

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ІМЕНІ П. Л.ШУПИКА  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Шиленко Юрій Олександрович**

УДК 617-001.4-002.3-018]-06:616-097-022:578.868]-089

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**КОМПЛЕКСНЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН**  
**М'ЯКИХ ТКАНИН У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ**

14.01.03 – хірургія  
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

  
\_\_\_\_\_ Ю. О. Шиленко.

Науковий керівник Фелештинський Ярослав Петрович, доктор медичних наук,  
професор

Київ 2020

## АНОТАЦІЯ

**Шиленко Ю. О. Комплексне хірургічне лікування гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню питання покращення результатів хірургічного лікування гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Дослідження мало наступні завдання:

- вивчити причини незадовільних результатів лікування гнійних ран у ВІЛ-інфікованих хворих;
- дослідити мікробіологічний спектр гнійних ран у ВІЛ-інфікованих, та порівняти його з мікробіологічним спектром у хворих без ВІЛ-інфекції;
- проаналізувати клінічний перебіг та морфологічні особливості гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих хворих при різних стадіях ВІЛ-інфекції;
- обґрунтувати та розробити спосіб комплексного хірургічного лікуванні гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих з використанням ультразвукової кавітації та VAC терапії;
- оцінити ефективність розробленого способу комплексного хірургічного лікування гнійних ран у ВІЛ інфікованих з використанням ультразвукової кавітації та VAC терапії та порівняти їх з традиційними методами.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих хворих шляхом вивчення причин незадовільних результатів, розробки та впровадження нового способу

комплексного хірургічного лікування з використанням ультразвукової кавітації та VAC-терапії.

Дисертаційна робота складається з патоморфологічного та клінічного розділів. В клінічному розділі проведено аналіз результатів обстеження та хірургічного лікування 271 ВІЛ-інфікованих хворих з гнійними ранами м'яких тканин за період з 2009 по 2018 роки, які знаходились на лікуванні в клініці кафедри хірургії та проктології на базі хірургічного відділення КМКЛ № 5.

Хворі були розділені на чотири підгрупи в залежності від методики лікування гнійних ран м'яких тканин.

I підгрупа (90 ВІЛ-інфікованих хворих) виконувались розкриття гнійного вогнища, некректомія, санація 0,02 % розчином декаметоксину, дренивання рани. II підгрупа (59 ВІЛ-інфікованих хворих) – після розкриття гнійного вогнища використовувалася УЗК апаратом “Sanoca” фірми Soering з лаважем 0,02 % розчином декаметоксину. III підгрупа (62 ВІЛ-інфікованих хворих) – склали пацієнти після розкриття флегмон та абсцесів використовували вакуумну терапію з використанням апарата NPWT Pump REF NP325 “HEACO Ltd., Великобританія”. IV підгрупа (60 ВІЛ-інфікованих хворих) після розкриття гнійного вогнища використовувалася УЗК апаратом “Sanoca” фірми Soering з лаважем 0,02 % розчином декаметоксину, та використовували вакуумну терапію апаратом NPWT Pump REF NP325 “HEACO Ltd., Великобританія”. (Патент України на корисну модель № 133185 від 2019 р.).

Група порівняння 90 хворих без ВІЛ-інфекції, з гнійними ранами м'яких тканин.

Всім пацієнтам у післяопераційному періоді проводили дезінтоксикаційну, протизапальну, антибактеріальну та протигрибкову терапію відповідно до бактеріологічних посівів, перев'язки.

Для оцінки результатів дослідження здійснювали моніторинг перебігу ранового процесу: строки зменшення ексудації, перифокального набряку, гіперемії країв рани, очищення рани від фібрину і некротичних тканин, строки появи грануляцій та епітелізації, загоєння ран, а також результати

мікробіологічного, цитологічного досліджень, виконані на 1, 7, 10, 14, 21 добу перебігу ранового процесу.

Бактеріологічні дослідження ран передбачали проведення якісного (видового) та кількісного аналізу мікрофлори біоптатів м'яких тканин, які брали під час перев'язок із області дна та країв рани. Ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили на основі їх морфологічних характеристик. Рівень бактеріального обсіменіння визначали в розрахунку величини колонієутворюючих одиниць (КОЕ) на 1 г тканини рани або 1 мл ексудата. У порівняльному аспекті, крім загальних клінічних показників (строки припинення запальної реакції, строки госпіталізації), оцінювали швидкість очищення рани від некротичних тканин, час появи грануляцій, строки мікробної деконтамінації та регенерації рани.

Фрагменти видалених уражених ділянок плеча, стегна, сідничних ділянок після ультразвукової обробки рани та проведення VАС-терапії були досліджені на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НМАПО імені П. Л. Шупика. Для проведення комплексного патоморфологічного дослідження отриманий матеріал фіксувався в 10 %-му розчині нейтрального забуференого формаліну (рН 7,4) протягом 36–48 годин. Після фіксації за стандартною методикою проводили препарати зневоднювалися шляхом проводки через спирти зростаючої міцності та заливали в парафінові блоки, з яких на ротаційному мікротомі НМ 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 3–4 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном.

У випадках всіх досліджуваних груп було проведено імуногістохімічне дослідження (ІГХД) для оцінки можливостей регенерації після проведення терапії. Отримані зрізи поміщалися на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина), потім проводили інкубацію з первинними антитілами згідно інструкцій фірм-виробників. Використано систему детекції Master Polymer Plus Detection System (Peroxidase), хромоген ДАБ (masterdiagnostica (Гранада, Іспанія)). ІГХД проведено з наступними маркерами: для визначення

ступеня активації ангіогенеза досліджували за допомогою поліклонального кролячого антитіла – судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), для встановлення наявності та ступеня ангіогенезу – моноклонального антитіла (MAT) (до CD31 Ab-1 (clone JC/70A), для визначення наявності та ступеня епітелізації ранової поверхні використовували моноклональні антитіла до пан цитокератину (cytokeratin Pan, clone AE1/AE3). Оцінка експресії маркерів проводилась згідно наявності характерного коричневого забарвлення клітин різного ступені інтенсивності згідно візуально-аналогової шкали. Інтенсивність експресія оцінювали від 0 – «відсутня» до +++ – «виражена».

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичного мікроскопа “Carl Zeiss” Primo Star з планохроматичними об’єктивами ZEISS “Plan-Achromat” 4x, 10x, 40x з камерою Axio Cam 105 color із програмним забезпеченням ZEN 2 (blue).

Для статистичного аналізу використано Т-критерій, критерій Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) та критерій Краскела-Уоліса. Всі статистичні методи аналізу та розраховані показники оцінювались (порівнювались) при заданому граничному рівні похибки першого роду ( $\alpha$ ) не вище 5 % –  $p < 0,05$  (статистична значимість не нижче 95 %). Аналіз проводився з використанням ліцензійного пакету статистичних програм Stata 12.

Було проведено аналіз причин незадовільних результатів в лікуванні гнійних ран м’яких тканин у ВІЛ-інфікованих хворих традиційними методами, які були застосовані у 90 хворих I підгрупи. Також був вивчений перебіг ранового процесу гнійних ран м’яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів в залежності від стадій ВІЛ-інфекції.

Для вивчення особливостей клінічного перебігу післяопераційного періоду у ВІЛ-інфікованих пацієнтів та в групі порівняння в динамічному спостереженні були використані такі клінічні критерії як тривалість температурної реакції та гнійного відділення, терміни очищення рани. Крім цього, вивчали імунологічний статус хворих.

Клінічний перебіг ГРМТ у ВІЛ-інфікованих хворих у порівнянні з групою хворих без ВІЛ-інфекції характеризується більш тривалими строками гнійних виділень та очищенням рани, довшими термінами перебування в стаціонарі та зростанням їх при III–IV стадіях ВІЛ-інфекції, що підтверджується порушеннями імунологічного стану, зниженням Т-хелперів, вимагає більш тривалого та більш інтенсивного як загального так і місцевого лікування у поєднанні з ретровірусною терапією.

Проведено аналіз спектру мікрофлори при гнійній інфекції м'яких тканин у 90 ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Спектр мікрофлори таких пацієнтів у порівнянні з пацієнтами без ВІЛ-інфекції характеризується суттєвою перевагою грибової флори (12 % проти 1,1 %), патогенних стафілококів (16,3 % проти 5,2 %). Чутливість до антимікотиків при гнійній інфекції м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є значно нижчою у порівнянні з пацієнтами без ВІЛ-інфекції. Враховуючи більш стійку резистентність до антимікотиків та деяких антибактеріальних препаратів в комплексному хірургічному лікуванні гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів необхідно використовувати УЗК та VAC терапію.

Науково доведено що використання УЗК в комплексному хірургічному лікуванні гнійних захворювань м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів значно покращує результати лікування, а саме зменшує строки очищення рани, прискорення появи грануляцій у 1,2 рази у порівнянні з класичною методикою за рахунок механічного очищення рани від гнійного вмісту та некротичних тканин ультразвуком низької частоти в комбінації з антисептиком.

Даний метод дозволяє зменшити строки лікування хворих із супутньою ВІЛ-інфекцією у 1,3 рази у порівнянні з класичним методом.

Обґрунтовано використання VAC-терапії при лікуванні гнійних ран у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що дозволило зупинити явища місцевого запалення і досягти часткової грануляції ранової поверхні в середньому за  $9,2 \pm 0,4$  діб, а при традиційній методиці – за  $15,7 \pm 0,5$  діб. Використання VAC-терапії дозволило в 1,6 разів скоротити тривалість стадії ексудації та скоротити середні

строки перебування в стаціонарі на  $8,2 \pm 1,2$  доби у порівнянні із традиційними методами ведення ран.

У всіх пацієнтів при комплексному використанні УЗК та VАС-терапії відмічено більш високий позитивний ефект лікування у порівнянні з традиційним лікуванням, що підтверджувалось більш швидким загоєнням ран. Це досягалося за рахунок антибактеріального ефекту УЗК та VАС-терапії, захисту рани від повторного інфікування, активного очищення, стимуляції грануляційного процесу з покращенням якості та кількості утворення грануляційної тканини, зменшення набряку та збільшенням судинної перфузії тканини.

Виявлена статистично значима різниця за всіма досліджуваними параметрами ( $p < 0,01$ ). Проте, найбільш виражений клінічний ефект, що проявляється у скороченні строків регресії місцевих ознак запалення гнійних ран притаманний для регресії гіперемії – стандартизована оцінка клінічного ефекту  $SMD = 4,4$  ( $3,7-5$ ) – скорочення з  $12,0 \pm 0,3$  до  $4,3 \pm 0,1$  діб; регресія перифокального набряку – стандартизована оцінка клінічного ефекту  $SMD = 4,1$  ( $3,5-4,7$ ) – скорочення з  $12,4 \pm 0,3$  до  $5,2 \pm 0,1$  діб; очищення рани від фібрину та некротичних тканин – стандартизована оцінка клінічного ефекту  $SMD = 3,5$  ( $2,9-4,0$ ) – скорочення з  $13,1 \pm 0,4$  до  $5,1 \pm 0,1$  діб. Інші параметри запалення гнійних ран також мали значну позитивну динаміку скорочення строків, але мають дещо меншу оцінку стандартизованої величини клінічного ефекту –  $SMD = 2,1-3,3$  ( $p < 0,001$ ).

Слід також зауважити, що оцінка переважаючого клінічного ефекту в досліджуваній групі, де використовувалися УЗК та VАС-терапія у комплексному хірургічному лікуванні флегмон та абсцесів у ВІЛ-інфікованих має вищу стандартизовану оцінку клінічного ефекту за скороченням строків регресії місцевих ознак запалення у порівнянні з іншими методами лікування.

Отже, використання УЗК та VАС-терапії в комплексному хірургічному лікуванні ГРМТ м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів значно покращує результати лікування шляхом прискорення фаз перебігу ранового процесу,

зокрема ексудації, прискорює утворення грануляцій в 2,5 разів, скорочує термін лікування на  $11,2 \pm 0,7$  доби у порівнянні з традиційними методиками хірургічного лікування.

Результати дисертаційної роботи впроваджуються в клінічну практику хірургічного відділення клінічної лікарні № 5 м. Києва та в учбовий процес кафедри хірургії і проктології.

**Ключові слова:** гнійна рана, абсцес, флегмона, ВІЛ-інфіковані, ультразвук в лікуванні гнійних ран, ультразвукова кавітація, VAC терапія у лікуванні гнійних ран

### ABSTRACT

**Shylenko Y. O. Complex surgical soft tissue purulent wounds treatment in HIV-infected patients.** – Qualifying scientific work retaining manuscript rights.

Thesis topic for the Candidate of Medical Sciences Degree in Specialty 14.01.03 – Surgery – The P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, 2019.

The thesis deals with the issue of improving the surgical purulent wound treatment in HIV-infected patients.

The study objectives were as follows:

- studying the causes of unsatisfactory purulent wound treatment results in HIV-infected patients;
- studying the microbiological purulent wounds spectrum in HIV-infected patients and comparing it with the same in patients that do not have the HIV infection;
- analyzing the course of the purulent wound process in HIV-infected patients depending on the HIV infection stage;
- substantiating and developing a method of purulent wound treatment in HIV-infected patients based on the use of low-frequency ultrasound and VAC therapy;

- evaluate the effectiveness of the developed method of complex surgical treatment of purulent wounds in HIV-infected patients using ultrasound cavitation and VAC therapy and compare them with traditional methods.

The aim of the study: to increase the effectiveness of treatment of purulent soft tissue wounds in HIV-infected patients by studying the causes of unsatisfactory results, development and implementation of a new method of complex surgical treatment using ultrasound cavitation and VAC therapy.

The thesis consists of the pathomorphological and clinical sections. In the clinical section, the results of the examination and surgical treatment of 271 HIV-infected patients with soft tissue purulent wounds are analyzed corresponding to the period of 2009-2018; all the patients received treatment at the Clinic of Surgery and Proctology of the Kyiv City Clinical Hospital No. 5 Surgical Department.

Depending on the method of soft tissue purulent wound treatment, the patients were divided into four groups.

For the patients of Subgroup I (90 HIV-infected persons), the procedures of suppurative focus opening, necretomy, sanitation with 0.02 % decametoxine solution and wound drainage were performed. For the patients of Subgroup II (59 HIV-infected persons), the procedures of ultrasound cavitation with SANOCA (Soering) device accompanied with 0.02 % decametoxine solution lavage after the suppurative focus opening were performed. Subgroup III (62 HIV-infected persons) consisted of the patients who received vacuum therapy using the NPWT Pump REF NP 325 (HEACO Ltd., UK) device after the suppurative focus opening. Patients of Subgroup IV (60 HIV-infected persons), after the suppurative focus opening, received the treatment of ultrasound cavitation using SANOCA (Soering) device accompanied with 0.02 % decametoxine solution lavage and the NPWT Pump REF NP 325 (HEACO Ltd., UK) vacuum therapy (Ukraine Utility Model Patent No. 133185 of 2019).

Comparison group of 90 patients without HIV infection with purulent soft tissue wounds.

All the patients underwent the post-operative detoxification, as well as the anti-inflammatory, antibacterial and antifungal therapy, according to the bacteriological cultures; they also had their wounds regularly dressed.

To evaluate the study results, we monitored the course of the wound process: the exudation, the perifocal edema and wound edges hyperemia reduction timing, the cleansing of the wounds from fibrin and necrotic tissues, the granulation and epithelialization timing and the wound healing process, as well as the results of the microbiological and cytological studies executed on the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> days of the wound process course.

Bacteriological studies of the wounds involved the qualitative (species related) and quantitative microflora analyses of the soft tissue biopsy specimens obtained during dressings from the wounds' bottom and edge areas. The identification of the isolated microorganisms was performed based on their morphological characteristics. The bacterial contamination levels were determined based on the number of colony forming units (CFU) per 1 g of wound tissue or 1 mL of exudate. Comparatively, in addition to the general clinical indicators (inflammatory response termination timing, hospitalization timing), the rate of wound healing from necrotic tissues, the granulation terms and the terms of the microbial decontamination and wound regeneration were evaluated.

Fragments of the affected areas of the shoulders, hips and buttocks after the ultrasound treatment and VAC wound therapy were removed and investigated at the Department of Pathological and Topographic Anatomy of the P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education. For complex pathomorphological examination, the obtained material was being fixed in 10 % neutral buffered formalin (pH 7.4) solution for 36–48 hours. After the fixation, according to the standard method, the specimens were dehydrated by passing through alcohols of increasing strength and poured into paraffin blocks from which serial microscopic 3–4 µm thick sections were obtained using rotary NM 325 microtome (Thermo Shandon, UK) which were then colored with hematoxylin and eosin, as well as with the solution acc. to van Gieson.

In all study groups, immunohistochemical (IHC) studies were conducted to evaluate the possibility of post-therapy regeneration. The obtained sections were placed on Super Frost™ Plus (Menzel, Germany) adhesive glasses and then incubated with primary antibodies, according to the manufacturer instructions. The MasterPolymerPlusDetectionSystem (Peroxidase) detection system and DAB chromogen (Masterdiagnostica (Granada, Spain)) were used. The IHC studies were performed with the following markers: to determine the degree of angiogenesis activation, a study was conducted using a polyclonal rabbit antibody – the vascular endothelial growth factor (VEGF); to determine the presence and degree of the angiogenesis, the monoclonal antibodies (MAT) (to CD 31 Ab-1 (clone JC/70A)) were examined; to determine the presence and degree of the wound surface epithelialization, the monoclonal antibodies to pan cytokeratin (cytokeratin Pan, clone AE1/AE3) were examined. The marker expression evaluation was performed based on the presence of the representative brown cell staining of varying intensity degree, according to a visual-analog scale. The expression intensity was rated on a scale ranging from 0 (“none”) to +++ (“expressed”).

The microscopic examination and photo backup procedures were performed with the use of Primo Star (Carl Zeiss) light optical microscope equipped with plan achromatic ZEISS “Plan-Achromat” 4x, 10x, 40x lenses and the AxioCam 105 color camera with ZEN2 (blue) software.

In the process of statistical analysis, T-squared statistic, chi-squared test ( $\chi^2$ ) and the Kruskal-Wallis test were used. All the statistical methods and calculated results have been evaluated (compared) at the set maximum alpha error value ( $\alpha$ ) of not more than 5 % –  $p < 0.05$  (statistical significance 95 % or more). The analysis was performed with the use of licensed Stata 12 statistical software package.

Causes of unsatisfactory soft tissue purulent wound treatment results were analyzed for the HIV-infected patients that received traditional treatment (90 patients of Subgroup I). Also, the course of the soft tissue purulent wound process in HIV-infected patients was studied, depending on the HIV infection stage.

The clinical criteria of temperature response’ and purulent discharge duration, as well as wound cleansing timing were used to study the peculiarities of the post-

operative period clinical course in HIV-infected patients and in the control group as part of the case monitoring process. In addition, the patients' immunological status was studied.

As compared to the patient group without HIV infection, the clinical course of abscesses and phlegmons in HIV-infected patients is characterized by longer purulent discharge and wound cleansing periods, longer hospital stay terms and longer healing periods at HIV infection stages III–IV, which is confirmed by the presence of immunological state disorders and the lowered T helper cells count, the said patients requiring more intensive treatment (both general and local) combined with antiretroviral therapy.

Analysis of the microflora spectrum in 90 HIV-infected patients with purulent soft tissue infection was carried out. As compared to the patients without HIV infection, the said microflora spectrum is characterized by substantial domination of fungal flora (12 % vs. 1.1 %) and pathogenic staphylococci (16.3 % vs. 5.2 %). The antimycotic sensitivity in HIV-infected patients with purulent soft tissue infections is considerably lower than in patients without HIV infection. Taking into account the greater resistance to antimycotics and some bacterial drugs in the process of complex surgical soft tissue purulent wound treatment, the HIV-infected patients should be treated with the use of ultrasound cavitation and VAC therapy.

It has been scientifically proven that the use of ultrasound cavitation as part of the complex surgical soft tissue purulent wound treatment in HIV-infected patients improves the treatment results considerably, namely, reduces wound cleansing time, accelerates the granulation terms by the factor of 1.2 as compared to the traditional methods, due to the processes of mechanical wound cleansing from the purulent content and necrotic tissues effected by the low frequency ultrasound combined with an antiseptic drug.

This method allows reducing the terms of treatment for the patients with opportunistic HIV-infection by the factor of 1.3, as compared to traditional treatment.

The use of VAC therapy during treatment of purulent wounds in HIV-infected patients has been substantiated; this allowed arresting the local inflammation process and achieving partial wound surface granulation, on average, in  $9.2 \pm 0.4$  days

as compared to  $15.7 \pm 0.5$  days when traditional methods were used. The use of the VAC therapy allowed reducing the exudation stage by the factor of 1.6 and shortening the average hospital stay by  $8.2 \pm 1.2$  days as compared to traditional wound management techniques.

In the process of complex ultrasound cavitation and VAC therapy implementation, all the patients demonstrated higher positive therapeutic effect as compared to traditional treatment. This was confirmed by faster wound healing process and achieved through the ultrasound cavitation, VAC therapy antibacterial action, protection of the wound from reinfection, active cleansing, stimulation of the granulation process with the improvement of the quality and quantity of the formed granulation tissues, reduction of the edema and increasing of the tissue vascular perfusion degree.

A statistically significant difference in all the studied parameters ( $p < 0.01$ ) has been detected. However, the most apparent clinical effect (expressed as the reduction of the purulent wound local infection signs' regression terms) has been observed for the following: the hyperemia regression parameter – standardized clinical effect assessment  $SMD = 4.4$  (3.7–5) – reduction from  $12.0 \pm 0.3$  to  $4.3 \pm 0.1$  days; the perifocal edema regression parameter – standardized clinical effect assessment  $SMD = 4.1$  (3.5–4.7) – reduction from  $12.4 \pm 0.3$  to  $5.2 \pm 0.1$  days; the wound cleansing (from fibrin and necrotic tissues) parameter – standardized clinical effect assessment  $SMD = 3.5$  (2.9–4.0) – reduction from  $13.1 \pm 0.4$  to  $5.1 \pm 0.1$  days. Other purulent wound inflammation parameters have also demonstrated significant positive terms reduction dynamics, but are characterized by somewhat smaller value of the standardized clinical effect assessment –  $SMD = 2.1–3.3$  ( $p < 0.001$ ).

It should also be noted that the evaluation of the prevailing clinical effect in the study group where the methods of ultrasound cavitation and VAC therapy were used as part of the HIV-infected patients' complex surgical phlegmons and abscesses treatment is characterized by higher standardized clinical effect assessment value as far as the local inflammation sign regression terms are concerned, as compared to other treatment methods.

Thus, the use of the processes of ultrasound cavitation and VAC therapy in the

HIV-patients' complex surgical phlegmons and abscesses treatment considerably improves the treatment results by the way of accelerating the wound process course phases (in particular, exudation), accelerating the granulation by the factor of 2.5 and reducing the treatment duration by  $11.2 \pm 0.7$  days, as compared to traditional surgical treatment methods.

The results of the thesis work are being implemented into clinical practice of the Kyiv City Clinical Hospital No. 5 and into the educational process of the Faculty of Surgery and Proctology.

**Key words:** purulent wound, abscess, phlegmon, HIV-infected, ultrasound in purulent wound treatment, VAC therapy in purulent wound treatment.

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Фелештинський Я. П., Шиленко Ю. О., Триліс О. Л., Сміщук В. В. Особливості спектру мікрофлори при гнійній інфекції м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих та принципи лікування / Здоров'я суспільства. – 2017. – № 1–2. – С. 53–60.
2. Шиленко Ю. О., Фелештинський Я. П., Сміщук В. В., Степченкова Т. В. Особливості клінічного перебігу ГРМТ м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих хворих / Хірургія України. – 2018. – № 3. – С. 91–94.
3. Шиленко Ю. О., Фелештинський Я. П., Сміщук В. В., Преподобний В. В., Купріян М. М. УЗК в лікуванні гнійних захворювань м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів // Журнал «Хірургія України», – 2019. – № 1. – С. 76–79.
4. Фелештинський Я. П., Шиленко Ю. О., Сміщук В. В. VAC-терапія в комплексному хірургічному лікуванні абсцесів і флегмон у ВІЛ-інфікованих пацієнтів // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Вип. 3. – Т. 1 (152). – С. 201–204.
5. Патент України № 133185 на корисну модель. Спосіб лікування хворих з гнійною інфекцією м'яких тканин при супутній ВІЛ-інфекції / Фелештинський Я. П., Шиленко Ю. О., Сміщук В. В. / А61N 7/00; u201810535; 25.03.2019, бюл. № 6.

6. Фелештинський Я. П., Шиленко Ю. О. Комплексне хірургічне лікування флегмон м'яких тканин з використанням вуглецевої сорбуючої пов'язки у ВІЛ-інфікованих / Клінічна хірургія. – 2011. – № 11. – С. 52.

7. Фелештинський Я. П., Шиленко Ю. О., Триліс О. Л. Лікування гнійних ран у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з використанням ультразвуку низької частоти та етіотропної антибактеріальної терапії / Клінічна хірургія. – 2013. – № 11 (851), дод. – С. 66–67.

8. Фелештинський Я. П., Шиленко Ю. О., Преподобний В. В., Свиридовський С. А. Комплексне хірургічне лікування гнійних ран у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з використанням ультразвуку низької частоти / Збірник тез науково практичної конференції з міжнародно участю «Актуальні питання хірургії», Київ, 2013 р. – С. 25

9. Фелештинський Я. П., Шиленко Ю. О., Сміщук В. В. VАС-терапія у лікуванні гнійних ран у ВІЛ інфікованих / Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання абдомінальної хірургії 95 років кафедри хірургії та проктології», Київ, 2017 р. – С. 156–157.

10. Фелештинський Я. П., Шиленко Ю. О., Сміщук В. В. VАС-терапія у лікуванні гнійних ран у ВІЛ інфікованих / Здоров'я суспільства, 2017 р. № 3–4. – С. 162–163.

11. Фелештинський Я. П., Шиленко Ю. О., Сміщук В. В. V.A.C-терапія в лікуванні гнійних ран у ВІЛ інфікованих / Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання абдомінальної хірургії». Київ, 2017. – С. 156–157.

12. Фелештинський Я. П., Шиленко Ю. О., Сміщук В. В. Комплексне лікування абсцесів та флегмон м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із застосуванням VАС-терапії / Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «ІІ Буковинський хірургічний форум». – Чернівці, 2019. – С. 60-61.

## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....</b>                                                                                                                                      | <b>18</b> |
| <b>ВСТУП.....</b>                                                                                                                                                           | <b>19</b> |
| <b>РОЗДІЛ 1. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН М'ЯКИХ<br/>ТКАНИН У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ (ОГЛЯД<br/>ЛІТЕРАТУРИ) .....</b>                                                | <b>25</b> |
| 1.1. Перебіг ранового процесу при гнійно-запальних ураженнях м'яких<br>тканин.....                                                                                          | 32        |
| 1.2. Сучасні принципи лікування гнійної хірургічної інфекції.....                                                                                                           | 36        |
| 1.3. Хірургічна інфекція у ВІЛ-інфікованих пацієнтів .....                                                                                                                  | 38        |
| 1.4 Лікування факторами фізичного впливу .....                                                                                                                              | 39        |
| <b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....</b>                                                                                                                        | <b>48</b> |
| 2.1. Загальна характеристика пацієнтів .....                                                                                                                                | 48        |
| 2.2. Методи дослідження та способи комплексного хірургічного<br>лікування гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих .....                                                 | 50        |
| <b>РОЗДІЛ 3. ПРИЧИНИ НЕЗАДОВІЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ<br/>У ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН<br/>У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ .....</b>                                                    | <b>59</b> |
| 3.1. Аналіз перебігу гнійного ранового процесу у ВІЛ-інфікованих<br>пацієнтів.....                                                                                          | 59        |
| 3.2. Мікробіологічний аналіз гнійних ран у ВІЛ-інфікованих пацієнтів .                                                                                                      | 71        |
| <b>РОЗДІЛ 4. ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ УЗК ТА VAS<br/>ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ХІРУРГІЧНОМУ<br/>ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН<br/>У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ.....</b> | <b>81</b> |
| 4.1. Обґрунтування УЗК в комплексному хірургічному лікуванні<br>гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.....                                                  | 81        |

- 4.2. Обґрунтування VAC терапії в комплексному хірургічному лікуванні гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів . 92

|                                                                                                                                                                       |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ УЗК ТА VAC ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ.....</b> | <b>105</b> |
| <b>РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....</b>                                                                                                    | <b>120</b> |
| <b>ВИСНОВКИ .....</b>                                                                                                                                                 | <b>135</b> |
| <b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>                                                                                                                               | <b>137</b> |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ,  
ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ**

|       |                                      |
|-------|--------------------------------------|
| АТ    | Артеріальний тиск                    |
| БХ    | Біохімічний аналіз крові             |
| ВІЛ   | Вірус імунодефіциту людини           |
| ГРМТ  | Гнійні рани м'яких тканин            |
| ЕКГ   | Електрокардіографія                  |
| ЕхоКГ | Ехокардіографія                      |
| ЗАК   | Загальний аналіз крові               |
| ЗАС   | Загальний аналіз сечі                |
| ІМТ   | Індекс маси тіла                     |
| КТ    | Комп'ютерна томографія               |
| ПТІ   | Протромбіновий індекс                |
| УЗД   | Ультразвукове дослідження            |
| УЗК   | Ультразвукова кавітація              |
| ФЛГ   | Флюорографія                         |
| ЧЗК   | Час згортання крові                  |
| VAC   | Вакуум асистовані пов'язки           |
| VEGF  | Судинний ендотеліальний фактор росту |

## ВСТУП

### Актуальність теми

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 37 мільйона жителів нашої планети заражені ВІЛ-інфекцією, окрім того, приблизно 2 мільйона чоловік заражаються смертоносним вірусом щорічно. Нашій державі в цьому процесі належить сумне лідерство – 5 місце в світі за темпами розвитку епідемії ВІЛ/СНІДу. Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні є однією з найтяжчих серед країн Східної Європи (ВОЗ, 2015).

В кінці 2015 року в Україні зареєстровано 280297 ВІЛ-інфікованих (без урахування даних Донецької області з січня 2015 р., АР Крим та м. Севастополя з квітня 2014 р.).

В Україні у 2015 році поширеність ВІЛ-інфекції серед хворих, які приймають ін'єкційні наркотики, склала більше 40 %, що вдвічі перевищує світовий показник та є одним із найвищих у Європі (МОЗ України, 2015).

Тривале вживання саморобних наркотичних препаратів, вплив на організм хімічних чинників (наркотиків) (Лінський І. В., 2005; Сосін І. К., 2008; Шалашова І. В., 2009) , можливість попадання в кров збудників інших інфекцій призводить до виникнення великої кількості запально-гнійних ускладнень у ВІЛ-інфікованих хворих (Булискерія Т.Н.,2004; Герич І.Д., 2012).

До того ж тривале омолодження цього контингенту хворих на 0,5-0,6 років щорічно (Mathers B. et al., 2010) та висока летальність (18-48%) (Заруцький Я.Л., 2008; Кауе К.С., 2009; Козинець Г. П., 2017), тільки загострюють актуальність цієї проблеми.

Все зростаюча кількість хворих на ВІЛ-інфекцію, що надходять в хірургічний стаціонар з гнійними захворюваннями та ускладненнями, невирішені питання їх лікування і спонукали нас провести цю роботу.

В останній час хоча і спостерігаються досягнення у вивченні проблем рано загоєння (Тамм Т. І., 2012; Подпрятков С. Є., 2013; Іоффе О. Ю., 2013;

Біляєва О. О., 2017, 2018) до теперішнього часу ця проблема далека від розв'язання (Даценко Б. М., 2009; Подпрятков С. Є., 2016; Panarese A., 2017), тим паче у ВІЛ-інфікованих хворих.

Пригнічення імунітету (Яковлев В. П., 2005; Проничева И. И., 2004) широкий спектр опортуністичних інфекцій (Kaue D., 2006; Герич І. Д., 2012) відрізняє перебіг ранового процесу у ВІЛ-інфікованих хворих (Булискерия Т. Н., 2004; Більцан О. В., 2005) від хворих без ВІЛ-інфекції (Вільцанюк О. А., 2013; Козинець Г. П., 2013).

ГРМТ у ВІЛ-інфікованих хворих мають свої особливості, а саме: значний вміст некротичних тканин; висока антибіотикорезистентність збудників ранової інфекції та неухильне зростання числа патогенних мікроорганізмів, стійких не тільки до антибіотиків, але і до деяких антисептиків; тривалий час загоєння (Дизенгроф И. М., 2009; Фелештинский Я. П., 2013) – саме ці проблеми вимагають від хірургів пошуку нових, немедикаментозних методів лікування, які підвищують ефективність очищення поверхні рани від гнійно-некротичних тканин і мікробних тіл, стимулюють регенераторні процеси та в цілому скорочують термін лікування (Горюнов С. В., 2013; Шапринський В. О., 2016).

Такі властивості мають фактори фізичного впливу на ГРМТ як ультразвук низької частоти та VAC-терапія (Alexander G., 2009; Біляєва О. О., 2015; Білянський Л. С., 2015). Є роботи, що свідчать про їх використання в комплексному лікуванні гнійних ран (Біляєва О. О., 2017; Заруцький Я. Л., 2018), але не у ВІЛ-інфікованих.

Таким чином, аналізуючи сучасний стан проблеми, слід визнати, що на сьогоднішній день немає чіткої програми застосування УЗК та VAC-терапії в лікуванні ВІЛ-інфікованих хворих з ГРМТ. Немає повідомлень про морфологічні характеристики перебігу ранового процесу при використанні УЗК та VAC-терапії в комплексному лікуванні гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих хворих.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії та проктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Розробка нових відкритих та лапароскопічних методів хірургічного лікування захворювань передньої черевної стінки та органів черевної порожнини» (номер державної реєстрації – 0115U002170 термін виконання – 02.2015–12.2021 роки).

**Мета дослідження** – підвищення ефективності лікування гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих хворих шляхом вивчення причин незадовільних результатів, розробки та впровадження нового способу комплексного хірургічного лікування з використанням ультразвукової кавітації та VAC-терапії.

#### **Завдання дослідження:**

1. Вивчити причини незадовільних результатів лікування гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих хворих.

2. Дослідити мікробіологічний спектр гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих та порівняти його з мікробіологічним спектром у хворих без ВІЛ-інфекції.

3. Проаналізувати клінічний та морфологічний перебіг гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих хворих при різних від стадіях ВІЛ-інфекції.

4. Обґрунтувати та розробити спосіб комплексного хірургічного лікування гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих з використанням ультразвукової кавітації та VAC терапії.

5. Оцінити ефективність розробленого способу комплексного хірургічного лікування гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих з використанням ультразвукової кавітації та VAC терапії та порівняти їх з традиційними методами лікування.

**Об'єкт дослідження** – гнійні рани м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих хворих.

**Предмет дослідження** – способи лікування гнійних рани м'яких тканин, ультразвукова кавітація в лікуванні гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих, VAC терапія в лікуванні гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих.

**Методи дослідження.** Загальноклінічні, лабораторні, мікробіологічні, імунологічні, цитологічні, гістологічні, імуногістохімічні.

**Наукова новизна.** Вперше досліджено, що гнійні рани у ВІЛ-інфікованих відрізняються від гнійних ран без ВІЛ-інфекції, супроводжуються більш вираженим ексудативно-альтернативним запаленням по типу дифузного гнійного запалення з вираженим інфільтративним набряком. В клітинному інфільтраті зустрічаються нейтрофільні гранулоцити з ознаками каріорексису та лімфоцити. В судинах різного калібру ознаки плазматичного просочування та дисмукоїдоз.

Вперше визначено, що перебіг регенеративного процесу у ВІЛ-інфікованих із гнійними ранами є сповільненим, що характеризується низькою експресією VEGF, внаслідок вираженої гіпоксії тканин та пригніченої імунної відповіді.

Вперше встановлено, що спектр мікрофлори гнійних ран у ВІЛ-інфікованих хворих відрізняється від хворих без ВІЛ-інфекції та характеризується суттєвою перевагою грибової флори та патогенних стафілококів.

Вперше досліджено, що перебіг фаз ранового процесу у ВІЛ-інфікованих хворих у порівнянні з групою хворих без ВІЛ інфекції, характеризується більш тривалими термінами гідратації, дегідратації та утворення грануляцій і збільшенням цих термінів при III–IV стадіях ВІЛ інфекції, що підтверджується морфологічно зростанням нейтрофільних гранулоцитів, клітин із ознаками каріорексису, порушенням кількості CD4.

Вперше обгрунтовано використання та доведена ефективність розробленого способу у комплексного хірургічного лікування гнійних ран у ВІЛ-інфікованих хворих, з використанням ультразвукової кавітації та VAC-терапії що зменшує строки очищення ран, прискорює утворення грануляцій та скорочує термін лікування.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати мікробіологічних досліджень ранового вмісту у ВІЛ-інфікованих хворих із гнійними ранами у порівнянні у хворих без ВІЛ-інфекції, показали переважання грибової флори (12 % проти 1,1 %), патогенних стафілококів (16,3 % проти 5,2 %), що може використовуватись у клінічній практиці.

Використання ультразвукової кавітації у комплексному хірургічному лікуванні гнійних ран у ВІЛ-інфікованих хворих скорочує строки лікування у 1,3 разів у порівнянні з традиційним методом.

Комплексне хірургічне лікування гнійних ран у ВІЛ-інфікованих хворих із використанням VAC-терапії скорочує термін лікування у 1,7 разів у порівнянні з традиційним методом.

Використання розробленого способу комплексного хірургічного лікування гнійних ран у ВІЛ-інфікованих хворих з використанням ультразвукової кавітації у поєднанні з VAC-терапією скорочує термін лікування у 2,2 рази (патент України на корисну модель № 133185 від 25.03.2019 р.).

Спосіб комплексного хірургічного лікування гнійних ран у ВІЛ-інфікованих хворих з використанням ультразвукової кавітації та VAC-терапії впроваджено в клінічну практику хірургічного відділення КНП «КМКЛ № 5» та навчальний процес кафедри хірургії і проктології НМАПО ім. П. Л. Шупика.

**Особистий внесок здобувача в отриманні результатів наукових досліджень.** Автором спільно з науковим керівником визначені мета, завдання та програма дослідження. Особисто автором виконаний патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел за темою дисертації. Самостійно проведено набір клінічного матеріалу, обстеження хворих, систематизовано та опрацьовувано отриманні дані в післяопераційному періоді. Дисертант брав участь у хірургічному лікуванні 86 % тематичних пацієнтів. Виконував статистичну обробку отриманих результатів. Інтерпретацію отриманих результатів, написання розділів дисертації, їх узагальнень, висновків виконано самостійно. Внесок дисертанта у опублікованих із співавторами

статтях та тезах, полягав у наборі клінічного матеріалу, статистичній обробці даних, узагальненні результатів та підготовці робіт до друку. Особисто дисертантом написані всі розділи дисертації та автореферат.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на XI-ій щорічній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рани, ранова інфекція, пластика тканин» (Київ, 2011); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в лікуванні ран і виразок, стопи діабетика. Пластика та електрозварювання живих тканин» (Київ, 2013); науково-практичній конференції НМУ імені О. О. Богомольця з міжнародною участю: «Актуальні питання хірургії» (Київ, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання абдомінальної хірургії» присвяченій 95-річчю кафедри хірургії і проктології НМАПО імені П. Л. Шупика (Київ, 2017); науково-практичній конференції НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю «Актуальні питання сімейної медицини та перспективи її розвитку (в рамках всесвітнього дня сімейного лікаря)» (Київ, 2017); VIII Міжнародному медичному конгресі НМАПО імені П. Л. Шупика «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 2019); науково-практичній конференції НМАПО ім. П. Л. Шупика «Актуальні питання сімейної медицини в Україні» (Київ, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «II Буковинський хірургічний форум» (Чернівці, 2019).

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладені на 165 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, п'яти розділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та списку використаних джерел літератури, які містять 240 посилань з них 159 кирилицею і 81 латиною. Дисертація ілюстрована 57 рисунками та 17 таблицями.

## **РОЗДІЛ 1**

### **ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ У ПАЦІЄНТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

За свою більш, ніж 30-річну історію ВІЛ-інфекція набула характеру пандемії, і немає жодної країни в світі, де не реєструвалася б дана інфекція. ВІЛ-інфекція залишається однією з основних проблем охорони здоров'я: на сьогоднішній день вона забрала понад 32 млн людських життів. У 2018 році від причин, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, у всьому світі померло 770000 людей [189].

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я на кінець 2018 року в світі налічувалося приблизно 37,9 млн осіб з ВІЛ-інфекцією, а 1,7 млн людей заразилися ВІЛ-інфекцією у 2018 році. 62 % дорослих і 54 % дітей з ВІЛ-інфекцією в усьому світі отримували антиретровірусну терапію (АРТ) в 2018 році. По всьому світу АРТ охоплює 82 % вагітних і годуючих грудьми жінок з ВІЛ-інфекцією. У 2018 році понад половину всіх нових випадків інфікування ВІЛ (54 %, згідно з оцінками) припало на осіб, що відносяться до ключових груп населення, і їх сексуальних партнерів [189].

