2$ КУО/г відповідно ($p < 0,05$). Домінуючими мікроорганізмами в клінічному дослідженні були *S.aureus* (29,0 %), *S.epidermidis* (18,4 %), *S.haemolyticus* (16,2 %), *Streptococcus spp.* (13,4 %), *Ps.aeruginosa* (10,5 %). У пацієнтів з ГЗЗМТ на 1 добу кількість мікроорганізмів у групах статистично значимо не відрізнялася ($p > 0,05$). На 3, 5 та 7 добу кількість зменшувалася статистично значимо швидше ($p < 0,05$) в основних групах і на 7 добу в ІА групі склала $\lg 0,6 \pm 0,4$ КУО/г, в ІБ групі – $\lg 0,3 \pm 0,5$ КУО/г, тоді як в ІА групі – $\lg 2,2 \pm 1,1$ КУО/г та ІБ групі $\lg 2,4 \pm 0,9$ КУО/г. У пацієнтів з післяін'єкційними абсцесами та флегмонами спостерігалася така ж картина і на 7 добу середні рівні висіву мікроорганізмів в I групі склали $\lg 0,4 \pm 0,5$ КУО/г, а в II групі – $\lg 2,3 \pm 1,1$ КУО/г ($p < 0,05$).

Протікання ранового процесу проходить з певною зміною морфологічних елементів в рані, на чому і базується цитологічний метод дослідження загоєння

ран. Динаміка цих змін дає інформацію про протікання ранового процесу і процесів репаративної регенерації [119].

При цитологічному дослідженні, як в експериментальних, так і в клінічних групах визначали динаміку лейкоцитарного складу ран, мікробної забрудненості, фібриноутворення, фіброцитів та епітеліальних клітин, типів цитогам. Встановлено статистично значимо кращі результати в основних групах як експериментального, так і клінічного досліджень по відношенню до груп порівняння. Так, на 7 добу експерименту в 70 % тварин І групи цитологічна картина препаратів відповідала регенераторному типу, в той час як у 80 % тварин ІА групи та 90 % тварин ІБ групи цитограми були запального типу ($p < 0,01$). В основних групах клінічного дослідження зміна типів цитогам відбувалася значно швидше і вже на 7 добу в 70,6 % пацієнтів ІА групи та 84,2 % – ІБ групи цитологічна картина препаратів відповідала регенераторному типу, в той час як у 84,6 % пацієнтів ІА групи та 85,6 % – ІБ групи цитограми були запального типу ($p < 0,01$).

Результати імуногістохімічного дослідження показують, що в основній групі експериментальних тварин не було макрофагів на 14 добу. В групах порівняння кількість макрофагів була великою до 21 доби, що свідчить про значно повільніше протікання процесу регенерації. В основній групі перші ознаки проліферації ендотеліоцитів з подальшим неокапіляроегенезом, а також формування грануляційної тканини, її дозрівання і появу епітелізації відзначали в більш ранні терміни лікування, ніж в групах порівняння. Також спостерігали підвищену кількість клітин з ознаками апоптозу та збільшення експресії p53 на початку лікування, їхнє зменшення до повного загоєння ран.

Застосоване нами лікування в основних групах клінічного дослідження дозволяє раніше ліквідувати больовий синдром та досягти нормалізації температури тіла, скоротити терміни перебування пацієнтів у стаціонарі, досягти швидшої ліквідації гнійно-запального вогнища, скоротити всі фази ранового процесу та терміни розсмоктування запальних інфільтратів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичного завдання – покращення результатів лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин шляхом застосування аплікаційного сорбенту нового покоління в поєднанні з НО-терапією, розроблено способи лікування післяін'єкційних ускладнень та запальних інфільтратів м'яких тканин. В результаті вирішення дисертаційних завдань отримано наступні наукові висновки:

1. Гнійно-запальні захворювання м'яких тканин займають вагоме місце серед хірургічних захворювань і складають 21,6 %. В 2017 році кількість цих захворювань, по відношенню до 2014 року, збільшилося в 1,3 рази. Більшість пацієнтів потребує екстреного хірургічного втручання. Найчастіше цими захворюваннями страждають люди працездатного віку, що обумовлює соціально-економічну проблему дослідження.

2. При вивченні ефективності лікувальної дії розробленого аплікаційного сорбенту в експерименті встановлено статистично значиме скорочення всіх фаз ранового процесу та тривалості загоєння ран. Очищення ран в основній групі відбулося на 6–7 добу, в групах порівняння – на 9–10 добу. Поява грануляцій в основній групі відмічалася на 7–8 добу, в групах порівняння – на 14–15 добу. Поява епітелізації в основній групі була відмічена на 9–10 добу, в групах порівняння – на 17–18 добу. Повне загоєння ран у шурів основної групи відбулося на 14–15 добу, групи порівняння ПА – на 22–23 добу та ПБ – на 24–27 добу.

3. При мікробіологічному дослідженні в експерименті домінуючими мікроорганізмами були *E.faecalis* (26,1 %), *S.aureus* (24,6 %) та *E.coli* (23,1 %). На 7 добу в основній групі кількість мікроорганізмів зменшилася до $\lg 0,3 \pm 0,1$ КУО/г, що було статистично значимо менше, в порівнянні з ПА та ПБ групами, де показники склали $\lg 3,4 \pm 0,2$ КУО/г та $\lg 3,5 \pm 0,2$ КУО/г відповідно. На 7 добу у 70 % тварин основної групи цитологічна картина препаратів відповідала регенераторному типу, в той час як у 80 % тварин ПА групи та 90 % тварин ПБ групи цитограми були запального типу. При імуногістохімічному

дослідженні встановлено, що в основній групі відсутні макрофаги (CD68) на 14 добу, а в групах порівняння кількість макрофагів була великою до 21 доби. У основній групі на 7 добу визначався високий рівень неоангіогенезу (CD34) та значно нижчий у групах порівняння. Клітини з ознаками апоптозу (білок p53) в основній групі на 14 добу були відсутні.

4. Застосування розробленого аплікаційного сорбенту та NO-терапії в лікуванні хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин сприяло прискоренню репаративних процесів, що відображалось в скороченні всіх фаз ранового процесу та швидкій нормалізації лабораторних показників. Вказана динаміка підтверджена також мікробіологічними та цитологічними дослідженнями. При мікробіологічному дослідженні встановлено, що домінуючими збудниками були *S.aureus* (29,0 %), *S.epidermidis* (18,4 %), *S.haemolyticus* (16,2 %), *Streptococcus spp.* (13,4 %), *Ps.aeruginosa* (10,5 %). На 7 добу кількість виділених мікроорганізмів в ІА групі склала $lg 0,6 \pm 0,4$ КУО/г, в ІБ групі – $lg 0,3 \pm 0,5$ КУО/г, тоді як в ІІА групі – $lg 2,2 \pm 1,1$ КУО/г та ІІБ групі $lg 2,4 \pm 0,9$ КУО/г. Цитологічна картина на 7 добу в 70,6 % пацієнтів ІА групи та 84,2 % – ІБ групи відповідала регенераторному типу, в той час як у 84,6 % пацієнтів ІІА групи та 85,6 % – ІІБ групи цитограми були запального типу.

5. Одним із найефективніших методів лікування ран, який скорочує термін їх повного загоєння, забезпечує значно кращий косметичний та функціональний результат є накладення швів. При накладенні первинних швів рани повністю загоювалися 5–9 діб, первинно-відтермінованих швів – 10–17 діб, вторинних швів – 13–20 діб, а при загоєнні ран вторинним натягом – 25–44 діб.

6. Впровадження в клінічну практику способу лікування післяін'єкційних абсцесів та флегмон із застосуванням первинного шва, вакуум-аспірацією та NO-терапією сприяло нормалізації рівня СРБ в основній групі на 7 добу, ЛШ та ШОЕ – на 5 добу, що було статистично значимо швидше відносно групи порівняння. При застосуванні розробленого способу лікування запальних інфільтратів термін їх повного розсмоктування у пацієнтів основної групи склав 5–8 діб, а в пацієнтів групи порівняння – 8–16 діб. Абсцедування запальних інфільтратів в основній групі спостерігалось у 2 (9,5 %) випадках, в групі порівняння – у 6 (18,8 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Гнійно-запальні захворювання м'яких тканин є актуальною медичною та соціальною проблемою. В структурі хірургічних захворювань, за нашими даними, вони зустрічаються в 21,6 %, у 81,0 % хворіють люди працездатного віку.