Найбільш ураженим регіоном ВООЗ є Африканський регіон – тут в 2018 р проживало 25,7 мільйона людей з ВІЛ-інфекцією. На Африканський регіон припадає також майже дві третини загального глобального числа нових випадків інфікування ВІЛ/ [223]

У 2017 році приблизно у 160000 осіб в Європейському регіоні ВООЗ була вперше діагностована ВІЛ-інфекція; таким чином 2017 рік став ще одним роком з тривожною статистикою за кількістю нових випадків ВІЛ-інфекції в регіоні. Вселяє оптимізм той факт, що зростання загального числа випадків захворювання є не настільки різким як в попередні роки. [223]

У східній частині Європи зареєстровано понад 130000 вперше діагностованих випадків ВІЛ-інфекції – найвищий показник за всю історію реєстрації. У той же час країни Європейського союзу і Європейської

економічної зони (ЄС/ЄЕЗ) повідомили про зниження показників вперше діагностованих випадків, що в основному було обумовлено 20 % скороченням числа нових випадків серед чоловіків, які практикують секс з чоловіками, в порівнянні з показниками 2015 року. [223]

Серед країн східної Європи епідемія ВІЛ-інфекції в Україні є однією з найтяжчих. (ВОЗ, 2015). Згідно з повідомленням, опублікованим Європейським офісом Всесвітньої організації охорони здоров'я ООН в Україні спостерігався найвищий показник ВІЛ-інфекції в Європі після Росії у 2017 році. [58]

Щорічний звіт дає дані про кількість нових ВІЛ-інфекцій за країнами та за регіонами країн. На Росію та Україну припадало 75 відсотків із 160000 нових ВІЛ-інфекцій в Європі у 2017 році. [58]

Минулого року 15680 українців виявилися ВІЛ-позитивними, 37 нових інфекцій на 100000 людей, тоді як середній показник в Європейському Союзі становить 5,8 на кожні 100000 людей. [58]

Більше того, рівень зараженості в Україні зростає з 2015 року. Щорічно близько 3000 українців помирають від СНІДу. [58]

Україна протягом десятиліть мала найгірші показники передачі ВІЛ в Європі. За даними Міністерства охорони здоров'я, в Україні з 1987 року з діагнозом ВІЛ було діагностовано 321382 людини, за цей час від СНІДу померло 46000 осіб. [58]

В даний час в Україні ВІЛ-позитивні 144633 особи, з яких 47000 захворіли на СНІД. В Одеській області найвищі показники зараження: 933 із 100000 людей тестують на ВІЛ. [58]

Протягом перших трьох кварталів 2018 року в Україні зареєстровано 13414 нових випадків ВІЛ-інфекції, що є незначним зростанням порівняно з аналогічним періодом минулого року, повідомляє Міністерство охорони здоров'я. [58]

65 % усіх нових випадків є результатом незахищеного сексу, тоді як 22 % передаються при контакті з ВІЛ-інфікованою кров'ю. Ще 13 % нових випадків - це новонароджені діти, які заражаються від їхніх матерів. [92]

Серед регіонів з найвищим рівнем ВІЛ-інфекції в Україні – окуповані Росією райони Донбасу та Криму. [58]

Згідно з російськими даними, у 2017 році в Криму понад 15000 людей пройшли тест на ВІЛ – майже вдвічі більше, ніж у 2013 році. [58]

Згідно з оцінками ВООЗ, в даний час лише 79 % людей з ВІЛ знають про свій статус. У 2018 році в глобальних масштабах АРТ отримували 23,3 мільйона чоловік з ВІЛ. [58]

За період з 2000 по 2018 р число нових ВІЛ-інфекцій зменшилося на 37 %, а рівень смертності, пов'язаної з ВІЛ, знизився на 45 %, при цьому завдяки АРТ за той же період було врятовано 13,6 млн людських життів. [58]

Об'єднання інфекцій шкіри і м'яких тканин в одну групу, незважаючи на істотні відмінності в клінічній картині, обумовлено їх принциповим схожістю по ряду параметрів, важливих з точки зору хірургічної тактики і антибактеріальної терапії.

Існують відмінності в термінології і класифікаціях в різних країнах. Так, за визначенням FDA (Food and Drug Administration), в США прийнята назва «інфекції шкіри і м'яких тканин» (Skin and Skin Structure Infections), які діляться на неускладнені та ускладнені форми. До ускладнених форм відносять всі інфекції, що вражають глибокі шари і вимагають хірургічного втручання, і ділять їх на інфіковані виразки, опіки, глибокі абсцеси та інфекції при супутніх захворюваннях – цукровий діабет, захворювання периферичних судин та інші. [65]

З 2010 року для проведення клінічних досліджень FDA запропонувало термін ABSSEI – гострі бактеріальні інфекції шкіри і м'яких тканин, які включають целюліт, бешиха, великі шкірні абсцеси і ранову інфекцію з площею ураження, що перевищує 75 см<sup>2</sup>. Основна мета нової термінології – ідентифікувати відповідні інфекції для проведення реєстраційних клінічних досліджень для отримання надійної оцінки ефекту від антибактеріальної терапії, виключивши пацієнтів з інфекцією легкого ступеня тяжкості, яким антибактеріальна терапія може не призначатися. [65]

Спільнота хірургічних інфекцій (SIS) і IDSA користуються терміном «Інфекції шкіри і м'яких тканин» (Skin and Soft Tissue Infections) і виділяють 5 форм інфекцій – поверхневі неускладнені інфекції; інфекції, асоційовані з укусами і контактом з тваринами; некротизуючі інфекції, інфекції області хірургічного втручання та інфекції в імунокомпроментованих хворих. [65]

В європейських країнах користуються також класифікацією Eckmann. Інфекції шкіри і м'яких тканин поділяють на 3 форми в залежності від хірургічної тактики: не потребують хірургічного втручання, що вимагають хірургічного втручання і вимагають невідкладного хірургічного втручання (некротизуючий фасциїт). [65]

У сучасній літературі широко використовується також класифікація хірургічних інфекцій м'яких тканин по D. H. Ahrenholz (1991), в якій виділяються рівні ураження м'яких тканин, а не вид і форма виділень при інфекційному процесі. Таким чином, мова йде про чотири рівні ураження:

I рівень – ураження власне шкіри (фурункул, лімфангіт, бешиха, еризипелоїд);

II рівень – ураження підшкірної клітковини (карбункул, абсцес, флегмона, гідраденіт);

III рівень – ураження поверхневої фасції (некротизуючий фасциїт);

IV рівень – ураження м'язів і глибоких фасціальних структур (піоміозит, інфекції м'язових футлярів, клостридіальний міонекроз, неклостридіальний міонекроз). [65]

Міжнародні експерти визнають, що існуючі різні рекомендації по інфекції шкіри і м'яких тканин складно транслювати в протоколи лікування в зв'язку з тим, що на сьогоднішній день немає усіма визнаної універсальної класифікації, заснованої на клінічних даних і проспективних або ретроспективних дослідженнях. [14]

Інфекції шкіри, м'яких тканин можуть розглядатися як первинні і вторинні, а також як неускладнені і ускладнені. [14]

До первинних інфекцій відносять самостійні захворювання, до вторинних – інфекції, що розвиваються на тлі іншого захворювання. [14]

До первинних неускладнених відносять самостійні поверхневі інфекції в межах підшкірної жирової клітковини (фурункул, карбункул, бешиха, целюліт, неускладнений абсцес і флегмона), а до первинних ускладнених – інфекції глибокої локалізації або при наявності вираженого некротичного компонента (некротичні целюліт, фасциїт, піоміозит і міонекроз). [14]

Ускладнені інфекції втягують поверхневі і глибокі шкірні структури і часто вимагають проведення значних хірургічних втручань. З хірургічної точки зору застосовується класифікація за анатомічним шаром:

1. Некротичний целюліт: некроз вражає переважно шкіру і підшкірну клітинну тканину, не досягаючи м'язового або глибокого шару.

2. Некротичний фасциїт: некроз вражає фасціальні утворення, перш за все поверхневу фасцію. Визначальними хірургічними критеріями є:

- руйнування анатомічної зв'язку між фасцією і прилеглими тканинами;
- фасція сіруватого кольору, не має анатомічної цілісності, просякнута виділенням;
- можлива наявність гнійних виділень з характерним запахом.

3. Піоміозит – формування в товщі великих поперечно-смугастих м'язів абсцесів, що розвиваються в результаті поширення інфекції з прилеглої кістки або м'яких тканин або гематогенним шляхом (на тлі вторинного імунодефіциту).

4. Міонекроз: некроз вражає м'язові тканини.

Всі вторинні інфекції відносяться до ускладнених, є наслідком інфікування тканин (або наявної рани) при первинних порушеннях анатомічної цілісності, трофіки і/або іннервації при системних захворюваннях (цукровий діабет або хронічна венозна недостатність). [224]

Інфіковані опіки, інфіковані травматичні рани й інфекції області хірургічного втручання (ІОХВ) в своїй першопричині мають рану, яка легко контамінується, а потім інфікується як власними мікроорганізмами, так нозокоміальними патогенами. Особливе місце займають інфіковані укушені

рани, етіологія яких настільки різноманітна, наскільки різні механізми і види їх отримання. [154]

Слід зазначити, що поділ на первинні та вторинні інфекції для ряду нозологій до певної міри умовний. Так, наприклад, целюліт, флегмона, фасциїт або міонекроз можуть розвинутиися як на тлі непошкоджених покривних тканин, так і внаслідок різного характеру порушень їх цілісності. Різні гнійні (абсцес, флегмона) і некротичні (фасциїт, міонекроз) процеси також можуть ускладнювати перебіг випадкових або хірургічних ран. [169]

Незважаючи на покращений контроль захворювань, інфекції продовжують залишатися актуальною проблемою серед ВІЛ-інфікованих. Вони включають грибкові, бактеріальні, вірусні, а також паразитарні інфекції і можуть бути показником ступеня імуносупресії. Багато інфекцій, які часто зустрічаються в широкій популяції, виявляються більш спокусливими до ВІЛ. Золотистий стафілокок – найпоширеніша шкірна бактеріальна інфекція у ВІЛ-інфікованих. Приблизно 50 % ВІЛ-інфікованих є носовими носіями *S. aureus*, що частково пояснює високий рівень зараження. Зараження *S. aureus* може відбутися до появи будь-яких інших ознак або симптомів ВІЛ-інфекції. Морфологічні закономірності, які можуть виникнути, включають: бульозний імпетиго, екзему, фолікуліт, бляшки, подібні до гідраденіту, абсцеси, целюліт та піоміозит. [233]

До особливостей гнійно-септичних процесів при ВІЛ-інфекціях можна віднести відносно слабкі виражені місцеві прояви запалення на стороні шкіри, хоча процеси протікають за типом целюліта, міонекроза, некротизуючого фасциїту. Для уточнення діагнозу та оцінки топографоанатомічних параметрів важливо мати значення ультразвукового дослідження, яке дозволяє визначити розподіленість деструктивного процесу, його глибину, залучення фасцій і м'язів у запальному процесі, нерідко вияти газ. [162]

Гнійно-запальні процеси при ВІЛ-інфекціях протікають на фоні вираженої лейкопенії, нейтропенії. Екссудат гнійно-запальних захворювань є скудним, мутним із геморагічними домішками, що відповідає картині

неклостридіальної анаеробної інфекції. У ході хірургічних операцій проводять широке розкриття гнійного вогнища, його проявів у м'язах і під фасціями, обширну некректомію, широке проточне дронування порожнин для післяопераційного промивання. [224]

У післяопераційному періоді дві третини пацієнтів вимагають у середньому 2,6 додаткових втручань у вигляді повторних розкриттів, дронуванні нових вогнищ, некректомій. У цих пацієнтів відмічається в'ялий перебіг раневого процесу, яке обумовлює тривалі строки стаціонарного лікування. [182]

Масивна стартова антибіотикотерапія при гнійно-септичних ускладненнях у ВІЛ-інфікованих пацієнтів часто не здатна купірувати запальний процес і не впливає на прогресуючий місцевий процес, а також генералізацію. [183]

Часто в післяопераційному періоді через розмноження оппортуністичної флори, імунодепресії, резистентності до антибіотиків значно підвищується небезпека додаткових системних ускладнень, що в кінцевому результаті веде до негативного результату. При дослідженні мікрофлори на чутливість до антибіотиків у деяких випадках виявляються штами з резистентністю до всіх антибіотиків. [210]

Отже, ГРМТ у ВІЛ-інфікованих хворих мають свої особливості, а саме: значний вміст некротичних тканин; висока антибіотикорезистентність збудників ранової інфекції та неухильне зростання числа патогенних мікроорганізмів, стійких не тільки до антибіотиків, але і до деяких антисептиків; тривалий час - саме ці проблеми вимагають від хірургів пошуку нових, немедикаментозних методів лікування, які підвищують ефективність очищення поверхні рани від гнійно-некротичних тканин і мікробних тіл, стимулюють регенераторні процеси та в цілому скорочують термін лікування

Такі властивості мають фактори фізичного впливу на гнійну рану як УЗК та VAC.

### **1.1. Перебіг ранового процесу при гнійно-запальних ураженнях м'яких тканин**

Гнійно – запальні захворювання , та перебіг патогістологічних змін в запальному вогнещі залишається актуальною проблемою в хірургії [2, 56, 126, 180, 188]. Велика кількість хірургічних хворих на гнійно – запальні ураження, поступове їх збільшення за рахунок ін'єкційних споживачів вуличних наркотичних препаратів, підвищення рівня складності операцій, збільшення терміну тривалості операцій, прогресуюча антибіотикорезистентність патогенної мікрофлори погіршують прогнози в лікуванні гнійних ран. [2, 39, 56, 126, 180, 188]

Від дії пошкоджуючих факторів до загоєння рани розвивається специфічна реакція організму, яка складається з скоординованих клітинного та біохімічного компонентів з перетворенням в послідовну складну біологічну реакцію. [2, 44, 56, 78, 126, 135, 137, 161, 168, 210]

Хоча всі рани різні за своїм походженням, розмірами, глибиною проникнення та мікробним забрудненням, фази загоєння має свою послідовність, тривалість та не можуть бути відокремленими. Ці хронологічні, послідовні процеси характеризують загоєння рани. [2, 45, 126, 168]

Вчені неодноразово розглядали та по різному класифікували загоєння рани: І. Г. Руфанов (1954), С. С. Гірголав (1956), R. Ross (1968), В. І. Стручков (1975), М. І. Кузіна (1977).

Класифікація яку запропонувала М. І. Кузіна в 1977 році є досить детальна. Кузіна М. І. розділила основні фази перебігу ранового процесу: перша – фаза запалення, яка розділена на два періоди – період судинних змін та період очищення рани від некротичних (зруйнованих, мертвих) тканин; друга – фаза регенерації, утворення та дозрівання грануляційної тканини; третя – фаза утворення та реорганізація рубця. [126]

Перша фаза запалення розділена на два періоди що вказує на патогенетичний підхід, в часових проміжках, лікувальних заходів в першу фазу ранового процесу – припинення запальних змін та найшвидшого очищення рани від мертвих тканин [45, 126].

В діяльності клінічних хірургів використовують класифікацію, яку розробив Б. М. Даценко та співавт. (1985). Ця класифікація ділить три послідовні фази перебігу ранового процесу: перша – фаза запалення, клінічно характеризується наявністю некротичних тканин та гнійного вмісту в рані; друга – фаза грануляцій, клінічно характеризується очищенням рани від гнійно-некротичного вмісту та утворенням в ній грануляційної тканини; третя – фаза епітелізації – характеризується епітелізацією ранової поверхні та реорганізацією рубця. [56, 57, 70]

Запаленням це обмежена захисна відповідь тканин організму на різноманітні патогенні чинники, що поєднуються з комплексу клітинних та судинних реакцій, які направлені на відокремлення вогнища деструкції, звільнення рани від пошкоджуючих чинників та некротично-змінених тканин. [18, 126, 177, 195]

Патогенними чинниками можуть бути біологічні фактори (мікроби, віруси, тканини змінені в наслідок травми, ішемії), фізичні фактори (травма, вплив високої чи низької температура, іонізація), хімічні фактори (кислоти, луги, корозійні речовини, бактеріальні токсини, саморобні наркотичні препарати), [2,39, 45, 56, 78].

Перша фаза запалення розпочинається одразу після пошкодження тканин та характеризується типовою судинною реакцією – вазоконстрикцією. Це викликає набряк оточуючих тканин з обмеженням зони пошкодження.

Патогенні чинники викликають пошкодження та загибель клітин, порушують цілісності кровоносних судин. В рану надходить кров яка доставляючи клітинні елементи (тромбоцити, лейкоцити, еритроцити) та білкові сполуки плазми (фібрoneктин, фактор Віллебранда, тромбоспондин, фібриноген). В рану надходять тканеві внутрішньоклітинні субстанції (вазоактивні речовини, медіатори запалення). [18,70, 126, 145]

В подальшому активно розгортається етапна, послідовна реакцій згортальної системи крові з формуванням «сітки пастки» з ниток фібрину. Ця пастка з ниток фібрину затримує активовані тромбоцити, еритроцити, окремі

мертві клітини, елементи первинного забруднення в тому числі і мікроорганізми. Внаслідок агрегації та адгезії тромбоцитів відбувається тромбування судин, а під дією вазоактивних речовин (тромбоксан) вмикаються процеси вазоконстрикції (5–10 хв.), що у підсумку створює стійкий гемостаз [2, 126, 168]. В подальшому це сплетіння ниток фібрину прийме участь в міграції фібробластів та епітелізації [2, 78, 145, 177].

Через 20 хв. після травми та продовж біля 72 год. в осередку травми розширюються судини – активується вазодилатація яка супроводжується збільшенням капілярного кровотоку, розкриттям артеріо-венулярних спів усть що в підсумку призводить до збільшення капілярної проникності. [2, 45, 56, 70, 78, 126]

Збільшення об'єму судинної проникності в ділянці рани лежить в основі притоку до неї, за рахунок діapedезу через судинну стінку та стимуляції хемотаксичних факторів, різних клітинних популяцій в тому числі поліморфонуклеарних та мононуклеарних лейкоцитів [45, 161, 228]. В етапі ваоділятації, активну роль відіграють хімічні медіатори запалення, ключовими з яких являються гістамін та серотонін. [2, 107, 125, 145, 165]

В ділянці пошкодження, моноцити поступово збільшуються в розмірах, дозрівають та перетворюються в ранові (тканинні) макрофаги, які виконують ключову функцію в подальшій тканинній репарації. [85, 168, 173]

Макрофаги виконують роль «чистильника». Макрофаги фагоцитують будь-які чужорідні речовини (антигени) – від мертвих тканин до бактерій, все те з чого складається субстрат первинного мікробного забруднення. Фагоцитоз це поглинання чужорідних речовин яке супроводжується виділенням макрофагами та іншими фагоцитами біологічних інформаторів, що стимулюють запальну реакцію. Це призводить до активації лімфоцитів та запуску процесів імуноцитогенезу. Фагоцитоз в цілому сприяє утворенню макрофагально-лімфоцитарних комплексів, здатних виробляти субстанції, які надають багатоплановий вплив на рану та організм в цілому. [85, 201, 211, 229]

Продукти фагоцитозу приймають участь, як медіатори, в процесах самоочищення ран. В клінічних проявах це зменшення набряку та формуванню запального ексудату. Це все також стимулює імунітогенезу. [70, 145, 161, 173, 193]

Після закінчення очищення рани кількість нейтрофільних гранулоцитів та макрофагів в рані знижується. Це говорить про завершення запальної стадії та початку стадії проліферації. [17, 145]

Утворення та дозрівання грануляційної тканини проходить завдяки міграцією фібробластів, утворенням ними колагену та основної субстанції. Формування новоутворенням судин та розвиток грануляційної тканини на місці тканевого дефекту. Все перераховане характеризує фазу регенерації. Ця фаза продовжується приблизно від 5 діб до 3 тижнів. [34, 42, 53, 65, 169]

Фібробласти мігрують під дією хемотаксичних факторів (фібронектину, цитокінів, чинників росту та ін.) від краю рани в тимчасову матрицю, що утворена сіткою фібрину в попередній фазі загоєння рани. [85, 161, 173, 198]

Фібробласти продукують різні субстанції, які необхідні для загоєння рани: протеоглікани, глікозоаміноглікани, колаген, еластин, фібропектин, ензими, цитокіни, чинники росту. [161, 173, 191, 195]

В період фібробластичної проліферації продукується колаген. Колаген являється важливим будівельним матеріалом сполучної тканини, а фібробласти – основним джерелом його синтезу. Колагеновий синтез являється характерною ознакою фіброплазії. [70, 78, 99, 204]

Фаза фіброплазії супроводжується ангіогенезом – важливим для формування рубця процесом та характеризується міграцією ендотеліальних клітин в матрицю фібрину, їх проліферацією та формуванням нових капілярів. [17, 78, 145, 190]

Рановий дефект наповнюється грануляційною тканиною. Вона складається з множинних капілярів та підтримуючого матриксу. Останній містить багато фібробласт, ендотеліальних клітин, перицитів та міофібробласт. [45, 56, 70, 102, 126]

Завершенням послідовного процесу ранового загоєння є ніжний рубець. Структура тканини стала нормальною, а функція органу відновились. [56, 70, 78, 126, 193]

Закономірності розвитку ранового процесу завжди однакові для ран любого генезу. Однак вплив різноманітних чинників можуть суттєво впливати на окремі ланки ранового процесу. Все це необхідно враховувати при лікуванні хворих, особливо хворих з ВІЛ-інфекцією. [2, 70, 78, 100, 126, 197]

## **1.2. Сучасні принципи лікування гнійної хірургічної інфекції**

Лікування гнійних ран направлено на швидке очищення рани від нежиттєздатних тканин, зменшення мікробної забрудненості рани, створення найкращих умов для відтоку ранового вмісту, корекцію порушень імунітету. [50, 52, 53, 95, 124, 151, 179]

Золотим стандартом вирішення цієї задачі, це хірургічна обробка рани – скальпелем. Обробка рани, яка проводиться згідно загальноприйнятих правил. Вона може бути радикальною, або повною, частковою та багатоетапною. Радикальна хірургічна обробка гнійної рани передбачає абсолютно повне висічення всіх уражених гнійно-запальним процесом тканин – «запливів» та «кишень», з ретельним гемостазом, обробкою антисептиками та закриттям ранового дефекту, швами, або одним з методів пластичної хірургії. Часткова хірургічна обробка виконується у випадках, коли анатомічні умови (розташування життєво важливих судинних та нервових стовбурів, локалізація самої рани) або загальний стан хворого (шок, ендотоксикоз, декомпенсація діабета) не дозволяють провести радикальне оперативне втручання. Останнє повинно виконуватись досвідченою бригадою хірургів, під загальним знеболенням в умовах операційної. [13, 21, 26, 28, 56, 62, 68, 75, 81, 111, 113, 152, 236]

Хірургічна операція доповнюється антибіотиками, знеболюючими та протизапальними препаратами. Місцево використовують сорбційно – активні матеріали. В даний час дуже широко використовують багатокомпонентні мазі

на водорозчинній основі. [3, 7, 10, 17, 23, 25, 27, 33, 56, 57, 72, 104, 108, 115, 136, 142]

В клініках часто застосовують сорбенти та ферментних препаратів – хімопсину, хімотрипсину, терилітіну, стрептокінази. [2, 22, 78]

В другу фазу ранового процесу необхідно вживати заходів щодо запобіганні вторинній інфекції, особливо шпитальних штамамів патогенних мікроорганізмів. [1, 9, 56, 57]. Також необхідно забезпечити надійний захист грануляційної тканини від механічного ушкодження та дії інших негативних чинників (висихання та ін.). Для цього використовують різноманітні ранові покриття. [7, 17, 27, 72, 136]

В третю фазу ранового процесу продовжують профілактику вторинного інфікування рани, особливо шпитальними штамами патогенних мікроорганізмів, та захист грануляційної тканини від впливу негативних чинників (пересихання, механічна травматизація). З цією метою використовують мазі на водорозчинній основі, обліпихову й шипшинову олію, аерозолі (пантенол, олазол) тощо. [2, 56, 57, 67, 78, 126]

Впродовж всього лікування, дивлячись на стан хворого та супутню патологію, оцінюючи ризики соматичного стану, застосовують загальні принципи лікування – знеболення та зменшення запалення, санацію, загальна антибактеріальна підтримка, корекція показників цукру крові, корекція вазоконстрикції, корекція реології крові, корекція водно-електролітних порушень, профілактика шлунково – кишкових кровотеч. Особливо це стосується хворих з ВІЛ-інфекцією. [62, 140, 141, 143]

В даний час в практичній хірургії, для лікування гнійних ран, використовують різноманітні антисептики. Вони можуть використовуватись окремо та в іммобілізованих формах з антибіотиками. [75, 68, 104, 107, 125, 139, 159].

Застосовують адсорбуючі та сорбційно-гелеві препарати. [10, 22, 23, 106, 108]

В комплексному лікуванні ран, багато уваги приділяють факторам фізичного впливу на рану. Застосовують оксид азоту, нанокластерне

срібло,азоно-кисневу газову суміш,магнітоплазмова терапія. [34, 71, 91, 158]

Для швидкого очищення ран, від некротичних тканин, застосовують УЗК [11, 31, 60, 67, 90, 144, 146, 157] та VАС-терапію. [49, 82, 98, 119, 120]

### **1.3. Хірургічна інфекція у ВІЛ-інфікованих хворих**

Україна лідирує в Європі за темпами поширення ВІЛ-інфекції, [ВОЗ 2019]. ВІЛ-інфіковані продовжують страждати тими ж хворобами, що і не-інфіковані, а це значить, що будь-який хворий гострим хірургічним захворюванням може бути ВІЛ-інфікований. Така ймовірність тим вище, чим більшого поширення набуває ВІЛ-інфекція. Вже давно ВІЛ вийшов за межі специфічного соціального середовища, в даний час головний шлях передачі – гетеросексуальні контакти ,але більше 20 % інфікуються парентерально.

Кількість ВІЛ-позитивних хворих, які звертаються за допомогою до хірургів, постійно зростає. Так, у 25 % ВІЛ-інфікованих осіб протягом життя виникають показання до оперативного лікування [31]. Частково це обумовлено тим, що 74 % з них вживали наркотики, більшість – внутрішньовенно, що сприяє розвитку постін'єкційних ускладнень, особливо на тлі імунодефіциту [32, 33, 39, 62, 152]. Серед ВІЛ-інфікованих, які приймають внутрішньовенно наркотики, 43,6 % мають потребу в оперативному лікуванні з приводу постін'єкційні абсцесів і флегмон. Таким чином, гнійні захворювання шкіри і м'яких тканин є головною хірургічної проблемою ВІЛ-інфікованих хворих. Поширеність інших гострих хірургічних захворювань (гостра патологія черевної порожнини, легень, травми і т.п.) серед ВІЛ-інфікованих не перевищує середні показники по країні. [32, 33, 43, 152 ]

Операція при гнійника м'яких тканин полягає в широкому розтині і дрениванні гнійника. Всі ВІЛ-інфіковані пацієнти, оперовані з приводу гнійної патології шкіри і м'яких тканин, в ранньому післяопераційному періоді потребують проведення антибактеріальної терапії в зв'язку з наявними імунологічними зрушеннями і високим ризиком гнійно-септичних ускладнень. [32, 33, 43, 62, 73, 183]

В даний час у хірургів немає чіткої стратегії по лікуванню хірургічної інфекції м'яких тканин ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Однак хірургічні хворі із супутньою ВІЛ-інфекцією становлять особливу групу хворих, лікування якої повинно проводитися по загальнохірургічним принципам з урахуванням ряду особливостей. Зі збільшенням числа таких хворих в нашій країні і за кордоном з'являються роботи, присвячені окремим питанням хірургії ВІЛ-інфікованих, однак проблема рано загоєння у цієї групи хворих розглянута недостатньо. [62, 73, 81, 123, 143, 152]

ВІЛ-інфекція істотно погіршує перебіг гнійно-запального процесу у хворих з інфекцією шкіри і м'яких тканин, у зв'язку з чим ці хворі потребують обов'язкової анти-бактеріальної терапії, незалежно від стадії ВІЛ-інфекції та рівня ураження м'яких тканин. [33, 62, 152]

Грампозитивних мікробна флора є провідною в структурі гнійних уражень шкіри і м'яких тканин у хворих з ВІЛ-інфекцією [62]. Значну питому вагу становлять метицилінрезистентних стафілококів, у тому числі з ванкоміцин проміжною стійкістю, що потребує емпіричної антибіотико-терапії в поєднанні з фізичними інструментальними методиками очищення ран, такими як ультразвукова кавітація та VAC-терапія.

#### **1.4. Лікування факторами фізичного впливу**

Витоки методики лікування негативним тиском можна простежити з давніх часів. Найчастіше вакуум-терапію використовували з метою кровопускання. Існують згадки, що в Стародавньому Римі Клавдій Гален застосовував банки, які нагрівали полум'ям і накладали на шкіру поверх невеликих надрізів, вважаючи, що таким чином з організму видаляються різні отрути, які є першопричиною багатьох захворювань. У Стародавній Русі використовувалися банки (горщики), в яких створювався вакуум прогріванням ємності зсередини, потім посудину прикладали до різних частин тіла як з неушкодженою шкірою, так і з ознаками запалення і ранами. У селянських сім'ях жінки лікували мастит, використовуючи накладання горщиків. Оцінка

досвіду застосування цих методів в народній медицині сприяла впровадженню найпростіших варіантів застосування негативного тиску в офіційній медицині. Позитивні клінічні ефекти вакуумного впливу знайшли відображення в роботах хірургів, стоматологів, терапевтів, невропатологів, спортивних лікарів, а також в інших областях медичної практики. Так, в середині XIX століття видатний хірург М. І. Пирогов теоретично обґрунтував цей метод і назвав його «зовнішньою вакуум-аспірацією». Він вважав, що розріджене повітря сприяє ліквідації запального ексудату, механічно очищаючи поверхню рани. Т. Billroth висловив думку, що вплив негативного тиску викликає посилення міграції лейкоцитів в зоні запалення, а збільшення їх кількості має виражену «розсмоктуючу дію» на «хворі» тканини. Rogowicz вважав, що місцева застійна гіперемія супроводжується посиленням регіонарного току лімфи, а циркулюючі в зоні гіперемії лімфоцити є саме тим субстратом, який забезпечує лікувальний ефект. Важливою віхою на наукове обґрунтування застосування з лікувально-профілактичною метою розрідженого повітря є роботи німецького хірурга Августа Біра «Штучна гіперемія як метод лікування» (1906) і «Лікування застійною гіперемією» (1908). Він застосовував «сухі банки» при лікуванні фурункулів, карбункулів, абсцесів, маститів, інфільтратів. При цьому А. Бір, пропонував використовувати їх для попередження інфекційних ускладнень в чистих ранах. Він дав чітке обґрунтування лікувальних властивостей методу, яке включало, головним чином, «Створення довготривалого і ретельного гіперемемовування». Також А. Бір вказував на «всмоктувальну і знеболювальну дію» застійної гіперемії за рахунок швидкого виведення різних речовин із зони запалення, прискорення відтоку ексудату [49].

У 1989 р. М. Е. Chariker опублікував роботу, де описував застосування в лікуванні післяопераційних ран системи, що нагадує сучасну «вакуумну пов'язку» для лікування ран. Вона складалася з марлі, клейкою плівки та трубки, пов'язаної з централізованою лінією зниженого тиску стаціонару. використовували негативний тиск 60–80 мм рт.ст. [172]. У 1993 р. W. Fleischmann представив статтю: «Вакуумні пов'язки як метод лікування

ушкодження м'яких тканин при відкритих переломах», де описаний досвід використання вакуум-асистованих пов'язок (VAC), що складаються з поліуретанової губки, силіконового дренажу і прозорої плівки в лікуванні 15 пацієнтів з відкритими переломами [181]. У 1995 р група авторів з університету Теннессі запропонувала застосовувати негативний тиск в спеціальній пов'язці на відкритому животі – прообраз сучасної вакуум-асистованої лапаростоми [171]. Надалі була опублікована робота М. J. Morykwas, (1997) по вивченню впливу VAC на раньовий процес в експерименті з описом основних ефектів даної методики [205]. Ряд авторів довели, що застосування негативного тиску прискорює перебіг усіх стадій раньового процесу і скорочує терміни загоєння рани. Ці ефекти сприяють збільшенню інтенсивності клітинної проліферації, підсилюють синтез в рані сполучної тканини і протеїнів. VAC підвищує рівень факторів росту і стимулює неоангіогенез в рані, при цьому сприяє утворенню найбільш фізіологічних кровоносних судин в порівнянні з іншими видами пов'язок, що створює оптимальні умови для загоєння ран. [49, 82, 181, 217, 226, 235] Застосування VAC викликає:

1. Активне видалення надлишкових ранових виділень, в тому числі речовин, що уповільнюють загоєння рани (наприклад, матриксні металопротеїнази і продукти їх розпаду).
2. Збереження вологого ранового середовища, стимулюючого ангіогенез, що підсилює фібриноліз і сприяє функціонуванню факторів росту.
3. Прискорення зниження бактеріального обсіменіння тканин рани. У дослідженнях DeFranzo A. J. et al. і Morykwas M. et al. було доведено, що деконтамінації рани нижче критичного рівня при вакуум-терапії досягається до 4–5-ї доби проти 11 діб при інших методах місцевого лікування ран.
4. Зниження локального інтерстиціального набряку тканин, зниження міжклітинного тиску, посилення місцевого лімфообігу і транскапілярного транспорту, що в результаті покращує раневе середовище і живлення тканин і збільшує швидкість формування грануляційної тканини, а поліпшення перфузії

раневого ложа додатково сприяє деконтамінації рани.

5. Посилення місцевого кровообігу. У дослідженнях Morykwas M. et al. було виявлено, що приріст інтенсивності місцевого кровообігу при рівні негативного тиску – 125 мм рт.ст. досягав приблизно 400 % по відношенню до вихідного рівня, а застосування локального переривчастого вакууму протягом 5 хвилин на рівні – 125 мм рт.ст. з подальшим відсутністю вакуумного впливу протягом 2 хв. є найбільш оптимальним режимом лікувального впливу на рану для стимуляції місцевого кровообігу.

6. Деформація тканинного ложа. Стінки відкритих пір губки прикріплюються до раневого ложа, в той час як внутрішня частина пір не входить в зіткнення з раною. Таким чином, за рахунок локального негативного тиску відбувається розтягнення і деформація тканини раневого ложа. Це викликає деформацію клітин вакуумованих тканин і стимулює міграцію і проліферацію клітин. Це схоже на процес клітинної проліферації, який має місце при використанні методу дозованого тканинного розтягнення в пластичній хірургії, а також при використанні дистракційних кісткових апаратів в травматології, ортопедії та щелепно-лицевій хірургії. У дослідженнях *in vitro* показано, що розтягнення клітин сприяє їхній проліферації, в той час як нерозтягнуті клітини втрачали здатність до настільки ж інтенсивного поділу. Експериментальне вивчення даного ефекту дозволило пояснити його особливостями будови цитоскелета і наявністю непрямих зв'язків між клітинною стінкою і ядром клітин. Ці зв'язки в експерименті передають механічні сили розтягування з клітинної стінки до ядер клітин, приводячи до ряду подій, результатом яких є підвищення вироблення факторів росту, тканинних протеїнів, генної експресії, яка індукує пристосувальні зміни в клітинах і підсилює процес клітинної проліферації.

7. Зменшення площі рани. Прямий вплив негативного тиску на дно і краї рани в умовах зовнішньої ізоляції надає постійний ефект щодо країв рани, сприяючи її стягненню. Цей ефект безпосередньо знижує розміри рани, незалежно від інтенсивності клітинної проліферації. Вакуумна терапія за

допомогою поліпшення якості грануляційної тканини підвищує шанси на успіх в закритті рани місцевими тканинами. Внаслідок того, що вакуумна пов'язка зменшує розміри рани, попереднє розтягнення місцевих тканин перед пластикою може не знадобитися. Накладення вакуум-пов'язки на пересаджений розщеплений шкірний клапоть покращує адаптацію клаптя до поверхні рани, дозволяє видаляти надлишковий рановий ексудат, стимулює ангіогенез і оберігає пересаджений клапоть від зсуву.

8. Ранова гіпоксія. Прямий вплив вакууму на раневе ложе призводить до локального зниження парціального тиску кисню в рані, однак це стимулює формування нових судин і подальше поліпшення якості грануляційної тканини. Тим самим в результаті забезпечується посилення тканинної оксигенації.

9. Скорочення витрат. Вакуум-пов'язки накладаються беззмінно на тривалий термін (в середньому від 3 до 7 діб), що дозволяє навіть в першу фазу ранового процесу обходитися без перев'язок, економлячи перев'язувальні засоби, препарати місцевої дії, а також сили і час медичного персоналу.

10. Профілактика внутрішньолікарняних інфекцій. Тривала відсутність перев'язок у стаціонарного хворого, а значить, і контакту рани з інструментом і повітрям лікувального закладу, руками медичного персоналу знижує ризик контамінації поверхні рани госпітальними штамами мікроорганізмів.

11. Посилення ефекту медикаментозного лікування. В умовах посилення місцевого крово- і лімфообігу і транскапілярного транспорту, поліпшення перфузії раневого ложа підвищується і концентрація в тканинах рани, лікарських засобів, що вводяться парентерально і перорально, що також підвищує загальну ефективність лікування.

Ряд авторів відзначають і негативні моменти у використанні VAC у деяких пацієнтів: почуття «прикутості» до апарату, занепокоєння і порушення сну, біль при знятті пов'язки. Автори визнають, що в таких випадках слід застосовувати посилені заходи до дисциплінування і переконання хворих, додаткове навчання, як пацієнта, так і персоналу. [164, 194, 209, 227]

Клінічна та економічна ефективність застосування VAC в лікуванні різних ран переконливо доведена багатьма авторами. Проведений метааналіз продемонстрував доведену високу ефективність методу VAC в лікуванні різних ран в порівнянні з іншими методами в купуванні раньової інфекції, поліпшення кровообігу в тканинах рани, скорочення термінів загоєння ран, [165, 187, 218, 222, 226]. У багатьох розвинених країнах метод вакуумного лікування ран стандартизований і визнаний страховими компаніями.

Протипоказаннями до використання методу VAC вважають наявність в рані злоякісної пухлини, некротизованих тканин, недосліджених нориць і несанованих вогнищ остеомієліту, виражену кровоточивість тканин і порушення згортання крові. З обережністю слід застосовувати метод при наявності перифокального дерматиту, при терапії антикоагулянтами і дезагрегантами, психічних захворюваннях і порушенні комплаєнтності пацієнта. Слід уникати прямого контакту вакуум-пов'язки з нервами, відкритими судинами і паренхіматозними органами, а також з зоною недавно сформованого судинного або кишкового анастомозів [235]. Помірно виражений больовий синдром, що супроводжує зняття пов'язки, можна попередити введенням лідокаїну в дренаж перед її видаленням [218]. Діапедезні кровотечі з поверхні рани зупиняють притисненням [231]. Відзначено і казуїстичні ускладнення вакуум-терапії: хроніосепсис при тривалому збереженні вакуум-пов'язки без її заміни; залишений в рані амбулаторного пацієнта фрагмент губки; утворення псевдоаневризми артерії [167, 175]. Однак, зазначені проблеми є наслідком порушення методики.

Система VAC складається з:

- дренуючого матеріалу;
- герметизуючої клейкої плівки;
- дренажної трубки;
- апарату, що створює і підтримує заданий негативне тиск.

Як дренуючий компонент вакуум-пов'язки зараз використовують м'яку пінополіуретанову (ППУ) губку з сполученими (відкритими) порами розміром

400–2000 мкм. Важливо відсутність здатності матеріалу накопичувати і утримувати в собі рідину, що характерно для капілярних тканин. Матеріал повинен забезпечувати вільний відтік рідини, що виключає утворення скупчень гною в ділянках рани, віддалених від місця установки дренажної трубки. Плівкове покриття повинне бути водо- і газонепроникним, еластичним, міцним, мати гарну адгезію навіть до помірно вологої шкіри. Дренажна трубка не повинна спадатися при створенні негативного тиску в її просвіті, мати достатню довжину. Джерело вакууму забезпечується ємністю для збору рідини [163,235]. Як правило, з лікувальною метою використовується негативний тиск в рані – 125 мм рт. ст., у дітей рекомендують застосовувати постійний вакуумний вплив на рівні – 75 мм рт. ст. В якості компонентів сучасної пов'язки для VAC використовують одноразові стерильні витратні матеріали. До них відносяться ППУ губку, адгезивне плівкове покриття і дренажний порт спеціальної конструкції, безпосередньо пов'язаний з системою дренажів і ємністю для збору раньових виділень. Як джерело вакууму використовують аспіратори, забезпечують створення і підтримку негативного тиску до – 250 мм рт.ст. В даний час такі апарати здатні підтримувати як постійний, так і періодичною очисткою впливу негативного тиску на рану за допомогою електронної системи контролю і забезпечують високий рівень безпеки проведеного лікування як у лежачих, так і у активних пацієнтів. Замість ППУ губки можна використовувати і 3D марлю, [225]. Ряд авторів в якості альтернативи дорогим комерційним апаратам і витратним матеріалам пропонують застосовувати стерилізовану ППУ губку, клейку плівку з виведенням дренажу, встановленого між шарами губки і «пелюстками» плівки і будь-яке наявне джерело вакууму, [216]. Однак використання центральної магістралі вакууму або вакуум-аспіратора, не призначених для створення постійного заданого негативного тиску, або механічних «груш» не дозволяє створити оптимальне і контрольоване розрідження в пов'язці. У той же час проведене в 2012 році D. Armstrong мультицентрове рандомізоване контрольоване дослідження не виявило відмінностей в ефективності ЛОД при

застосуванні механічних і електричних вакуум-аспіратор, [166].

До недавнього часу використання ультразвуку (УЗ) обмежувалося переважно в фізіотерапевтичній і діагностичній практиці. Інтерес хірургів до УЗ зріс після вивчення його біологічних і фізичних властивостей, що призвело до більш широкого використання УЗ в хірургії.

Біологічні властивості УЗ обумовлені вираженою бактерицидною і бактериостатичною дією на різні мікроорганізми. Бактерицидний ефект пов'язаний з шкідливою дією ультразвукової хвилі на мікробну клітину, підвищенням температури середовища, зниженням антибіотикорезистентності збудників ранової інфекції та ін. Поряд з власним бактерицидний ефект низькочастотний УЗ істотно підсилює дію багатьох антибіотиків і антисептиків на різні мікроорганізми.

Ультразвук (УЗ) стимулює внутрішньоклітинний біосинтез і регенераторні процеси, викликаючи розширення кровоносних судин і збільшення регіонарного кровотоку в 2–3 рази, ініціює сприятливі зміни в мікроциркуляторному руслі і адвентиції судин, розвиток колатералей, що дуже важливо при запальних і гнійно-деструктивних процесах.

Крім поліпшення мікроциркуляції, УЗ має протизапальну дію за рахунок поліпшення усунення застійних явищ, розсмоктування інфільтратів, підвищення фагоцитарної активності лейкоцитів і рівня неспецифічного захисту.

УЗ низької частоти не тільки підвищує еластичність сполучної тканини, але і сприяє розволокненню сполучних волокон і посилення їх синтезу фібробластами, тому вплив УЗ на пошкоджені тканини супроводжується утворенням ніжного і пухкого рубця.

Застосування низькочастотного УЗК в комплексному лікуванні (з застосуванням механічного очищення виразок від некротизованих вільно лежачих тканин, хімічних антисептиків і протеолітичних ферментів – місцево) трофічних виразок, обумовлених хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок, володіє багатьма цінними якостями, що підсилюють терапевтичну

ефективність, що має важливе значення при наявності у хворих протипоказань до радикального оперативного лікування або в період підготовки до операції. Активізація УЗ лізосомальних ферментів макрофагів призводить до очищення запального вогнища від клітинного детриту і патогенної мікрофлори на ексудативній стадії. Поряд з цим УЗ-хвилі прискорюють синтез колагену фібробластами й утворення грануляційної тканини на проліферативній стадії запалення. [11, 31, 60, 67, 90, 144, 146, 157]

Велике значення має також окисна дію кисню, який активізується ультразвуком. Перекис водню, що утворюється при обробці ран УЗ згубно діє на багато бактерій (особливо на клостридальну мікрофлору).

Таким чином, аналізуючи сучасний стан проблеми, слід визнати, що на сьогоднішній день немає чіткої програми застосування УЗК та VAC- терапії в лікуванні ВІЛ-інфікованих хворих з ГРМТ. Немає повідомлень про морфологічні характеристики перебігу ранового процесу при використанні УЗК та VAC- терапії в комплексному лікуванні ГРМТ у ВІЛ-інфікованих хворих.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Загальна характеристика пацієнтів

В клінічній частині дисертаційної роботи було виконано клінічне дослідження на 271 ВІЛ-інфікованих хворих з, які були розділені на чотири підгрупи (табл. 2.1) в залежності від методики лікування ГРМТ.

*Таблиця 2.1*

**Розподіл пацієнтів на підгрупи в залежності від методики комплексного  
хірургічного лікування ГРМТ**

| Підгрупи | Методика операції          | Кількість пацієнтів |
|----------|----------------------------|---------------------|
| I        | Традиційне лікування       | 90                  |
| II       | З використанням УЗК        | 59                  |
| III      | З використанням VAC        | 62                  |
| IV       | З використанням УЗК та VAC | 60                  |

I підгрупа (90 ВІЛ-інфікованих хворих) виконувались розкриття гнійного вогнища, некректомія, санація 0,02 % розчином декаметоксину, дренивання рани;

II підгрупа (59 ВІЛ-інфікованих хворих) – після розкриття гнійного вогнища використовувалася УЗК апаратом «Sanosa» фірми Soering з лаважем 0,02 % розчином декаметоксину;

III підгрупа (62 ВІЛ-інфікованих хворих) – склали пацієнти після розкриття флегмон та абсцесів використовували вакуумну терапію з використанням апарата NPWT Pump REF NP325 «HEACO Ltd., Великобританія»;

IV підгрупа (60 ВІЛ-інфікованих хворих) після розкриття гнійного вогнища використовувалася УЗК апаратом «Sanosa» фірми Soering з лаважем 0,02 % розчином декаметоксину, та використовували вакуумну терапію

апаратом NPWT Pump REF NP325 «HEACO Ltd., Великобританія». (Патент України на корисну модель № 133185 від 25.03.2019 р.).

Клінічна характеристика хворих: вік хворих від 18 до 45 років (середній вік  $31 \pm 1,2$  р.).

Всі хворі були чоловічої та жіночої статі. Чоловіки складали 82 % (222 особи), жінки 18 % (49 осіб). У всіх хворих була діагностована ГРМТ.

Розподіл пацієнтів за віком наведено в табл. 2.2.

*Таблиця 2.2*

**Розподіл хворих за віком**

| Вік хворих | Кількість хворих | %    |
|------------|------------------|------|
| 18–25      | 49               | 18.1 |
| 26–30      | 85               | 31.4 |
| 31–35      | 80               | 29.5 |
| 36–40      | 37               | 13.6 |
| 41–45      | 20               | 7.4  |
| Всього     | 271              | 100  |

Всі хворі були працездатного віку.

Локалізація ГРМТ у ВІЛ-інфікованих хворих була наступна: плече – 63 (23,2 %), передпліччя – 61 (22,5 %), сіднична ділянка – 62 (22,9 %), пахвинна ділянка – 50 (18,5 %), стегно – 25 (9,2 %), гомілка – 10 (3,7 %).

В залежності від стадії ВІЛ-інфекції відповідно до класифікації ВООЗ (2006) [3] хворі були розділені наступним чином: у 76 (28 %) хворих – I стадія, у 61 (22,5 %) – II стадія, у 117 (43,2 %) – III стадія та у 17 (6,3 %) – IV стадія.

Для оцінки результатів дослідження здійснювали моніторинг перебігу ранового процесу: строки зменшення ексудації, перифокального набряку, гіперемії країв рани, очищення рани від фібрину і некротичних тканин, строки появи грануляцій та епітелізації, загоєння ран, а також результати мікробіологічного, цитологічного досліджень, виконані на 1, 7, 10, 14, 21 добу перебігу ранового процесу.

В якості критерію включення в спостереження використовували:

- вік хворих від 16 до 45 років;
- для дослідних груп ВІЛ інфекція;
- наявність гострих ГРМТ, що потребують оперативного втручання;
- інформовану згоду на передбачуваний метод хірургічного лікування;
- згода хворого на включення в дослідження;
- відсутність протипоказів до проведення наркозу.

*Критерії виключення із спостереження:*

- вік хворих більше 45 років;
- хворий, у якого присутня супутня соматична патологія, яка не піддається корекції та компенсації
- вагітність та період лактації;
- гострий інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу;
- відмова хворого від участі в дослідженні;
- хворі, які не дотримувалися призначеного методу лікування .

Всі хворі до операції були консультовані терапевтом, інфекціоністом, кардіологом, при необхідності анестезіологом, кардіологом, невропатологом. Хворим виконувалися лабораторні аналізи крові, проводили ЕКГ, рентгенографію органів грудної та черевної порожнини, УЗД органів черевної порожнини та заочеревинного простору, Ехо-КГ при потребі КТ.

## **2.2. Методи дослідження та способи комплексного хірургічного лікування гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих**

### **Методи досліджень**

Обстеження пацієнтів включало:

- Клінічне:
  - огляд пацієнта;
  - пальпація ділянки гнійного вогнища (абсцеса, флегмони);
  - визначення розмірів та розповсюдження гнійного вогнища;

- Лабораторні дослідження:
  - ЗАК;
  - глюкозу крові;
  - ЗАС;
  - БХ крові (загальний білок, електроліти, печінкові проби, креатинін, сечовина);
  - коагулограма (кількість протромбіну, фібрину, фібриногену 4);
  - ЧЗК;
  - імунологічний аналіз (CD 4, CD 8);
- Функціональних та інструментальних методів дослідження:
  - ЕКГ;
  - рентгенографія органів грудної клітки;
  - УЗД черевної порожнини та зони гнійного вогнища;
  - дуплексне сканування судин нижніх кінцівок;
  - ЕхоКГ;
- УЗД черевної порожнини виконували з метою можливого виявлення супутньої патології.

За наявності супутньої патології всі пацієнти були консультовані суміжними спеціалістами та проводилась корекція передопераційної підготовки в кожному окремому випадку.

Усі хворі були прооперовані. Абсолютними показаннями до оперативного втручання у хворих була наявність запального інфільтрату з ознаками флюктуації. Іноді, в сумнівних випадках, з діагностичною метою проводили пункцію інфільтрату або ультразвукову діагностику.

Хірургічне втручання виконували в терміновому порядку, під загальною або місцевою анестезією, з метою розкриття гнійного осередку, видалення нежиттєздатних і некротизованих тканин і створення умов для адекватного дренивання. Гнійний осередок розкривали декількома або одним адекватним за розміром розрізом. Розплавлену, просочену гноєм жирову клітковину висікали до здорових тканин. Ступінь життєздатності тканин під час операції визначали

на підставі клінічних ознак: наявність видимої деструкції тканин, зміна їх кольору, просочування гнійним ексудатом, відсутність або наявність блиску чутливості тканини. Достовірною ознакою життєздатності тканин була їх кровоточивість, характерний тканин.

Після проведеного оперативного втручання, якщо процес локалізувався на кінцівках, для створення спокою в ділянці рани, зменшення болей та профілактики розвитку нервово-трофічних розладів виконували іммобілізацію кінцівки.

Після розкриття флегмон та абсцесів, некректомії виконувалася УЗК з використанням апарату «Sonoca» фірми Soering (Німеччина) з лаважем 0,02 % розчину декаметоксину (рис. 2.1), після чого використовували вакуумну терапію з використанням апарата NPWT Pump REF NP325 (HEACO Ltd., Великобританія) та стерильних одноразових наборів NPWT DK10SS (HEACO Ltd, Великобританія) та контейнера CA32F\_1 (HEACO Ltd, Великобританія) (рис. 2.2). Обробку поверхні ран ультразвуком проводили наступного дня після операції. Сеанси ультразвукової кавітації повторювали до трьох разів. Далі застосовували VAC-терапію. Використовували постійний режим аспірації з рівнем негативного тиску 120 мм рт. ст. з можливістю покрокового регулювання в 5 мм рт. ст. Заміну пов'язки виконували в строки від 1 до 3 діб.



Рис. 2.1. УЗК з використанням апарату «Sonoca» фірми Soering (Німеччина) з лаважем 0,02 % розчину декаметоксину



Рис. 2.2. Вакуумна терапія з використанням апарата NPWT Pump REF NP325 (HEACO Ltd., Великобританія) та стерильних одноразових наборів NPWT DK10SS (HEACO Ltd, Великобританія) та контейнера CA32F\_1 (HEACO Ltd, Великобританія)

УЗК та VAC-терапію застосовували в I (ексудативній) фазі ранового процесу до повного очищення рани від фібрину та некротичних мас до появи грануляцій.

Місцево використовували розчини 0,02 % розчином декаметоксину та лікувальні пов'язки з мазями що містили антисептики на гідрофільній основі в залежності від фаз ранового процесу. В комплекс лікування ГРМТ також включали антибактеріальну терапію (з урахуванням чутливості мікрофлори рани), імунотерапію, антиретровірусну, дезінтоксикаційну та протизапальну терапію з використанням інфузійних розчинів дезінтоксикаційної дії та симптоматичну терапію (адекватне знеболення, корекція водно-сольового та кислотно-лужного балансу та інших порушень гомеостазу).

Біохімічні методи дослідження виконувались на базі загальноклінічної лабораторії КМКЛ № 5.

З метою встановлення стадії ВІЛ-інфекції виконувались імунологічні дослідження. Ключовим чинником в патогенезі ВІЛ-інфекції є зменшення популяції CD4-лімфоцитів, це передбачає загибель клітин, недостатнє вироблення нових і перерозподіл наявних лімфоцитів в лімфоїдні тканини.

CD4-T-хелпери беруть участь в індукції специфічної імунної відповіді. Однією з важливих їх функцій є вироблення цитокінів, які впливають на всі ланки запального процесу, і можуть направляти імунну відповідь на переважно гуморальний або цитотоксичний шлях і регулювати його інтенсивність. Функція CD8-T-супресорів полягає у пригніченні гуморальної та клітинної ланки імунної відповіді.

Важливим показником нормального функціонування імунної системи є, так званий, імуnoreгуляторний індекс, який відображає кількісне співвідношення хелперів і супресорів. У здорової людини цей індекс – CD4/CD8 – дорівнює 1,5 і більше, у хворих на ВІЛ-інфекцію внаслідок інфікування і руйнування Т-хелперів вірусом їх кількість знижується, а кількість Т-супресорів може навіть збільшуватись, внаслідок чого CD4/CD8 падає до 0,5 і нижче. Це призводить до «паралічу» імунної системи і розвитку пухлин та цілої низки опортуністичних хвороб.

Дослідження на визначення кількості CD4 та CD8 клітин проводилося на базі клініко-діагностичної лабораторії Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом (зав. лабораторії Степченкова Т. В.).

Забір зразків крові здійснювався за допомогою вакуумних систем для забору крові, в пробірки типу вакутайнер з антикоагулянтom (K3EDTA) за допомогою дозованого вакуума, згідно СОП «Правила забору крові для проведення імунологічних досліджень» та пам'ятки по забору зразків для проведення імунологічних досліджень. Доставка зразків в лабораторію здійснювалась з дотримання вимог біологічної безпеки та термінів доставки зразків для імунологічних досліджень.

Дослідження на визначення кількості CD4 та CD8 клітин проводилося за допомогою комплексу обладнання – проточний цитометр FC 500, фірми Beckman Coulter, США. Для дослідження використовувались реагенти фірми Beckman Coulter, США, оскільки проточний цитометр є обладнанням закритого типу та допускає використання лише наведених реагентів.

Береться венозна кров. Джгут накладається не більше як на 1 хв. після проколу вени; кров береться сухим, стерильним шприцем, переноситься (зняти голку, кров акуратно випускати по стінці без натиску!) в сухий, чистий, при необхідності стерильний, посуд із етикеткою або промаркований.

Забор крові здійснюється натще, з локтєвої вени в одноразову пробірку типу Vacuett у кількості 5 мл. з 6 % розчином ЕДТА (для проведення імунологічних досліджень) бузкова кришка.

Припустимо здійснювати забор крові в одноразовий шприц. Після забору крові, без утворення піни, переноситься в пробірку з 6 % розчином ЕДТА, або з активатором згортання. Пробірку треба закрити кришкою та 5–8 разів перевернути. Час від накладення жгута до контакту крові з антикоагулянтom не повинен перевищувати 2 хв.

Якщо з об'єктивних причин неможливо забрати кров з локтєвої вени, припустимо здійснювати забор з іншої вени (зап'ясток, тил долоні, ін.).

Не дозволяється. Забирати кров після фізичних та емоційних навантажень, фізіотерапевтичних процедур, рентгенопроміння, після крапельного введення ліків (крім особливих випадків, у скеруванні лікар відмічає про медикаментозний чи інший вплив на результати лабораторних досліджень).

Термін доставки зразків крові в лабораторію має бути від 5 до 24 годин.

Для досліджень не допускається – для дослідження не приймаються гемолізовані, хільозні сироватки, сироватки з еритроцитами, сироватки на згустку крові, а також сироватки, які мають бактеріальний проріст. Такі зразки знешкоджуються (обробляються дезрозчином), а взяття крові від пацієнта повторюють.

Транспортування сироваток здійснюють у контейнерах із холодоагентом у відповідних пластмасових або металевих штативах. Штативи вміщують у металеві бікси або пластмасові коробки, які герметично закриваються та легко дезинфікуються.

Не допускається транспортування матеріалу в сумках, портфелях та інших предметах особистого користування. Оптимальним вважається контейнерів із досліджувальним матеріалом у сумках-холодильниках.

При призначенні лабораторного обстеження, пацієнта необхідно готувати до здачі біологічного матеріалу та зібрати анамнез для наступного тлумачення результатів аналізу.

Необхідно з'ясувати:

- вік;
- стать;
- фізіологічний стан;
- умови проживання;
- харчування;
- чи вживає пацієнт сильнодіючі препарати (гормони, антибіотики, тощо);
- чи проходив пацієнт в цей день інструментальне діагностичне обстеження;

– для врахування добових ритмів коливання вмісту багатьох компонентів необхідно вказати в направленні час забору крові.

Не дозволяється:

Забирати кров після фізичних та емоційних навантажень, фізіотерапевтичних процедур, рентгенопромінення, після крапельного введення ліків (крім особливих випадків, у скеруванні лікар відмічає про медикаментозний чи інший вплив на результати лабораторних досліджень).

Комплекс мікробіологічних досліджень проводився на базі бактеріологічної лабораторії Київського міського центру СНІДу (зав. лабораторії Триліс О. Л.). Патологічний матеріал відбирався з дотриманням умов асептики на одноразові транспортні системи з середовищем AMIES, протягом 2 годин доставлявся в баклабораторію. При дослідженні проводилось визначення видового складу мікрофлори, її кількості (колонієутворюючі одиниці в 1 мл вмісту, КУО/мл), а також чутливості до антибіотиків та протигрибкових препаратів. Виділення чистих культур та вивчення їх властивостей проводилось з використанням поживних середовищ виробництва HiMedia Laboratories Pvt. Limited (Індія), сертифікованих в Україні. Ідентифікація мікроорганізмів проводилась за морфологічними (в т.ч. з бактеріоскопією нативного матеріалу), культуральними та біохімічними ознаками. Визначення їх чутливості до антибіотиків проводили диско-дифузійним методом, згідно методичних вказівок «Вивчення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів», затверджених Наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р.; а також стрипів АТВ Fungus 3 (BioMerieux, Франція). Аналіз одержаних результатів проводився з використанням програмного забезпечення бази даних мікробіологічної лабораторії WHONET 5.6.

Бактеріологічні дослідження ран передбачали проведення якісного (видового) та кількісного аналізу мікрофлори біоптатів м'яких тканин, які брали під час перев'язок із області дна та країв рани. Ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили на основі їх морфологічних характеристик. Рівень бактеріального обсіменіння визначали в розрахунку величини

колонієутворюючих одиниць (КОЕ) на 1 г тканини рани або 1 мл ексудата. У порівняльному аспекті, крім загальних клінічних показників (строки припинення запальної реакції, строки госпіталізації), оцінювали швидкість очищення рани від некротичних тканин, час появи грануляцій, строки мікробної деконтамінації та регенерації рани.

Фрагменти видалених уражених ділянок тулуба та кінцівок були досліджені на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НМАПО імені П. Л. Шупика. Для проведення комплексного патоморфологічного дослідження отриманий матеріал фіксувався в 10 %-му розчині нейтрального забуференого формаліну (рН 7,4) протягом 36–48 годин. Після фіксації за стандартною методикою проводили препарати зневоднювалися шляхом проводки через спирти зростаючої міцності та заливали в парафінові блоки, з яких на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 3–4 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном.

У випадках всіх досліджуваних груп було проведено імуногістохімічне дослідження (ІГХД) для оцінки можливостей регенерації після проведення терапії. Отримані зрізи поміщалися на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина), потім проводили інкубацію з первинними антитілами згідно інструкцій фірм-виробників. Використано систему детекції Master Polymer Plus Detection System (Peroxidase), хромоген ДАБ (master diagnostica (Гранада, Іспанія)). ІГХД проведено з наступними маркерами: для визначення ступеня активації ангіогенеза досліджували за допомогою поліклонального кролячого антитіла – судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), для встановлення наявності та ступеня ангіогенезу – моноклонального антитіла (MAT) (до CD31 Ab-1 (clone JC/70A), для визначення наявності та ступеня епітелізації ранової поверхні використовували моноклональні антитіла до пан цитокератину (cytokeratin Pan, clone AE1/AE3). Оцінка експресії маркерів проводилась згідно наявності характерного коричневого забарвлення клітин різного ступені інтенсивності згідно візуально-аналогової шкали. Інтенсивність експресія оцінювали від 0 – «відсутня» до +++ – «виражена».

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичного мікроскопа “Carl Zeiss” Primo Star з планохроматичними об’єктивами ZEISS “Plan-Achromat” 4x, 10x, 40x з камерою AxioCam 105 color із програмним забезпеченням ZEN2 (blue).

### Статистичні методи дослідження

Обробку клінічних результатів виконували за допомогою статистичних методик. Для статистичного аналізу використовували Т-критерій, критерій Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) та критерій Краскела-Уоліса. Всі статистичні методи аналізу та розраховані показники оцінювались (порівнювались) при заданому граничному рівні похибки першого роду ( $\alpha$ ) не вище 5 % –  $p < 0,05$  (статистична значимість не нижче 95 %). Аналіз проводився з використанням ліцензійного пакету статистичних програм Stata 12.

Показник «розмір ефекту» (effect size) використовували для оцінки динаміки кількісних показників (строків регресії місцевих ознак запалення ГРМТ) та їх порівняльної оцінки. Стандартизовану різницю середніх (SMD) використовувався коли в дослідженні оцінювався результат, але окремі показники мали різний абсолютний розмір динаміки і варіабельності. В такому випадку доцільно стандартизувати результати досліджень в одному масштабі, перш ніж вони можуть бути порівняні між собою.

Стандартизована різниця середніх відображала величину ефекту, отриману в результаті втручання (певного методу лікування) в кожній групі з урахуванням варіабельності результатів при порівнянні з контрольною групою, тобто оцінку більш вираженої регресії тривалості місцевих ознак запалення ГРМТ в основній групі. Стандартизована різниця середніх (SMD) має наступні критерії оцінки: до 0,5 – малий переважаючий клінічний ефект; 0,5–0,8 – середній переважаючий клінічний ефект; більше 0,8 – великий (значний) переважаючий клінічний ефект.

Обробку клінічних результатів виконували за допомогою статистичних методик на кафедрі медичної статистики НМАПО імені П. Л. Шупика (к. мед. н., доцент Тонковид О. Б.).

### РОЗДІЛ 3

## ПРИЧИНИ НЕЗАДОВІЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ У ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ

### 3.1. Аналіз перебігу гнійного ранового процесу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Проведено аналіз клінічного перебігу ГРМТ у 90 ВІЛ-інфікованих хворих (І підгрупа основної групи) за період з 2010 по 2017 рр., які знаходились в клініці кафедри хірургії та проктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на базі Київської міської клінічної лікарні № 5. Вік хворих від 18 до 45 років (середній вік  $31 \pm 1,2$  р.).

Локалізація ГРМТ у ВІЛ-інфікованих хворих була наступна: плече – 23 (25,6 %), передпліччя – 22 (24,4 %), сіднична ділянка – 19 (21,1 %), пахвинна ділянка – 16 (17,8 %), стегно – 7 (7,8 %), гомілка – 3 (3,3 %). Групу порівняння складала 90 хворих віком від 18 до 45 років (середній вік  $31 \pm 1,2$  р.) без супутньої ВІЛ-інфекції з абсцесами та флегмонами м'яких тканин різної локалізації: плече – 30 (33,3 %), передпліччя – 22 (24,4 %), сіднична ділянка – 21 (23,3 %), пахвинна ділянка – 4 (4,4 %), стегно – 8 (8,9 %), гомілка – 5 (5,6 %).

В залежності від стадії ВІЛ-інфекції відповідно до класифікації ВООЗ (2006) [3] хворі були розділені наступним чином: у 26 (28,9 %) хворих – І стадія, у 20 (22,2 %) – II стадія, у 38 (42,2 %) – III стадія та у 6 (6,7 %) – IV стадія.

Всім пацієнтам при надходженні в екстреному порядку виконано адекватне широке розкриття, ревізія та дренивання гнійників, мікробіологічне дослідження вмісту рани. У післяопераційному періоді хворим проводили дезінтоксикаційну та антибактеріальну терапію відповідно до бактеріологічних посівів, перев'язки.

Для вивчення особливостей клінічного перебігу післяопераційного періоду у ВІЛ-інфікованих пацієнтів та в групі порівняння в динамічному

спостереженні були використані такі клінічні критерії як тривалість температурної реакції та гнійного відділення, терміни очищення рани. Крім цього, вивчали імунологічний статус хворих.

### Результати та їх обговорення

Результати вивчення найбільш характерних клінічних симптомів ГРМТ у ВІЛ-інфікованих хворих та у групі порівняння наведені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

#### Динаміка основних клінічних симптомів пацієнтів I підгрупи основної групи та у групі порівняння ( $M \pm m$ )

| Групи хворих              | Кількість хворих | Тривалість симптомів             |                              |                           | Строки виписки пацієнтів, діб |
|---------------------------|------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
|                           |                  | Підвищення температури тіла, діб | Гнійне виділення з рани, діб | Строки очищення рани, діб |                               |
| І підгрупа (n = 90)       |                  |                                  |                              |                           |                               |
| I стадія ВІЛ              | 26               | 4,17±0,15                        | 7,52±0,26*                   | 8,62±0,26*                | 11,83±0,24                    |
| II стадія ВІЛ             | 20               | 9,72±0,71**                      | 12,2±0,74**                  | 14,24±0,75**              | 16,1±0,82**                   |
| III стадія ВІЛ            | 38               | 11,54±1,22**                     | 15,48±0,66**                 | 17,41±0,63**              | 21,4±0,48**                   |
| IV стадія ВІЛ             | 6                | 16,37±1,34**                     | 16,78±0,97**                 | 17,97±0,78**              | 21,8±0,78**                   |
| Група порівняння (n = 90) |                  | 4,14±0,76                        | 5,72±0,67                    | 7,6±0,89                  | 10,2±1,28                     |

**Примітка:** \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  при порівнянні з показниками контрольної групи.

Як видно з табл. 3.1 серед пацієнтів I підгрупи основної групи у 26 (28,9 %) з першою стадією ВІЛ-інфекції достовірних відмінностей у тривалості лихоманки у порівнянні з групою порівняння не спостерігалось, але, починаючи з II стадії ВІЛ-інфекції спостерігалась достовірно більша тривалість температурної реакції у порівнянні з аналогічною в групі порівняння.

В залежності від тривалості температурної реакції вже у хворих з I стадією ВІЛ-інфекції було виявлено достовірно більшу тривалість гнійного

виділення з ран у післяопераційному періоді, ніж у хворих групи порівняння. Серед хворих з III і IV стадіями ВІЛ-інфекції відзначаються достовірно більші терміни гнійного виділення з ран у порівнянні з пацієнтами без ВІЛ-інфекції.

Аналогічна динаміка простежувалася і в термінах очищення ран. Так само, як і в термінах гнійного відділення з ран із I стадією ВІЛ-інфекції було виявлено достовірно більшу тривалість термінів очищення ран у післяопераційному періоді у порівнянні з пацієнтами групи порівняння.

Таким чином, при аналізі клінічної картини встановлено, що у хворих з ГРМТ після розкриття гнійника і адекватного дренивання у ВІЛ-інфікованих були достовірно більші тривалість і вираженість температурної реакції, гнійних виділень з рани і часу очищення рани у порівнянні з хворими, які не обтяжені ВІЛ-інфекцією. Починаючи з II стадії ВІЛ-інфекції, відмінності досліджуваних клінічних параметрів порівняно з аналогічними на I стадії ВІЛ-інфекції більш виражені.

Тривалість перебування хворих I підгрупи основної групи у стаціонарі з I стадією ВІЛ-інфекції відповідала групі порівняння. Зі збільшенням прогресування ВІЛ-інфекції терміни перебування пацієнтів з ГРМТ зростали у 2 рази. Такі особливості клінічного перебігу ГРМТ у ВІЛ-інфікованих хворих вимагають більш інтенсивного та тривалого комплексного лікування.

Серед хворих I підгрупи основної групи померло 3, зокрема 2 з IV термінальною стадією ВІЛ-інфекції від сепсису на тлі флегмони пахвинних ділянок і обширних флегмон стегна та 1 пацієнт з III стадією на тлі обширної флегмони стегна та сепсису.

Результати вивчення кількості CD4 та CD8, та їх співвідношення (імунорегуляторний індекс) у хворих основної та групи порівняння представлені в табл. 3.2.

Як видно із табл. 3.2, у хворих групи порівняння при аналізі показників Т-клітинного імунітету на 1-у добу не виявлено істотних відмінностей у порівнянні з нормою. Має місце підвищення кількості CD4 ( $761,4 \pm 35,3$ ) і CD8 ( $1102,4 \pm 82,5$ ) на 10-ту добу захворювання.

Таблиця 3.2

**Показники кількості CD4 та CD8 (клітинна ланка імунітету)  
у ВІЛ-інфікованих пацієнтів I підгрупи основної групи та в групі порівняння  
у різні строки лікування при гнійній інфекції м'яких тканин, кл/мл**

| Групи хворих                                               | Показники | Строки дослідження, доба |              |              |
|------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------|--------------|--------------|
|                                                            |           | 1                        | 10           | 15           |
| ВІЛ-інфіковані<br>I підгрупи<br>основної групи<br>(n = 90) | CD4       | 582,0±35,8**             | 511,3±30,1** | 565,2±32,8** |
|                                                            | CD8       | 801,4±40,1**             | 833,2±42,8   | 812,8±41,3** |
|                                                            | CD4/CD8   | 0,73±0,04**              | 0,61±0,03**  | 0,70±0,04**  |
| Порівняння<br>(n = 90)                                     | CD4       | 945,2±70,2               | 1102,4±82,5  | 956,3±73,3   |
|                                                            | CD8       | 629,7±32,1               | 761,4±35,3   | 640,1±33,9   |
|                                                            | CD4/CD8   | 1,5±0,03                 | 1,45±0,03    | 1,49±0,02    |

**Примітка:** \*\* – різниця між порівнюваними групами статистично значима ( $p < 0,01$ ).

У ВІЛ-інфікованих хворих з абсцесами та флегмонами має значне зниження кількості CD4 впродовж всього періоду захворювання ніж у групі пацієнтів без ВІЛ-інфекції. На 10-у добу після операції спостерігалось значне зниження CD4 (511,3±30,1). До 15-ої доби кількість CD4 підвищилася але залишилася значно нижчою (565,2±32,8) ніж у хворих без ВІЛ-інфекції.

Кількість CD8 у ВІЛ-інфікованих хворих до 10-ї доби післяопераційного періоду підвищилася, і становить (833,2±42,8), а до 15-ої – знизилася до нормальних величин (812,8±41,3).

Таким чином, у групі ВІЛ-інфікованих хворих з абсцесами та флегмонами відзначалося зниження рівня CD4. У групі порівняння у післяопераційному періоді кількість CD4 підвищувалась. У пацієнтів I підгрупи основної групи з ВІЛ-інфекцією спостерігається підвищення CD8 та зниження CD4 на 10-у добу післяопераційного періоду.

Звертає на себе увагу факт достовірного підвищення у пацієнтів групи порівняння на 10-у добу післяопераційного періоду рівня CD4, по відношенню до групи ВІЛ-інфікованих хворих. І навпаки, рівень CD8 на 10-у доби післяопераційного періоду був достовірно вищий серед ВІЛ-інфікованих у порівнянні з пацієнтами без супутньої ВІЛ-інфекції.

У групі ВІЛ-інфікованих хворих з абсцесами та флегмонами імунорегуляторний індекс достовірно нижчий в порівнянні з хворими без ВІЛ-інфекції.

При мікроскопічному дослідженні ділянок уражених тканин, які були виділені на 10 добу нами відмічались ознаки альтеративно-ексудативного запалення у вигляді некротично-гнійний змін (рис. 3.1).

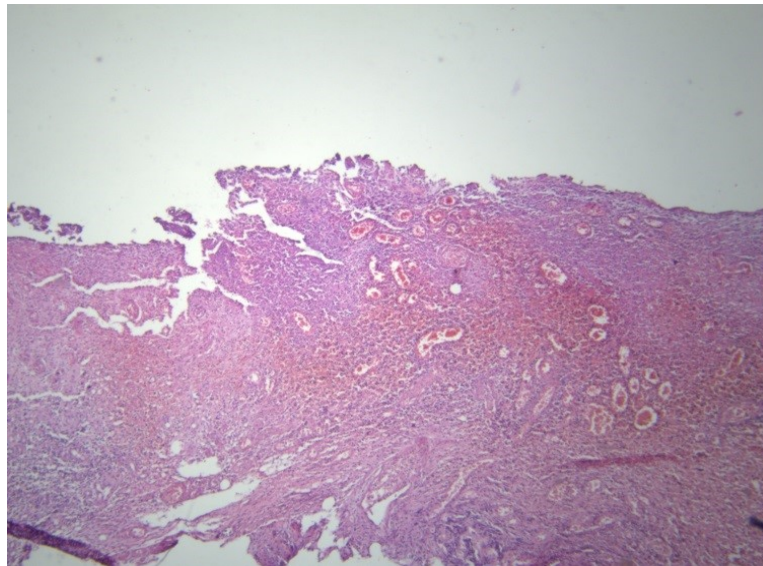


Рис. 3.1. Великі ділянки некрозу шкіри, крововиливи, виражений набряк, розплавлення м'яких тканини, дифузна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами, вогнищево серед некротизованої тканини скупчення лімфоцитів, на окремих ділянках скупчення капілярів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x40

Такі зміни характеризувались – дифузним гнійним запалення м'яких тканини, з розповсюдженням до жирової клітковини, розплавленням тканини, з переважанням в запальному інфільтраті нейтрофільних (поліморфно-ядерних) лейкоцитів, вогнищево клітини з ознаками каріореक्सису, на окремих ділянках відкладення фібрину (рис. 3.2, 3.3, 3.4).

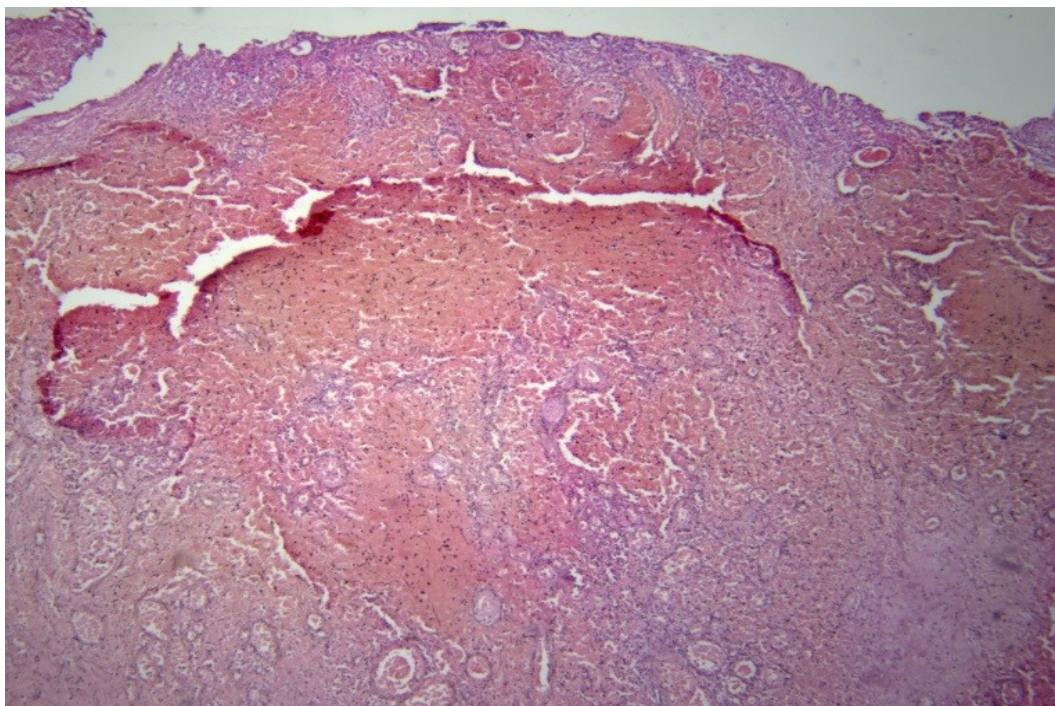


Рис. 3.2. В зоні некрозу великий крововилив, виражений набряк, дифузна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x40

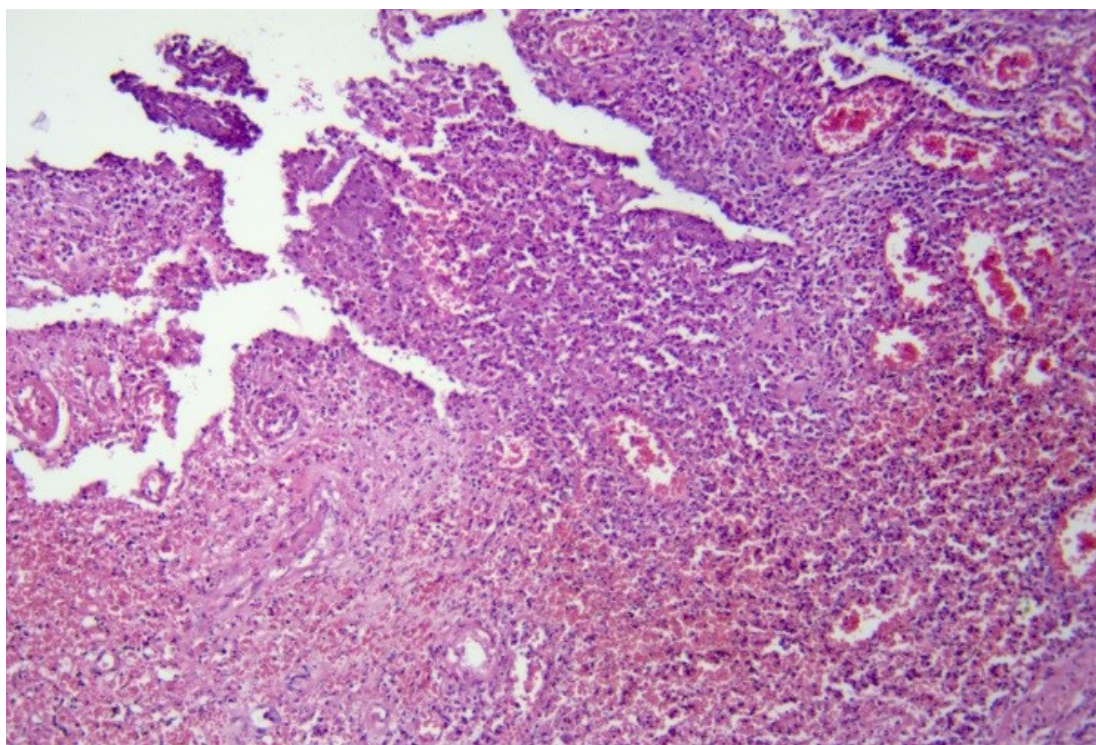


Рис. 3.3. Велика ділянка некрозу шкіри, виражений набряк, дифузна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами, клітини з ознаками каріорексису, зони відкладення фібрину. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100

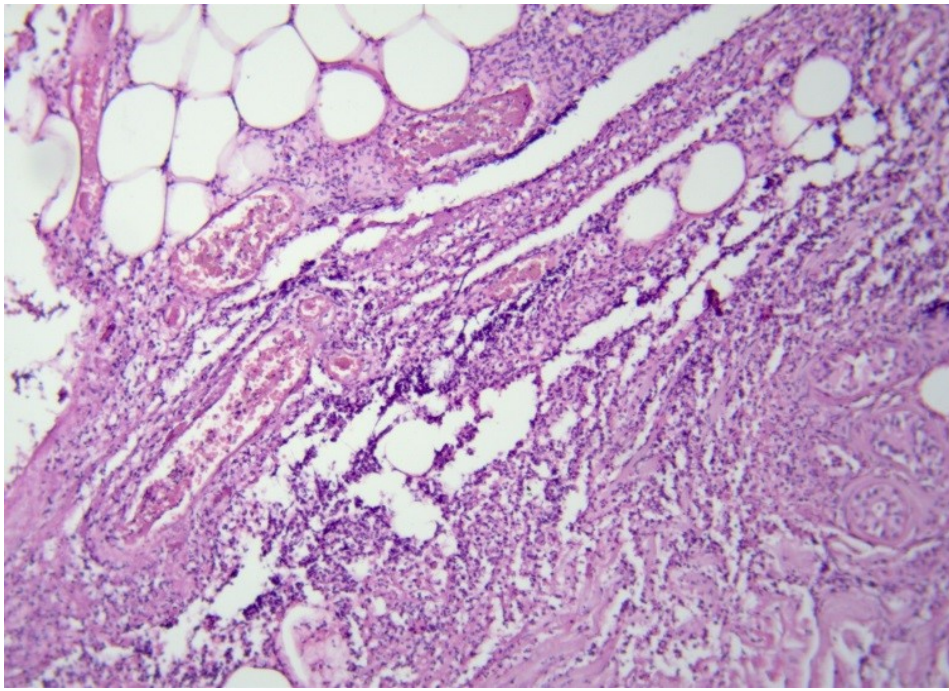


Рис. 3.4. Дифузне гнійне запалення – флегмона. Залучення до запального процесу судин та жирової клітковини. В судинах ознаки повнокров'я, стазу, лейкоцитарні тромби, відкладення фібрину. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100

Поряд з цим на окремих ділянках переважали альтеративні зміни у вигляді некрозу, без клітинної інфільтрації, в наслідок різко зниженої імунної відповіді у цих пацієнтів (рис. 3.5).