Об'єктивним контролем протікання гнійно-запальних захворювань м'яких тканин та ефективності їх лікування є СРБ, ЛП, ШОЕ, мікробіологічні, цитологічні та морфологічні методи дослідження.

При лікуванні хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин потрібно провести хірургічну обробку гнійного вогнища з NO-терапією в режимі деструкції та коагуляції. В післяопераційному періоді треба застосовувати аплікаційну сорбцію та NO-терапією в режимі стимуляції. Для швидшого загоєння ранових дефектів рекомендовано застосовувати первинно-відтерміновані та вторинні шви.

При виявленні післяін'єкційного ускладнення потрібно визначити його характер (запальний інфільтрат, абсцес чи флегмона) та негайно розпочати лікування. При абсцесах та поверхневих флегмонах рекомендується хірургічна обробка гнійного вогнища із застосуванням первинного шва, вакуум-аспірацією і NO-терапією.

Лікування запальних інфільтратів рекомендується проводити консервативним методом з використанням суміші «7новцеф». Для оцінки ефективності лікування потрібно контролювати температуру тіла, суб'єктивні відчуття пацієнта, динаміку СРБ, ЛП та ШОЕ. При відсутності позитивної динаміки вказаних показників треба запідозрити нагноєння, виконати УЗД м'яких тканин та при наявності порожнини – провести хірургічне втручання.

Антибіотикотерапію проводити за показами згідно чутливості мікроорганізмів дотримуючись де-ескалаційного принципу антибіотикотерапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абаев ЮК, Прокопчук НР, Адарченко АА. Эффективность антисептиков и значение микрофлоры в процессе раневого заживления. *Детская хирургия*. 2008; 1: 25 – 9.
2. Абаев ЮК. Современные особенности хирургической инфекции. *Вестник хирургии*. 2005; 3: 107 – 11.
3. Абаев ЮК. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция. Ростов-на-Дону: Феникс; 2006. 427 с.
4. Андриюшенкова НА, Кузьмина ЕВ. Применение плазменных потоков в комплексном лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области. *Вестник Смоленской медицинской академии*. 2007; 2: 35 – 9.
5. Андриюшенкова НА, Локтева МЭ. Особенности заживления гнойных ран лица и шеи при использовании воздушно-плазменного потока. *Вестник Смоленской медицинской академии*. 2010; 2: 15 – 8.
6. Антамонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. К.: МИЦ «Мединформ»; 2018. 579 с.
7. Багрій ММ, Діброва ВА, редактор. *Методики морфологічних досліджень: монографія*. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.
8. Барило АС. Комплексное лечение больных с острой гнойной инфекцией мягких тканей лица и шеи с использованием озонированных растворов и композиций сорбентов. *Современная стоматология*. 2005; 3: 97 – 9.
9. Беляева ОА. Профилактика и лечение постинъекционных инфильтратов и флегмон [диссертация]. Москва; 1980. 234 с.
10. Берченко ГН. Морфологические аспекты заживления осложненных ран [автореферат]. Москва; 1997. 31 с.
11. Біляєва ОО, Голуб ОА, Нешта ВВ, Кароль ІВ, винахідники. Комплексний антимікробний сорбційний препарат орнісератосил для

профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ №113250. 2016 Черв. 09.

12. Біляєва ОО, Голуб ОА, Нешта ВВ, Кароль ІВ, винахідники. Спосіб одержання комплексного антимікробного сорбційного препарату орнісератосил для профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ №114646. 2016 Черв.09.

13. Біляєва ОО, Кароль ІВ, винахідники. Спосіб лікування післяін'єкційних абсцесів м'яких тканин із застосуванням оксиду азоту. Патент України № 111966. 2016 Черв. 09.

14. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб моделювання ранової інфекції. Патент України на КМ №121047. 2017 Черв. 08.

15. Біляєва ОО, Кароль ІВ. Гнійно-запальні захворювання м'яких тканин в структурі хірургічної патології. Клінічна хірургія. 2016;10.2: 5 – 6.

16. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ, Голуб ОА. Оцінка ефективності місцевого лікування ранової інфекції за допомогою оригінального аплікаційного сорбенту в експерименті. Сучасні медичні технології. 2017; 4(35): 13 – 6.

17. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, Балінська МІ, Бродська АП, винахідники. Спосіб лікування запальних інфільтратів м'яких тканин та профілактики ранових гнійно-запальних післяопераційних ускладнень. Патент України № 119719. 2017 Бер.13.

18. Блатун ЛА. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения. Consilium Medicum. Хирургия. (Прил.) [Интернет]. 2007; 1: 9–15. Доступно: URL: https://con-med.ru/magazines/surgery/surgery-012007/mestnoe_medikamentoznoe_lechenie_ran_problemy_i_novye_vozmozhnosti_ikh_resheniya/.

19. Блатун ЛА. Местное медикаментозное лечение ран. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011; 4: 51 – 9.

20. Бондарчук ОИ, Медвецкий ЕБ, Сандер СВ, Шкарбан ПЕ. Вульнеросорбция. Клінічна хірургія. 1990; 9: 41 – 4.
21. Борисов ДБ, Недашковский ЭВ. Диагностическая значимость неспецифических маркеров эндотоксикоза при распространенном гнойном перитоните. Экология человека. 2005; 6: 30 – 2.
22. Булига ЛО, Черних ВП, Штриголь СЮ, Мовчан БО, Бутко ЯО. Експериментальне дослідження ранозагоювальної дії гелю з наночастинками срібла та глюкозаміном. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2015; 2 (43): 49 – 54.
23. Ванин АФ. Оксид азота – универсальный регулятор биологических процессов. В: Материалы научно-практ. конф. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине; Москва: ММА; 2001. с. 22 – 7.
24. Ванин АФ. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. Вестник Российской академии наук. 2000; 4: 3 – 5.
25. Велігоцький ММ, Бугаков ІЄ. Сучасні методи в лікуванні хворих з гнійними рановими процесами. Український журнал хірургії. 2009; 1: 22 – 3.
26. Вельков ВВ. С-реактивный белок – структура, функция, методы определения, клиническая значимость. Лабораторная медицина. 2006; 8: 1 – 7.
27. Вильцанюк АА, Геращенко ИИ, Чепляка АН. Експериментально-клиническое обоснование применения гидрофильно-гидрофобных кремнеземсодержащих композиций для местного лечения гнойных ран. Харківська хірургічна школа. 2008; 1(28): 53–6.
28. Винник ЮС, Салмина АБ, Дробушевская АИ, Теплякова ОВ, Пожиленкова ЕА, Котиков АР. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран. Новости хирургии. 2011; 19 (3): 101 – 10.
29. Винник ЮС, Якимов СВ, Микитин ИН, Карапетян ГЭ, Теплякова ОВ, Якимова ЯС. Применение низкочастотного ультразвука и озонированного

масла в лечении больных с длительно незаживающими гнойными заболеваниями м'яких тканей. Медицинский альманах. 2013; 3(27): 125 – 6.

30. Витер ВИ, Козлова ТС, Поздеев АР. Ранняя диагностика постинъекционных осложнений после внутримышечных введений лекарственных препаратов. Проблемы экспертизы в медицине. 2012; 12 (3–4) (47–48): 29 – 33.

31. Витер ВИ, Ураков АЛ, Поздеев АР, Козлова ТС. Оценка постинъекционных осложнений в судебно-медицинской практике. Судебная экспертиза. 2013; 1(33): 79 – 89.

32. Вільцанюк ОА. Ефективність використання композиції на основі нанорозмірного кремнезему з антимікробними властивостями (Флотоксан) для місцевого лікування гнійно-запальних процесів. Сучасні медичні технології. 2009; 4: 40 – 5.

33. Воейков ВЛ, Дмитриев АЮ. О биофизических механизмах реакции оседания эритроцитов. Биофизика. 1998; 43 (4): 575–9.

34. Воронін ЄП, Носач ЛВ, Пахлов ЄМ, Гунько ВМ, Чекман ІС, Руденко АВ, та ін. Створення стабільних водних дисперсій нанорозмірного кремнезему як сорбційно-детоксикаційного засобу медичного призначення. Поверхность. 2016; 8(23): 267 – 83.

35. Воронін ЄП, Чекман ІС, Руденко АВ, Носач ЛВ, Осіння ЛМ. Властивості нанорозмірного кремнезему як медичного сорбенту. Інтегративна антропологія. 2017; 1(29): 44 – 8.

36. Выренков ЮЕ, Есипов АВ, Мусаилов ВА, Москаленко ВВ, Шишло ВК, Поваляев АВ. Применение монооксида азота в хирургической практике. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2014; 1: 33 – 40.

37. Выренков ЮЕ, Есипов АВ, Шишло ВК, Лазарев АБ, Ярема РИ. Методы лимфатической терапии и роль монооксида азота в лечении болезни Пейрони. Хирург. 2011; 5: 32 – 8.

38. Вялов СЛ, Пшениснов КП, Куиндоз П, Монтандон Д, Питте Б. Современные представления о регуляции процесса заживления ран. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 1999; 16 49 – 56.

39. Гаркави АВ, Елисеев АТ. Раны и раневая инфекция, ее профилактика и лечение. *Медицинская помощь*. 2000; 5: 3 – 7.

40. Геращенко П. *Ентеросорбенти: лікарські засоби і дієтичні добавки*. Київ: НАН України, ІХП ім. О.О. Чуйка; 2014. 250 с.

41. Граник ВГ, Григорьев НБ. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. Москва: Вузовская книга; 2015. 360 с.

42. Грачев СВ, Шехтер АБ, Козлов НП. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. Москва: Издательский дом «Русский врач»; 2001. 192 с.

43. Грачев СВ. NO-терапия – новое направление в медицине. Взгляд в будущее. В: *Материалы научно-практ. конф. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине*. Москва: ММА; 2001. с. 19 – 22.

44. Гублер ЕВ. *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов*. М.: Медицина; 1973. 293 с.

45. Гуревич КГ, Шимановский НЛ. Оксид азота: биосинтез, механизмы действия, функции. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2000; 4: 16 – 22.

46. Даценко БМ. Раневой процесс как фундаментальная проблема современной клинической хирургии. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2007; 7 (1-2): 212 – 4.

47. Деримедвідь ЛВ, Вереїтинова ВП. Комбіновані нестероїдні протизапальні засоби із серратіопептидазою у фармакотерапії запальних захворювань. *Практикуючий лікар*. 2016; 5 (4): 5 – 9.

48. Десятерик ВИ, Котов АВ, Савченко ТИ. Антибактериальная терапия хирургических инфекций мягких тканей. *Актуальні проблеми сучасної*

медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2008; 7 (1–2): 219 – 23.

49. Дігтяр П. Комплексне лікування запально-гнійних уражень м'яких тканин у хворих похилого та старечого віку (клініко-експериментальне дослідження) [автореферат]. Київ; 2009. 20с.

50. Жадинский НВ, Жадинский АН. Пато- и саногенетические аспекты раневого процесса (обзор литературы). Український журнал хірургії. 2013; 2(21): 158 – 62.

51. Зайнутдинов АМ. Применение ультразвуковой кавитации при хирургических инфекциях. Казанский медицинский журнал. 2009; 90 (3): 414 – 20.

52. Заруцький ЯЛ, Асланян СА, Компанієць АО. Вакуумні пов'язки у хірургічному лікуванні поранених з великими дефектами м'яких тканин. Одеський медичний журнал. 2017; 3(161): 47 – 51.

53. Заруцький ЯЛ, Клішевич БА, Полежаєв ГО. Етіологія і патогенез септичного шоку у хворих і поранених (повідомлення перше). Військова медицина України. 2016; 16 (3): 14-27.

54. Заруцький ЯЛ, Пліс ІБ. Оцінка результатів застосування сучасних методик хірургічного лікування компресійно-трофічних виразок у постраждалих з наслідками хребетно-спинномозкової травми. Хірургія України. 2018; 1: 14 – 20.

55. Земсков АМ, Земсков ВМ, Токмаков АИ. Клиническая эффективность применения иммуностропных препаратов при гнойных инфекциях. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011; 2: 4 – 10.

56. Зинченко АА, Шаталов ВМ. Дегазация плазмы крови меняет скорость оседания эритроцитов. Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. 2010; 23 (62) (4): 95 – 102.

57. Иванова ЮВ, Гусак ИВ. Использование электромагнитного излучения СВЧ диапазона в лечении гнойно-воспалительных процессов. Український журнал хірургії. 2009; 2: 65 – 9.

58. Калинина НМ, Сосюкин АЕ, Вологжанин ДА, Кузин АА, Князев ПС. Травма воспаления и иммунитет. Цитокины и воспаление. 2005; 4 (1): 28 – 35.

59. Камаев МФ. Инфицированная рана и ее лечение. Москва: Медицина; 1970. 159 с.

60. Касаткин АА, Уракова НА, Решетников АП. Экспертиза безопасности растворов натрия цефоперазона при внутримышечных инъекциях. Проблемы экспертизы в медицине. 2013; 2(50): 13–5.

61. Касаткин АА, Лукоянов ИА, Сойхер ЕМ. Инфракрасная термография как метод оценки локальной агрессивности лекарств. Проблемы экспертизы в медицине. 2013; 13 (3) (51): 20 – 2.

62. Коваленко ВН, Викторова АП, редактор. Компендиум 2007 – лекарственные препараты. К.: МОРИОН; 2007. 2270 с.

63. Ковальчук ЛВ. Учение о воспалении в свете новых данных: развитие идей И.И. Мечникова. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2008; 5: 10 – 5.

64. Козинець ГП, Сорокіна ОЮ, Слесаренко СВ, Філіп ЖВ. Сучасне визначення сепсису та септичного шоку у хворих з глибокими поширеними опіками. Хірургія України. 2017; 1: 109 – 17.

65. Козлова ТС, Кононова С.А. Локальные постинъекционные осложнения: причины возникновения, их тепловизионная оценка. Проблемы экспертизы в медицине. 2013; 13 (4) (52): 21 – 5.

66. Кокряков ВН. Очерки о врожденном иммунитете. Санкт-Петербург: Наука; 2006. 261 с.

67. Корепанова МВ, Коровяков АП, Уракова НА, Ураков АЛ. Осмотическая активность готовых растворов лекарственных средств как показатель их качества. Успехи современного естествознания. 2002; 2: 95.

68. Костенко ВА, Крышталь НВ, Мищенко АВ, Оренчук ЕП, Щиров АВ, Хмиль ЕВ. Роль окислительного метаболизма в патогенезе раневого процесса. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2003; 3 (2) (6): 119 – 22.

69. Кравчук БО. Інтраплевральна сорбційна детоксикація в комплексному лікуванні ускладнених форм гострої деструктивної пневмонії у дітей [автореферат]. Київ; 1999. 19 с.

70. Криворучко ІА, Шалдуга ВН, Мамбетова А.Г. Хирургические инфекции мягких тканей: от чего зависит выбор тактики лечения? Клінічна хірургія. 2005; 11-12: 35.

71. Кривошеина ОИ, Запускалов ИВ, Хлусов ИА. Морфофункциональные особенности мононуклеарных элементов крови при культивировании *in vitro* в динамических условиях. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005; 139 (3): 357 – 60.

72. Кудзоева АА. Влияние оксида азота на микроциркуляцию у больных с рубцовыми стриктурами пищевода. В: Материалы II межрегиональной научно-практ. конф. молодых ученых и специалистов. Медицинская наука: взгляд в будущее; Ставрополь: Изд-во СтГМУ; 2014. с. 335 – 8.

73. Кузин МИ, Костюченко БМ. Раны и раневая инфекция. Москва: Медицина; 1990. 592 с.

74. Кузник НБ, Ткачик СВ, Кушнір ОЛ, Трифаненко СІ. Сучасні методи лікування альвеоліту. Клінічна стоматологія. 2014; 4: 45 – 8.

75. Кузник НБ, Трифаненко СІ, Паліс СЮ, Горицький ЯВ. Спосіб поліпшення якості дренажу одонтогенних аденоабсцесів підщелепної ділянки із застосуванням діалізаторів, наповнених сорбентами. Експериментальна і клінічна медицина. 2013; 4 (61): 146 – 8.