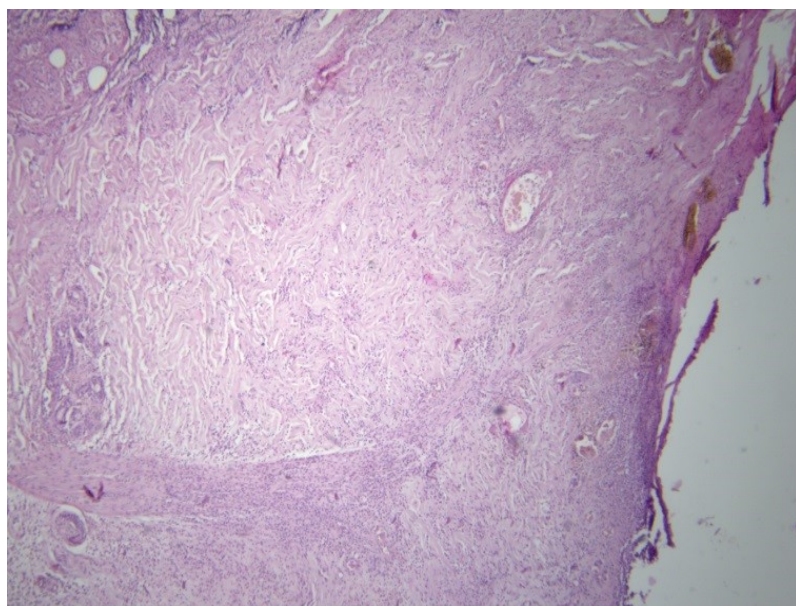


Рис. 3.5. Велика ділянка глибокого некрозу шкіри до м'яких тканин. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x40

У всіх випадках відмічався виражений набряк пошкоджених тканини, некроз ділянок шкіри, який розповсюджувався на підлеглі тканини. Слід зазначити, що в зоні некрозу спостерігалось відкладання фібрину, різного розміру крововиливи (рис. 3.6).

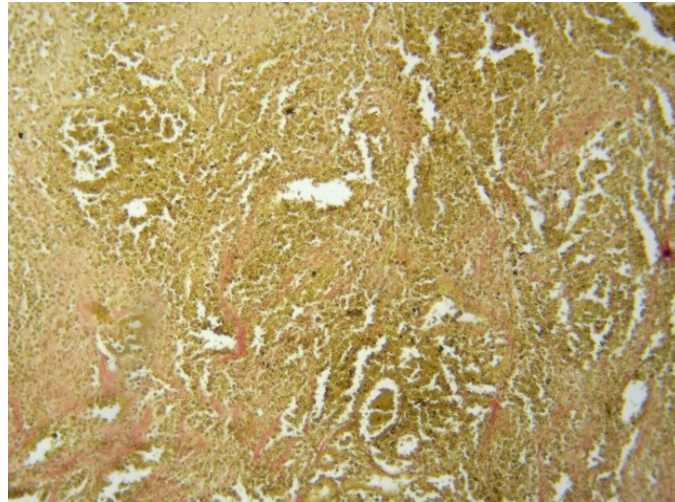


Рис. 3.6. В зоні дифузної інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами відкладення фібрину, розростання молоді сполучної тканини, ділянки лімфоцитарної інфільтрації. Забарвлення за ван Гізоном, збільшення x100

В судинах мікроциркуляторного русла ознаки стазу, в стінках їх дисмукоїдоз з ознаками фібриноїдних змін (рис. 3.7), в частині судин лейкоцитарні тромби (рис. 3.8, 3.9).

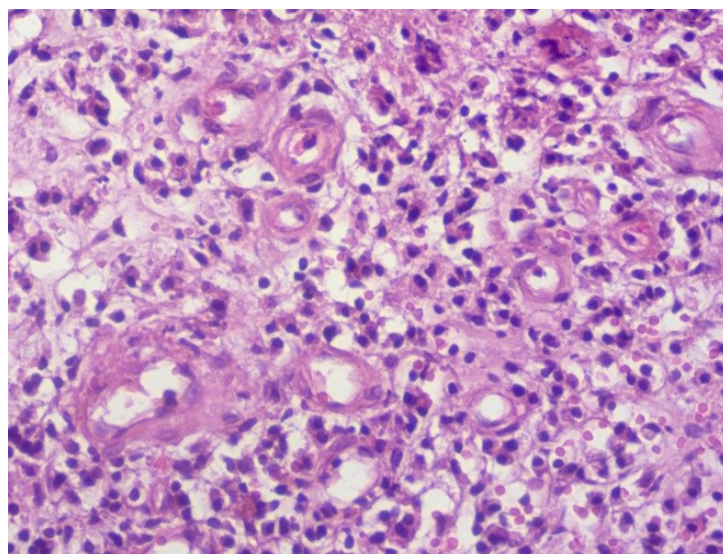


Рис. 3.7. В зоні дифузної інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами з домішкою лімфоцитів в судинах мікроциркуляторного русла дисмукоїдоз, стаз. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100

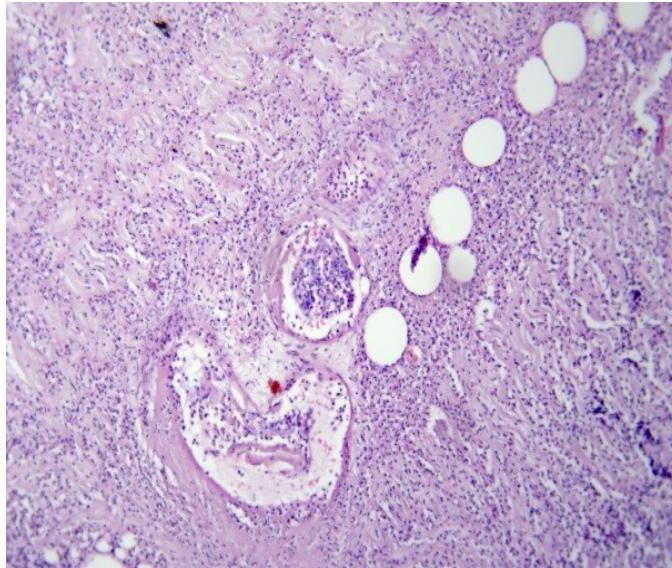


Рис. 3.8. В уражених тканинах виражений набряк, дифузна нейтрофільна інфільтрація, в розширених судинах в просвіті формування лейкоцитарних тромбів, в стінці судин – набряк, дисмукоїдоз, фібриноїдні зміни. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100

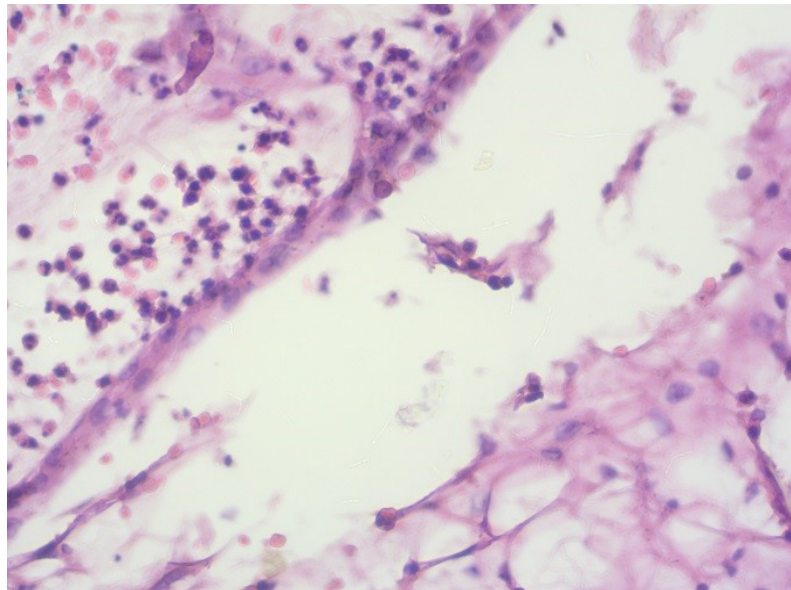


Рис. 3.9. В жировій клітковині – дифузне гнійне запалення, в судині лейкоцитарний тромб. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x400

При дослідженні жирової клітковини відмічався різкий набряк (рис. 3.10), в судинах ознаки плазматичного просочування, екстравазально накопичення ексудату, ознаки стазу, фібриноїдні зміни в стінці судин різного калібру (рис. 3.11).

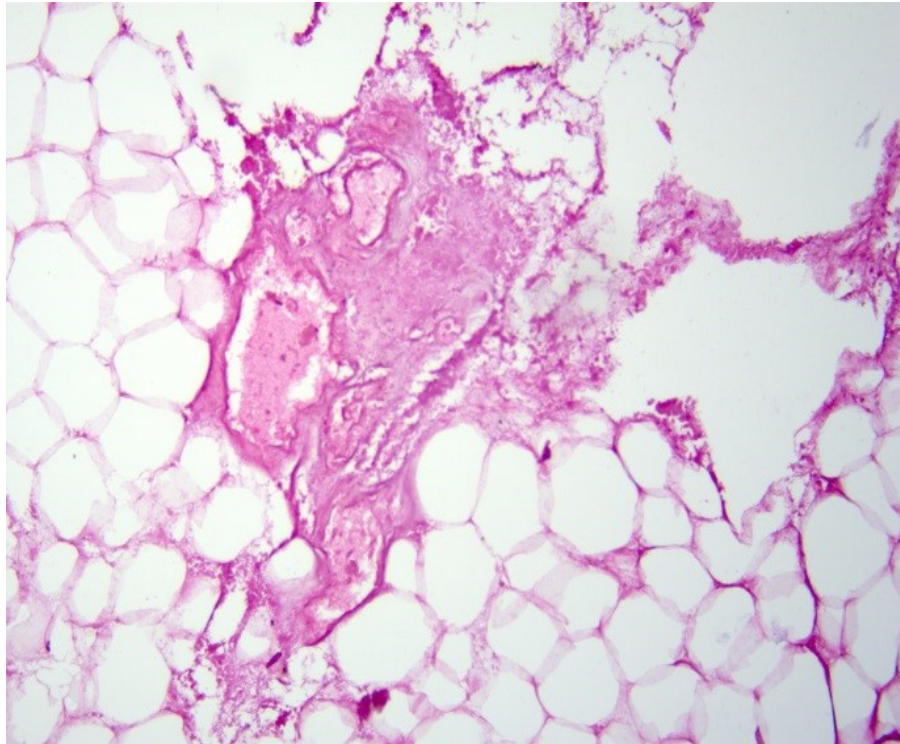


Рис. 3.10. В жировій клітковині –різкий набряк, порушення цілісності стінки судин, плазматичне просочування. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100

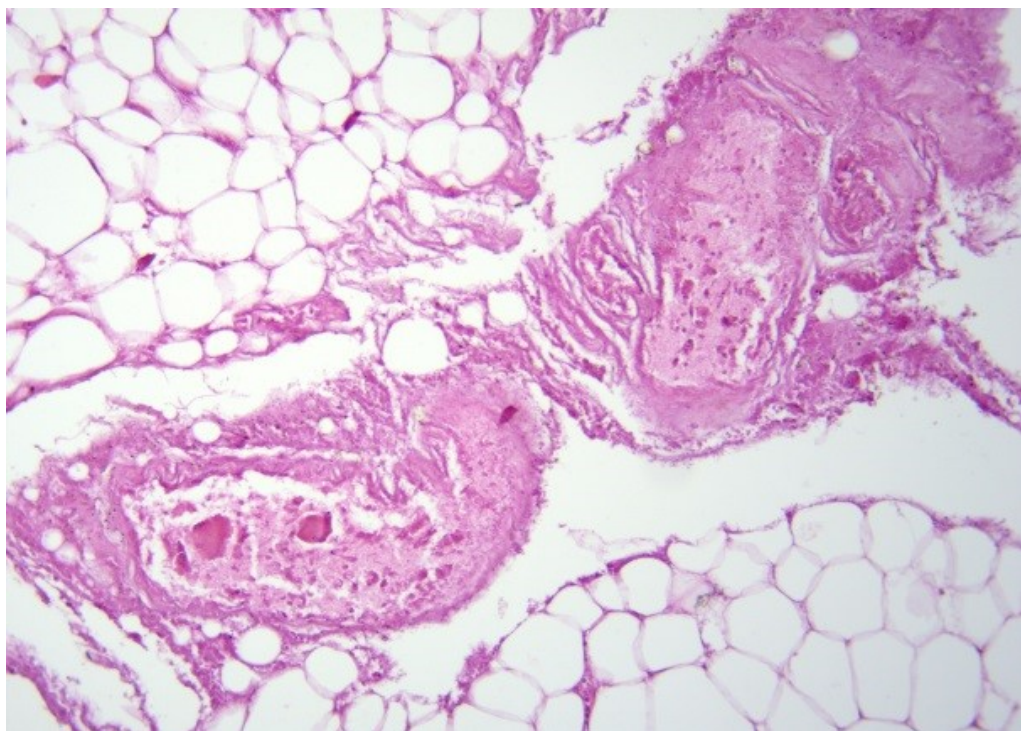


Рис. 3.11. В жировій клітковині –різкий набряк, плазматичне просочування в судинах, екстравазально накопичення рідини, стаз, мікротромби, фібриноїдні зміни в стінці судин. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100

Поряд з описаними змінами на окремих ділянках спостерігались лімфоцитарні периваскулярні різної щільності запальні клітинні інфільтрати (рис. 3.12).

На окремих ділянках в м'яких тканинах формування обмеженого гнійного запалення по типу мікроабсцесів (рис. 3.13). В тканинах навколо спостерігалось розростання сполучної тканини різного ступеня зрілості.

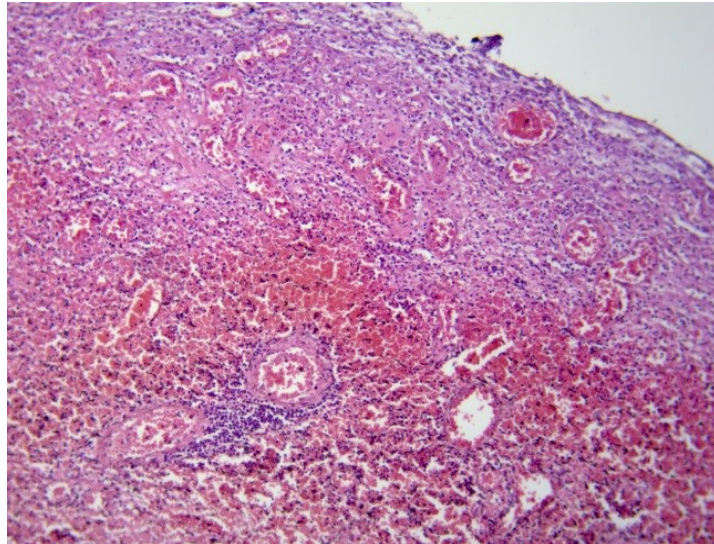


Рис. 3.12. Некротично-гнійні зміни, набряк в шкірі та підлеглих м'яких тканинах, крововиливи, периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення x100

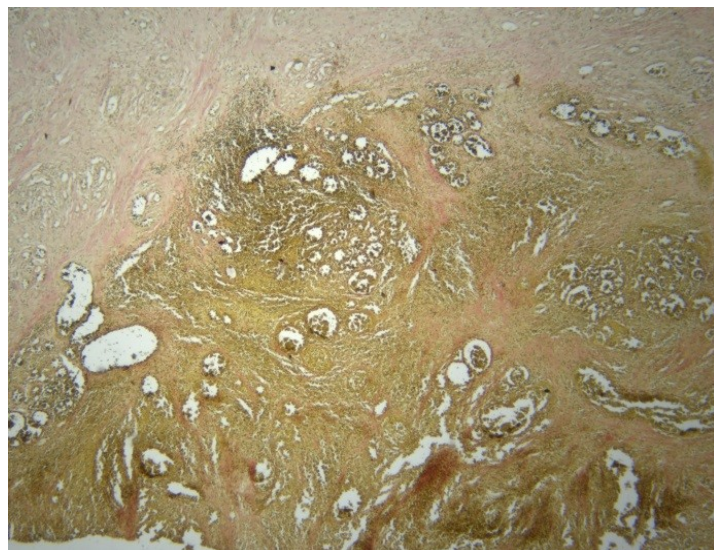


Рис. 3.13. Вогнищево обмежене гнійне запалення по типу мікроабсцесів, навколо розростання сполучної тканини різного ступеня зрілості. Забарвлення за ван Гізоном, збільшення x100

При проведення ІГХД, на 10 добу, з маркером VEGF спостерігалась нерівномірна позитивна експресія в ділянках ураження різної ступені, переважно слабо вираженої інтенсивності (від + до ++)  
(рис. 3.14, 3.15).

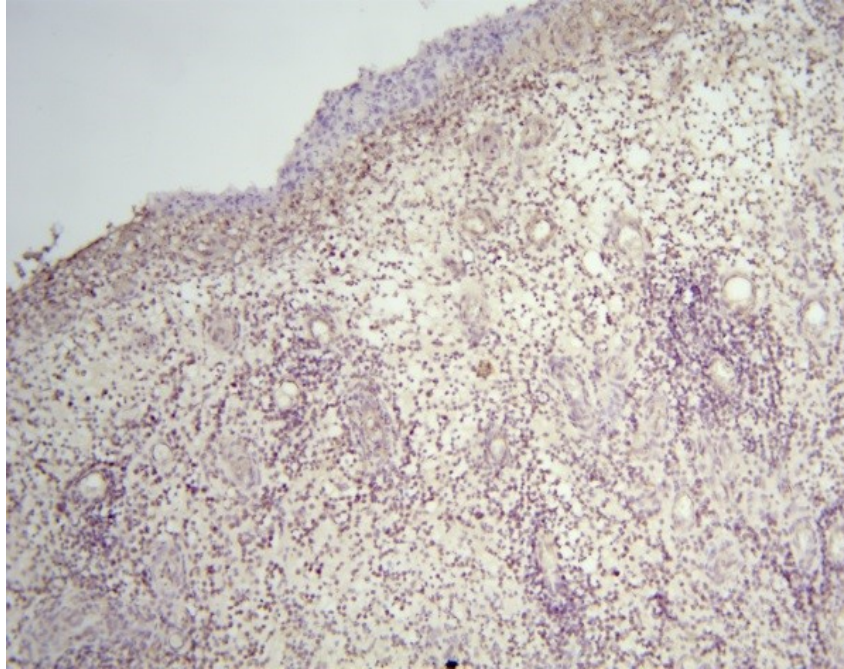


Рис. 3.14. Нерівномірна переважно слабо виражена переважно слаба до + експресія VEGF. ІГХД з маркером VEGF, збільшення x100

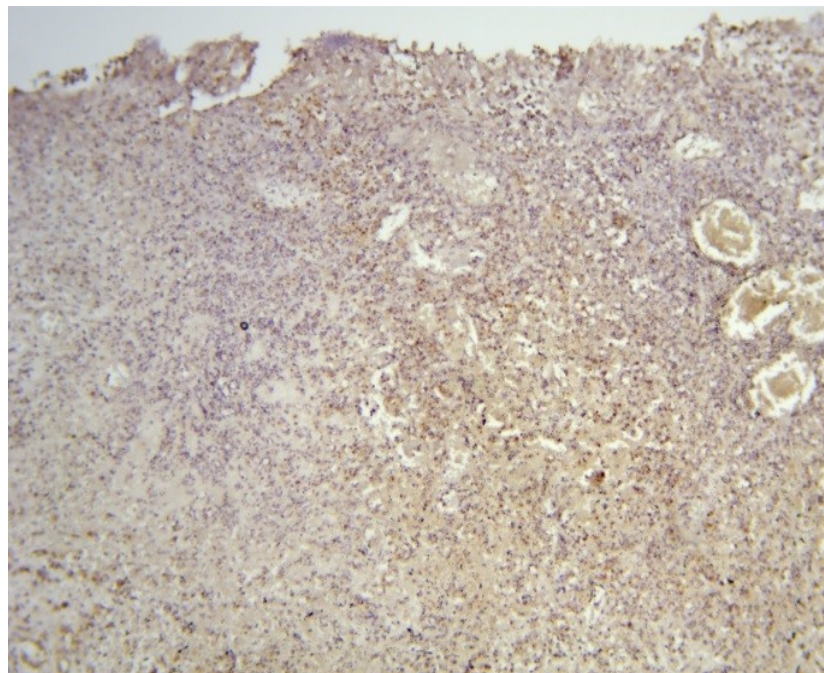


Рис. 3.15. Нерівномірна на окремих ділянках відсутня, на інших – до помірно вираженої ++ експресія VEGF. ІГХД з маркером VEGF, збільшення x100

### **Висновки морфологічної частини роботи.**

1. Морфологічні особливості рани у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією характеризувались альтеративно-ексудативним та/або ексудативно-альтеративним запаленням по типу дифузного гнійного запалення у вигляді флегмони та/або обмеженого гнійного запалення – абсцес та вираженим набряком тканин, в тому числі й жирової клітковина. В клітинному інфільтраті, поряд з нейтрофільними (поліморфно-ядерними) лейкоцитами, зустрічались клітини з ознаками каріорексису та лімфоцити. В судинах різного калібру ознаки плазматичного просочування та дисмукоїдоз, в наслідок вираженої гіпоксії тканин.

2. Хід регенераторного процесу був порушений, сповільнений, що характеризувалось низкою експресією VEGF внаслідок вираженої гіпоксії тканини, пригніченої імунної відповіді у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.

3. Клінічний перебіг ГРМТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у порівнянні з групою пацієнтів без ВІЛ-інфекції характеризується більш тривалими строками гнійних виділень та очищенням рани, довшими термінами перебування в стаціонарі та зростанням їх при III-IV стадіях ВІЛ-інфекції, що підтверджується порушеннями імунологічного стану, зниженням CD4, вимагає більш тривалого та більш інтенсивного як загального так і місцевого лікування у поєднанні з антиретровірусною терапією.

### **3.2. Мікробіологічний аналіз гнійних ран у ВІЛ-інфікованих пацієнтів**

**Мета роботи.** Вивчити та порівняти склад мікрофлори м'яких тканин, чутливість до антибактеріальних, протигрибкових препаратів у ВІЛ-інфікованих та неінфікованих пацієнтів, обґрунтувати принципи лікування.

Проведено аналіз спектру мікрофлори при гнійній інфекції м'яких тканин у 90 ВІЛ-інфікованих хворих I підгрупи основної групи та 90 хворих без ВІЛ-інфекції (група порівняння). В обох групах проводили розкриття гнійників,

брали посів із рани на бактеріологічне дослідження, виконували санацію ран розчинами антисептиків, призначали медикаментозну терапію згідно до результатів посіву, виконували щоденні перев'язки.

### **Результати та обговорення**

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів І підгрупи основної групи з 90 проб вмісту ран м'яких тканин було виділено 97 штами мікроорганізмів. У неінфікованих осіб групи порівняння з 90 проб – 96 штамів. Порівняльні результати мікробного забруднення м'яких тканин пацієнтів І підгрупи та групи порівняння представлені в табл. 3.3, рис. 3.16.

*Таблиця 3.3*

#### **Результати мікробіологічного дослідження гнійних ран м'яких тканин у І підгрупи основної групи та групи порівняння**

| Результат бакдослідження<br>(виділено культур) | % від загальної кількості проб |                              |
|------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
|                                                | І підгрупа<br>(n = 90)         | Група порівняння<br>(n = 90) |
| Ріст мікрофлори відсутній                      | 7,1                            | 9,4                          |
| 1 культура                                     | 76,5                           | 80                           |
| 2 культури                                     | 12,9                           | 9,4                          |
| 3 культури                                     | 2,4                            | 1,2                          |
| 4 культури                                     | 1,2                            | 0,0                          |

За отриманими результатами у пацієнтів І підгрупи основної групи з 90 проб вмісту ран в 7,1 % ріст бактерійної та грибової флори був відсутній, а у пацієнтів групи порівняння цей показник дорівнює 9,4 %. Слід відзначити, що обсіменіння ран у пацієнтів І підгрупи було більш інтенсивним, ніж у групі порівняння. Так, доля позитивних проб у І підгрупі та групі порівняння становила, відповідно, 92,9 % і 90,6 %. Крім того, у І підгрупі патологічний процес в 76,5 % проб був викликаний збудником в монокультурі, в 16,5 % проб – асоційованою флорою (в 12,9 % – два мікроорганізми, в 2,4 % – три, в 1,2 % – чотири).

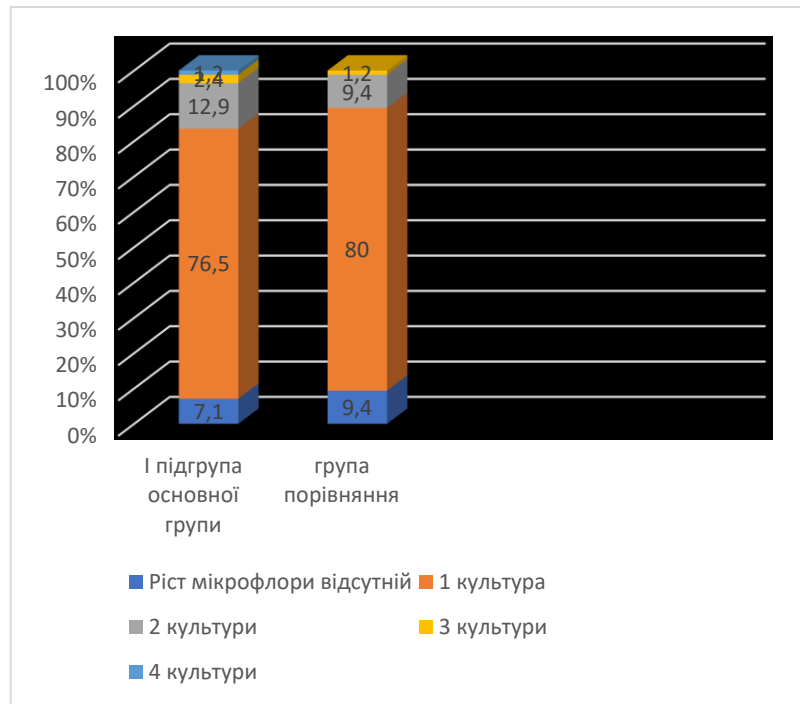


Рис. 3.16. Результати мікробіологічного дослідження м'яких тканин I підгрупи основної групи та групи порівняння

В той же час як у групі порівняння монокультура виділялась частіше – у 82,4 % випадків, а полімікробна флора – в 10,6 % (у 9,4 % – два мікроорганізми, у 1,2 % – три, чотири – не виділялось).

Спектр збудників ГЗП м'яких тканин представлено в табл. 3.4, рис. 3.17.

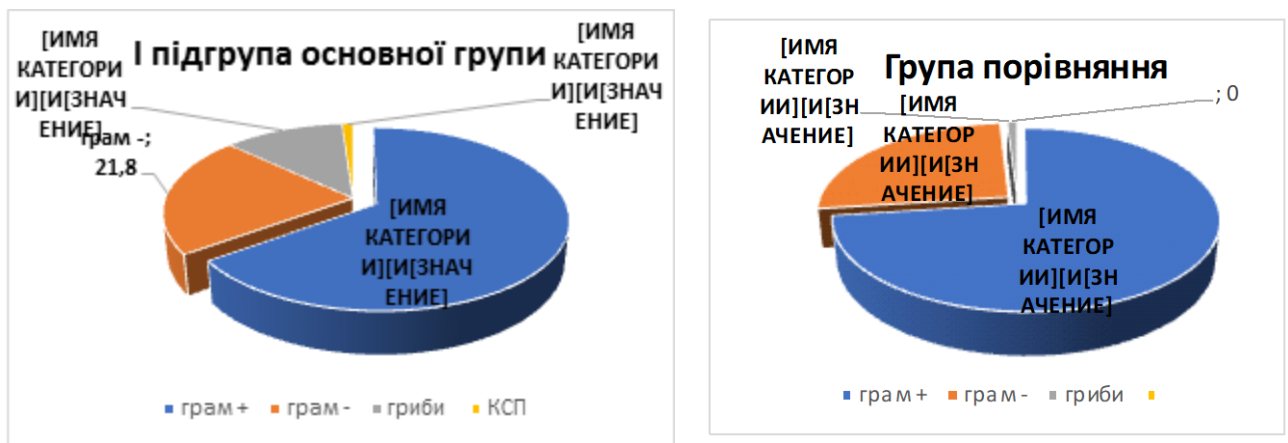


Рис. 3.17 Основні групи мікроорганізмів, виділені з гнійних ран м'яких тканин у I підгрупи основної групи та групи порівняння

Таблиця 3.4

**Спектр мікрофлори, виділеної із гнійних ран м'яких тканин  
у I підгрупи основної групи та групи порівняння**

| Основні групи мікроорганізмів           | Спектр мікроорганізмів             | % від загальної кількості виділених культур |                               |
|-----------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|
|                                         |                                    | I підгрупа (97 культур)                     | група порівняння (96 культур) |
| <b>Грам-позитивні бактерії (Грам +)</b> | Staphylococcus aureus              | 34,8                                        | 46,9                          |
|                                         | Staphylococcus sp.                 | 16,3                                        | 5,2                           |
|                                         | Streptococcus sp.                  | 3,3                                         | 4,2                           |
|                                         | Enterococcus sp.                   | 8,5                                         | 14,6                          |
|                                         | Corynebacterium sp.                | 2,2                                         | 2,1                           |
|                                         | <b>Загалом Грам + бактерії</b>     | <b>65,1</b>                                 | <b>72,9</b>                   |
| <b>Грам-негативні бактерії (Грам -)</b> | Escherichia coli                   | 5,4                                         | 11,5                          |
|                                         | Klebsiella sp.                     | 4,3                                         | 2,1                           |
|                                         | Enterobacter sp.                   | 1,1                                         | 1,0                           |
|                                         | Citrobacter sp.                    | 0,0                                         | 1,0                           |
|                                         | Proteus sp.                        | 0,0                                         | 2,1                           |
|                                         | Pseudomonas aeruginosa             | 8,7                                         | 4,2                           |
|                                         | Pseudomonas sp.                    | 0,0                                         | 1,0                           |
|                                         | Acinetobacter sp.                  | 2,2                                         | 3,1                           |
|                                         | <b>Загалом Грам - бактерії</b>     | <b>21,8</b>                                 | <b>26,1</b>                   |
| <b>КСП</b>                              | <b>Кислотостійкі палички (КСП)</b> | <b>1,1</b>                                  | <b>0,0</b>                    |
| <b>Гриби</b>                            | Candida sp.                        | 9,8                                         | 1,0                           |
|                                         | Cryptococcus sp.                   | 2,2                                         | 0,0                           |
|                                         | <b>Загалом гриби</b>               | <b>12,0</b>                                 | <b>1,0</b>                    |

Основні групи мікроорганізмів умовно розподілено з врахуванням дії основних груп антибіотиків: антибактерійних, протигрибкових, протимікобактерійних.

Рис. 3.17 демонструє основні відмінності в складі мікрофлори ран м'яких тканин досліджених груп пацієнтів. В першу чергу, це значно більша роль грибкової флори в патології пацієнтів I групи, у яких 12 % виділених з ран культур є представниками родів Candida і Cryptococcus. А у пацієнтів групи порівняння це був лише 1 ізолят (1,1 % – Candida albicans). Тобто, практично кожний десятий ВІЛ-інфікований пацієнт (I група) з ГРМТ потребував

призначення, крім антибактеріальних препаратів, ще й антимікотиків.

Також, серед збудників ГРМТ у ВІЛ-інфікованих (І підгрупа) представлено кислотостійкі палички на рівні 1,1 %, які відсутні у неінфікованого контингенту.

На рис. 3 зображено більш детальний спектр мікрофлори, виділеної з ран м'яких тканин.

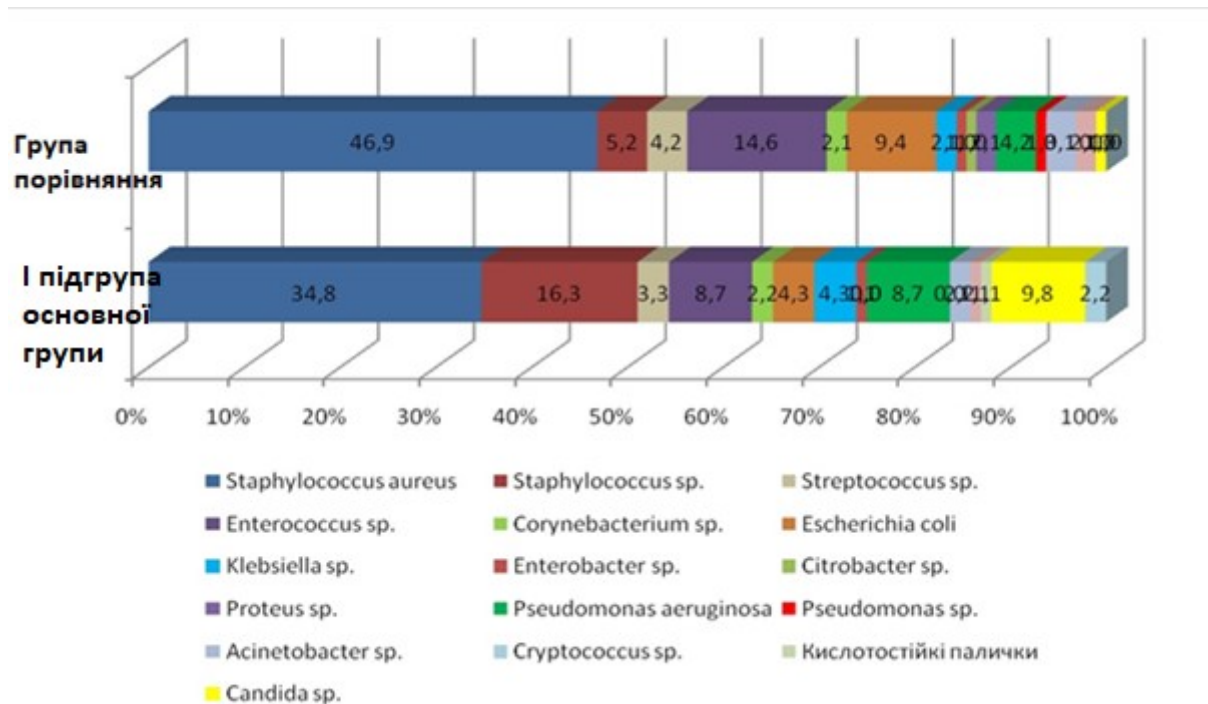


Рис. 3.18. Спектр мікрофлори, виділеної з гнійних ран м'яких тканин у І підгрупи основної групи та у групи порівняння

Як свідчать дані табл. 3.4, рис. 3.18, серед збудників ГРМТ загальна доля стафілококів практично не відрізняється в обох групах пацієнтів і становить 51,1 % в І підгрупі та 52,9 % в групі порівняння. Але етіологічне значення різних видів в межах роду *Staphylococcus* має відмінності. Так, у пацієнтів І підгрупи менш патогенні – коагулазонегативні стафілококи (а коагулаза – один з визначальних факторів патогенності у стафілококів) висівалися втричі частіше – в кожній шостій пробі (16,3 % проб), ніж у пацієнтів групи порівняння, у яких вони були ізольовані лише в кожній двадцятій пробі (5,2 %). Тобто, імунонеспроможний організм не може ефективно протистояти флорі, яка зазвичай не бере участі в патологічному процесі у неінфікованих осіб.

Порівняльну чутливість основних груп збудників ГРМТ до антибактеріальних препаратів представлено в табл. 3.5, рис. 3.19.

Таблиця 3.5

**Чутливість до антибіотиків грам-негативних та грам-позитивних бактерій, виділених з ГРМТ в І підгрупі основної групи та в групі порівняння**

| Антибіотик                  | % чутливих культур        |                  |
|-----------------------------|---------------------------|------------------|
|                             | І підгрупа основної групи | Група порівняння |
| Piperacillin                | 15,4                      | 0,0              |
| Oxacillin                   | 88,8                      | 76,5             |
| Amoxicillin/Clavulanic acid | 41,3                      | 46,7             |
| Cefoperazone/Sulbactam      | 83,4                      | 68,4             |
| Ampicillin/Sulbactam        | 78,4                      | 70,8             |
| Piperacillin/Tazobactam     | 75,0                      | 63,4             |
| Cefazolin                   | 62,0                      | 43,5             |
| Cefuroxime                  | 67,7                      | 43,9             |
| Ceftazidime                 | 25,9                      | 29,1             |
| Ceftriaxone                 | 64,9                      | 54,8             |
| Cefotaxime                  | 60,7                      | 50,0             |
| Cefepime                    | 9,1                       | 36,6             |
| Imipenem                    | 88,9                      | 72,7             |
| Meropenem                   | 84,1                      | 75,4             |
| Amikacin                    | 84,4                      | 75,6             |
| Gentamicin                  | 78,9                      | 68,8             |
| Rifampin                    | 90,0                      | 79,2             |
| Ciprofloxacin               | 62,7                      | 58,6             |
| Gatifloxacin                | 71,3                      | 68,5             |
| Levofloxacin                | 72,1                      | 67,0             |
| Moxifloxacin                | 63,3                      | 61,8             |
| Ofloxacin                   | 62,7                      | 61,5             |
| Pefloxacin                  | 53,7                      | 52,0             |
| Polymixin B                 | 66,7                      | 50,0             |
| Azithromycin                | 54,5                      | 45,4             |
| Amikacin                    | 84,4                      | 75,6             |
| Gentamicin                  | 78,9                      | 68,8             |
| Rifampin                    | 90,0                      | 79,2             |
| Ciprofloxacin               | 62,7                      | 58,6             |
| Gatifloxacin                | 71,3                      | 68,5             |

Закінчення табл. 3.5

| Антибіотик      | % чутливих культур        |                  |
|-----------------|---------------------------|------------------|
|                 | I підгрупа основної групи | Група порівняння |
| Levofloxacin    | 72,1                      | 67,0             |
| Moxifloxacin    | 63,3                      | 61,8             |
| Ofloxacin       | 62,7                      | 61,5             |
| Pefloxacin      | 53,7                      | 52,0             |
| Polymixin B     | 66,7                      | 50,0             |
| Azithromycin    | 54,5                      | 45,4             |
| Clarithromycin  | 59,2                      | 52,1             |
| Linezolid       | 100,0                     | 96,1             |
| Vancomycin      | 100,0                     | 94,3             |
| Teicoplanin     | 100,0                     | 100,0            |
| Chloramphenicol | 47,2                      | 47,9             |
| Doxycycline     | 57,6                      | 67,3             |
| Tigecycline     | 66,7                      | 73,7             |

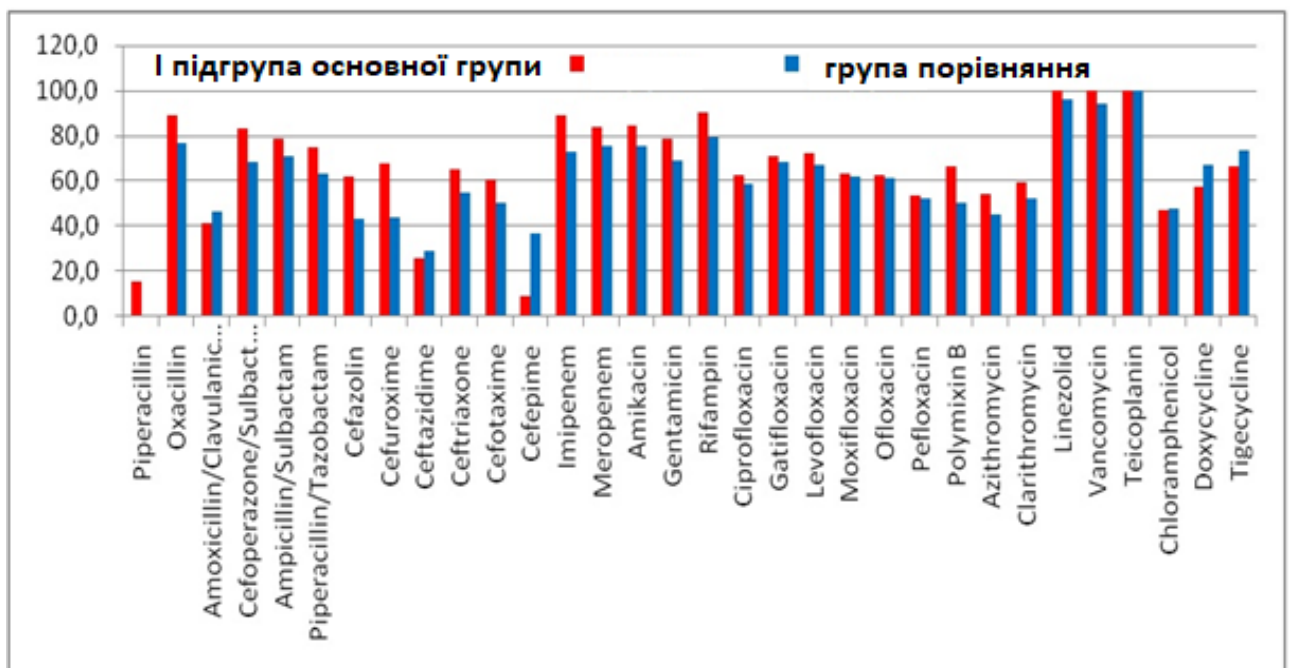


Рис. 3.19. Чутливість до антибіотиків грам-негативних та грам-позитивних бактерій, виділених з ран м'яких тканин в I підгрупі основної групи та в групі порівняння

Дані табл. 3.5 та рис. 3.19 свідчать, що загальна чутливість грам-негативних та грам-позитивних бактерій до найбільш вживаних антибіотиків не є достатньо високою. Так, чутливість до цефтріаксона становить в I підгрупі

основної групи ВІЛ-інфікованих 64,9 % та в групі неінфікованих – 54,8 %; до цефотаксима, відповідно, 60,7 % і 50 %, – тобто, ненабагато більше половини. До гатіфлоксацину чутливі 71,3 % (І підгрупа) і 68,5 % (група порівняння) збудників – тобто, майже у кожного третього пацієнта він не є ефективний. Навіть до карбапенемів (меропенем, іміпенем) збудники, які циркулюють на теперішній час в соціумі, демонструють чутливість на рівні 84,8 % (І підгрупа) і 74,7 % (група порівняння); відповідно, як мінімум, у кожного шостого пацієнта з ранами м'яких тканин їх призначення є недоцільним.