76. Кузьмина ИЮ. Применение оксида азота для лечения больных с синдромом поликистозных яичников. Експериментальна і клінічна медицина. 2012; (56): 67 – 70.

77. Ланг ТА, Сесик М, Леонова ВП, редактор. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов и рецензентов. пер. с англ. М.: Практическая медицина; 2016. 480 с.

78. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион; 2000. 320 с.

79. Ларичев АБ, Шишло ВК, Лисовский АВ, Чистяков АЛ. Возможности экзогенного монооксида азота в предупреждении послеоперационной раневой инфекции. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011; 7: 31 – 5.

80. Ловга ВІ, Трач ВМ, Корзун ОІ. Застосування апарата «Плазон» у комплексному лікуванні хворих із синдромом діабетичної стопи. Харківська хірургічна школа. 2010; 5(43): 98 – 100.

81. Лукоянов ИА. Взаимосвязь концентрации растворов лекарственных средств с их осмотической активностью. Международный научно-исследовательский журнал. 2014; 3(22): 85 – 7.

82. Лукоянов ИА. Неконтролируемая гиперосмотичность растворов лекарственных средств как независимый фактор их локального повреждающего действия на инфильтруемые ткани. Врач-аспирант. 2014; 1.2(62): 279–83.

83. Луцевич ОЭ, Тамразова ОБ, Шикунова АЮ, Плешков АС, Исмаилов ГИ-О, Воротилов ЮВ, Толстых ПИ. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011; 5: 72 – 7.

84. Марахонич ЛА, Борденюк ВИ, Пекшев АВ, Вагапов АБ. Эффективность клинического применения воздушно-плазменных NO-содержащих газовых потоков в амбулаторно-поликлинических условиях. Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. 2016; 1–2 (61–62): 97 – 100.

85. Маркелов ДА, Ницак ОВ, Геращенко ИИ. Сравнительное изучение адсорбционной активности медицинских сорбентов. Химико-фармацевтический журнал. 2008; 42 (7): 30 – 3.

86. Мартусевич АК, Перетягин СП. Молекулярная стереотипия в реализации эффекта некоторых лечебных физико-химических факторов: роль NO. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2012; 2(3): 205 – 10.

87. Марченко СБ, Макаrenchенко ВЕ. Опыт применения плазменного скальпеля-коагулятора «Плазон» в условиях гарнизонного военно-морского госпиталя. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012; 1-2(47-48): 89 – 92.

88. Маянский ДН. Хроническое воспаление: монография. Москва: Медицина; 1991. 272 с.

89. Медвецкий ЕБ, Гиндич ЛА. Хемилюминесцентный и морфометрический анализы нейтрофильных гранулоцитов крови у больных с гнойно-септическими осложнениями. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1994; 7: 91 – 2.

90. Медвецкий ЄБ, Зубков ВІ, Дубов АМ, Влайков ГГ, Стеблина ВЄ, Крижевський ВВ, та ін. Роль взаємовідносин нейтрофільних гранулоцитів, ендотеліоцитів та мононуклеарних макрофагів у виникненні і перебігу гнійно-септичного стану. Повідомлення 3. Структурно-функціональні особливості і механізми взаємодії нейтрофільних гранулоцит-ендотеліоцит. Клінічна хірургія. 2003; 10: 44 – 5.

91. Медвецкий ЄБ, Зубков ВІ, Дубов АМ, Влайков ГГ, Стеблина ВЄ, Крижевський ВВ, та ін. Роль взаємовідносин нейтрофільних гранулоцитів, ендотеліоцитів та мононуклеарних макрофагів у виникненні і перебігу гнійно-септичного стану. Повідомлення 4. Міжклітинна взаємодія у вогнищі запалення. Клінічна хірургія. 2004; 2: 50 – 2.

92. Меньщикова ЕБ, Зенков НК, Ланкин ВЗ, Бондарь ИА, Труфакин ВА. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания: монография. Новосибирск: АРТА; 2008. 284 с.

93. Минаев СВ, Исаева АВ, Обедин АН, Болотов ЮН, Бочнюк ЕА, Чинтаева ЛА, и др. С-реактивный белок – главный маркер динамики течения

острых воспалительных процессов в клинических условиях. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011; 2: 95 – 9.

94. Миронов ВИ, Гилёва ИИ. Раневой процесс: современные аспекты патогенеза. Сибирский медицинский журнал. 2009; 6: 20 – 4.

95. Мусаев АИ, Кенжекулов КК. Опыт лечения гнойных ран с использованием озонированных растворов и раствора декаметоксина. Казанский медицинский журнал. 2016; 97 (4): 651 – 6.

96. Назарчук ОА, Осадчук НІ, Палій ДВ. Сучасні аспекти антибіотикочутливості провідних збудників інфекційних ускладнень. Профілактична медицина. 2016; 21 (2): 111 – 6.

97. Наумов АВ, Арцименя ЛТ, Биндич ЕЮ, Наумова НВ. С-реактивный белок. Журнал ГрГМУ. 2010; 4: 3 – 11.

98. Носач ЛВ, Гнатишин ЛБ. Використання аморфного високодисперсного кремнезему в медицині. Наукові записки. Природничі науки. 2003; 22 (3): 442 – 7.

99. Осипян ЭМ, Гандылян КС. Эффективность комплексного лечения больных с остеомиелитом нижней челюсти одонтогенного или травматического генеза (Клинико-экспериментальное исследование). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008; 4: 43 – 6.

100. Островский ВК, Макаров СВ, Янголенко ДВ, Родионов ПН, Кочетков ЛН, Асанов ЮМ. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и легких. Ульяновский медико-биологический журнал. 2011; 1: 73 – 8.

101. Островский ВК, Мащенко АВ, Янголенко ДВ, Макаров СВ. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях. Клиническая лабораторная диагностика. 2006; 6: 50–3.

102. Островский ВК, Свитич ЮМ, Вебер ВР. Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваниях легких. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1983;131. (11): 21 – 4.

103. Пальцев МА, Иванов АА, Северин СЕ. Межклеточные взаимодействия: монография. Москва: Медицина; 2003. 288 с.

104. Пекшев АВ, Козлов НП, Шарапов НА, Вагапов АБ. Аппарат «Плазон» — принципы формирования воздушно-плазменных и NO-содержащих газовых потоков. В: Материалы научно-практ. конф. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. Москва: ММА; 2001. с. 60–3.

105. Пентюк ОО, Погорелий ВК, Чуйко НО. Лікувальні властивості ентеросорбенту Силіксу – аморфного ультрадисперсного кремнезему. Медична хімія. 2003; 5 (1): 95 – 9.

106. Петрановська АЛ, Кусяк АП, Пилипчук ЄВ, Горбик ПП. Адсорбція доксорубіцину пірогенним кремнеземом та нанокompозитами магнетит/силоксан. Хімія, фізика та технологія поверхні. 2015; 6 (4): 481 – 8.

107. Писарев ВВ, Львов СЕ. Гематологические показатели интоксикации при оценке тяжести течения и ранней диагностике воспалительных осложнений у больных с переломами длинных костей конечностей. Травматология и ортопедия России. 2012; 2(64): 41 – 7.

108. Плотников ФВ. Комплексное лечение пациентов с гнойными ранами в зависимости от способности микроорганизмов-возбудителей формировать биопленку. Новости хирургии. 2014; 22 (5): 575 – 81.

109. Попадюк ОЯ. Перспективи застосування наноксиду цинку в лікуванні гнійних ран. Теоретична медицина. 2015; 20 (1):10 – 4.

110. Попов ВА, редактор. Раневой процесс: нанобиотехнологии оптимизации. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2013. 199 с.

111. Привольнев ВВ, Каракулина ЕВ. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011; 13 (3): 214 – 22.

112. Приступюк МО. Аплікаційна сорбційна терапія гнійно-некротичних виразок у хворих із невроішемічною формою синдрому діабетичної стопи. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2015; 2(88): 49 – 53.

113. Приступюк МО. Аплікаційна сорбційна терапія гнійно-некротичних виразок у хворих із нейроішемічною формою синдрому діабетичної стопи. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014; 3(48): 30 – 4.

114. Притуло ЛФ. Цитоліз нейтрофілов как фактор нарушения последующих опсонофагоцитарных реакций при нагноительных заболеваниях легких. Хірургія дитячого віку. 2008; 4: 99 – 101.

115. Регеда МС, Бойчук ТМ, Бондаренко ЮІ, Регеда .М. Запалення – типовий патологічний процес: видання друге, доповнене та перероблене. Львів; 2013. 148 с.

116. Рекомендации пользователю аппарата Скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный СКСВП/НО – 01 «Плазон». 31 с.

117. Реутов ВП, Сорокина ЕГ, Охотин ВЕ, Косицын НС. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. Москва: Наука; 1998. 159 с.

118. Решетов ИВ, Кабисов РК, Шехтер АБ, Пекшев АВ, Манейлова МВ. Применение воздушно-плазменного аппарата «Плазон» в режимах коагуляции и НО-терапии при реконструктивно-пластических операциях у онкологических больных. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2000; 4: 24 – 39.

119. Рушай АК, Макаренко АВ, Бодаченко КА, Колосова ТА. Экзогенный оксид азота в лечении инфицированных ран и дефектов мягких тканей при хроническом посттравматическом остеомиелите. Травма. 2013; 14 (4): 101 – 5.

120. Рыгачева ГП, редактор. Общая хирургия: учебное пособие. Минск: Интерпрессервис; 2002. 928 с.

121. Сандаков ПЯ, Самарцев ВА, Паршаков АА. Применение экзогенного монооксида азота в комплексном лечении больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. Пермский медицинский журнал. 2011; 28 (5): 31 – 6.

122. Саркисова ДС, Перова ЮЛ, редактор. Микроскопическая техника: руководство. М.: Медицина, 1996; 544 с.

123. Сахно ЛО, Пархоменко НА, Сарнацька ВВ, Юшко ЛО, Снежкова ЄО, Сидоренко ОС, та ін. Вивчення антимікробної та поглинальної активності волокнистих вуглецевих адсорбентів з іммобілізованим полігексаметиленгуанідіном. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2014; 3 (4): 79 – 84.

124. Светухин АМ, Звягин АА, Слепнева СЮ. Интегральные системы в оценке тяжести больных с гнойной патологией. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2002; 9: 51 – 7.

125. Светухин АМ, Звягин АА, Слепнева СЮ. Системы оценки тяжести больных с гнойной патологией. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2002; 10: 60 – 9.

126. Северин ЕС, Муйжнек ЕЛ, Северин СЕ. Концепция вторичных месенджеров: от фундаментальных основ к клинической практике. Москва: Димитрейд График Групп; 2005. 329 с.

127. Скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный СКСВП/NO – 01 «Плазон»: паспорт. 19 с.

128. Смагина ТВ, Зарицкая ИС. Серратиопептидаза в фармакотерапии послеоперационного периода у пациентов, перенесших ринохирургические вмешательства. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2013; 6: 88 – 93.

129. Сперанский ИИ, Самойленко ГЕ, Лобачева МВ. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как

критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2009; 6: 26 – 31.

130. Страчунский ЛС, Белькова ЮА, Дехнич АВ. Внебольничные MRSA — новая проблема антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005; 7 (1): 32 – 46.

131. Стрелков НС, Ураков АЛ, Ватулин ВВ. Роль физико-химических показателей качества растворов лекарственных средств для инъекций в формировании ими постинъекционного повреждения тканей. Клиническая фармакология и терапия. 2005; 4: 80.

132. Стрелков НС, Уракова НА. Фармацевтическая агрессия лекарств при инъекциях. Медицинский вестник Башкортостана. 2013; 8 (3): 96 – 100.

133. Суздальцев ИВ, Полапин ИА. Применение экзогенного монооксида азота в комплексном лечении язвенно-некротических поражений у больных с синдромом диабетической стопы. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013; 8 (1): 111 – 5.

134. Суковатых БС, Бежин АИ, Панкрушева ТА, Григорьян АЮ, Иванов АВ, Жилиева ЛВ, и др. Оценка Экспериментальной и клинической эффективности иммобилизированной формы хлоргексидина в лечении гнойных ран. Вестник Хирургии. 2016; 175 (1): 42 – 7.

135. Супильников АА, Девяткин АА, Павлова ОН, Гуленко ОН. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса (литературный обзор). Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье. 2016; 3(23): 144 – 51.

136. Тарасевич БН. ИК спектры основных классов органических соединений: справочные материалы. МГУ имени М. В. Ломоносова, химический факультет, кафедра органической химии. Москва; 2012. 55 с.

137. Тертишна ОВ. Біосорбційні властивості високодисперсного кремнезему та експериментальне обґрунтування його використання в біохімічній практиці [автореферат]. Київ; 1994. 17 с.

138. Толстых МП. Проблема комплексного лечения гнойных ран различного генеза и трофических язв [автореферат]. Москва; 2002. 42 с.

139. Третьяков АА, Петров СВ, Неверов АН, Щетинин АФ. Лечение гнойных ран. Новости хирургии. 2015; 23 (6): 680 – 7.

140. Уракова НА, Михайлова НА, Стрелкова ТН, Иванова ЛБ, Шахов ВИ. Гиперосмотическая активность препаратов как причина постинъекционных осложнений и способы их предотвращения. Проблемы экспертизы в медицине. 2008; 8 (2) (30): 27 – 9.

141. Уракова НА, Ураков АЛ. Инъекционная болезнь кожи [Интернет] Современные проблемы науки и образования. 2013 Янв [цитована 2018 Авг 07]. Доступно: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=8171>.

142. Уракова НА, Ураков АЛ. Локальные постинъекционные осложнения или медикаментозное ятрогенное заболевание – инъекционная болезнь. Проблемы экспертизы в медицине. 2014; 14 (1) (53): 31 – 3.

143. Федорова ВД, Светухина АМ, редактор. Избранный курс лекций по гнойной хирургии: Учебное пособие для врачей. Москва: Миклош; 2007. 368 с.

144. Федянин СД, Косинец ВА. Этапно-адаптирующий провизорный шов в комплексном лечении гнойных ран. Хирургия. Восточная Европа. 2017; 6 (1): 127 – 33.

145. Фрейдлин ИС. Современные представления о фагоцитарной теории. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2008; 5: 4 – 10.

146. Хаитов РМ. Физиология иммунной системы. Москва: Винити; 2005. 375 с.

147. Халилов МА, Снимщикова ИА, Лялюхина ЕИ. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе и диагностике воспалительных

заболеваний кожи. Вестник новых медицинских технологий. 2009; 16 (4): 174 – 6.

148. Халилов МА, Снимщикова ИА. Опыт использования локальной иммунокоррекции в лечении гнойных ран. Медицинская иммунология. 2010; 12 (3): 227 – 34.

149. Харкевич ДА. Фармакология с общей рецептурой. Москва: МИА; 2005. 440 с.

150. Харкевич ДА. Фармакология: учеб. для студ. мед. 4 изд. Москва: Медицина; 1993. 544 с.

151. Хворостов ЕД, Морозов СА, Захарченко ЮБ, Томин МС. Ультразвуковая кавитация ран. Харківська хірургічна школа. 2009; 2.1: 64 – 6.

152. Чернова ОЭ. Эпидемиология и профилактика постинъекционных осложнений [автореферат]. Москва; 2006. 53 с.

153. Чернякова ГМ, Мінухін ВВ. Оцінка ефективності застосування аплікаційного сорбенту оригінального складу для лікування експериментальної синьогнійної опікової інфекції. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2017; 5(1): 698 – 702.

154. Чорнокнижний СІ, Чепляка ОМ, Геращенко ІІ. Лабораторне виготовлення та контроль якості лікарської композиції на основі нанокремнезему та поліметилсилоксану. Фармацевтичний журнал. 2016; 1: 70 – 6.

155. Чуйко АА, Горлов ЮИ, Лобанов ВВ, Горбика ПП, редактор. Стрoение и химия поверхности кремнезема. Киев: Наукова думка; 2006 354 с.

156. Чуйко АА, редактор. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния: монографія. Нац. акад. наук Украины. Ин-т химии поверхности. Киев: Наукова думка; 2003. 416 с.