Звертає на себе увагу той факт, що, в цілому, чутливість до антибіотиків бактерій в групі ВІЛ-інфікованих (І підгрупа) вища за неінфікованих. Можливо, це є демонстрацією того, що організм зі скомпрометованою імунною системою є більш вразливим і, відповідно, захворювання провокуються агентами з менш вираженою патогенністю, ніж у неінфікованих.

З чутливістю грибів до антимікотиків – інша ситуація. Оскільки значна частина ВІЛ-інфікованих пацієнтів періодично отримує протигрибкову терапію з приводу кандидозів органів дихання та травлення, які є одними з найбільш поширених опортуністичних інфекцій, то на цьому фоні поступово відбувається селекція штамів грибів, резистентних до дії антимікотиків.

Відповідно, чутливість до протигрибкових препаратів грибкової флори у ВІЛ-інфікованих (І підгрупа) нижча за таку у неінфікованих осіб. І в найбільшій мірі це стосується флуконазолу, який саме призначається найчастіше при терапії опортуністичних інфекцій завдяки його ширшій біодоступності.

В свою чергу, ефективність ністатину (який не має розчинної форми і вживається значно менше) у ВІЛ-інфікованих (І підгруп) (94,7 %) лише на 5,3 % нижча, ніж у неінфікованих (100 %).

І тільки клотримазол діє з однаковою ефективністю на пацієнтів обох груп, оскільки застосовується лише для зовнішнього використання, а не системно. І, відповідно, не може суттєво сприяти еволюції резистентності збудників до даного препарату. Цю особливість демонструє табл. 3.6, рис. 3.20.

Таблиця 3.6

**Чутливість до антимікотиків грибкової флори, виділеної з гнійних ран  
м'яких тканин у I підгрупи та у групі порівняння**

| Антибіотик     | % чутливих культур |                  |
|----------------|--------------------|------------------|
|                | I підгрупа         | група порівняння |
| Amphotericin B | 42,1               | 50,0             |
| Clotrimazole   | 100,0              | 100,0            |
| Fluconazole    | 57,9               | 91,7             |
| Itraconazole   | 63,2               | 91,7             |
| Ketoconazole   | 57,9               | 100,0            |
| Nystatin       | 94,7               | 100,0            |
| Voriconazole   | 0,0                | 0,0              |

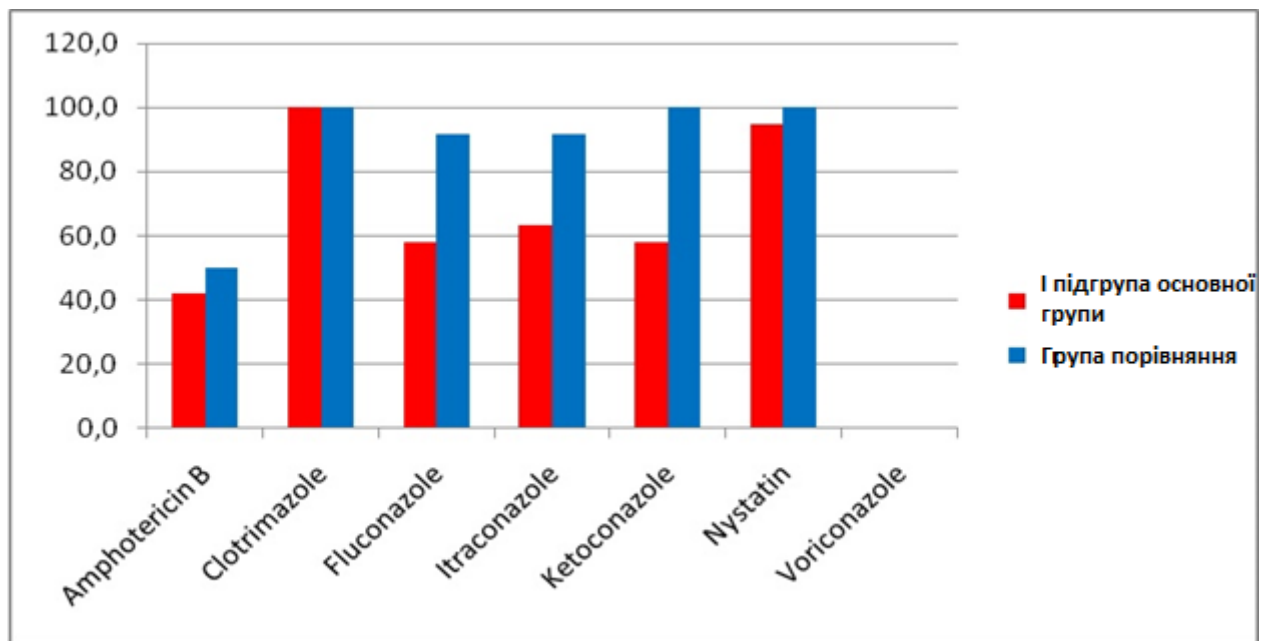


Рис. 3.20. Чутливість до антимікотиків грибкової флори, виділеної  
з ран м'яких тканин в I групі та в II групі порівняння

Строки перебування пацієнтів I підгрупи на стаціонарному лікуванні до повного очищення ран складали в середньому  $15 \pm 3$  доби, а пацієнтів групи порівняння –  $8 \pm 2$  доби.

## Висновки

Спектр мікрофлори при ГРМТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у порівнянні з пацієнтами без ВІЛ-інфекції характеризується суттєвою перевагою грибкової флори (12 % проти 1,1 %), стафілококів (16,3 % проти 5,2 %).

Чутливість до антимікотиків при ГРМТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є значно нижчою у порівнянні з пацієнтами без ВІЛ-інфекції. Враховуючи більш стійку резистентність до антимікотиків та деяких антибактеріальних препаратів в комплексному хірургічному лікуванні ГРМТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів необхідно використовувати УЗК та VАС терапію.

1. Фелештинський Я. П., Шиленко Ю. О. Комплексне хірургічне лікування флегмон м'яких тканин з використанням вуглецевої сорбуючої пов'язки у ВІЛ-інфікованих / Клінічна хірургія. – 2011. – № 11. – С. 52.

2. Фелештинський Я. П., Шиленко Ю. О., Триліс О. Л., Сміщук В. В. Особливості спектру мікрофлори при гнійній інфекції м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих та принципи лікування / Здоров'я суспільства. – 2017. – № 1–2. – С. 53–60.

3. Шиленко Ю. О., Фелештинський Я. П., Сміщук В. В., Степченкова Т. В. Особливості клінічного перебігу ГРМТ м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих хворих / Хірургія України. – 2018. – № 3. – С. 91–94.

## РОЗДІЛ 4

### ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ УЗК ТА VAC ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

#### 4.1. Обґрунтування УЗК в комплексному хірургічному лікуванні гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Проведено аналіз комплексного хірургічного лікування ГРМТ у 59 ВІЛ-інфікованих пацієнтів за період з 2013 по 2018 рр., які знаходились в клініці кафедри хірургії та проктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на базі Київської міської клінічної лікарні № 5. Вік хворих від 18 до 45 років (середній вік  $31 \pm 1,2$  р.).

Локалізація ГРМТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів була наступна: плече – 15 (25,4 %), передпліччя – 14 (23,7 %), сіднична ділянка – 13 (22 %), пахвинна ділянка – 10 (16,9 %), стегно – 5 (8,5 %), гомілка – 2 (3,4 %).

В залежності від стадії ВІЛ-інфекції відповідно до класифікації ВООЗ (2006) пацієнти були розділені наступним чином: у 17 (28,8 %) пацієнтів – I стадія, у 15 (25,4 %) – II стадія, у 23 (38,9 %) – III стадія та у 4 (6,8 %) – IV стадія.

В залежності від тактики лікування пацієнти були поділені на 2 групи.

В II підгрупі основної групи ( $n = 59$ ) виконувалися розкриття гнійного вогнища, некректомія, УЗК з використанням апарату “Sonoca” фірми Soering (Німеччина) з лаважем 0,02 % розчину декаметоксину, дренивання. В післяопераційному періоді виконувалися щоденні перев'язки із використанням УЗК з лаважем 0,02 % розчину декаметоксину, дренивання рани, мазеві пов'язки відповідно до стадії ранового процесу. УЗК застосовували в I (ексудативній) фазі ранового процесу до повного очищення рани від фібрину та некротичних мас до появи грануляцій.

Метод обробки ран апаратом “Sonoca” фірми Soering (Німеччина)

оснований на ефекті УЗК, що дозволяє поєднати процес механічного очищення рани від некротичних тканин і проводити її «стерилізацію», зміщення рН-середовища до лужного, а також здійснювати активне дренування рани та видалення ексудату. Потужність ультразвуку, яка використовується не спричиняє руйнівної дії на здорові тканини, лише селективно видаляючи змінені. Крім того, низькочастотний ультразвуковий вплив дозволяє доставити антисептик безпосередньо до патологічного вогнища і створити в ньому максимальну пригнічуючу концентрацію. Робоча частота накінечника складає 25 кГц і визначається апаратом автоматично. Хвильопровід постійно переміщується по поверхні рани. Подача рідини (0,02 % розчин декаметоксину) відбувається постійно. Тривалість обробки поверхні залежить від розміру та виду рани, а також від чутливості хворого. Все це дозволяє використовувати даний метод для ведення ран в І (ексудативній) фазі.

Використовуючи прилади для УЗК обов'язково треба одягати засоби індивідуального захисту. Існує можливість, щоб тонкий туман 0,02 % розчину декаметоксину змішався з продуктами крові пацієнта, які можуть розпорошуватися в повітря навколо хірургічного поля. Однак стандартне стерильний халат, медична маска, медичний капелюх та захисні окуляри вирішують цю проблему.

В І підгрупі основної групи ( $n = 60$ ) виконувалися розкриття гнійного вогнища, некректомія, санація 0,02 % розчином декаметоксину, дренування рани. В післяопераційному періоді виконувалися щоденні перев'язки із санацією 0,02 % розчином декаметоксину, мазеві пов'язки відповідно до стадії ранового процесу.

Всім пацієнтам у післяопераційному періоді проводили однакову дезінтоксикаційну, протизапальну, антибактеріальну та протигрибкову терапію відповідно до бактеріологічних посівів, перев'язки.

Для оцінки результатів дослідження здійснювали моніторинг перебігу ранового процесу: строки зменшення ексудації, перифокального набряку, гіперемії країв рани, очищення рани від фібрину і некротичних тканин, строки

появи грануляцій та епітелізації, загоєння ран, а також результати мікробіологічного, цитологічного досліджень, виконані на 1, 3, 5, 7, 10 добу перебігу ранового процесу.

### Результати та їх обговорення

Використання УЗК в II групі хворих за допомогою апарату «Sonosa» фірми Soering (Німеччина) для лікування ГРМТ у ВІЛ-інфікованих хворих позитивно вплинуло на його результати (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

#### Середні строки регресії місцевих ознак запалення гнійного вогнища у хворих дослідних груп

| Показник                                                 | Строки, діб<br>$M \pm m$                      |                                              | Оцінка<br>переважаючого<br>клінічного ефекту<br>в II підгрупі | $p$     |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------|
|                                                          | II підгрупа<br>основної<br>групи ( $n = 59$ ) | I підгрупа<br>основної<br>групи ( $n = 60$ ) | SMD (95 %CI)<br>(Effect size)                                 |         |
| Регресія<br>перифокального<br>набряку                    | 11,2 $\pm$ 0,2                                | 12,4 $\pm$ 0,3                               | 0,6 (0,2–1)                                                   | <0,001* |
| Регресія гіперемії                                       | 10,4 $\pm$ 0,1                                | 12,0 $\pm$ 0,3                               | 0,9 (0,5–1,3)                                                 | <0,001* |
| Ліквідація<br>гнійного виділення                         | 12,8 $\pm$ 0,2                                | 15,2 $\pm$ 0,5                               | 0,8 (0,4–1,2)                                                 | <0,001* |
| Очищення рани<br>від фібрину<br>та некротичних<br>тканин | 11,4 $\pm$ 0,2                                | 13,1 $\pm$ 0,4                               | 0,7 (0,3–1,1)                                                 | <0,001* |
| Наявність<br>грануляцій                                  | 13,2 $\pm$ 0,4                                | 15,7 $\pm$ 0,5                               | 0,8 (0,4–1,2)                                                 | <0,001* |
| Наявність крайової<br>епітелізації                       | 15,4 $\pm$ 0,3                                | 18,4 $\pm$ 0,7                               | 0,7 (0,3–1,1)                                                 | <0,001* |
| Стійка деконтамі-<br>нація рани, <105<br>КУО/1 г тканини | 15,5 $\pm$ 0,4                                | 16,6 $\pm$ 0,6                               | 0,3 (0,1–0,7)                                                 | <0,001  |
| Загоєння рани                                            | 16,2 $\pm$ 0,3                                | 21,4 $\pm$ 0,8                               | 1,1 (0,7–1,5)                                                 | <0,001* |

**Примітка:** \* – різниця між групами статистично значима ( $p < 0,05$ ).

Виконане дослідження показало, що використання УЗК при лікуванні ГРМТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів дозволило зупинити явища місцевого запалення і досягти часткової грануляції ранової поверхні в середньому за  $13,2 \pm 0,4$  діб в II підгрупі основної групи та за  $15,9 \pm 0,3$  діб – в I підгрупі ( $p < 0,05$ ). По представленим параметрам перебіг ранового процесу в II підгрупі в 1,2 разів випереджав I підгрупу, що підтверджено цитологічним дослідженням.

В мазках-відбитках II підгрупи до 10 доби після операції, під дією УЗК, спостерігалось значне зменшення вмісту нейтрофілів, при більш швидкому зміщенні фагоцитозу в бік завершеного типу. Цитологічна картина у 21 (33,9 %) пацієнтів II підгрупи характеризувалася процесом активного формування грануляційної тканини з елементами епітелізації рани – регенераторний (IV) тип мазка, в той час як у пацієнтів I підгрупи – у 9 (14,5 %).

Мікробіологічні дослідження довели високу ефективність санації ГРМТ за допомогою УЗК з 0,02 % розчином декаметоксину: бактеріальний титр ранового виділення вже на  $15,5 \pm 0,4$  добу не перевищував загальноприйнятого критичного, у порівнянні із класичною санацією 0,02 % розчином декаметоксину у I підгрупі –  $16,6 \pm 0,6$  доба. Це зумовлено вираженим бактерицидним ефектом УЗК з антисептичним засобом.

Біологічні властивості ультразвуку зумовлені вираженою бактерицидною та бактериостатичною дією на різні мікроорганізми. Разом із власним бактерицидним ефектом, низькочастотний ультразвук суттєво підсилює дію багатьох антибіотиків та антисептиків, сприяє депонуванню лікарських речовин в поверхневих шарах рани. Під дією ультразвуку збільшується фагоцитарна активність лейкоцитів, відбувається стимуляція клітинного та гуморального ланок імунітету, що сприяє прискоренню перебігу ранового процесу.

Отже, в I фазу ранового процесу під дією УЗК відбувається більш швидке очищення рани від гнійного вмісту, некротичних тканин та фібрину, зменшення числа мікробних тіл, що дозволяє в найменші строки виконати санацію поверхні рани та скоротити строки стаціонарного лікування ( $16,2 \pm 0,3$  діб у II підгрупі та  $21,4 \pm 0,8$  діб у I підгрупі).

При мікроскопічному дослідженні ділянок шкіри та м'яких тканин після УЗК тканин на 10 добу ділянок тканин відзначались морфологічні ознаки ексудативно-альтеративного запалення з початковими ознаками проліферативних змін та початку регенерації, розростання сполучної тканини (рис. 4.1, 4.2). На окремих ділянках формування бульозно-подібні структури за рахунок відшарування епітелію (рис. 4.3).

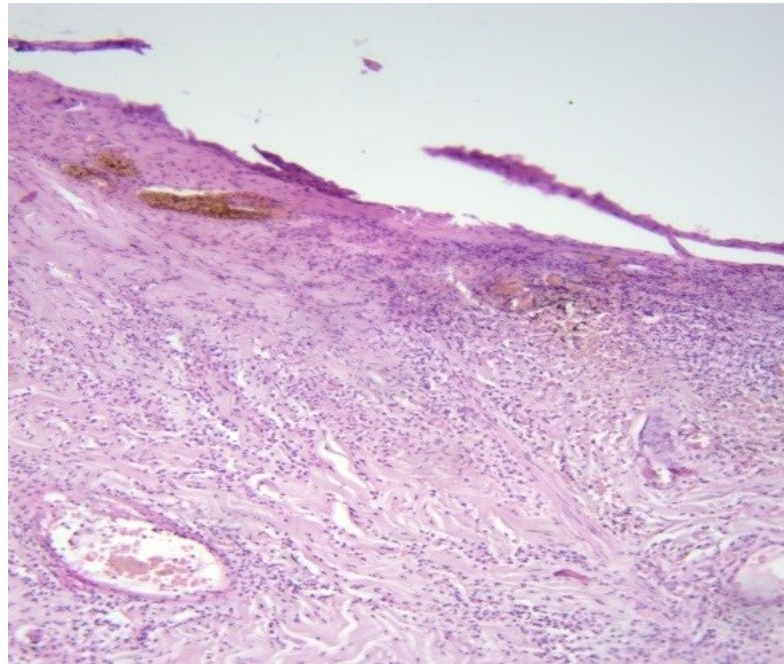


Рис. 4.1. Група після УЗК. В поверхневих відділах шкіри – некроз, ділянки деквамowanego епітелію, в підлеглих м'яких тканинах – дифузна лейкоцитарна з домішкою лімфоцитів запальна інфільтрація, набряк. В поверхневих відділах під зонами десквамації епітелію різко повнокровні судини, перваскулярно гемосидероз.

Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення x40

Поряд з описаними змінами в тканинах прояви дисмукоїдозу строми внаслідок гіпоксичних змін, початкові ознаки регенераторних процесів, невеликі ділянки формування сполучної тканини – поява новоутворених тонкостінних капілярів, як морфологічні ознаки початку формування грануляційної тканини в поверхневих відділах (рис. 4.4, 4.5).

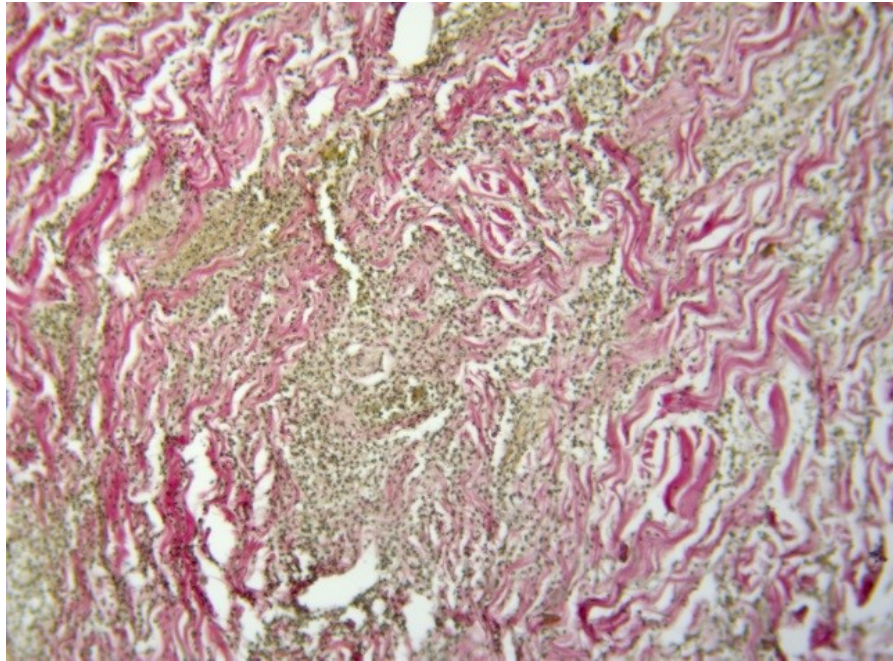


Рис. 4.2. Група після УЗК. В ділянках запалення розростання набряк, сполучної тканини різного ступеня зрілості, вогнищево зріла сполучна тканина.

Забарвлення за ван Гізоном, збільшення x100

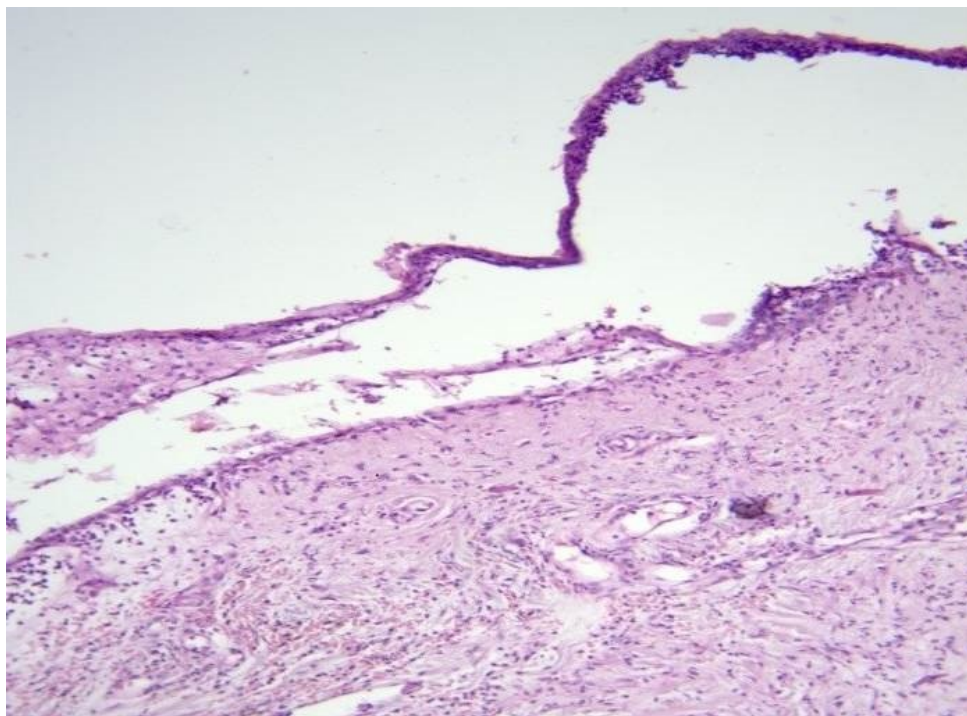


Рис. 4.3. Група після УЗК. В поверхневих відділах шкіри – зони некрозу, помірно виражена лейко-лімфоцитарна інфільтрація, набряк, десквамація епітелію, формування бульозно-подібних структур. Забарвлення гематоксиліном

та еозином, збільшення x100

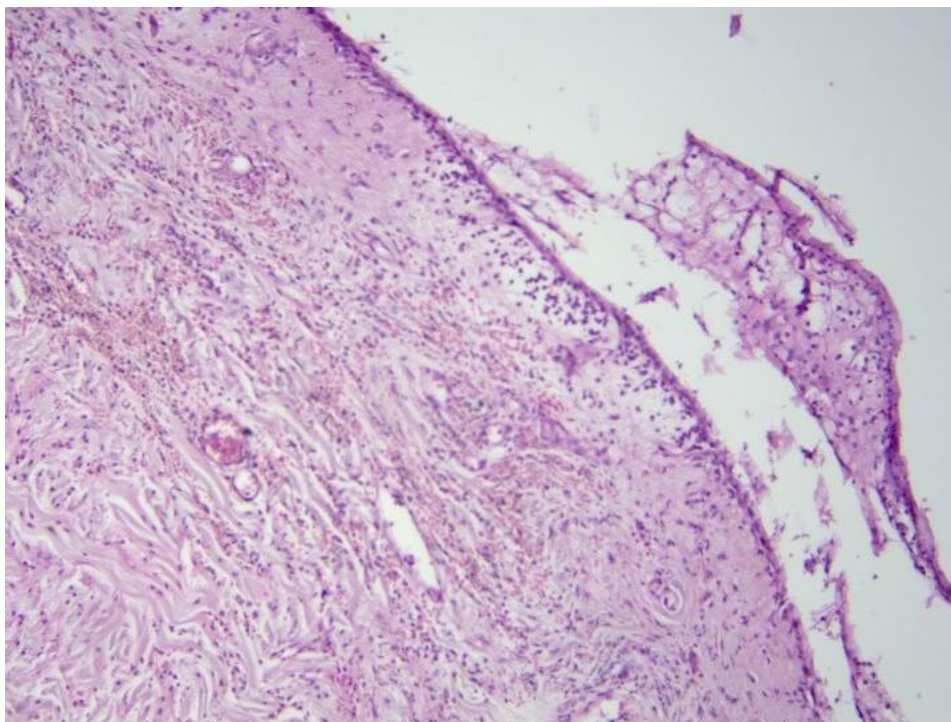


Рис. 4.4. Група після УЗК. В поверхневих відділах набряк, лейко-лімфоцитарна інфільтрація, початкові ознаки регенерації – формування грануляційної тканини.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100

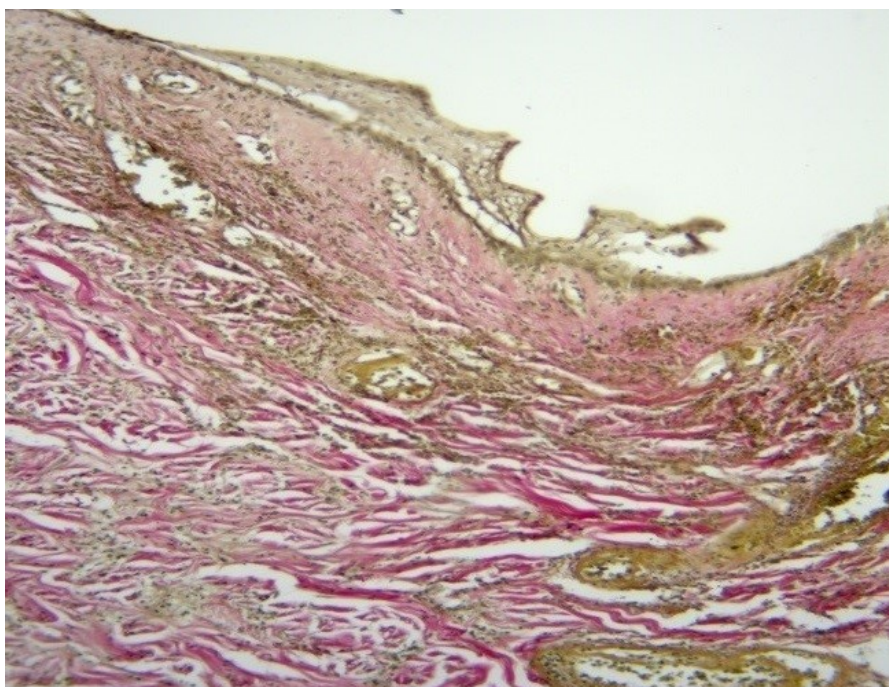


Рис. 4.5. Група після УЗК. В ділянках запалення розростання набряк, сполучної тканини різного ступеня зрілості, вогнищево зріла сполучна тканина. Забарвлення за

ван Гізоном, збільшення x100

В підлеглих м'яких тканинах та жировій клітковині набряк був менш виражений, ніж в 5–7 добу, в судинах ознаки повнокров'я, ознаки стазу, в частині судин плазматичне просочування (рис. 4.6).

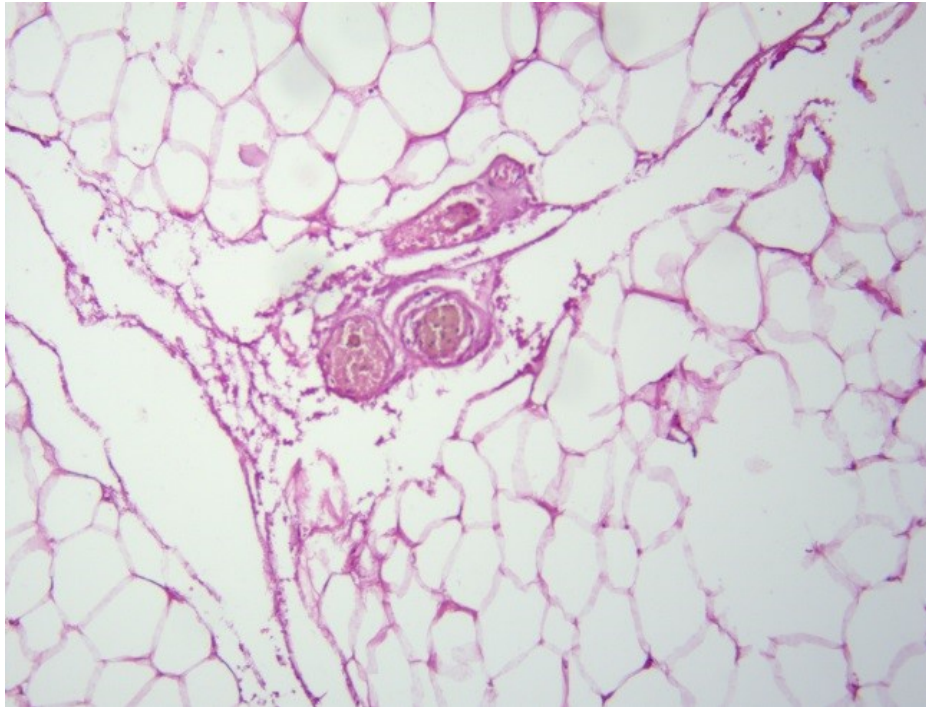


Рис. 4.6. Група після УЗК. В жировій клітковині в судинах дрібного калібру повнокров'я, стаз, в стінці однієї судини прояви плазматичного просочування.

Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення x100

Для виявлення ступеня ангиогенезу, можливостей регенерації уражених ділянок нами було проведено ІГХД з маркером МАТ до CD31. Встановлено, що в зоні початкових прояві регенерації зоні наявні в невеликій кількості судини переважно капілярного типу (рис. 4.7) з слабо вираженою та/або помірно вираженою експресією клітин ендотелію, окремі судини розширені синусоїдного типу (рис. 4.8).

Поряд з цим в частині випадків в зоні ураження спостерігались повнокровні поодинокі судини з позитивною експресією клітин ендотелію CD31, відсутні нові судини, що віддзеркалювало порушення та затримку нормального регенераторного процесу (рис. 4.9).

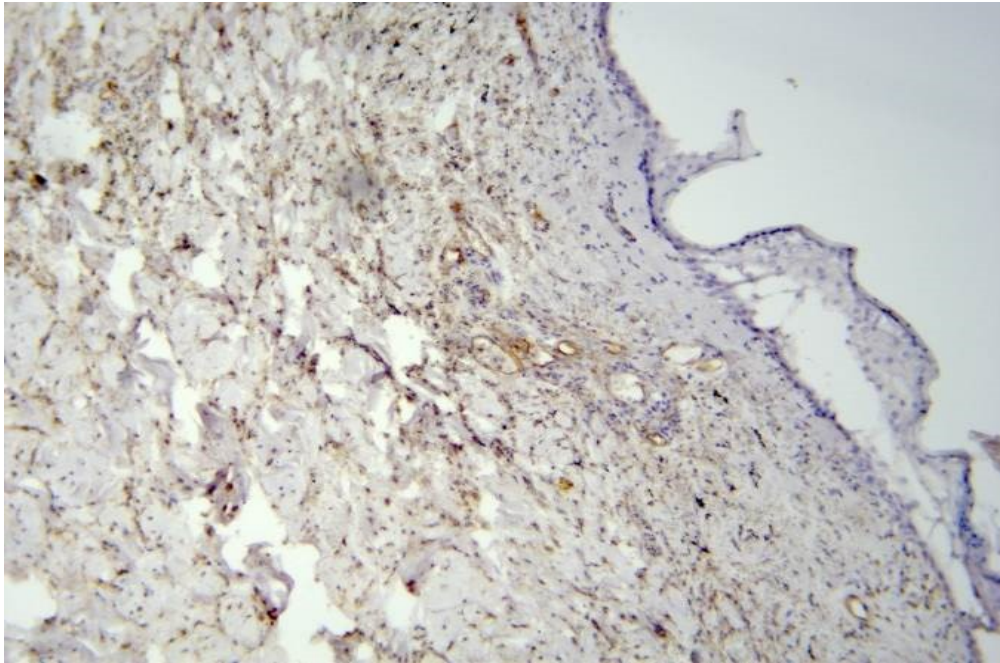


Рис. 4.7. Група після УЗК. В ділянках ураження з початковими ознаками регенерації, в зоні бульозно-подібних змін поява невеликої кількості нерівномірно розташованих судин капілярного типу з позитивною експресією в клітинах ендотелію від + до ++. ІГХД з МАТ до CD31, збільшення x100

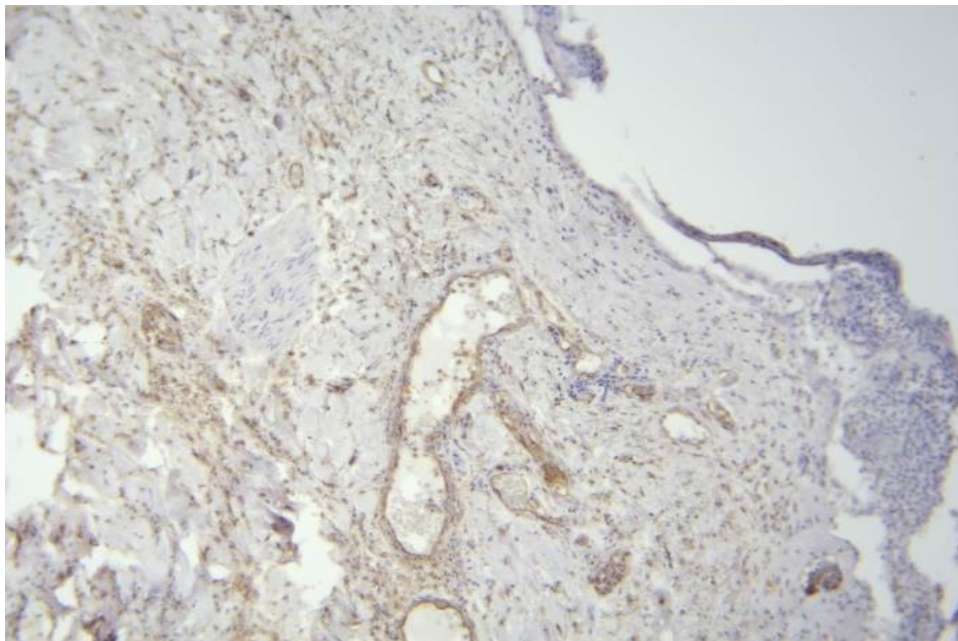


Рис. 4.8. Група після УЗК. В ділянках ураження з початковими ознаками регенерації частина судин з різко розширеним просвітом, синусоїдного типу з позитивною експресією в клітинах ендотелію від + до ++. ІГХД з МАТ до CD31, збільшення x100

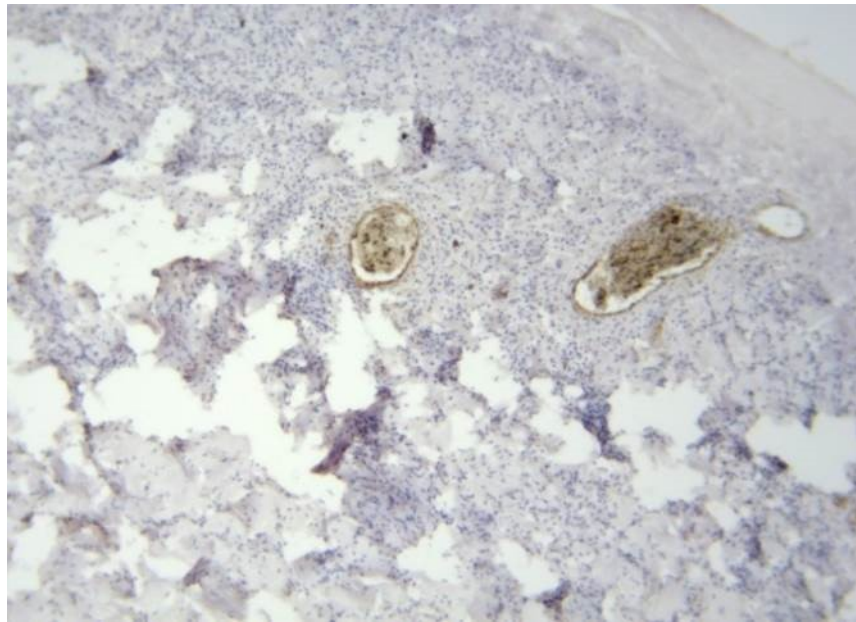


Рис. 4.9. Група після УЗК. В ділянках ураження поодинокі розширені повнокровні судини синусоїдного типу з нерівномірною позитивною експресією в клітинах ендотелію від + до ++. ІГХД з МАТ до CD31, збільшення x100

Для визначення наявності, тенденції до епітелізації ранової поверхні, як проявів регенерації нами було проведено ІГХД з МАТ до пан цитокератину, на 10 добу. Відмічались поодинокі позитивні клітини на поверхні ураження з слабо вираженою експресією, поодинокі позитивні клітини в ділянці в товщі (рис. 4.10).

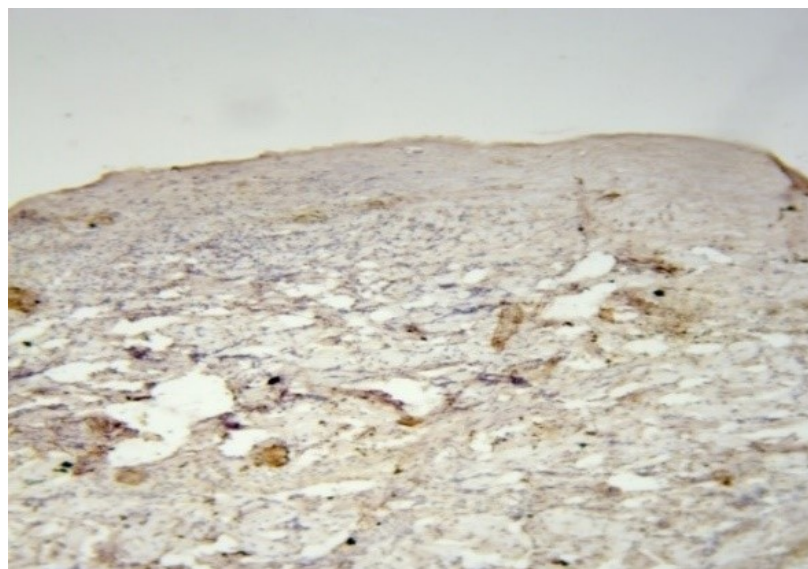


Рис. 4.10. Група після УЗК. В ділянках ураження на поверхні невелика кількість з слабо вираженою експресією позитивних епітеліальних клітин. ІГХД з МАТ до пан цитокератину (cytokeratin Pan), збільшення x100

На частині ділянок в зонах відшарування поверхневих відділів реакція з МАТ до пан цитокератину негативна (рис. 4.11).