157. Чуйко АА, редактор. Химия поверхности кремнезема. У 2 ч. Киев: УкрИНТЭИ; 2001. Том 1, Часть1; с.736. Часть 2; с.500

158. Чуйко ОО, Пентюк ОО. Наукові принципи розробки лікарських препаратів на основі високодисперсного кремнезему. В: Наукові основи

розробки лікарських препаратів: матеріали наукової сесії відділення хімії НАН України. Харків: Основа; 1998. с. 35 – 51.

159. Чукин ГД. Химия поверхности и строение дисперсного кремнезёма. Москва: Типография Паладин, ООО «Принта»; 2008. 172 с.

160. Шапринський ВО, Бондарчук ОІ, Сандер СВ. Перегляд підходів до лікування ранової інфекції. Клінічна хірургія. 2005; 11-12: 63.

161. Шапринський ВО, Скальський СС, Паламарчук СВ, Шапринський ЄВ. Сучасні підходи до лікування гнійних ран. Невирішені проблеми. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2015; 3: 70 – 3.

162. Шапринський ВО, Скальський СС. Спосіб лікування гнійної рани в умовах керованого підвищеного тиску аеродисперсною сумішшю. Харківська хірургічна школа. 2016; 1(76): 48 – 50.

163. Шевченко ОМ. Гематологічні механізми хронізації запалення [автореферат]. Харків; 2005. 32 с.

164. Шевченко ЮН, Слинякова ИБ, Беляева ОА. Препараты сорбционно-детоксикационного действия на основе пористых кремнийорганических матриц. В: Материалы III-й Белорусской научно-практ. конф. «Эфферентные и физико-химические методы терапии»; Могилев. 1998. с. 236 – 50.

165. Шкварковський ІВ, Антонюк ТВ. Поєднане використання ультразвукової кавітації та вакуумної терапії у комплексному лікуванні гострих гнійно-некротичних процесів. Буковинський медичний вісник. 2014; 18 (4) (72): 241 – 5.

166. Шкварковський ІВ., Антонюк ТВ, Козловська ІМ, Гродецький ВК. Ефективність використання низькочастотного ультразвуку в санації гнійно-некротичних ран. Клінічна та експериментальна патологія. 2013; 12 (1) (43): 201 – 5.

167. Шляпников СА. Хирургические инфекции мягких тканей — старая проблема в новом свете. Инфекция в хирургии. 2003; 11: 14 – 21.

168. Щербakov ВИ. Фагоцитзависимые механизмы воспаления и репаративной регенерации. Новосибирск; 1997. 34 с.
169. Якунская ТВ. Сестринское вмешательство на центральной вене. Медицинская помощь. 1996; 9: 33 – 5.
170. Ялаева ИГ, Киршина ОВ, Коновалов ПП, Лобут ОА, Лобанов АН. Комбинация оксид-азотной терапии и низкочастотного ультразвука в лечении гнойных ран. Вестник российской военно-медицинской академии. 2015; 2(50): 82 – 6.
171. Adamson R. Role of macrophages in normal wound healing: an overview. Journal of Wound Care. 2009; 18 (8): 349 – 51.
172. Agrawal A, Singh PP, Bottazzi B., Garlanda C, Mantovani A. Pattern recognition by pentraxins. Adv Exp. Med. Biol. 2009; 653: 98 – 116.
173. Agrawal A, Cha-Molstad H, Samols D, Kushner I. Overexpressed nuclear factor- κ B can participate in endogenous C-reactive protein induction, and enhances the effects of C/EBP β and signal transducer and activator of transcription-3. Immunology. 2003; 108 (4): 539 – 47.
174. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. Cytokine. 1992; 4 (5): 361 – 8.
175. Bamberg R, Sullivan PK, Conner-Kerr T. Diagnosis of wound infections: current culturing practices of U.S. wound care professionals. Wounds. 2002; 14 (9): 314 – 28.
176. Black S, Agrawal A, Samols D. The phosphocholine and the polycation-binding sites on rabbit C-reactive protein are structurally and functionally distinct. Mol. Immunol. 2003; 39 (16): 1045 – 54.
177. Cattell V, Jansen A. Inducible nitric oxide synthase in inflammation. The Histochemical Journal. 1995; 27 (10): 777 – 84.
178. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common

ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (20): 13043 – 8.

179. Chang SS, Vaz Fragoso CA, Van Ness PH, Fried LP, Tinetti ME. Association between combined interleukin-6 and C-reactive protein levels and pulmonary function in older women: results from the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59 (1): 113 – 9.

180. Ciubotaru I, Potempa LA, Wander RC. Production of modified C-reactive protein in U937-derived macrophages. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2005; 230 (10): 762 – 70.

181. Clancy RM, Levartovsky D, Leszczynska-Piziak J, Yegudin J, Abramson SB. Nitric oxide reacts with intracellular glutathione and activates the hexose monophosphate shunt in human neutrophils: Evidence for S-nitrosoglutathione as a bioactive intermediary. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 1994; 91: 3680 – 4.

182. Collard E, Roy S. Improved function of diabetic wound-site macrophages and accelerated wound closure in response to oral supplementation of a fermented papaya preparation. *Antioxid Redox Signal.* 2010; 13 (5): 599 – 606.

183. Cookson B. Clinical significance of emergence of bacterial antimicrobial resistance in the hospital environment. *Journal of Applied Microbiology.* 2005; 99 (5): 989 – 96.

184. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J. Interferon. Cytokine. Res.* 2009; 29 (6): 313 – 26.

185. Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin. Chem.* 2009; 55 (2): 229 – 38.

186. Devaraj S, Davis B, Simon SI, Jialal I. CRP promotes monocyte-endothelial cell adhesion via Fcγ receptors in human aortic endothelial cells under static and shear flow conditions. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006; 291 (3): 1170 – 6.

187. Dohmen PM. Antibiotic resistance in common pathogens reinforces the need to minimize surgical site infections. *Journal of Hospital Infection*. 2008; 70 (Suppl 2): 15 – 20.

188. Eisenhardt SU, Thiele JR, Bannasch H, Stark GB, Peter K. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties. *Cell Cycle*. 2009; 8 (23): 3885 – 92.

189. Enoch S, Price PE. Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged. *World Wide Wounds* [Internet]. 2004. Available from:https://www.researchgate.net/publication/288271556_Cellular_molecular_and_biochemical_differences_in_the_pathophysiology_of_healing_between_acute_wounds_chronic_wounds_and_wounds_in_the_aged.

190. Falanga V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2004; 32 (1): 88 – 94.

191. Fey PD, Said-Salim B, Rupp ME, Hinrichs SH, Boxrud DJ, Davis CC, et al. Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003; 47 (1): 196 – 203.

192. Fridman A. *Plasma Chemistry*. Cambridge University Press. 2012. 1022 p.

193. Fridman A, Friedman G. *Plasma medicine*. United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd; 2013. 526 p.

194. Garlanda C, Hirsch E, Bozza S, Salustri A, De Acetis M, Nota R, et al. Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in antifungal innate immune response. *Nature*. 2002; 420 (6912):182 – 6.

195. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J. Exp. Med*. 2000; 192 (9): 1353 – 64.

196. Gibson DJ, Schultz GS. Molecular Wound Assessments: Matrix Metalloproteinases. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013; 2 (1): 18 – 23.
197. Gryglewski RJ, Bryglewski RJ, Minuz P. Nitric Oxide: Basic Research and Clinical Applications. Ios Pr Inc; 2001. 230 p.
198. Harding KG, Morris HL, Patel GK. Healing chronic wounds. *BMJ*. 2002; 324: 160 – 3.
199. Hattori Y, Matsumura M, Kasai K. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein. *Cardiovasc. Res*. 2003; 58 (1): 186 – 95.
200. Helbig D, Bodendorf MO, Grunewald S, Kendler M, Simon JC, Paasch U. Immunohistochemical investigation of wound healing in response to fractional photothermolysis. *Journal of Biomedical Optics*. 2009; 14 (6): 44 – 64.
201. Hotz B, Visekruna A, Buhr HJ, Hotz HG. Beyond epithelial to mesenchymal transition: a novel role for the transcription factor snail in inflammation and wound healing. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010; 14 (2): 388 – 97.
202. Ignarro LJ. Physiology and pathophysiology of nitric oxide. *Kidney International Supplements*. 1996; 55: 2 – 5.
203. Jann NJ, Schmalzer M, Kristian SA, Radek KA, Gallo RL, Nizet V, et al. Neutrophil antimicrobial defense against *Staphylococcus aureus* is mediated by phagolysosomal but not extracellular trap-associated cathelicidin. *Journal of Leukocyte Biology*. 2009; 86 (5): 1159 – 69.
204. Ji SR, Wu Y, Zhu L, Potempa LA, Sheng FL, Lu W, et al. Cell membranes and liposomes dissociate C-reactive protein (CRP) to form a new, biologically active structural intermediate: mCRP(m). *FASEB J*. 2007; 21 (1): 284 – 94.
205. Ji SR, Wu Y, Potempa LA, Liang YH, Zhao J. Effect of modified C-reactive protein on complement activation: a possible complement regulatory role of modified or monomeric C-reactive protein in atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2006; 26 (4): 935 – 41.
206. Kasatkin AA. Effect of drugs temperature on infrared spectrum of human tissue. *Thermology International*. 2013; 23 (2): 72.

207. Kavros SJ, Liedl DA, Boon AJ, Miller JL, Hobbs JA, Andrews KL. Expedited wound healing with noncontact, low-frequency ultrasound therapy in chronic wounds: a retrospective analysis. *Adv Skin Wound Care*. 2008; 21(9): 416 – 23.

208. Khorvash F, Mostafavizadeh K, Mobasherizadeh S, Behjati M, Naeini AE, Rostami S, et al. Antimicrobial susceptibility pattern of microorganisms involved in the pathogenesis of surgical site infection (SSI); A 1 year of surveillance. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2008; 11 (15): 1940 – 4.

209. Khreiss T, Jozsef L, Potempa LA, Filep JG. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. *Circulation*. 2004; 109 (16): 2016 – 22.

210. Kiss H, Schneeberger Ch, Tschugguel W, Lass H, Huber JC, Husslein P, et al. Expression of endothelial (Type III) nitric oxide synthase in cytotrophoblastic cell lines: Regulation by hypoxia and inflammatory cytokines. *Placenta*. 1998; 19 (8): 603 – 11.

211. Kuo John, ed. *Electronmicroscopy: methodsandprotocols*. 2nded. *Methods in molecular biology*; v. 369. Humana Press Inc., 2007. 625 p.

212. Kushner I, Jiang SL, Zhang D, Lozanski G, Samols D. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1995; 762: 102 – 7.

213. Kottgen E, Hell B, Kage A, Tauber R. Lectin specificity and binding characteristics of human C-reactive protein. *J. Immunol*. 1992; 149 (2): 445 – 53.

214. Laroussi M, Kong M, Morfill G, Stolz W. *Plasma medicine: applications of low-temperature gas plasmas in medicine and biology*. Cambridge University Press; 2012. 364 p.

215. Lee RT, Lee YC. Carbohydrate ligands of human C-reactive protein: binding of neoglycoproteins containing galactose-6-phosphate and galactose-terminated disaccharide. *Glycoconj J*. 2006; 23(5-6): 317 – 27.

216. Lewis RS, Tamir S, Tannenbaum SR, Deen WM. Kinetic analysis of the fate of nitric oxide synthesized by macrophages in vitro. *Journal of Biological Chemistry*. 1995; 270 (49): 29350 –55.

217. Lovering AM, Floch R, Hovsepian L, Stephanazzi J, Bret P, Birraux G et al. Pharmacokinetic evaluation of linezolid in patients with major thermal injuries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009; 63 (3): 553 – 9.

218. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (3): 268 – 81.

219. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012; 10 (6): 701–6.

220. Mold C, Rodriguez W, Rodic-Polic B, Du Clos TW. C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc gamma R. *J. Immunol*. 2002; 169 (12): 7019 – 25.

221. Moran SG, Windham ST, Cross JM, Melton SM, Rue W. 3rd. Vacuum-assisted complex wound closure with elastic vessel loop augmentation: a novel technique. *J Wound Care*. 2003; 12(6): 212 – 3.

222. Mortensen RF, Zhong W. Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein. *J. Leukoc. Biol*. 2000; 67 (4): 495 – 500.

223. Ng PM, Saux A, Lee C, Tan N, Lu J, Thiel S, Ho B, Ding J. C-reactive protein collaborates with plasma lectins to boost immune response against bacteria. *EMBO J*. 2007; 26 (14): 3431 – 40.

224. Olczyk P, Mencner L, Komosinska-Vassev K. The Role of the Extracellular Matrix Components in Cutaneous Wound Healing. *BioMed Research International* [Internet] 2014 [cited 2018 Avg 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977088/>.

225. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *Journal of Hospital Infection*. 2008; 70 (2): 3 – 10.

226. Paliy G, Nazarchuk O, Osadchuk N, Paliy D, Kovalenko I. Prognostic criteria of sensitivity to antibiotics of Staphylococcus clinical strains. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5 (7): 26 – 33.

227. Rice LB. The clinical consequences of antimicrobial resistance. *Current Opinion in Microbiology*. 2009; 12 (5): 476 – 81.

228. Schultz G, Ladwig G, Wysocki A. Extracellular matrix: review of its roles in acute and chronic wounds [Internet]. 2005. Available from: https://www.researchgate.net/publication/286916509_Extracellular_matrix_Review_of_its_roles_in_acute_and_chronic_wounds.

229. Shekhter AB, Serezhenkov VA, Rudenko TG, Pekshev AV, Vanin AF. Beneficial Effect of Gaseous Nitric Oxide on the Healing of Skin Wounds. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*. 2005; 12 (4): 210 – 9.

230. Shi E, Shofler D. Maggot debridement therapy: a systematic review. *British Journal of Community Nursing*. 2014; 19 (12): 6 – 13.

231. Shrive AK, Cheetham GM, Holden D, Myles DA, Turnell WG, Volanakis JE et al. Three dimensional structure of human C-reactive protein. *Nat. Struct. Biol*. 1996; 3 (4): 346 – 54.

232. Sies H, de Groot H. Role of reactive oxygen species in cell toxicity. *Toxicology Letters*. 1992; 64-65: 547 – 51.

233. Sies H, Flohe L, Zimmer G. *Molecular Aspects of Inflammation*. Springer-Verlag; 1991. 288 p.

234. Singh PP, Voleti B, Agrawal A. A novel RBP-J kappa-dependent switch from C/EBP beta to C/EBP zeta at the C/EBP binding site on the C-reactive protein promoter. *J. Immunol*. 2007; 178 (11): 7302 – 9.

235. Singh U, Devaraj S, Dasu MR, Ciobanu D, Reusch J, Jialal I. C-reactive protein decreases interleukin-10 secretion in activated human monocyte-derived macrophages via inhibition of cyclic AMP production. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2006; 26 (11): 2469 – 75.

236. Singh U, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein stimulates myeloperoxidase release from polymorphonuclear cells and monocytes: implications for acute coronary syndromes. *Clin. Chem.* 2009; 55 (2): 361 – 4.

237. Slavin J. The role of cytokines in wound healing. *J. Pathol.* 1996; 178 (1): 5 – 10.

238. Solomkin JS. Antibiotic resistance in postoperative infection. *Crit. Care med.* 2001; 29 (4): 97 – 9.

239. Stallmeyer B, Kämpfer H, Kolb N, Pfeilschifter J, Frank S. The function of nitric oxide in wound repair: inhibition of inducible nitric oxide-synthase severely impairs wound reepithelialization. *Journal of Investigative Dermatology.* 1999; 113 (6): 1090 – 109

240. Suresh MV, Singh SK, Agrawal A. Interaction of calcium-bound C-reactive protein with fibronectin is controlled by pH: in vivo implications. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (50): 52552 – 7.

241. Szabó C, Zingarelli B, O'Connor M, Salzman AL. DNA strand breakage, activation of poly (ADP-ribose) synthetase, and cellular energy depletion are involved in the cytotoxicity of macrophages and smooth muscle cells exposed to peroxynitrite. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 1996; 93 (5): 1753 – 8.

242. Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE. C-reactive protein: structural biology and host defense function. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999; 37 (3): 265 – 70.

243. Szalai AJ, Nataf S, Hu X-Z, Barnum SR. Experimental allergic encephalomyelitis is inhibited in transgenic mice expressing human C-reactive protein. *J. Immunol.* 2002; 168 (11): 5792 – 7.

244. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure.* 1999; 7 (2): 169 – 77.

245. Tilg H, Vannier E, Vachino G, Dinarello CA, Mier JW. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1 beta synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. *J. Exp. Med.* 1993; 178 (5): 1629 – 36.

246. Tonnesen MG, Feng X, Clark RA. Angiogenesis in wound healing. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2000; 5 (1): 40 – 6.

247. Urakov A, Urakova N, Chernova L. Possibility of Dissolution and Removal of Thick Pus due to the Physical–Chemical Characteristics of the Medicines. *Journal of materials science and engineering (A)*. 2014; 4 (1): 71 – 7.

248. Urakov A, Urakova N, Kasatkin A, Chernova L. Physical-chemical aggressiveness of solutions of medicines as a factor in the rheology of the blood inside veins and catheters. *Journal of Chemistry and Chemical Engineering*. 2014; 8 (1): 61 – 5.

249. Vaghani SS, Patel MM, Satish CS. Synthesis and characterization of pH-sensitive hydrogel composed of carboxymethyl chitosan for colon targeted delivery of ornidazole. *Carbohydr Res.* 2012; 347 (1): 76 – 82.

250. Van der Does AM, Bogaards SJ, Ravensbergen B, Beekhuizen H, van Dissel JT, Nibbering PH. Antimicrobial peptide hLF1-11 directs granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-driven monocyte differentiation toward macrophages with enhanced recognition and clearance of pathogens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010; 54 (2): 811 – 6.

251. Williams TN, Zhang CX, Game BA, He L, Huang Y. C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histiocytes through Fc[gamma]RII and extracellular signal-regulated kinase pathway: an implication of CRP involvement in plaque destabilization. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24 (1): 61 – 6.

252. Zamora R, Grzesiok A, Weber H, Feelisch M. Oxidative release of nitric oxide accounts for guanylyl cyclase stimulating, vasodilator and anti-

platelet activity of Piloty's acid: a comparison with Angeli's salt. *Biochemical Journal*. 1995; 312 (2): 333 – 9.

253. Zharov VP, Menyayev YA, Kabisov RK, Al'kov SV, Nesterov AV, Savrasov GV. Design and application of low-frequency ultrasound and its combination with laser radiation in surgery and therapy. *Crit Rev Biomed Eng*. 2001; 29(3): 502 – 19.

254. Zouki C, Haas B, Chan JS, Potempa LA, Filep JG. Loss of pentameric symmetry of C-reactive protein is associated with promotion of neutrophil-endothelial cell adhesion. *J. Immunol*. 2001; 167 (9): 5355 – 61.

Додаток А

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Біляєва ОО, Кароль ІВ. Гнійно-запальні захворювання м'яких тканин в структурі хірургічної патології. Клінічна хірургія. 2016;10.2: 5 – 6. *(Дисертанту належить збір, аналіз літературних джерел та інтерпретація результатів).*

2. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Філоненко ГВ, Крижевський ЄЄ. Особливості видового складу збудників гнійно-запальних захворювань м'яких тканин. Український медичний часопис. 2017; 3 (119): 140 – 2. *(Дисертант здійснив вибірку тематичних хворих для мікробіологічного обстеження, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних).*

3. Біляєва ОО, Кароль ІВ. Місцеве лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин за допомогою аплікаційного сорбенту нового покоління – «Орнісератосил». Клінічна хірургія. 2017; 11.2: 10 – 2. *(Дисертант здійснював клінічне обстеження хворих, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

4. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ, Голуб ОА. Оцінка ефективності місцевого лікування ранової інфекції за допомогою оригінального аплікаційного сорбенту в експерименті. Сучасні медичні технології. 2017; 4(35): 13 – 6. *(Дисертант проводив експериментальне дослідження, здійснив аналіз джерел літератури, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

5. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Дядик ОО, Заріцька ВІ, Кароль ІВ. Патоморфологічні особливості перебігу ранового процесу в експерименті. Хірургія України. 2018; 2: 52 – 9. *(Дисертант проводив експериментальне дослідження, брав участь у патоморфологічних дослідженнях, здійснив аналіз джерел літератури).*

6. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ. Лікування післяін'єкційних ускладнень за розробленою методикою із застосуванням NO-терапії. Клінічна хірургія. 2018; 8: 41 – 3. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

7. Беляева ОА, Лунёва АГ, Крыжевский ВВ, Кароль ИВ, Завадецкая ЕП, Олейник ЕА, Кривенко ЕА. Цитологический мониторинг заживления гнойных ран при их лечении с помощью аппликационной сорбции и NO-терапии. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2018; 7 (3): 374 – 83. *(Дисертант проводив експериментальне дослідження, здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз джерел літератури).*

8. Беляева ОА, Кароль ИВ, Филоненко ГВ, Андрюшкина РП. Микробиологические аспекты гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей (клинико-экспериментальное исследование). Экстренная медицина. 2018; 7 (2): 173 – 83. *(Дисертант проводив експериментальне дослідження, здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз джерел літератури).*

9. Беляева ОА, Крыжевский ВВ, Кароль ИВ, Голуб АА. Сравнительная оценка эффективности аппликационных сорбентов в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Экстренная медицина. 2018; 7 (4): 471 – 82. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

10. Біляєва ОО, Кароль ІВ, винахідники. Спосіб лікування післяін'єкційних абсцесів м'яких тканин із застосуванням оксиду азоту. Патент України на КМ № 111966. 2016 Лист. 25.

11. Біляєва ОО, Голуб ОА, Нешта ВВ, Кароль ІВ, винахідники. Комплексний антимікробний сорбційний препарат орнісератосил для профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ № 113250. 2017 Січ. 25.

12. Біляєва ОО, Голуб ОА, Нешта ВВ, Кароль ІВ, винахідники. Спосіб одержання комплексного антимікробного сорбційного препарату орнісератосил для профілактики аеробної і анаеробної інфекції та лікування гнійних ран, трофічних виразок, опіків. Патент України на КМ № 114646. 2017 Бер.10.

13. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, винахідники. Спосіб моделювання ранової інфекції. Патент України на КМ №121047. 2017 Лист. 27.

14. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ, Балінська МІ, Бродська АП, винахідники. Спосіб лікування запальних інфільтратів м'яких тканин та профілактики ранових гнійно-запальних післяопераційних ускладнень. Патент України на КМ № 119719. 2017 Жов. 10.

15. Біляєва ОО, Кароль ІВ. Післяін'єкційні ускладнення в структурі гнійно-запальних захворювань м'яких тканин. Клінічна хірургія. 2016; 11.2: 24. *(Дисертанту належить збір, аналіз літературних джерел та інтерпретація результатів).*

16. Кароль ІВ. Нові підходи в лікуванні післяін'єкційних абсцесів. В: Матеріали 40-вої ювілейної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченої Дню науки: Інновації в медицині: досягнення молодих вчених; 2017 Трав. 18; Київ; 2017, с. 79 – 81. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

17. Belyayeva OO, Karol IV, Kryzhevskiy EE, Golub AA. Nanocomposite Preparation Orniseratosil for Treatment of Suppurative Septic Diseases of Soft Tissues. In: The International research and practice conference. Nanotechnology and nanomaterials (NANO-2017). Abstract Book of participants of the International

Summer School and International research and practice conference; 2017 August 23–26. Fesenko Olena, edited. Chernivtsi. Kiev: SME Burlaka, 2017. p. 607. *(Дисертант самостійно здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз літературних джерел, аналіз і статистичну обробку даних, інтерпретацію отриманих результатів).*

18. Крижевський ВВ, Біляєва ОО, Луньова ГГ, Завадецька ОП, Кароль ІВ. Цитологічні дослідження, як контроль ефективності місцевого лікування гнійних ран. Клінічна хірургія. 2018; 11.2: 63 – 4. *(Дисертант проводив експериментальне дослідження, здійснив вибірку пацієнтів для клінічного обстеження, проводив хірургічні втручання та подальше лікування хворих, здійснив аналіз джерел літератури).*

19. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ЄЄ. Новий спосіб моделювання гнійної рани в експерименті. В: Збірник наукових робіт ХХІV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова; 2018 Верес. 26-28; Київ; 2018, с. 556 – 7. *(Дисертант проводив експериментальне дослідження).*