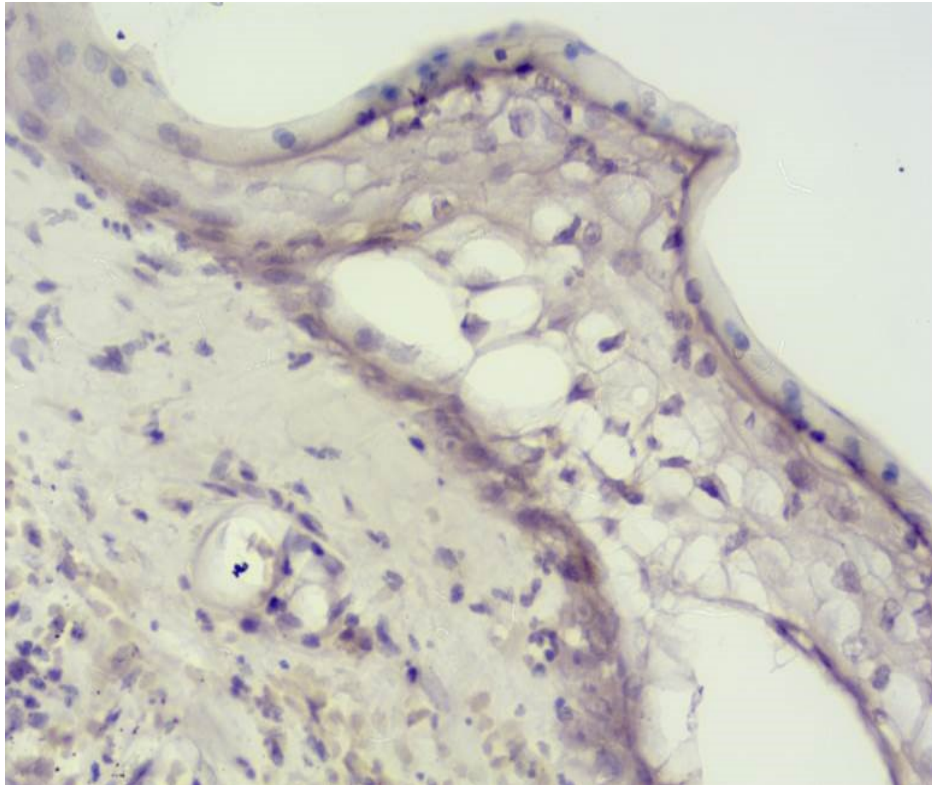


Рис. 4.11. Група після УЗК. В ділянках ураження бульозні структури, вогнищеве відшарування клітин епітелію, негативна експресія с пат цитокератином, вогнищева лімфо-лейкоцитарна інфільтрація тканин. ІГХД з МАТ до пан цитокератину (cytokeratin Pan), збільшення x400

### Висновки

Використання УЗК в комплексному хірургічному лікуванні ГРМТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів значно покращує результати лікування, а саме зменшує строки очищення рани, прискорення появи грануляцій у 1,2 рази у порівнянні з класичною методикою за рахунок механічного очищення рани від гнійного вмісту та некротичних тканин ультразвуком низької частоти в комбінації з антисептиком.

Даний метод дозволяє зменшити строки лікування хворих із супутньою ВІЛ-інфекцією у 1,3 рази у порівнянні з класичним методом.

#### **4.2. Обґрунтування VAC терапії в комплексному хірургічному лікуванні гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів**

Проведено аналіз комплексного хірургічного лікування ГРМТ м'яких тканин у 62 ВІЛ-інфікованих пацієнтів (III підгрупа основної групи) за період з 2013 по 2018 рр., які знаходились в клініці кафедри хірургії та проктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на базі Київської міської клінічної лікарні № 5. Вік хворих від 18 до 45 років (середній вік  $31 \pm 1,2$  р.).

Локалізація ГРМТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів була наступна: плече – 13 (20,9 %), передпліччя – 13 (20,9 %), сіднична ділянка – 15 (24,2 %), пахвинна ділянка – 11 (17,7 %), стегно – 7 (11,3 %), гомілка – 6 (4,8 %). Виникнення ГРМТ у всіх пацієнтів було пов'язано із введенням ін'єкційних наркотичних препаратів

В залежності від стадії ВІЛ-інфекції відповідно до класифікації ВООЗ (2006) пацієнти були розділені наступним чином: у 17 (27,4 %) пацієнтів – I стадія, у 13 (20,9 %) – II стадія, у 28 (45,2 %) – III стадія та у 4 (6,5 %) – IV стадія.

В залежності від методики лікування ГРМТ м'яких тканин пацієнти були розподілені на 2 групи. Групи були порівняні за віком, статтю та захворюванням. У всіх пацієнтів виконували бактеріологічне дослідження вмісту гнійників та визначення чутливості до антибактеріальних препаратів.

III підгрупу основної групи ( $n = 62$ ) склали пацієнти після розкриття флегмон та абсцесів, яким в післяопераційному періоді використовували вакуумну терапію з використанням апарата NPWT Pump REF NP325 (HEACO Ltd., Великобританія) та стерильних одноразових наборів NPWT DK10SS (HEACO Ltd, Великобританія) та контейнера CA32F\_1 (HEACO Ltd, Великобританія). Діапазон негативного тиску складав від 50 до 120 мм рт. ст. з можливістю покрокового регулювання в 5 мм рт. ст.

Використання VAC здійснювали після виконання розкриття гнійників та

радикальної некректомії. На першому етапі використовували постійний режим аспірації з рівнем негативного тиску 120 мм рт. ст. Заміну пов'язки виконували в строки від 1 до 4 діб в залежності від тяжкості клінічних проявів ранової інфекції. При виконанні етапної некректомії терапію негативним тиском відновлювали через 12–24 години. Здійснювали облік фізичних властивостей губки, кількості та характеру виділень по дренажу. VAC терапію застосовували в I (ексудативній) фазі ранового процесу до повного очищення рани від фібрину та некротичних мас до появи грануляцій.

Протипоказаннями для використання VAC були: малігнізація ран, не сановані вогнища остеомієліту, маніфестуюча кровотеча та не стійкий гемостаз, некротичні рани, низька комплаєнтність або неадекватність пацієнта, відмова від лікування.

Другу групу порівняння ( $n = 60$ ) склали пацієнти з I підгрупи основної групи, яким виконували розкриття гнійного вогнища, некректомія, санація 0,02 % розчином декаметоксину, дренажування рани. В післяопераційному періоді виконувалися щоденні перев'язки із санацією 0,02 % розчином декаметоксину, мазеві пов'язки відповідно до стадії ранового процесу.

Всім пацієнтам у післяопераційному періоді проводили дезінтоксикаційну, протизапальну, антибактеріальну та протигрибкову терапію відповідно до бактеріологічних посівів, перев'язки.

В порівняльному аспекті, крім загальних клінічних показників (строки припинення запальної реакції, строки госпіталізації), оцінювали швидкість очищення рани від некротичних тканин, час появи грануляцій, строки мікробної деконтамінації та регенерації рани.

### **Результати та їх обговорення**

Результати використання VAC-терапії у комплексному хірургічному лікуванні флегмон та абсцесів в III підгрупі основної групи пацієнтів у ВІЛ-інфікованих хворих представлені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Середні строки регресії місцевих ознак запалення ГРМТ  
у пацієнтів III підгрупи та I підгруп основної групи**

| Показник                                                      | Строки, діб<br>$M \pm m$                       |                                                 | Оцінка<br>переважаючого<br>клінічного<br>ефекту<br>в III підгрупі | $p$    |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------|
|                                                               | III підгрупа<br>основної групи<br>( $n = 59$ ) | I підгрупа<br>основної<br>групи<br>( $n = 60$ ) | SMD (95 % CI)<br>(Effect size)                                    |        |
| Регресія перифокального набряку                               | 7,2±0,2                                        | 12,4±0,3                                        | 2,6 (2,1–3,1)                                                     | 0,001* |
| Регресія гіперемії                                            | 6,4±0,1                                        | 12,0±0,3                                        | 3,2 (2,6–3,7)                                                     | 0,001* |
| Ліквідація гнійного виділення                                 | 9,3±0,4                                        | 15,2±0,5                                        | 1,6 (1,2–2)                                                       | 0,001* |
| Очищення рани від фібрину та некротичних тканин               | 6,4±0,2                                        | 13,1±0,4                                        | 2,7 (2,2–3,2)                                                     | 0,001* |
| Наявність грануляцій                                          | 9,2±0,4                                        | 15,7±0,5                                        | 1,8 (1,4–2,2)                                                     | 0,001* |
| Наявність крайової епітелізації                               | 10,4±0,6                                       | 18,4±0,7                                        | 1,6 (1,2–2)                                                       | 0,001* |
| Стійка деконтамінація рани, <10 <sup>5</sup> КУО /1 г тканини | 8,5±0,6                                        | 16,6±0,6                                        | 1,7 (1,3–2,1)                                                     | 0,001* |
| Загоєння рани                                                 | 13,2±0,8                                       | 21,4±0,8                                        | 1,3 (0,9–1,7)                                                     | 0,001* |

**Примітка:** \* – різниця між групами статистично значима ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати показали, що використання VAC-терапії при лікуванні ГРМТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів дозволило зупинити явища місцевого запалення і досягти часткової грануляції ранової поверхні в середньому за 9,2±0,4 діб в III підгрупі основної групи, тоді як в I підгрупі лише за 15,7±0,5 діб.

Зменшення рівня бактеріального обсіменіння ран  $<10^5$  КУО/г при VAC у пацієнтів III підгрупи досягалося на  $8,5 \pm 0,6$  добу, а у пацієнтів I підгрупи – на  $16,6 \pm 0,6$  добу ( $p < 0,5$ ). Використання VAC-терапії дозволило в 1,6 разів скоротити тривалість стадії ексудації.

Хворим III підгрупи основної групи було проведено комплексне патоморфологічне дослідження.

При мікроскопічному дослідженні ділянок тканин плеча, стегна, сідничних ділянок після проведення VAC терапії, на 10 добу, спостерігались наступні зміни: зменшення проявів набряку, вогнищева переважно лімфоцитарні з домішкою нейтрофільних лейкоцитів нерізко виражена клітинна запальна інфільтрація (рис. 4.12).

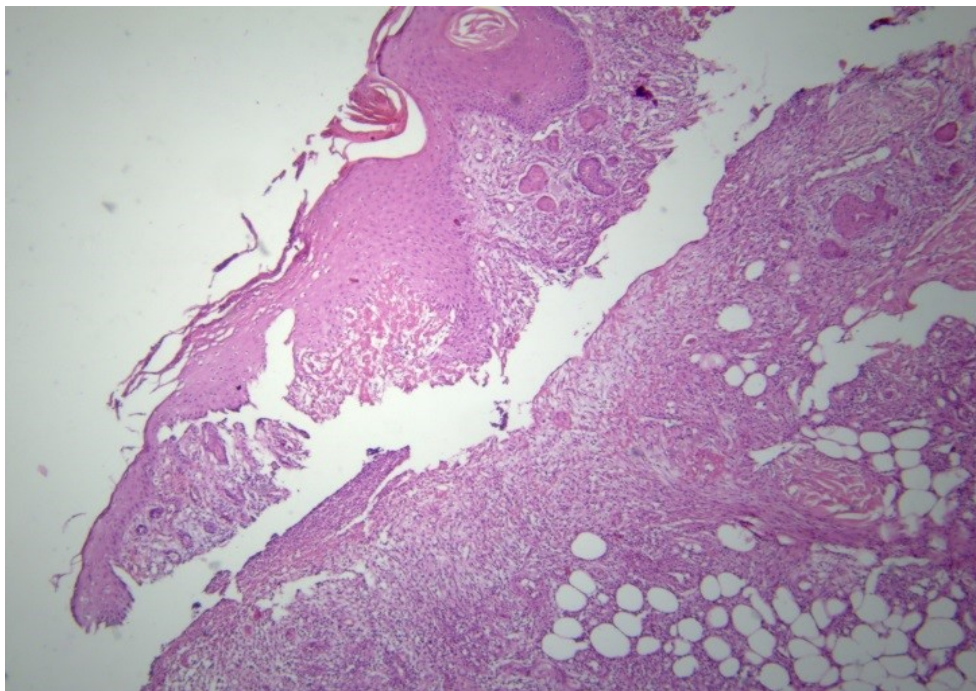


Рис. 4.12. Група після проведення VAC терапії. В ділянках ураження зменшення набряку, вогнищева лімфоцитарні з домішкою лейкоцитів клітинна інфільтрації.

Розростання грануляційної тканини, ділянки епідермізації. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення  $\times 40$

В зонах ураження ділянки епітелізації ранової поверхні (рис. 4.13), зони розростання грануляційної тканини з великою кількістю судин мікроциркуляторного русла, зустрічались зони регенерація потових залоз (рис. 4.14).

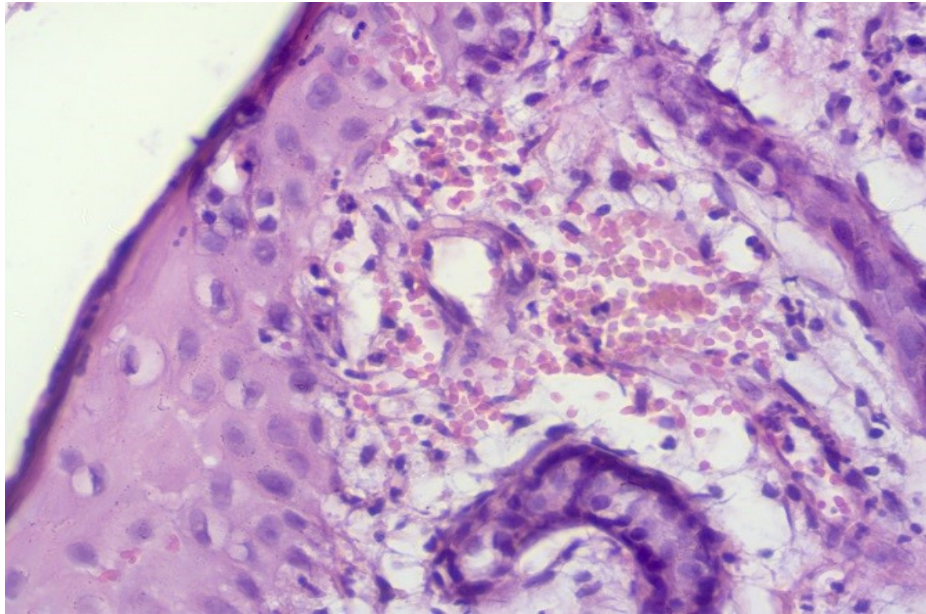


Рис. 4.13. Група після проведення VAC терапії. Ділянки епідермізації, під шаром епітеліальних клітин дрібні крововиливи, ділянки грануляційної тканини. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x400

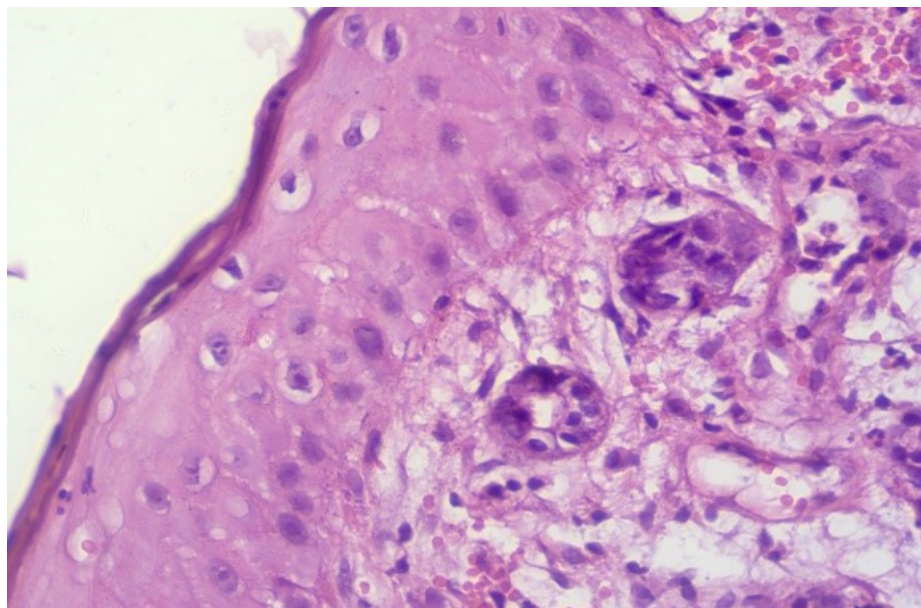


Рис. 4.14. Група після проведення VAC терапії. Ділянка епідермізації, помірно виражений набряк строми, дрібні крововиливи, під шаром епітеліальних клітин дрібні потові залози. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x400

В зоні регенерації на окремих ділянках серед грануляційної тканини спостерігається розростання багатшарового плоского епітелію, окремі з паракератозом, що свідчить про порушення нормального процесу регенерації у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією (рис. 4.15).

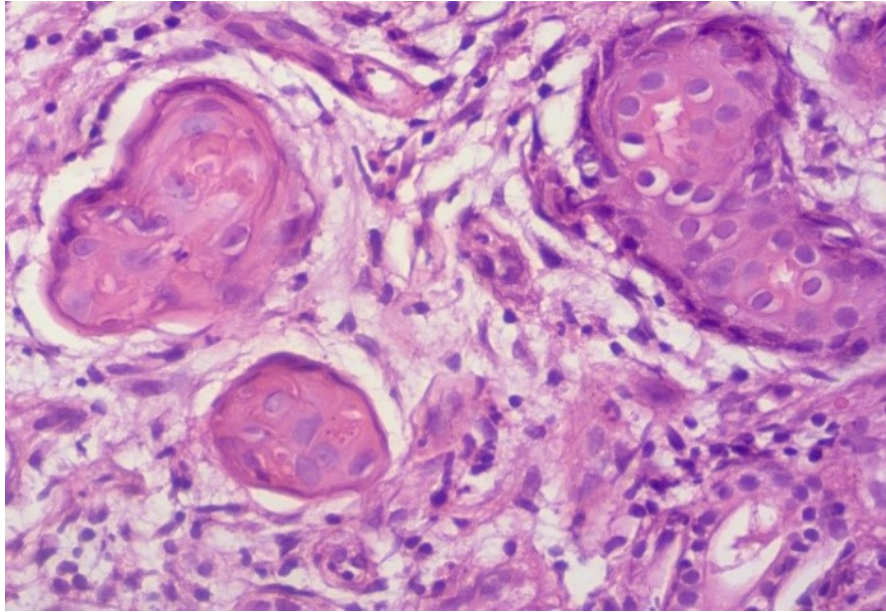


Рис. 4.15. Група після проведення VAC терапії. Ділянки розростання багатошарового плоского епітелію серед розростання грануляційної тканини, вогнищева запальна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x400

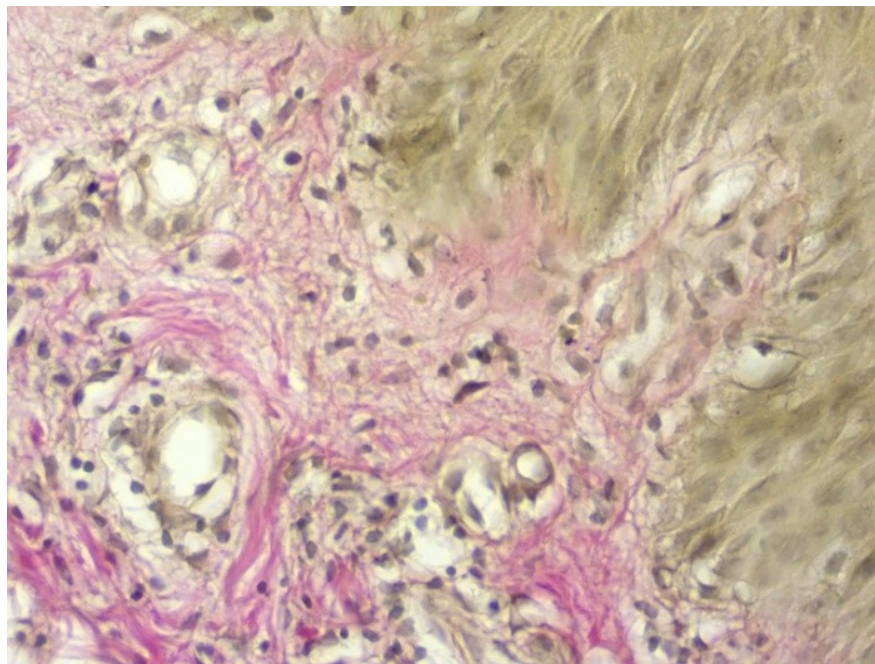


Рис. 4.16. Група після проведення VAC терапії. Ділянки розростання молодії сполучної тканини під зоною епідермізації, периваскулярно дозріваюча сполучна тканина. Забарвлення за ван Гізоном, збільшення x400

В зоні епітелізації постерігалось розростання сполучної молодії сполучної тканини, периваскулярно дозріваюча сполучна тканина (рис. 4.16).

В глибоких відділах серед жирової клітковини на місці клітинного запального інфільтрату розростання більш зрілої та фіброзної тканини (рис. 4.17).

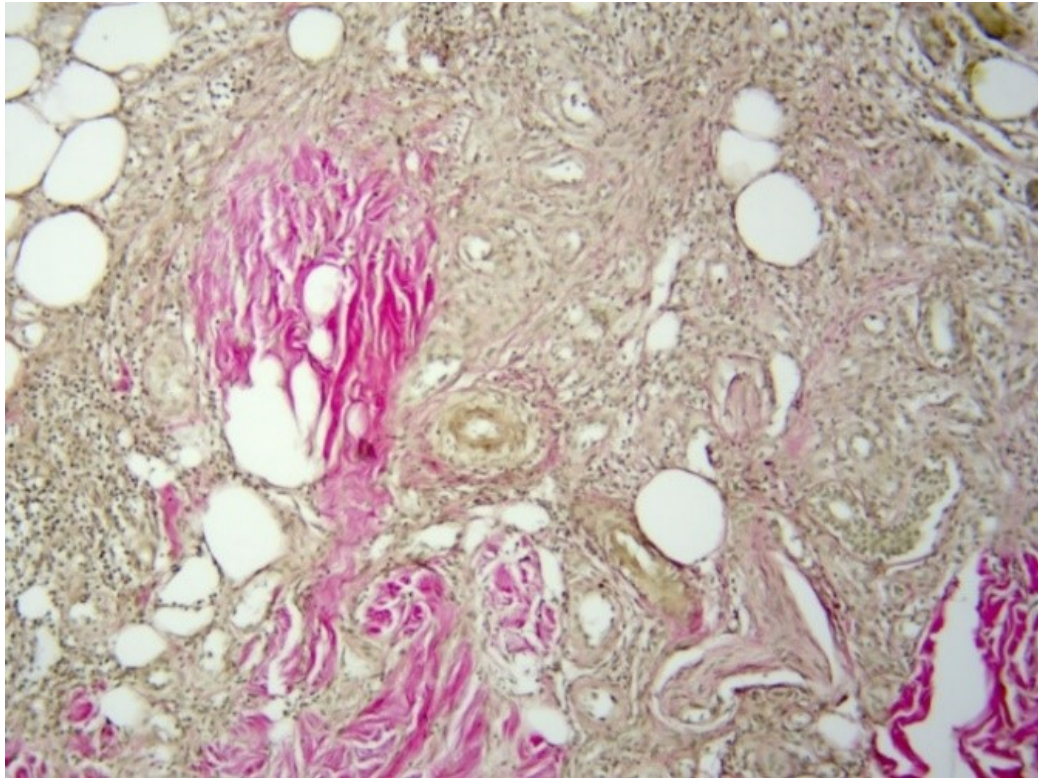


Рис. 4.17. Група після проведення VAC терапії. Розростання сполучної тканини в зоні клітинного інфільтрату в жировій клітковині.

Забарвлення за ван Гізоном, збільшення x100

Для виявлення ступеня ангиогенезу, встановлення регенераційних можливостей уражених ділянок після проведення VAC терапії нами було проведено ІГХД з маркером МАТ до CD31. В ділянках епідермізації наявні судини мікроциркуляторного русла з позитивною експресією клітин ендотелію від ++ до +++ (рис. 4.18, 4.19).

В глибоких відділах в клітинному інфільтраті серед жирової клітковини спостерігалась поява молодих судин капілярного типу, що свідчило про початок регенераторних процесів (рис. 4.20). В частині випадків виражений неоангіогенез в зоні запалення (рис. 4.21).

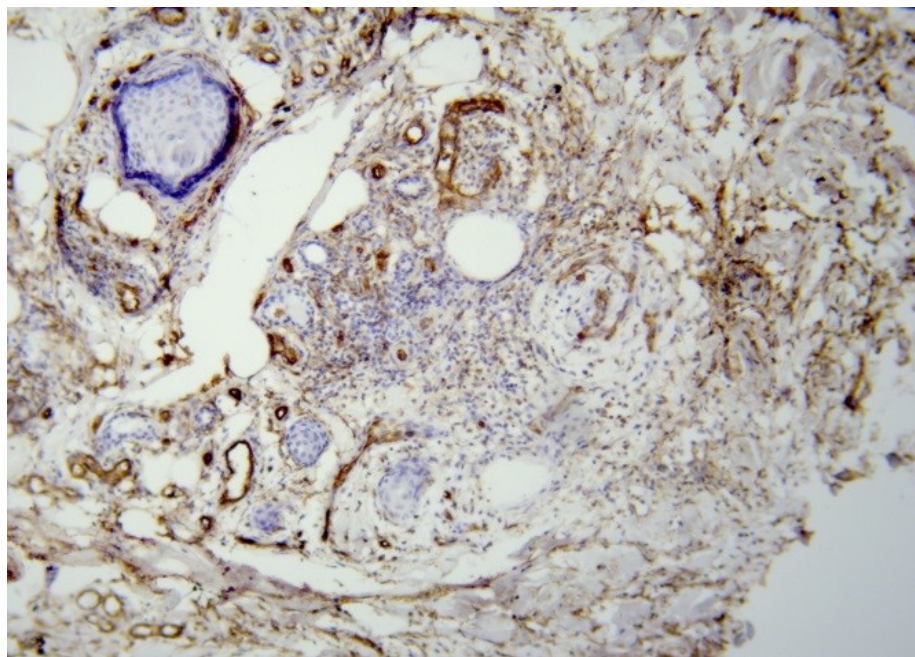


Рис. 4.18. Група після проведення VAC терапії. В зоні епідермізації, ділянках грануляційної тканини велика кількість судин з позитивною експресією клітин ендотелію від ++ до +++. ІГХД з МАТ до CD31, збільшення x400

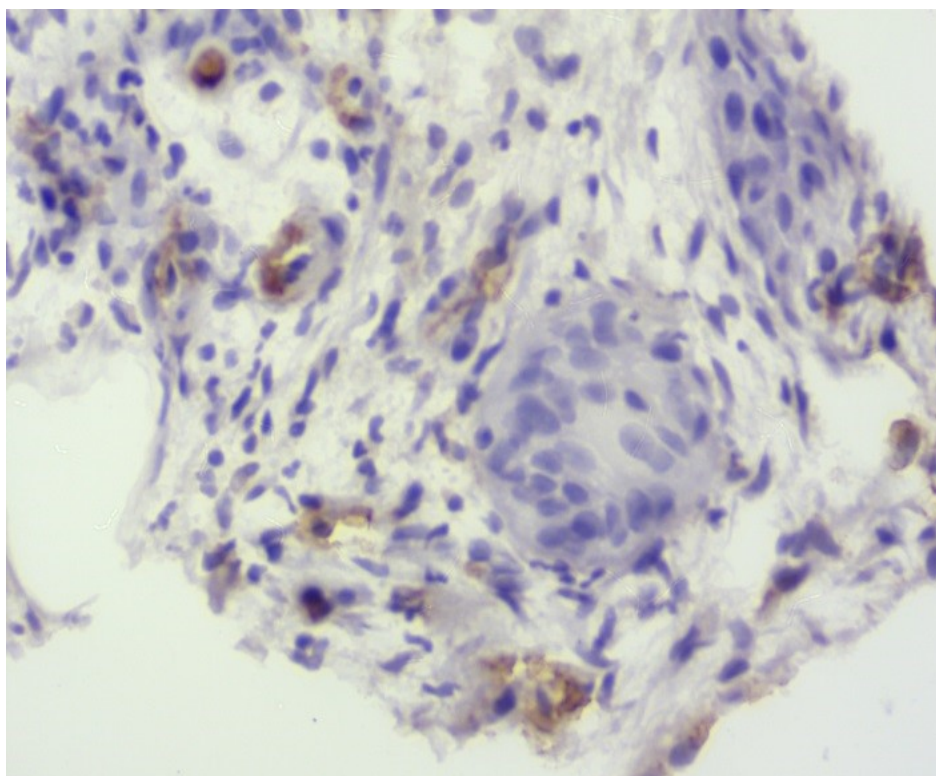


Рис. 4.19. Група після проведення VAC терапії. В зоні епідермізації позитивна експресія клітин ендотелію від ++ до +++. ІГХД з МАТ до CD31, збільшення x400

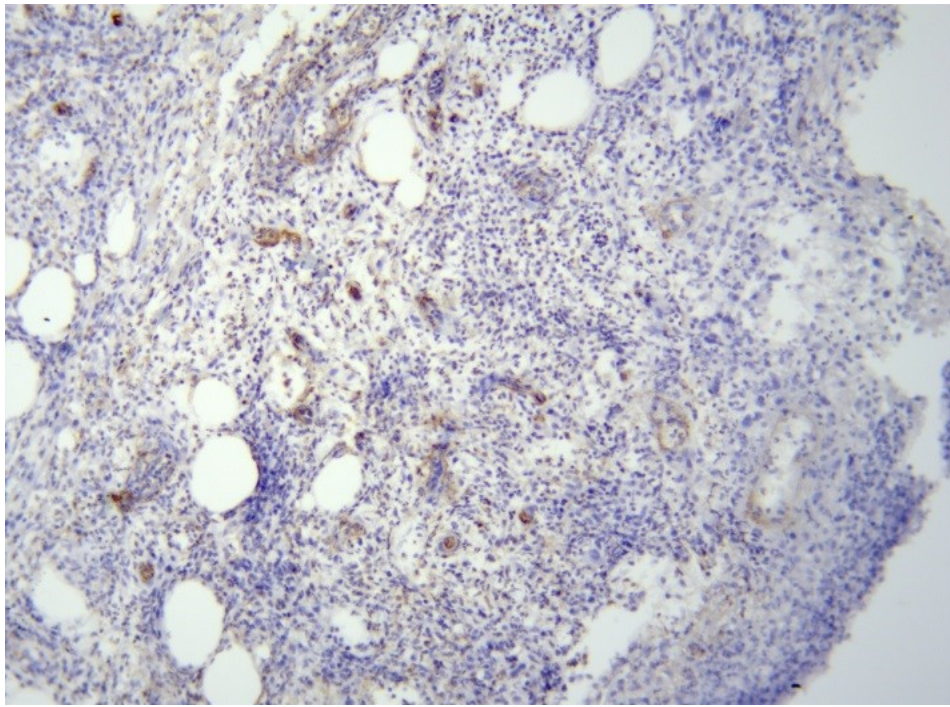


Рис. 4.20. Група після проведення VAC терапії. В клітинному інфільтраті серед жирової клітковини молоді судини капілярного типу з позитивною експресією клітин ендотелію до ++. ІГХД з МАТ до CD31, збільшення x100

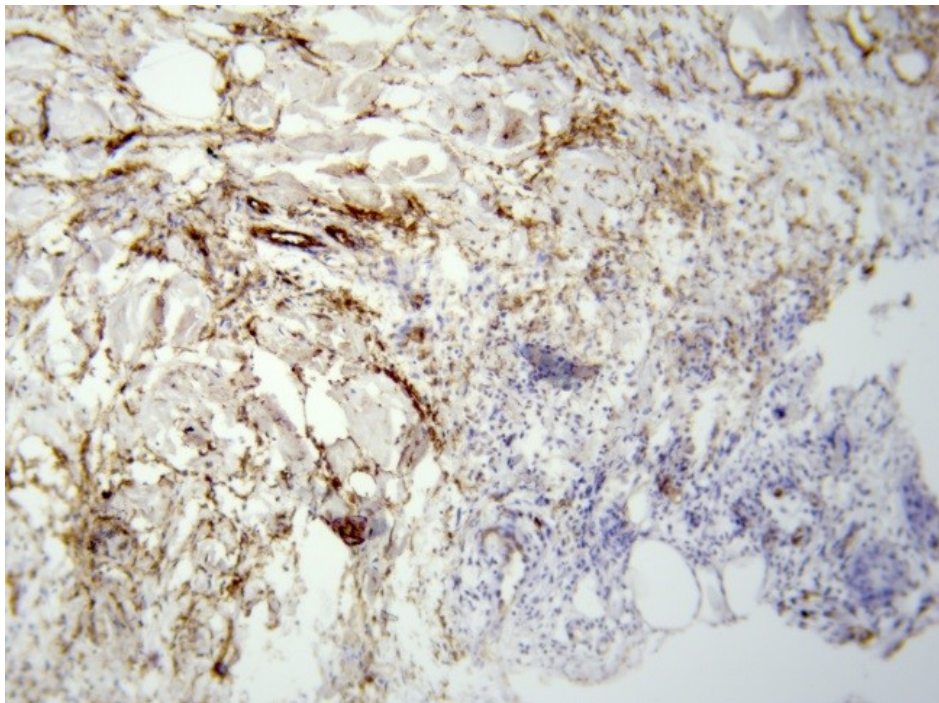


Рис. 4.21. Група після проведення VAC терапії. В клітинному інфільтраті серед жирової клітковини велика кількість судин з позитивною експресією клітин ендотелію від ++ до +++. ІГХД з МАТ до CD31, збільшення x400

Для визначення наявності та/або тенденції до епітелізації в зоні проведення терапії на місці рани, нами було проведено ІГХД з МАТ до пан цитокератину. Відмічались пласти епітеліальних клітин, які були, як на поверхні ранового дефекту в краї його, та в ділянках серед грануляційної тканини, поодинокі позитивні клітини в ділянках в товщі (рис. 4.22, 4.23).

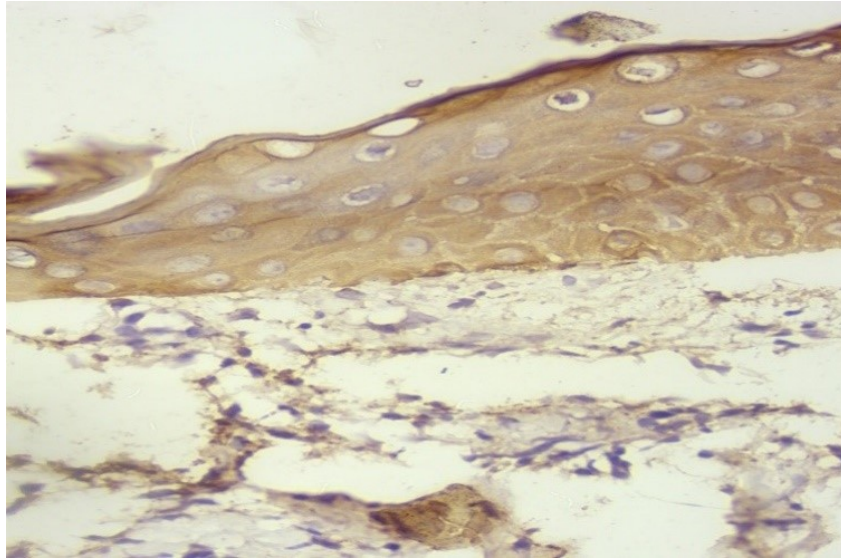


Рис. 4.22. Група після проведення VAC терапії. В ділянках ураження епідермізація, розростання багатошарового плоского незроговілого епітелію. ІГХД з МАТ до пан цитокератину (cytokeratin Pan), збільшення x400

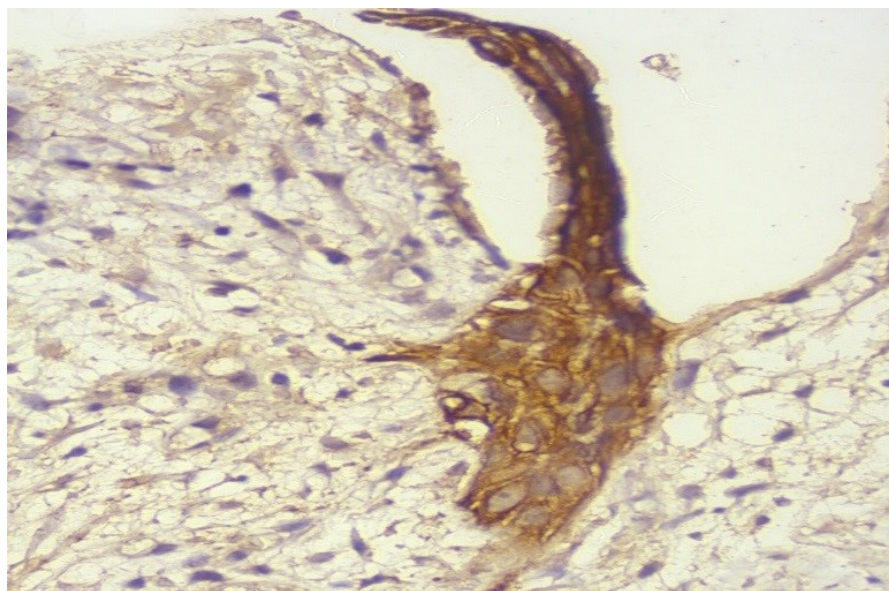


Рис. 4.23. Група після проведення VAC терапії. Вогнищева епідермізація зони ранової поверхні, виражена експресія пан цитокератину. ІГХД з МАТ до пан цитокератину (cytokeratin Pan), збільшення x400

Ступінь експресії панцитокератину було від ++ до +++, що свідчило про спроможність до регенерації уражених ділянок з епідермізацією ранової поверхні (рис. 4.24, 4.25).

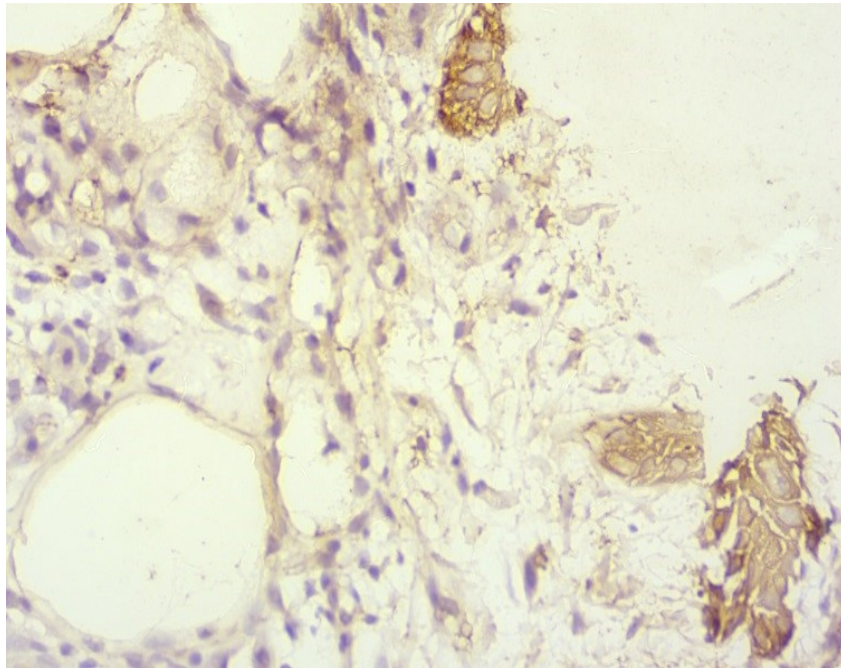


Рис. 4.24. Група після проведення VAC терапії. В ділянках ураження вогнищева регенерація рани з ділянками епідермізація - розростання багатошарового плоского епітелію. ІГХД з МАТ до пан цитокератину (cytokeratin Pan), збільшення x400

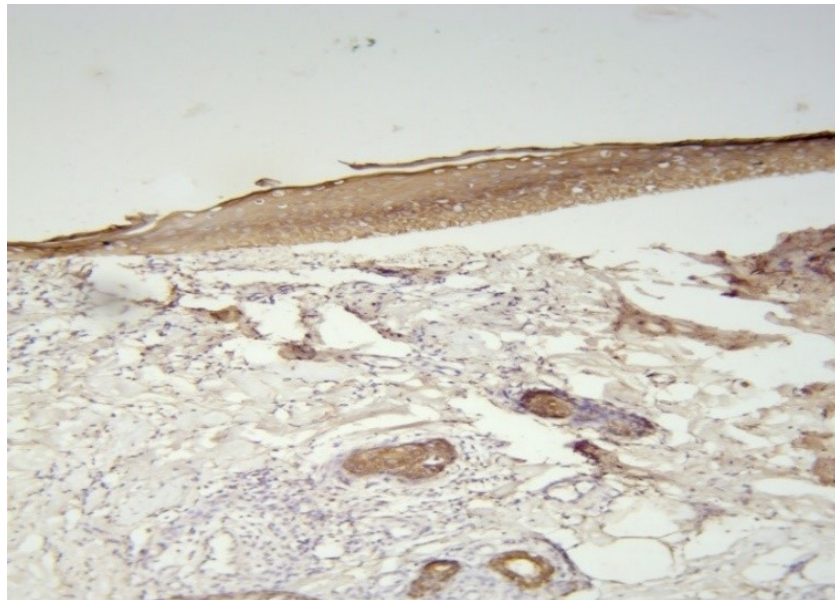


Рис. 4.25. Група після проведення VAC терапії. В ділянках ураження епідермізація, розростання багатошарового не зроговілого епітелію, вогнищево регенерація потових залоз. ІГХД з МАТ до пан цитокератину (cytokeratin Pan), збільшення x100

Після проведення VAC-терапії спостерігалось ексудативно-проліферативне та/або проліферативно-ексудативне запалення з переважно лімфоцитарної з домішкою нейтрофільних лейкоцитів в клітинному інфільтратів, зменшення набряку. Поряд з цим, нами знайдено морфологічні прояви активації регенераторних процесів у вигляді розростання грануляційної та молодой, зрілої сполучної тканини та епідермізації ділянок ураження.

У пацієнтів, яким було проведено VAC-терапію, відмічалось збільшення, в порівнянні з етапом ультразвукової обробки тканини, кількості новоутворених судин з вираженою експресією клітин ендотелію CD31; помірна та виражена експресія цитокератину, як в ділянках епідермізації, так й серед грануляційної тканини - розростання багат шарового плоского епітелію.

У всіх пацієнтів при використанні VAC-терапії відмічено більш високий позитивний ефект лікування у порівнянні з традиційним лікуванням, що підтверджувалось більш швидким загоєнням ран. Це досягалося за рахунок антибактеріального ефекту VAC-терапії, захисту рани від повторного інфікування, стимуляції грануляційного процесу з покращенням якості та кількості утворення грануляційної тканини, зменшення набряку та збільшенням судинної перфузії тканини.

Основними ефектами, які виникають при використанні VAC, що позитивно впливають на процес загоєння рани, є:

- 1) активна евакуація виділень з рани та прискорення загоєння рани;
- 2) контрольоване підтримання та збереження вологого середовища рани, що стимулює ангіогенез, який підсилює фібриноліз та сприяє ефективному впливу на рану тканинних факторів росту;
- 3) прогресивне зниження бактеріального обсіменіння тканин в області рани;
- 4) значне зменшення локального інтерстиційного набряку пошкоджених тканин, зниження міжклітинного тиску, підсилення місцевого лімфообігу та транскапілярного кисневого транспорту, що покращує склад ранового середовища та трофіку тканин, збільшує швидкість формування молодой грануляційної тканини, а покращення перфузії ранового ложа додатково сприяє декомінації рани;

5) механічна мікродеформація клітин, що веде до прискорення їх реплікації та стимулює ангиогенез та рост грануляційної тканини.

Однією із позитивних характеристик методу VAC терапії ран є значне зниження кількості перев'язок, що дозволяє зменшити кількість перев'язувального матеріалу та зменшити навантаження на медичний персонал.

Використання VAC терапії в комплексному лікуванні ГРМТ у пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією дозволило скоротити середні строки перебування в стаціонарі на  $8,2 \pm 1,2$  доби у порівнянні із традиційними методами ведення ран.

У пацієнтів, яким було проведено VAC-терапію, відмічалось збільшення, в порівнянні з етапом ультразвукової обробки тканини, кількості новоутворених судин з вираженою експресією клітин ендотелію CD31; помірна та виражена експресія цитокератину, як в ділянках епідермізація, так й серед грануляційної тканини – розростання багатошарового плоского епітелію.

### **Висновки**

Використання VAC-терапії в комплексному хірургічному лікуванні ГРМТ м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів значно покращує результати лікування шляхом прискорення фаз перебігу ранового процесу, зокрема ексудації, прискорює утворення грануляцій в 1,7 раз, скорочує термін лікування на  $8,2 \pm 1,2$  доби у порівнянні з традиційними методиками хірургічного лікування.

1. Фелештинський Я. П., Шиленко Ю. О., Триліс О. Л. Лікування гнійних ран у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з використанням ультразвуку низької частоти та етіотропної антибактеріальної терапії / Клінічна хірургія. – 2013. – № 11 (851), дод. – С. 66–67.

2. Шиленко Ю. О., Фелештинський Я. П., Сміщук В. В., Преподобний В. В., Купріян М. М. УЗК в лікуванні гнійних захворювань м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів // Журнал «Хірургія України». – 2019. – № 1. – С. 76–79.

3. Фелештинський Я. П., Шиленко Ю. О., Сміщук В. В. VAC-терапія в комплексному хірургічному лікуванні абсцесів і флегмон у ВІЛ-інфікованих пацієнтів // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Вип. 3. Т. 1 (152). – С. 201–204.

## РОЗДІЛ 5

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ УЗК ТА VAS ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

Проведено аналіз комплексного хірургічного лікування ГРМТ м'яких тканин у 60 ВІЛ-інфікованих пацієнтів (IV підгрупа основної групи) за період з 2013 по 2019 рр., які знаходились в клініці кафедри хірургії та проктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на базі Київської міської клінічної лікарні № 5. Вік хворих від 18 до 45 років (середній вік  $31 \pm 1,2$  р.).

Локалізація ГРМТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів була наступна: плече – 12 (20 %), передпліччя – 12 (20 %), сіднична ділянка – 15 (25 %), пахвинна ділянка – 13 (21,7 %), стегно – 6 (10 %), гомілка – 2 (3,3 %). Виникнення ГРМТ у всіх пацієнтів було пов'язано із введенням ін'єкційних наркотичних препаратів

В залежності від стадії ВІЛ-інфекції відповідно до класифікації ВООЗ (2006) пацієнти були розділені наступним чином: у 16 (26,7 %) пацієнтів – I стадія, у 13 (21,7 %) – II стадія, у 28 (46,7 %) – III стадія та у 3 (5 %) – IV стадія.

Групу порівняння складено із 60 хворих I підгрупи основної групи. Групи були порівняні за віком, статтю та захворюванням. У всіх пацієнтів виконували бактеріологічне дослідження вмісту гнійників та визначення чутливості до антибактеріальних препаратів, виконувалися гістологічні дослідження.

Хворим I підгрупи основної групи ( $n = 60$ ) виконували розкриття гнійного вогнища, некректомія, санація 0,02 % розчином декаметоксину, дренивання рани. В післяопераційному періоді виконувалися щоденні перев'язки із санацією 0,02 % розчином декаметоксину, мазеві пов'язки відповідно до стадії ранового процесу.

IV підгрупу ( $n = 60$ ) склали пацієнти, яким після розкриття флегмон та абсцесів, некректомії виконувалася УЗК з використанням апарату “Sonoca” фірми Soering (Німеччина) з лаважем 0,02 % розчину декаметоксину, після чого використовували вакуумну терапію з використанням апарата NPWT Pump REF NP 325 (HEACO Ltd., Великобританія) та стерильних одноразових наборів NPWT DK10SS (HEACO Ltd, Великобританія) та контейнера CA32F\_1 (HEACO Ltd, Великобританія). Обробку поверхні ран ультразвуком проводили наступного дня після операції. Сеанси ультразвукової кавітації повторювали до трьох разів. Далі застосовували VAC-терапію. Використовували постійний режим аспірації з рівнем негативного тиску 120 мм рт. ст. з можливістю покрокового регулювання в 5 мм рт. ст. Заміну пов’язки виконували в строки від 1 до 3 діб.

УЗК та VAC-терапію застосовували в I (ексудативній) фазі ранового процесу до повного очищення рани від фібрину та некротичних мас до появи грануляцій.

Протипоказаннями для використання VAC були: малігнізація ран, не сановані вогнища остеомієліту, маніфестуюча кровотеча та не стійкий гемостаз, некротичні рани, низька комплаєнтність або неадекватність пацієнта, відмова від лікування.

Всім пацієнтам у післяопераційному періоді проводили дезінтоксикаційну, протизапальну, антибактеріальну та протигрибкову терапію відповідно до бактеріологічних посівів, перев’язки.

Для оцінки результатів дослідження здійснювали моніторинг перебігу ранового процесу: строки зменшення ексудації, перифокального набряку, гіперемії країв рани, очищення рани від фібрину і некротичних тканин, строки появи грануляцій та епітелізації, загоєння ран, а також результати мікробіологічного, цитологічного досліджень. Рівень бактеріального обсіменіння визначали в розрахунку величини колонієутворюючих одиниць (КОЕ) на 1 г тканини рани або 1 мл ексудата

## Результати та їх обговорення

Результати використання УЗК та VAC-терапії у комплексному хірургічному лікуванні флегмон та абсцесів у ВІЛ-інфікованих хворих в IV групі та групі порівняння представлені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

### Середні строки регресії місцевих ознак запалення гнійних ран у пацієнтів IV підгрупи основної групи та I підгрупи основної групи

| Показник                                                      | Строки (діб)                                |                                            | Оцінка переважаючого клінічного ефекту в IV підгрупі | <i>p</i> |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------|
|                                                               | IV підгрупа основної групи ( <i>n</i> = 60) | I підгрупа основної групи ( <i>n</i> = 60) | SMD (95 %CI) (Effect size)                           |          |
| Регресія перифокального набряку                               | 5,2±0,1                                     | 12,4±0,3                                   | 4,1 (3,5–4,7)                                        | 0,001*   |
| Регресія гіперемії                                            | 4,3 ±0,1                                    | 12,0±0,3                                   | 4,4 (3,7–5)                                          | 0,001*   |
| Ліквідація гнійного виділення                                 | 5,3±0,2                                     | 15,2±0,5                                   | 3,3 (2,7–3,8)                                        | 0,001*   |
| Очищення рани від фібрину та некротичних тканин               | 5,1±0,1                                     | 13,1±0,4                                   | 3,5 (2,9–4,0)                                        | 0,001*   |
| Наявність грануляцій                                          | 7,2±0,3                                     | 15,7±0,5                                   | 2,6 (2,1–3,1)                                        | 0,001*   |
| Наявність крайової епітелізації                               | 8,4±0,3                                     | 18,4±0,7                                   | 2,4 (1,9–2,8)                                        | 0,001*   |
| Стійка деконтамінація рани, <10 <sup>5</sup> КУО /1 г тканини | 5,9 ±0,3                                    | 16,6±0,6                                   | 2,9 (2,4–3,4)                                        | 0,001*   |
| Загоєння рани                                                 | 10,2±0,5                                    | 21,4±0,8                                   | 2,1 (1,7–2,5)                                        | 0,001*   |

**Примітка:** \* – різниця між групами статистично значима ( $p < 0,05$ ).

Виявлена статистично значима різниця за всіма досліджуваними параметрами ( $p < 0,01$ ). Проте, найбільш виражений клінічний ефект, що проявляється у скороченні строків регресії місцевих ознак запалення ГРМТ притаманний для регресії гіперемії - стандартизована оцінка клінічного ефекту  $SMD = 4,4$  (3,7–5) – скорочення з  $12,0 \pm 0,3$  до  $4,3 \pm 0,1$  діб; Регресія перифокального набряку - стандартизована оцінка клінічного ефекту  $SMD = 4,1$  (3,5–4,7) – скорочення з  $12,4 \pm 0,3$  до  $5,2 \pm 0,1$  діб; Очищення рани від фібрину та некротичних тканин – стандартизована оцінка клінічного ефекту  $SMD = 3,5$  (2,9–4,0) – скорочення з  $13,1 \pm 0,4$  до  $5,1 \pm 0,1$  діб. Інші параметри запалення ГРМТ також мали значну позитивну динаміку скорочення строків, але мають дещо меншу оцінку стандартизованої величини клінічного ефекту -  $SMD = 2,1–3,3$  ( $p < 0,001$ ).

Слід також зауважити, що оцінка переважаючого клінічного ефекту в досліджуваній групі із використанням УЗК та VAC-терапії у комплексному хірургічному лікуванні флегмон та абсцесів у ВІЛ-інфікованих має вищу стандартизовану оцінку клінічного ефекту за скороченням строків регресії місцевих ознак запалення у порівнянні з іншими методами лікування.

Отримані результати показали, що використання комплексного хірургічного лікування з використанням УЗК та VAC-терапії при лікуванні ГРМТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів дозволило зупинити явища місцевого запалення і досягти часткової грануляції ранової поверхні в середньому за  $7,2 \pm 0,3$  діб в IV групі, тоді як в групі порівняння лише за  $15,7 \pm 0,5$  діб.

Зменшення рівня бактеріального обсіменіння ран  $< 10^5$  КУО/г при ультразвуковій кавітації та VAC-терапії у пацієнтів IV групи досягалося на  $5,9 \pm 0,3$  добу, а у пацієнтів групи порівняння – на  $16,6 \pm 0,6$  добу ( $p < 0,5$ ). Використання УЗК та VAC-терапії дозволило в 2,9 разів скоротити тривалість стадії ексудації.

Хворим IV підгрупи основної групи було проведено комплексне патоморфологічне дослідження.

При мікроскопічному дослідженні ділянок гнійних ран, на 8-10 добу, після проведення ультразвукової кавітації та VАС-терапії спостерігались наступні зміни: різке зменшення провів набряку тканин, ділянки епідермізації в краях ран, вогнищева лімфоцитарна з домішкою нейтрофільних лейкоцитів клітинна інфільтрація (рис. 5.1, 5.2).

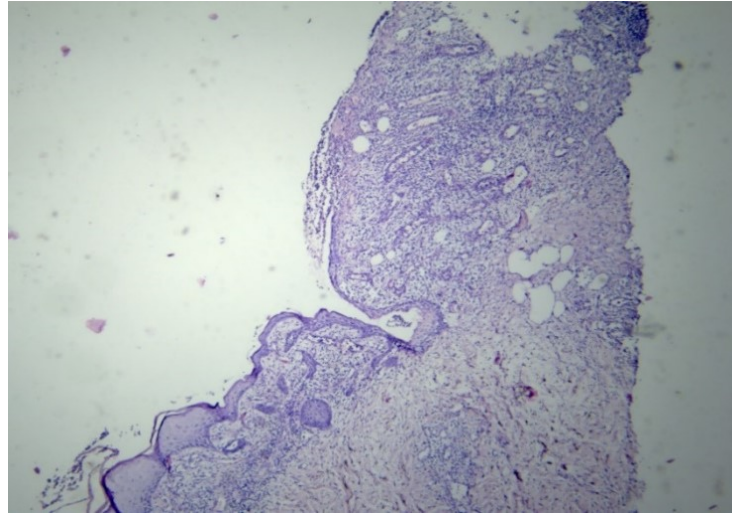


Рис. 5.1. Група після проведення ультразвукової кавітації та VАС-терапії. Великі ділянки епідермізації ранової поверхні, розростання грануляційної тканини, вогнищева лімфоцитарна з домішкою лейкоцитів клітинна інфільтрація. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення x40

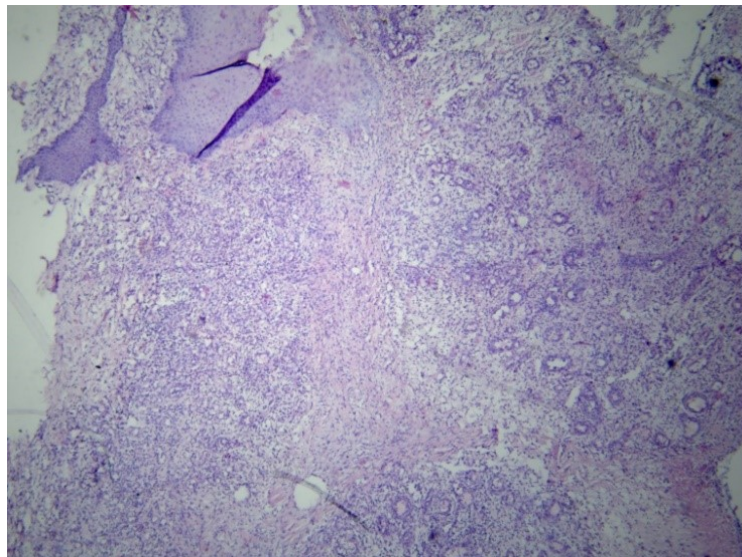


Рис. 5.2. Група після проведення ультразвукової кавітації та VАС-терапії. Великі ділянки розростання грануляційної тканини, вогнищева лімфоцитарна з домішкою лейкоцитів клітинна інфільтрація. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення x40

В зоні епідермізації ранової поверхні розростання грануляційної тканини з судинами капілярного типу (рис. 5.3). На окремих ділянках поблизу розростання грануляційної тканини зустрічаються придатки шкіри з ознаками регенерації (рис. 5.4).

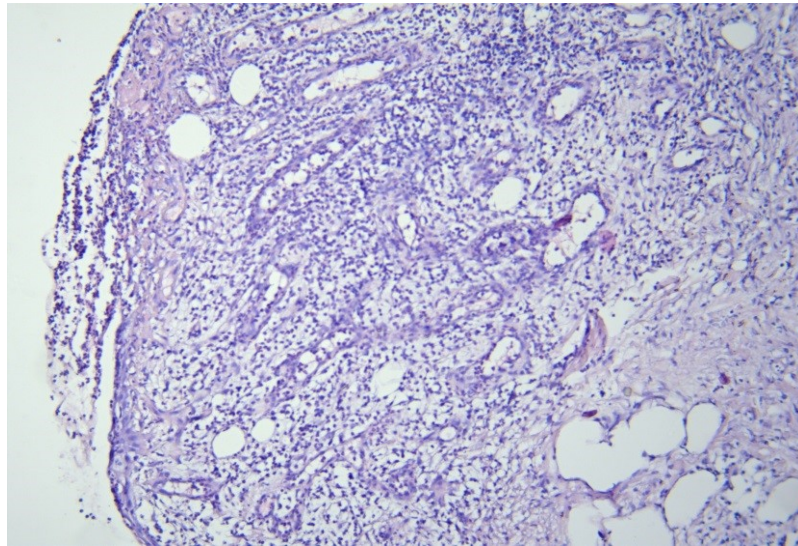


Рис. 5.3. Група після проведення ультразвуковій кавітації та VАС-терапії. Розростання грануляційної тканини, ознаки дозрівання її, вогнищева лімфоцитарні з домішкою лейкоцитів клітинна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100

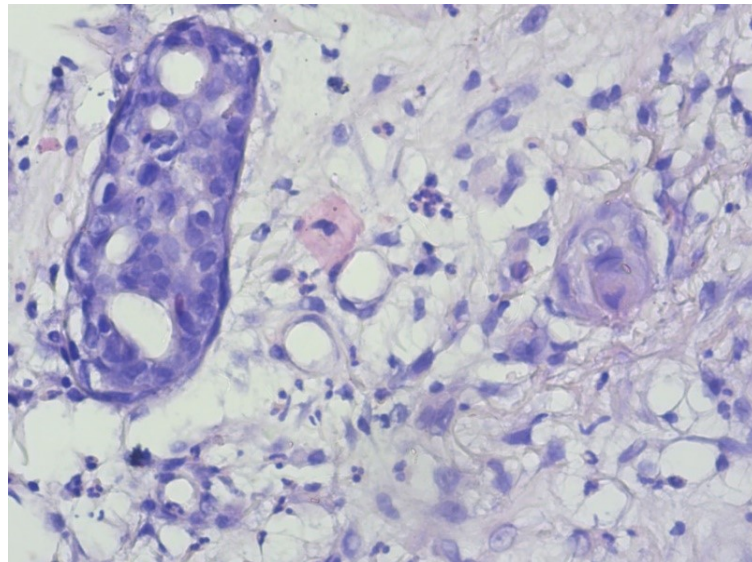


Рис. 5.4. Група після проведення ультразвуковій кавітації та VАС-терапії. В зоні ураження – регенераційні зміни у вигляді розростання грануляційної тканини, вогнищева епідермізація, регенерація потових залоз. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x400

В зоні регенерації спостерігалось розростання багатошарового епітелію з ознаками дегенеративних змін, дозрівання шарів (рис. 5.5).

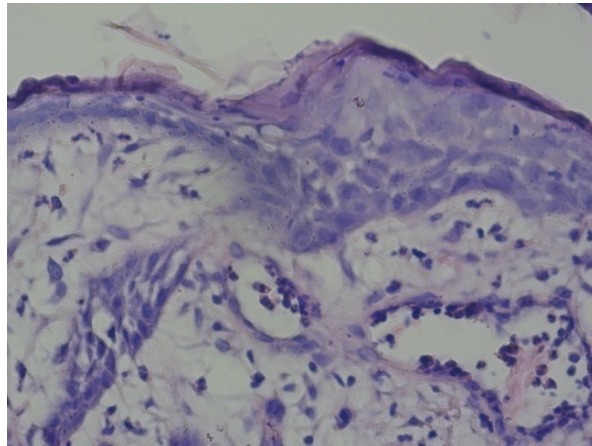


Рис. 5.5. Група після проведення ультразвуковій кавітації та VАС-терапії. Ділянки розростання багатошарового плоского епітелію з ознаками дозрівання шарів, набряк стромы, судини з ознаками стазу. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x400

На межі з вогнищами розростання грануляційної тканини спостерігаються ділянки розростання багатошарового плоского не зроговілого епітелію за межами нормально розташованого епітелію. Такі зміни можуть вказувати на порушення звичайних процесів регенерації у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією (рис. 5.6, 5.7).

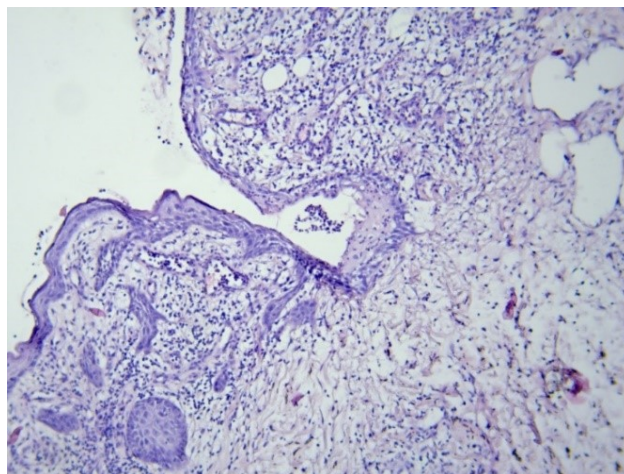


Рис. 5.6. Група після проведення ультразвуковій кавітації та VАС-терапії. Ознаки регенерації – епідермізація ранової поверхні, розростання багатошарового плоского незроговілого епітелію на межі з ділянками грануляційної тканини. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100

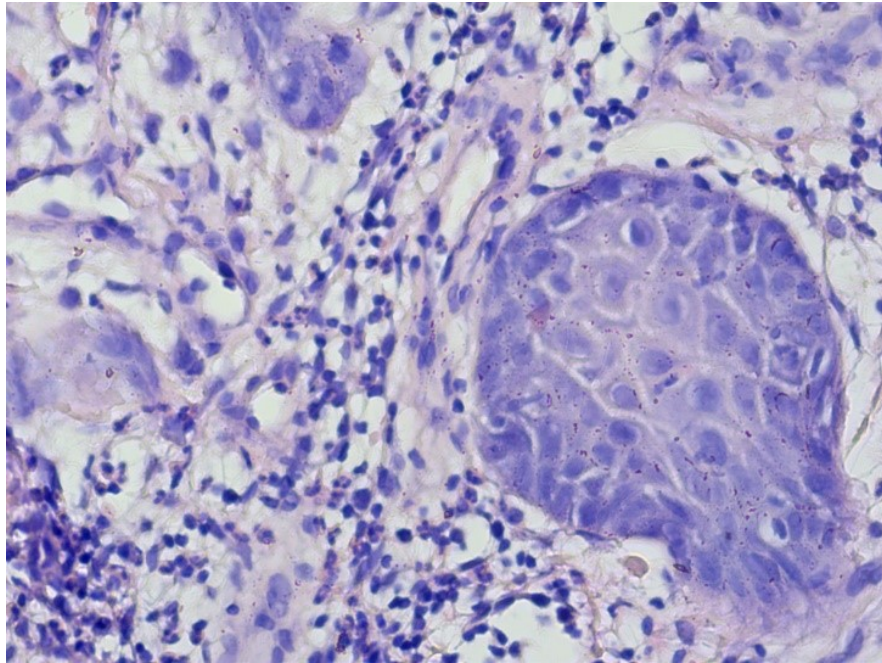


Рис. 5.7. Група після проведення ультразвуковій кавітації та VАС-терапії. Ділянки розростання багатошарового плоского незроговілого епітелію в дермі. Вогнищева лімфоцитарна клітинна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x400

В ділянках з проявами регенерації – в зоні грануляційної тканини ділянки розростання молодій сполучної тканини (рис. 5.8).

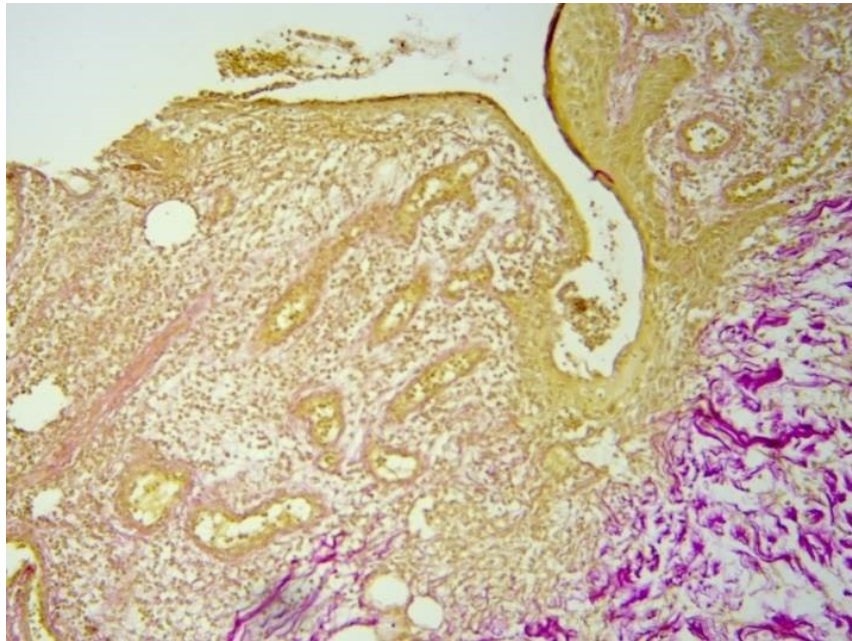


Рис. 5.8. Група після проведення ультразвуковій кавітації та VАС-терапії. Ділянки розростання молодій сполучної тканини в зоні регенерації та під шаром епідермізації. Забарвлення за ван Гізоном, збільшення x100

Слід відмітити, що під новоутвореним шаром епідермісу в зоні епідермізації на межі з грануляційною тканиною ознаки стимуляції колагеноутворення - переваскулярно розростання молоді сполучної тканини. В більш глибоких відділах розростання більш зрілої сполучної тканини (рис. 5.9).

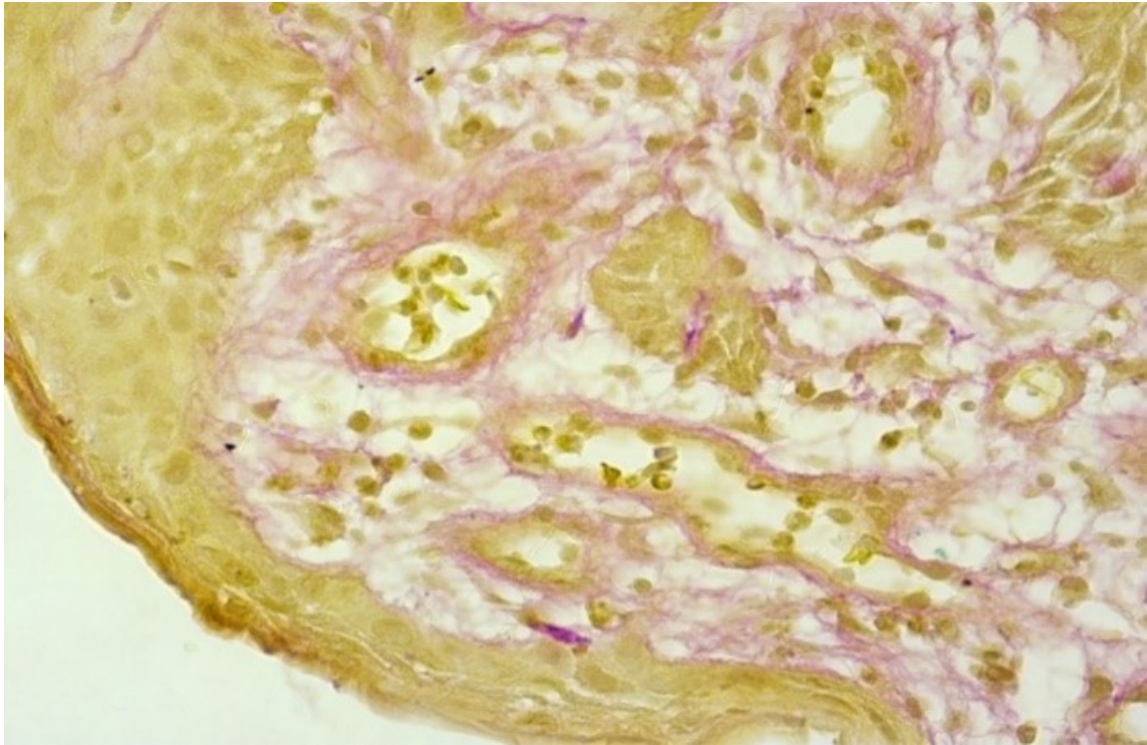


Рис. 5.9. Група після проведення ультразвуковій кавітації та VАС-терапії.  
Розтання молоді сполучної тканин периваскулярно під шаром епідермізації.  
Забарвлення за ван Гізоном, збільшення x400

Задля встановлення рівня та ступеня неоангіогенезу, встановлення регенераційних спроможностей уражених ділянок після проведення VАС+УЗД терапії нами було проведено ІГХД з маркером МАТ до CD31.

В ділянках епідермізації на межі з розростанням грануляційної тканини нами відмічені скупчення судин мікроциркуляторного русла з позитивною експресією клітин ендотелію до +++ (рис. 5.10, 5.11), що віддзеркалює особливості неоангіогенезу.

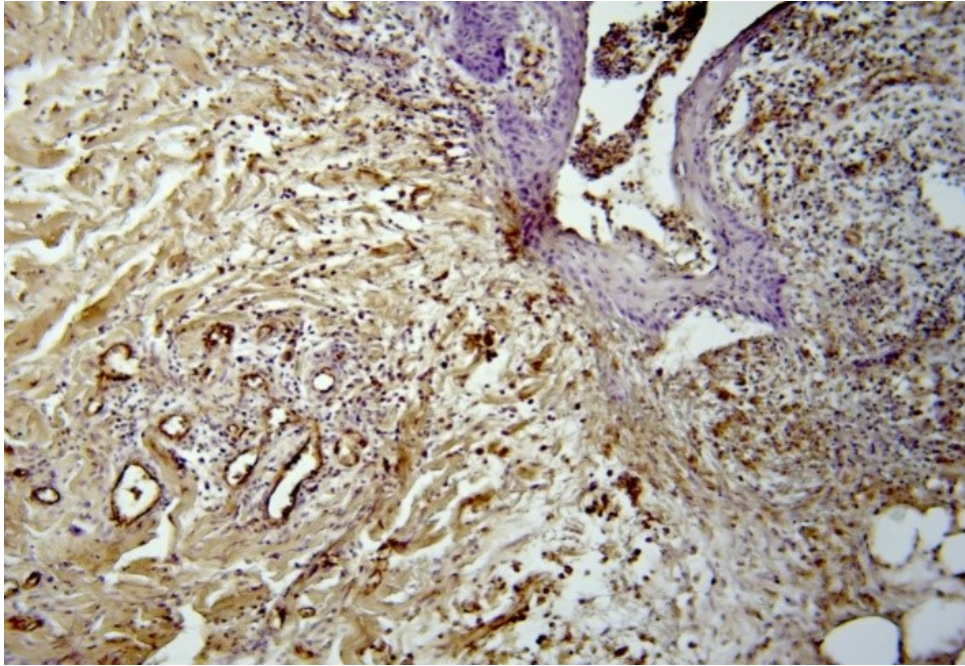


Рис. 5.10. Група після проведення ультразвукової кавітації та VAC-терапії. В зоні епідермізації на межі з ділянками розростання грануляційної тканини ділянки неовасіогенезу. Судини судин з позитивною експресією клітин ендотелію до +++.

ІГХД з МАТ до CD31, збільшення x100

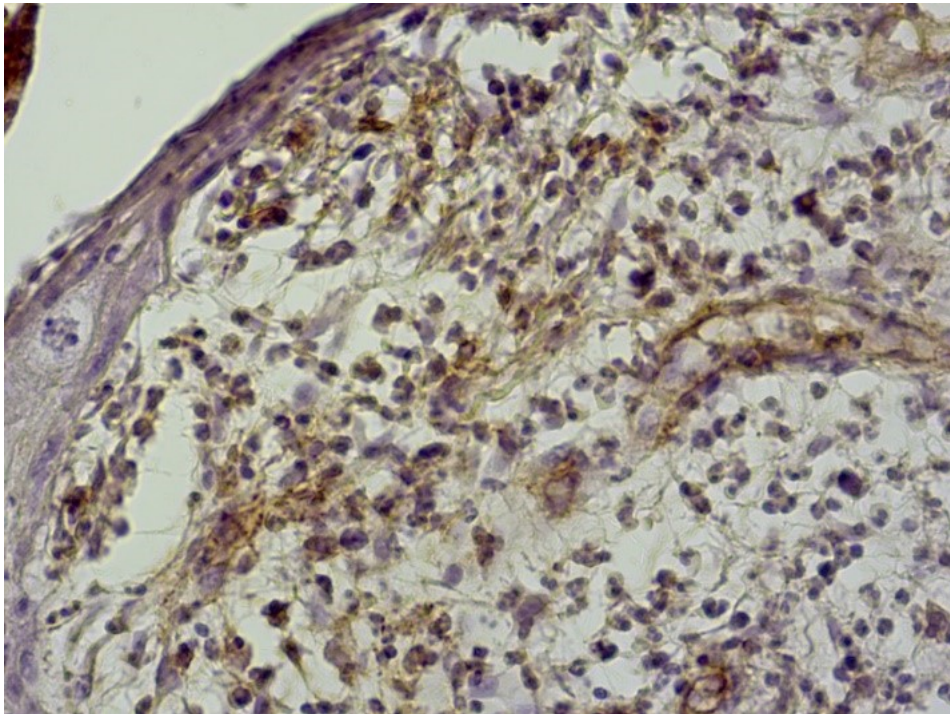


Рис. 5.11. Група після проведення ультразвукової кавітації та VAC-терапії. В зоні початкової епідермізації ознаки неовасіогенезу. ІГХД з МАТ до CD31, збільшення x400

Слід зазначити, що прояви неоангіогенезу спостерігались на всіх ділянках на межі та під зонами епідермізації (рис. 5.12).

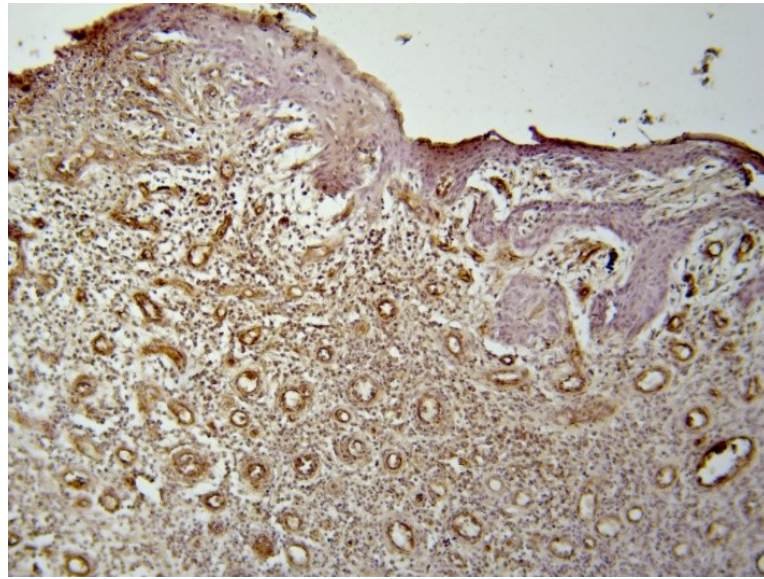


Рис. 5.12. Група після проведення ультразвукової кавітації та VAC-терапії.

Виражений неоангіогенез в зоні епідермізації. ІГХД з МАТ до CD31,  
збільшення x100

Данні ІГХД з маркером до судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) підтвердили описані вище зміни – виявлення активності неоангіогенезу в ділянках епідермізації, в зоні розростання грануляційної тканини. (рис. 5.13, 5.14).

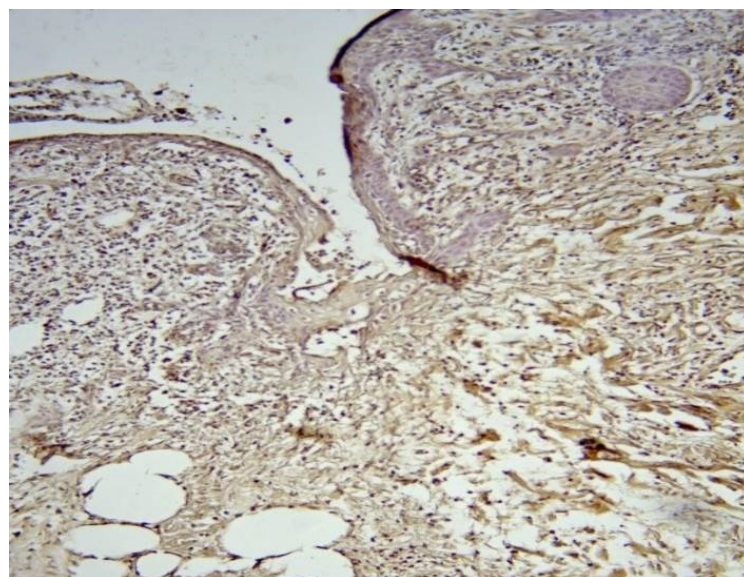


Рис. 5.13. Група після проведення ультразвукової кавітації та VAC-терапії. Ознаки активації ангіогенезу під зоною епідермізації. ІГХД з МАТ до VEGF, збільшення x100

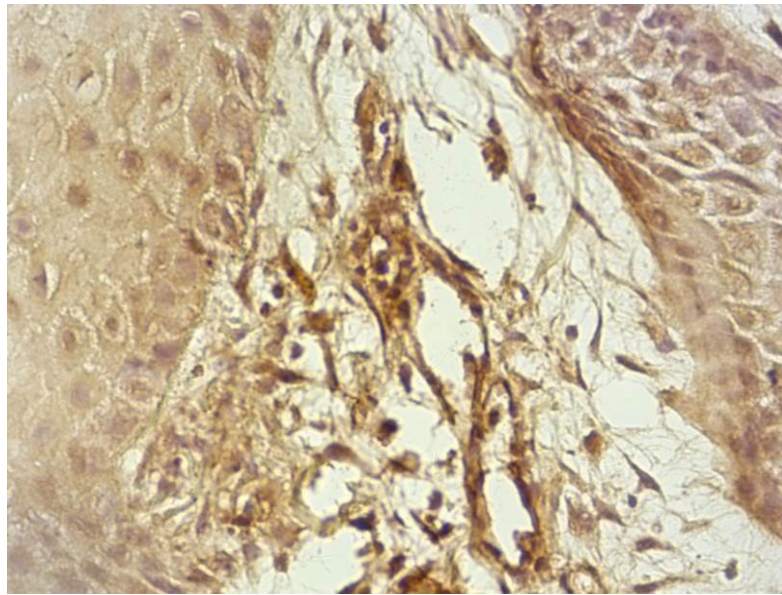


Рис. 5.14. Група після проведення ультразвукової кавітації та VAC-терапії. Виражена експресія МУПА в ендотелії під зоною епідермізації. ІГХД з МАТ до VEGF, збільшення x100

Поряд з описаними змінами нами відмічено, що в ділянках розростання грануляційної тканини спостерігалась виражена експресія маркеру VEGF до +++ в ендотелії судин серед дозріваючої сполучної тканини (рис. 5.15).

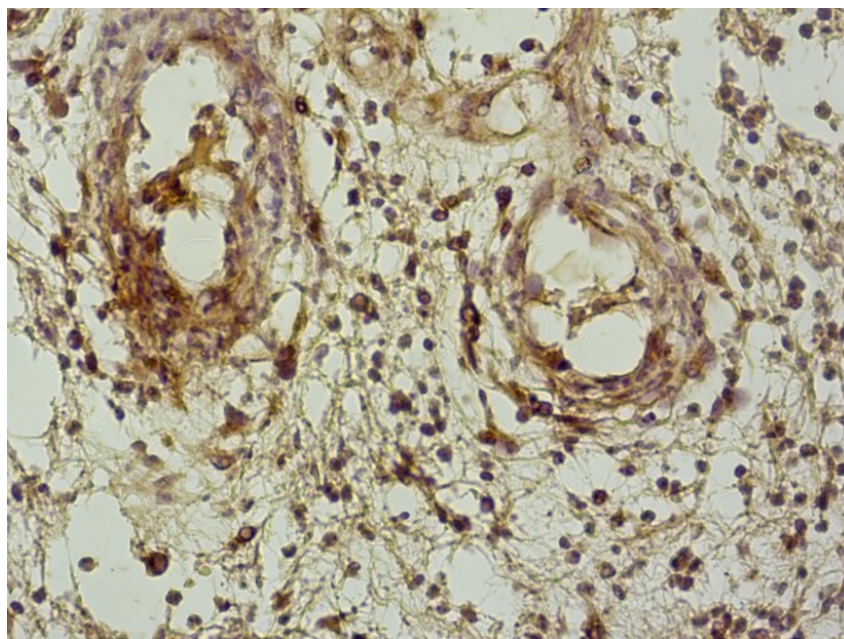


Рис. 5.15. Група після проведення ультразвукової кавітації та VAC-терапії. Виражений експресія в ендотелії судин в грануляційній тканині ІГХД з МАТ до VEGF, збільшення x400

При ІГХД з МАТ до пан цитокератину нами знайдено позитивна експресія в зоні епідермізації в пласті епітелію, окремі позитивні клітини серед грануляційної тканини (рис. 5.16, 5.17).

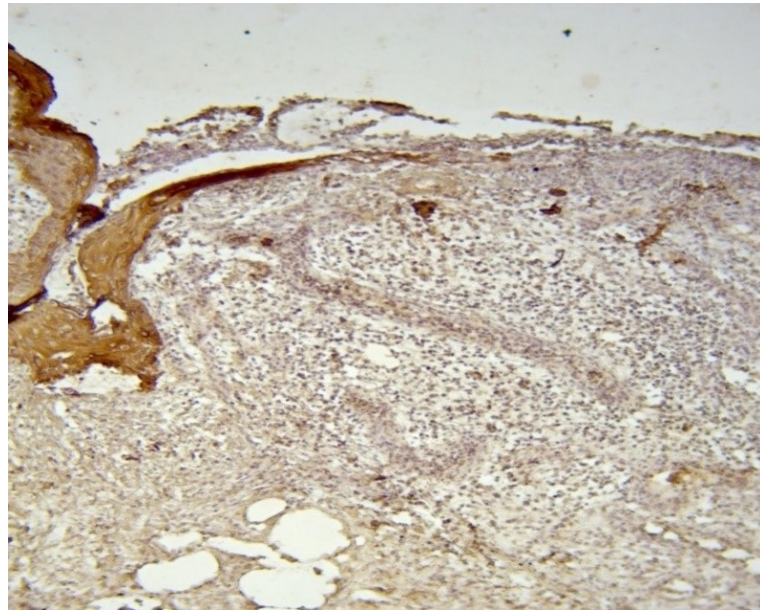


Рис. 5.16. Група після проведення ультразвуковій кавітації та VАС-терапії. В ділянках епідермізації виражена позитивна експресія епітеліальних клітин. ІГХД з МАТ до пан цитокератину (cytokeratin Pan), збільшення x100

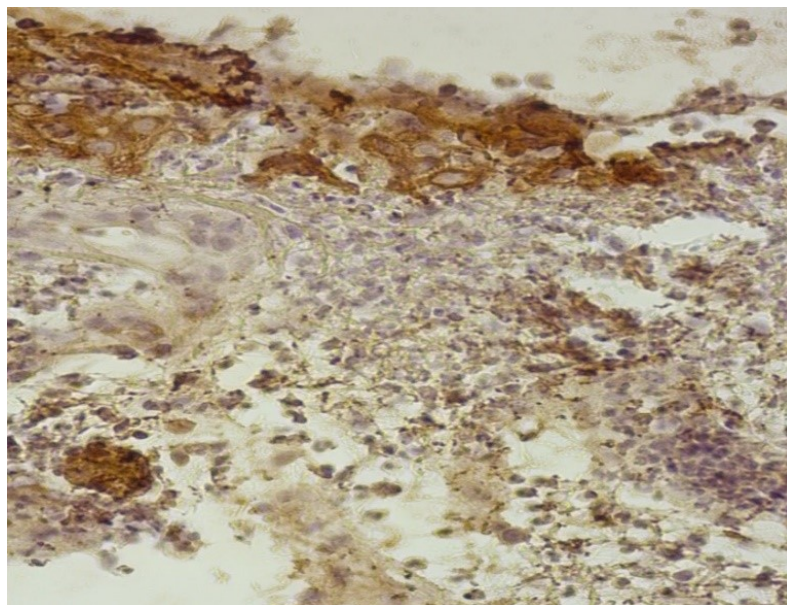


Рис. 5.17. Група після проведення ультразвуковій кавітації та VАС-терапії. Виражена позитивна експресія клітин епітелію, скупчення позитивних клітин в ділянках регенерації. – в зоні розростання грануляційної тканини ІГХД з МАТ до пан цитокератину (cytokeratin Pan), збільшення x400

Ступінь експресії пан цитокератину було переважно до +++, що свідчило про регенераторні можливості тканин.

Після проведення терапії – ультразвукової обробки тканин та VAC-терапії спостерігалось ексудативно-проліферативне та/або проліферативно-ексудативне запалення з переважно лімфоцитарної з домішкою нейтрофільних лейкоцитів в клітинному інфільтратів, зменшення набряку. Поряд з цим, нами знайдено морфологічні прояви активації регенераторних процесів у вигляді розростання грануляційної та молодой, зрілої сполучної тканини та епідермізації ділянок ураження.

У пацієнтів, яким було проведено УЗК та VAC-терапію, відмічалось збільшення, кількості новоутворених судин з вираженою експресією клітин ендотелію CD31; помірна та виражена експресія цитокератину, як в ділянках епідермізації, так й серед грануляційної тканини - розростання багатошарового плоского епітелію.

У всіх пацієнтів при використанні УЗК та VAC-терапії відмічено більш високий позитивний ефект лікування у порівнянні з традиційним лікуванням, що підтверджувалось більш швидким загоєнням ран (рис. 5.18). Це досягалось за рахунок антибактеріального ефекту УЗК та VAC-терапії, захисту рани від повторного інфікування, активного очищення, стимуляції грануляційного процесу з покращенням якості та кількості утворення грануляційної тканини, зменшення набряку та збільшенням судинної перфузії тканини.

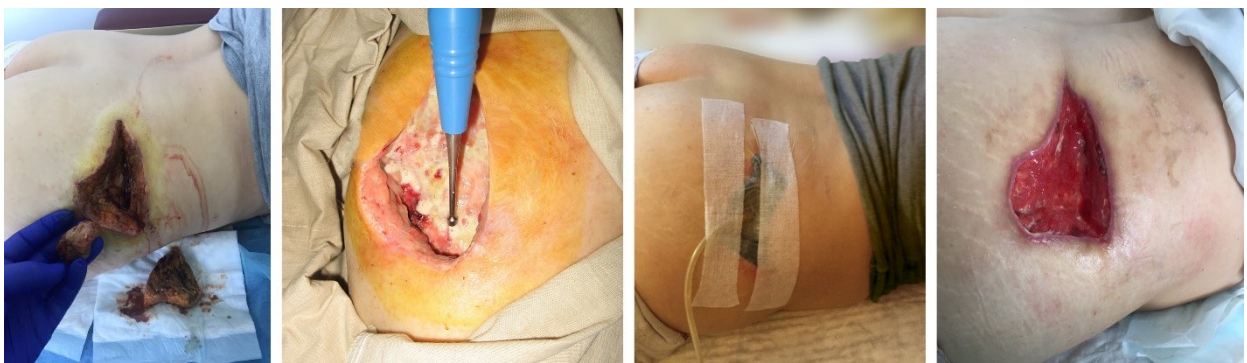


Рис. 5.18. Клінічний випадок. Пацієнт, якому проводили комплексне хірургічне лікування ГРМТ із використанням УЗК та VAC-терапії

Використання УЗК та VAC терапії в комплексному лікуванні ГРМТ у пацієнтів із супутньою ВІЛ-інфекцією дозволило скоротити середні строки перебування в стаціонарі на  $11,2 \pm 0,7$  доби у порівнянні із традиційними методами ведення ран.

### **Висновки**

Використання УЗК та VAC-терапії в комплексному хірургічному лікуванні ГРМТ м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів значно покращує результати лікування шляхом прискорення фаз перебігу ранового процесу, зокрема ексудації, прискорює утворення грануляцій в 2,2 разів, скорочує термін лікування на  $11,2 \pm 0,7$  доби у порівнянні з традиційними методиками хірургічного лікування.

1. Патент України № 133185 на корисну модель. Спосіб лікування хворих з гнійною інфекцією м'яких тканин при супутній ВІЛ-інфекції / Фелештинський Я. П., Шиленко Ю. О., Сміщук В. В. / А61N 7/00; u201810535; 25.03.2019, бюл. № 6.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

У роботі проведено аналіз результатів обстеження та комплексного хірургічного лікування 271 ВІЛ-інфікованого хворого з гнійними ранами м'яких тканин (основна група) та 90 хворих з гнійними ранами м'яких тканин без ВІЛ-інфекції (група порівняння) за період з 2009 по 2019 роки, які знаходились на лікуванні в клініці кафедри хірургії та проктології на базі хірургічного відділення КНП«КМКЛ № 5». Вік хворих (основної групи) від 18 до 45 років. Чоловіків було 222 (82 %), жінок 49 (18 %). У всіх хворих гнійні рани м'яких тканин спостерігались після розкриття абсцесів та флегмон тулуба, верхніх та нижніх кінцівок. За локалізацією гнійних ран хворі розподілялись наступним чином: плече – 63 (23,2 %); передпліччя – 61 (22,5 %); сідниці – 62 (22,9 %); пахвинна ділянка – 50 (18,5 %); стегно – 25 (9,2 %); гомілка – 10 (3,7 %). Відповідно до стадії ВІЛ-інфекції хворі були розподілені наступним чином: I стадія – 76 (28 %); II стадія – 61 (22,5 %); III стадія – 117 (43,2 %); IV стадія – 17 (6,3 %).

Групу порівняння склали 90 хворих з гнійними ранами м'яких тканин без ВІЛ-інфекції. Вік хворих від 18 до 45 років. За локалізацією гнійних ран хворі розподілялись наступним чином: плече – 21 (23,3 %); передпліччя – 18 (20 %); сідниці – 23 (25,5 %); пахвинна ділянка – 15 (16,7 %); стегно – 10 (11,1 %); гомілка – 3 (3,3 %). Лікування хворих проводилось традиційним способом: виконувались розкриття гнійного вогнища, некректомія, санація рани 0,02 % розчином декаметоксину, дренивання рани, антибактеріальна терапія відповідно до чутливості мікроорганізмів, детоксикація.

В залежності від методики лікування гнійних ран м'яких тканин хворі основної групи були розділені на чотири підгрупи: I підгрупа (90 ВІЛ-

інфікованих хворих) – лікування гнійних ран виконувалось традиційними методами: розкриття гнійного вогнища, некректомія, санація рани 0,02 % розчином декаметоксину, дренажування рани, антибактеріальна терапія відповідно до чутливості мікроорганізмів, детоксикація; II підгрупа (59 ВІЛ-інфікованих хворих) – традиційна методика лікування гнійних ран доповнювалась ультразвуковою кавітацією ран з лаважем 0,02 % розчину декаметоксину; III підгрупа (62 ВІЛ-інфікованих хворих) – традиційна методика лікування гнійних ран доповнювалась VАС-терапією; IV підгрупа (60 ВІЛ-інфікованих хворих) – традиційне лікування гнійних ран доповнювалось ультразвуковою кавітацією з лаважем 0,02 % розчину декаметоксину та VАС-терапією.

Результати вивчення причин незадовільних результатів лікування гнійних ран у ВІЛ-інфікованих хворих з використанням традиційних методик яке було проведено у хворих I підгрупи основної групи. Показали, що фази ранового процесу, зокрема гідратації тривають значно довше, а очищення рани та утворення грануляцій є більш тривалим, у порівнянні з іншими групами хворих у яких проводилась ультразвукова кавітація та VАС-терапія. Це свідчить про те, що традиційні методики лікування гнійних ран, зокрема некректомія, санація антисептиками, антибактеріальна терапія, в тому числі загальне лікування у цієї категорії хворих є малоефективними. Це зумовлено порушеннями як імунного стану ВІЛ-інфікованих, так і клініко-мікробіологічними та морфологічними особливостями фаз ранового процесу.

Результати вивчення особливостей клінічного перебігу гнійних ран у ВІЛ-інфікованих пацієнтів I підгрупи в динамічному спостереженні наведені в табл. 6.1.

Таблиця 6.1

**Динаміка основних клінічних симптомів у ВІЛ-інфікованих з гнійними ранами I підгрупи основної групи, М±м**

| Групи хворих        | Кількість хворих | Тривалість симптомів        |                       |                           | Строки виписки, діб |
|---------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------|
|                     |                  | підвищення температури, діб | гнійне виділення, діб | строки очищення рани, діб |                     |
| I підгрупа (n = 90) |                  |                             |                       |                           |                     |
| I стадія ВІЛ        | 26               | 4,17±0,15                   | 7,52±0,26*            | 8,62±0,26*                | 11,83±0,24          |
| II стадія ВІЛ       | 20               | 9,72±0,71**                 | 12,2±0,74**           | 14,24±0,75**              | 16,1±0,82**         |
| III стадія ВІЛ      | 38               | 11,54±1,22**                | 15,48±0,66**          | 17,41±0,63**              | 21,4±0,48**         |
| IV стадія ВІЛ       | 6                | 16,37±1,34**                | 16,78±0,97**          | 17,97±0,78**              | 21,8±0,78**         |
| Порівняння (n=90)   |                  | 4,14±0,76                   | 5,72±0,67             | 7,6±0,89                  | 10,2±1,28           |

**Примітка:** \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  при порівнянні з показниками групи порівняння.

Як видно з табл. 6.1 серед пацієнтів I підгрупи основної групи у 26 (28,9 %) з першою стадією ВІЛ-інфекції достовірних відмінностей у тривалості лихоманки у порівнянні з групою порівняння не спостерігалось, але, починаючи з II стадії ВІЛ-інфекції спостерігалась достовірно більша тривалість температурної реакції у порівнянні з аналогічною в групі порівняння.

В залежності від тривалості температурної реакції у хворих з I стадією ВІЛ-інфекції було виявлено достовірно більшу тривалість гнійних виділення з ран у післяопераційному періоді, ніж у хворих групи порівняння. Серед хворих з III і IV стадіями ВІЛ-інфекції відзначаються достовірно більші терміни гнійних виділень з ран у порівнянні з пацієнтами без ВІЛ-інфекції.

Аналогічна динаміка простежувалася і в термінах очищення ран. Так само, як і в термінах гнійного відділення з ран із I стадією ВІЛ-інфекції було виявлено достовірно більшу тривалість термінів очищення ран у післяопераційному періоді у порівнянні з пацієнтами групи порівняння.

Таким чином, при аналізі клінічної картини встановлено, що у хворих з ГРМТ після розкриття гнійного вогнища і адекватного дренивання у ВІЛ-інфікованих були достовірно більші тривалість і вираженість температурної реакції, гнійних виділень з рани і часу очищення рани у порівнянні з хворими, які не обтяжені ВІЛ-інфекцією. Починаючи з II стадії ВІЛ-інфекції, відмінності досліджуваних клінічних параметрів порівняно з аналогічними на I стадії ВІЛ-інфекції більш виражені.

Тривалість перебування хворих I підгрупи основної групи у стаціонарі з I стадією ВІЛ-інфекції відповідала групі порівняння. Зі збільшенням прогресування ВІЛ-інфекції терміни перебування пацієнтів з ГРМТ зростали у 2 рази. Такі особливості клінічного перебігу ГРМТ у ВІЛ-інфікованих хворих вимагають більш інтенсивного та тривалого комплексного лікування.

Серед хворих I підгрупи померло 3, зокрема 2 з IV термінальною стадією ВІЛ-інфекції від сепсису на тлі флегмони пахвинних ділянок і обширних флегмон стегна та 1 пацієнт з III стадією на тлі обширної флегмони стегна та сепсису.

Результати вивчення кількості CD4 та CD8 та їх співвідношення (імунорегуляторний індекс) у хворих I підгрупи основної групи та групи порівняння представлені в табл. 6.2.

Таблиця 6.2

**Показники кількості CD4 та CD8 (клітинна ланка імунітету) у ВІЛ-інфікованих хворих I підгрупи в різні строки загоєння гнійних ран, кл/мл**

| Групи хворих                                               | Показники | Строки дослідження, доба |              |              |
|------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------|--------------|--------------|
|                                                            |           | 1                        | 10           | 15           |
| ВІЛ-інфіковані<br>I підгрупи<br>основної групи<br>(n = 90) | CD4       | 582,0±35,8**             | 511,3±30,1** | 565,2±32,8** |
|                                                            | CD8       | 801,4±40,1**             | 833,2±42,8   | 812,8±41,3** |
|                                                            | CD4/CD8   | 0,73±0,04**              | 0,61±0,03**  | 0,70±0,04**  |

| Групи хворих               | Показники | Строки дослідження, доба |             |            |
|----------------------------|-----------|--------------------------|-------------|------------|
|                            |           | 1                        | 10          | 15         |
| Порівняння<br>( $n = 90$ ) | CD4       | 945,2±70,2               | 1102,4±82,5 | 956,3±73,3 |
|                            | CD8       | 629,7±32,1               | 761,4±35,3  | 640,1±33,9 |
|                            | CD4/CD8   | 1,5±0,03                 | 1,45±0,03   | 1,49±0,02  |

**Примітка:** \*\* – різниця між порівнюваними групами статистично значима ( $p < 0,01$ ).

У ВІЛ-інфікованих хворих з гнійними ранами м'яких тканин визначено зниження кількості CD4 впродовж всього періоду захворювання ніж у групі пацієнтів без ВІЛ-інфекції. На 10-ту добу після операції спостерігалось значне зниження CD4 (511,3±30,1). До 15 доби кількість CD4 підвищилася (565,2±32,8), але залишилася значно нижчою ніж у хворих без ВІЛ-інфекції. Кількість CD8 у ВІЛ-інфікованих хворих до 10-ї доби післяопераційного періоду підвищилася, і становила (833,2±42,8), а до 15-ої знизилася до нормальних величин (812,8±41,3). Таким чином, у групі ВІЛ-інфікованих хворих з гнійними ранами відзначалося зниження рівня CD4. У хворих групи порівняння у післяопераційному періоді кількість CD4 підвищувалась. У пацієнтів I підгрупи основної групи з ВІЛ-інфекцією спостерігається підвищення CD8 та зниження CD4 на 10-у доби післяопераційного періоду. Звертає на себе увагу факт достовірного підвищення у пацієнтів групи порівняння на 10-у добу післяопераційного періоду рівня CD4, по відношенню до хворих I підгрупи ВІЛ-інфікованих хворих. Рівень CD8 на 10-у добу післяопераційного періоду був достовірно вищий серед ВІЛ-інфікованих у порівнянні з пацієнтами без супутньої ВІЛ-інфекції. У групі ВІЛ-інфікованих хворих з гнійними ранами імунорегуляторний індекс визначався достовірно нижчий у порівнянні з хворими без ВІЛ-інфекції.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів I підгрупи з 90 проб вмісту ран м'яких тканин було виділено 97 штамів мікроорганізмів. У неінфікованих осіб групи

порівняння з 90 проб – 96 штамів. (табл. 6.3). Слід відзначити, що обсіменіння ран у пацієнтів І підгрупи основної групи було більш інтенсивним, ніж у групі порівняння. У хворих І підгрупи основної групи патологічний процес в 76,5 % проб був викликаний збудником в монокультурі, у 16,5 % проб – асоційованою флорою (в 12,9 % – два мікроорганізми, у 2,4 % – три, в 1,2 % – чотири). В той же час, у хворих групи порівняння монокультура виділялась частіше – в 82,4 % випадків, а полімікробна флора – в 10,6 % (в 9,4 % - два мікроорганізми, в 1,2 % – три, чотири – не виділялось).

Таблиця 6.3

**Спектр мікрофлори гнійних ран м'яких тканин у хворих І підгрупи  
основної групи та групи порівняння**

| Основні групи<br>мікроорганізмів                     | Спектр<br>мікроорганізмів              | Кількості виділених культур, %               |                                     |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                      |                                        | І підгрупа<br>основної групи<br>(97 культур) | Група<br>порівняння<br>(96 культур) |
| <b>Грам-<br/>позитивні<br/>бактерії<br/>(Грам +)</b> | Staphylococcus aureus                  | 34,8                                         | 46,9                                |
|                                                      | Staphylococcus sp.                     | 16,3                                         | 5,2                                 |
|                                                      | Streptococcus sp.                      | 3,3                                          | 4,2                                 |
|                                                      | Enterococcus sp.                       | 8,5                                          | 14,6                                |
|                                                      | Corynebacterium sp.                    | 2,2                                          | 2,1                                 |
|                                                      | <b>Загалом Грам +<br/>бактерії</b>     | <b>65,1</b>                                  | <b>72,9</b>                         |
| <b>Грам-негативні<br/>бактерії<br/>(Грам -)</b>      | Escherichia coli                       | 5,4                                          | 11,5                                |
|                                                      | Klebsiella sp.                         | 4,3                                          | 2,1                                 |
|                                                      | Enterobacter sp.                       | 1,1                                          | 1,0                                 |
|                                                      | Citrobacter sp.                        | 0,0                                          | 1,0                                 |
|                                                      | Proteus sp.                            | 0,0                                          | 2,1                                 |
|                                                      | Pseudomonas aeruginosa                 | 8,7                                          | 4,2                                 |
|                                                      | Pseudomonas sp.                        | 0,0                                          | 1,0                                 |
|                                                      | Acinetobacter sp.                      | 2,2                                          | 3,1                                 |
|                                                      | <b>Загалом Грам - бактерії</b>         | <b>21,8</b>                                  | <b>26,1</b>                         |
| <b>КСП</b>                                           | <b>Кислотостійкі палички<br/>(КСП)</b> | <b>1,1</b>                                   | <b>0,0</b>                          |
| <b>Гриби</b>                                         | Candida sp.                            | 9,8                                          | 1,0                                 |
|                                                      | Cryptococcus sp.                       | 2,2                                          | 0,0                                 |
|                                                      | <b>Загалом гриби</b>                   | <b>12,0</b>                                  | <b>1,0</b>                          |

Основні відмінності спостерігались в складі мікрофлори ран м'яких тканин досліджуваних груп пацієнтів. В першу чергу, це значно більша кількість грибової флори у пацієнтів I підгрупи основної групи, у яких 12 % виділених з ран культур є представниками родів *Candida* і *Cryptococcus*. А у пацієнтів групи порівняння це був лише 1 ізолят (1,1 % – *Candida albicans*). Тобто, практично кожний десятий ВІЛ-інфікований пацієнт (I підгрупа основної групи) з ГРМТ потребував призначення, крім антибактеріальних препаратів, ще й антимікотиків. Також, серед збудників ГРМТ у ВІЛ-інфікованих (I підгрупа основної групи) представлено кислотостійкі палички на рівні 1,1 %, які були відсутні у неінфікованих хворих.

Серед збудників ГРМТ загальна частота стафілококів практично не відрізнялась в обох групах пацієнтів і становила 51,1 % в I групі основної підгрупи та 52,9 % в групі порівняння. Але етіологічне значення різних видів *Staphylococcus* мали відмінності. Так, у пацієнтів I підгрупи основної групи менш патогенні – коагулазонегативні стафілококи (коагулаза – один з визначальних факторів патогенності у стафілококів) висівались втричі частіше – в кожній шостій пробі (16,3 % проб), ніж у пацієнтів групи порівняння, у яких вони були ізольовані лише в кожній двадцятій пробі (5,2 %). Тобто, імунонеспроможний організм не може ефективно протистояти флорі, яка зазвичай не бере участі в патологічному процесі у неінфікованих осіб.

Чутливість культур до Cefuroxime в I підгрупі основної групи склала 67,7 %, а в групі порівняння – 43,9 %; чутливість до Piperacillin/Tazobactam – 75 %, а в групі порівняння – 63,4 %; чутливість до Cefoperazone/Sulbactam – 83,4 %, а в групі порівняння – 68,4 %; чутливість до Imipenem – 88,9 %, а в групі порівняння – 72,7 %; чутливість до Oxacillin – 88,8 %, а в групі порівняння – 76,5 %.

Звертає на себе увагу той факт, що в цілому чутливість бактерії до антибіотиків в групі ВІЛ-інфікованих (I підгрупа) вища ніж у групі неінфікованих. Тобто організм зі скомпрометованою імунною системою є більш вразливим і патологічний процес провокується агентами з менш вираженою патогенністю, ніж у неінфікованих хворих.

Оскільки значна частина ВІЛ-інфікованих пацієнтів періодично отримує протигрибкову терапію з приводу кандидозів органів дихання та травлення, які є одними з найбільш поширених опортуністичних інфекцій, то на цьому фоні поступово відбувається селекція штамів грибів, резистентних до дії антимікотиків. (таб.6.4).

Таблиця 6.4

**Чутливість до антимікотиків грибової флори, виділеної з гнійних ран м'яких тканин в І підгрупі основної групи та групи порівняння**

| Антибіотик     | Чутливі культури, %       |                  |
|----------------|---------------------------|------------------|
|                | І підгрупа основної групи | Група порівняння |
| Amphotericin B | 42,1                      | 50,0             |
| Clotrimazole   | 100,0                     | 100,0            |
| Fluconazole    | 57,9                      | 91,7             |
| Itraconazole   | 63,2                      | 91,7             |
| Ketoconazole   | 57,9                      | 100,0            |
| Nystatin       | 94,7                      | 100,0            |
| Voriconazole   | 0,0                       | 0,0              |

Спектр мікрофлори при ГРМТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у порівнянні з пацієнтами без ВІЛ-інфекції характеризується суттєвою перевагою грибової флори (12 % проти 1,1 %), стафілококів (16,3 % проти 5,2 %). Чутливість до антимікотиків при ГРМТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є значно нижчою у порівнянні з пацієнтами без ВІЛ-інфекції.

При морфологічному дослідженні ділянок гнійних ран у ВІЛ-інфікованих хворих відмічались ознаки альтеративно-ексудативного запалення у вигляді некротично-гнійних змін. Такі зміни характеризувались дифузним гнійним запаленням м'яких тканин з розповсюдженням до жирової клітковини, їх розплавленням та переважанням в запальному інфільтраті нейтрофільних гранулоцитів, вогнищево, клітини з ознаками каріорексису. Поряд з цим, на

окремих ділянках переважали альтеративні зміни у вигляді некрозу, без клітинної інфільтрації, внаслідок різко зниженої імунної відповіді у цих пацієнтів. У всіх випадках відмічався виражений набряк пошкоджених ділянок, некроз шкіри, який розповсюджувався на підлеглі тканини. Слід зазначити, що в зоні некрозу спостерігалось відкладання фібрину, різного розміру крововиливів. В судинах мікроциркуляторного русла ознаки стазу, в стінках їх дисмукоїдоз та фібриноїдні зміни, в частині судин – лейкоцитарні тромби. При дослідженні жирової клітковини відмічався різкий набряк, в судинах ознаки плазматичного просочування, екстравазально накопичення ексудату, ознаки стазу, фібриноїдні зміни в стінці судин різного калібру. На окремих ділянках в м'яких тканинах відбувалось формування обмеженого гнійного запалення по типу мікроабсцесів. В тканинах навколо спостерігалось розростання сполучної тканин різного ступеня зрілості.

При проведенні ІГХД з маркером VEGF в ділянках ураження спостерігалась нерівномірна позитивна експресія переважно слабо вираженої інтенсивності (від + до ++).

Клінічний перебіг ГРМТ у ВІЛ-інфікованих хворих у порівнянні з групою хворих без ВІЛ-інфекції характеризувався більш тривалими строками гнійних виділень та очищенням рани, довшими термінами перебування в стаціонарі та їх зростанням при III-IV стадіях ВІЛ-інфекції, що підтверджувалось порушеннями імунологічного стану, зниженням CD4, що вимагало більш тривалого та більш інтенсивного як загального так і місцевого лікування у поєднанні з антиретровірусною терапією.

У хворих II підгрупи основної групи традиційна методика доповнювалась ультразвуковою кавітацією з лаважем 0,02 % розчину декаметоксину з використанням апарату "Sonoca" фірми Soering (Німеччина). Потужність ультразвуку, яка використовувалась, не спричиняла руйнівної дії на здорові тканини, лише селективно видаляла змінені. Крім того, низькочастотний ультразвуковий вплив дозволяв доставити антисептик безпосередньо до патологічного вогнища і створював в ньому максимальну пригнічуючи

концентрацію. Робоча частота наконечника складала 25 кГц і визначалась апаратом автоматично. Хвильопровід постійно переміщувався по поверхні рани. Подача рідини (0,02 % розчин декаметоксину) відбувалась постійно. Тривалість обробки поверхні залежала від розміру та виду рани, а також від чутливості хворого. Все це дозволяло використовувати даний метод для лікування ран в І (ексудативній) фазі до трьох разів.

Результати використання ультразвукової кавітації(УЗК) в ІІ підгрупі основної групи хворих для лікування гнійних ран м'яких тканин відрізнялась більш високою ефективністю у порівнянні з традиційними методами. Отримані результати показали, що використання УЗК при лікуванні гнійних ран м'яких тканин у ІІ підгрупі основної групи ВІЛ-інфікованих хворих дозволило досягнути регресії перифокального набряку на  $11,2 \pm 0,2$  добу (І підгрупа основної групи  $12,8 \pm 0,2$  діб); регресії гіперемії на  $10,4 \pm 0,1$  добу (група порівняння  $12,2 \pm 0,2$  діб); ліквідації гнійних виділень на  $12,8 \pm 0,2$  добу (І підгрупа основної групи  $15,4 \pm 0,3$  діб); очищення рани від фібрину та некротичних тканин на  $11,4 \pm 0,2$  добу (І підгрупа основної групи  $13,2 \pm 0,2$  діб); наявності крайової епітелізації на  $15,4 \pm 0,3$  добу (І підгрупа основної групи  $18,2 \pm 0,3$  діб).

Мікробіологічні дослідження довели високу ефективність санації гнійних ран м'яких тканин за допомогою ультразвукової кавітації з 0,02 % розчином декаметоксину: бактеріальний титр ранового виділення вже на  $15,5 \pm 0,4$  добу не перевищував загальноприйнятого критичного, у порівнянні із класичною санацією 0,02 % розчином декаметоксину у групі порівняння –  $16,8 \pm 0,2$  діб. Це зумовлено вираженим бактерицидним ефектом ультразвукової кавітації з антисептичним засобом.

Виконане дослідження показало, що використання ультразвукової кавітації при лікуванні гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів дозволило зменшити явища місцевого запалення і досягти часткової грануляції ранової поверхні в середньому за  $13,2 \pm 0,4$  діб в ІІ підгрупі основної групи; за  $15,9 \pm 0,3$  діб – в І підгрупі основної групи ( $p < 0,05$ ). За представленими

параметрами перебіг ранового процесу в II підгрупі хворих в 1,3 рази випереджав I підгрупу.

При мікроскопічному дослідженні ділянок ран м'яких тканин після УЗК на 5 добу відзначались морфологічні ознаки ексудативно-альтеративного запалення з початковими ознаками проліферативних змін, регенерації та розростання сполучної тканини. На окремих ділянках формування бульозноподібних структур за рахунок відшарування епітелію. В мазках-відбитках II підгрупи до 10 доби після лікування, під дією УЗК, спостерігалось значне зменшення вмісту нейтрофільних гранулоцитів, при більш швидкому зміщенні фагоцитозу в бік завершеного типу. Цитологічна картина у 21 (33,9 %) пацієнтів II підгрупи характеризувалася процесом активного формування грануляційної тканини з елементами епітелізації рани – регенераторний (IV) тип мазка, в той час як у пацієнтів групи порівняння – у 9 (14,5 %). Поряд з описаними змінами в тканинах спостерігались прояви дисмукоїдозу строми в наслідок гіпоксичних змін спостерігались початкові ознаки регенераторних процесів, невеликі ділянки формування сполучної тканин – поява новоутворених тонкостінних капілярів, як морфологічні ознаки початку формування грануляційної тканини в поверхневих відділах.

В підлеглих м'яких тканинах та жировій клітковині набряк був менш виражений, ніж у хворих із I підгрупи, в судинах ознаки повнокров'я, в частині судин – стаз, плазматичне просочування.

Для виявлення ступеня ангіогенезу, можливостей регенерації уражених ділянок було проведено ІГХД з МАТ до CD31. Встановлено, що в зоні початкових проявів регенерації наявні в невеликій кількості судин переважно капілярного типу та окремі розширені судини синусоїдного типу, в яких виявлялась слабо та/або помірно виражена експресія CD31 клітинами ендотелію. Для визначення наявності тенденції до епітелізації ранової поверхні, як проявів регенерації, нами було проведено ІГХД з МАТ до панцитокератину (PanCK). Відмічались поодинокі позитивні клітини на поверхні ураження з слабо вираженою експресією.

У хворих III підгрупи основної групи традиційне лікування доповнювали використанням VAC-терапії після розкриття гнійників та радикальної некректомії. На першому етапі використовували постійний режим аспірації з рівнем негативного тиску 120 мм рт. ст. Заміну пов'язки виконували в строки від 1 до 3 діб в залежності від тяжкості клінічних проявів ранової інфекції. При виконанні етапної некректомії терапію негативним тиском відновлювали через 12–24 години. Здійснювали облік фізичних властивостей губки, кількості та характеру виділень по дренажу. VAC-терапію застосовували в I (ексудативній) фазі ранового процесу до чотирьох разів.

Результати використання VAC-терапії в лікуванні гнійних ран м'яких тканин у ВІЛ-інфікованих хворих III підгрупи основної групи показали, що регресія перифокального набряку була досягнута на  $7,2 \pm 0,2$  діб (I підгрупа  $12,4 \pm 0,3$  д.); регресія гіперемії на  $6,4 \pm 0,1$  добу (I підгрупа  $12,0 \pm 0,3$ ); припинення гнійного виділення на  $9,3 \pm 0,4$  добу (I підгрупа  $15,2 \pm 0,5$ ); наявність грануляцій на  $9,2 \pm 0,4$  добу (I підгрупа  $15,7 \pm 0,5$ ); наявність крайової епітелізації на  $10,4 \pm 0,6$  добу (I підгрупа  $18,4 \pm 0,7$ ); стійка деконтамінація рани  $< 10^5$  КУО/1 г тканини відмічена на  $8,5 \pm 0,6$  добу (I підгрупа  $16,6 \pm 0,6$ ); загоєння рани досягнуто на  $13,2 \pm 0,8$  добу (I підгрупа  $21,4 \pm 0,8$ ).

При морфологічному дослідженні виявлено що у ВІЛ-інфікованих хворих III підгрупи основної групи, яким було проведено VAC-терапію, відмічалось збільшення у порівнянні з етапом ультразвукової обробки тканини, кількості новоутворених судин з вираженою експресією клітин ендотелію CD31; помірна та виражена експресія панцитокератину (PanCK), як в ділянках епідермізації, так й серед грануляційної тканини – розростання багатошарового плоского епітелію.

У хворих IV підгрупи основної групи використовували комплексний метод лікування гнійних ран (патент України на корисну модель № 133185 від 25.03.2019 р.) який включав поєднання ультразвукової кавітації та VAC-терапії.

Обробку поверхні ран ультразвуком проводили наступного дня після операції. Сеанси ультразвукової кавітації повторювали до трьох разів. Далі

застосовували VAC-терапію. Використовували постійний режим аспірації з рівнем негативного тиску 120 мм рт. ст. Заміну пов'язки виконували в строки від 1 до 3 діб. Терапію негативним тиском відновлювали через 12–24 години.

Результати використання УЗК та VAC-терапії у комплексному хірургічному лікуванні гнійних ран м'яких тканину ВІЛ-інфікованих хворих IV підгрупи та I підгрупи основної групи представлені в табл. 6.5.

Таблиця 6.5

**Середні строки регресії місцевих ознак запалення гнійних ран  
у пацієнтів IV та групи порівняння**

| Показник                                                            | Строки, діб                     |                                | Оцінка<br>переважаючого<br>клінічного ефекту<br>у IV підгрупі | <i>p</i> |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------|
|                                                                     | IV підгрупа<br>( <i>n</i> = 60) | I підгрупа<br>( <i>n</i> = 60) | SMD (95 % CI)<br>(Effect size)                                |          |
| Регресія<br>перифокального набряку                                  | 5,2±0,1                         | 12,4±0,3                       | 4,1 (3,5–4,7)                                                 | 0,001*   |
| Регресія гіперемії                                                  | 4,3 ±0,1                        | 12,0±0,3                       | 4,4 (3,7–5)                                                   | 0,001*   |
| Ліквідація гнійного<br>виділення                                    | 5,3±0,2                         | 15,2±0,5                       | 3,3 (2,7–3,8)                                                 | 0,001*   |
| Очищення рани від<br>фібрину та некротичних<br>тканин               | 5,1±0,1                         | 13,1±0,4                       | 3,5 (2,9–4,0)                                                 | 0,001*   |
| Наявність грануляцій                                                | 7,2±0,3                         | 15,7±0,5                       | 2,6 (2,1–3,1)                                                 | 0,001*   |
| Наявність крайової<br>епітелізації                                  | 8,4±0,3                         | 18,4±0,7                       | 2,4 (1,9–2,8)                                                 | 0,001*   |
| Стійка деконтамінація<br>рани, <10 <sup>5</sup> КУО /1 г<br>тканини | 5,9 ±0,3                        | 16,6±0,6                       | 2,9 (2,4–3,4)                                                 | 0,001*   |
| Загоєння рани                                                       | 10,2±0,5                        | 21,4±0,8                       | 2,1 (1,7–2,5)                                                 | 0,001*   |

**Примітка:** \* – різниця між групами статистично значима ( $p < 0,05$ ).

Виявлена статистично значима різниця за всіма досліджуваними параметрами ( $p < 0,01$ ). Проте, найбільш виражений клінічний ефект, що проявляється у скороченні строків регресії місцевих ознак запалення ГРМТ притаманний для регресії гіперемії – стандартизована оцінка клінічного ефекту  $SMD = 4,4$  (3,7–5) – скорочення з  $12,0 \pm 0,3$  до  $4,3 \pm 0,1$  діб; Регресія перифокального набряку – стандартизована оцінка клінічного ефекту  $SMD = 4,1$  (3,5–4,7) – скорочення з  $12,4 \pm 0,3$  до  $5,2 \pm 0,1$  діб; Очищення рани від фібрину та некротичних тканин – стандартизована оцінка клінічного ефекту  $SMD = 3,5$  (2,9–4,0) – скорочення з  $13,1 \pm 0,4$  до  $5,1 \pm 0,1$  діб. Інші параметри запалення ГРМТ також мали значну позитивну динаміку скорочення строків, але мають дещо меншу оцінку стандартизованої величини клінічного ефекту -  $SMD = 2,1$ –3,3.

Слід також зауважити, що оцінка переважаючого клінічного ефекту в досліджуваній IV підгрупі основної групи (використання УЗК та VАС-терапії у комплексному хірургічному лікуванні гнійних ран м'яких тканин ВІЛ-інфікованих хворих) має вищу стандартизовану оцінку клінічного ефекту за скороченням строків регресії місцевих ознак запалення у порівнянні з іншими методами лікування.

Необхідно зазначити, що прояви неоангіогенезу спостерігались на всіх ділянках на межі та під зонами епідермізації. Результати ІГХД з маркером до судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) підтвердили описані вищі зміни – виявлення активності неоангіогенезу в ділянках епідермізації, в зоні розростання грануляційної тканини. Поряд з описаними змінами нами відмічено, що в ділянках розростання грануляційної тканини спостерігалась виражена експресія маркеру VEGF до +++ в ендотелії судин серед дозріваючої сполучної тканини.

Після проведеного комплексного лікування – ультразвукової обробки тканин та VАС-терапії в ділянках ураження спостерігалось ексудативно-проліферативне запалення з нейтрофільними лейкоцитами в клітинному інфільтраті та зменшення набряку. Поряд із цим, нами знайдено морфологічні

прояви активації регенераторних процесів у вигляді розростання грануляційної і молодой сполучної тканини та епідермізації ділянок ураження.

Слід зазначити, що прояви неангіогенезу спостерігались на всіх ділянках на межі та під зонами епідермізації. Данні ІГХД з маркером до судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) підтвердили описані вищі зміни – виявлення активності неангіогенезу в ділянках епідермізації, в зоні розростання грануляційної тканини. Нами відмічено, що в ділянках розростання грануляційної тканини спостерігалась виражена експресія маркеру VEGF до +++ в ендотелії судин серед дозріваючої сполучної тканини.

Таким чином у комплексному хірургічному лікуванні гнійних ран у ВІЛ-інфікованих при використанні УЗК та VАС-терапії відмічено суттєве покращення перебігу ранового процесу лікування у порівнянні з традиційним лікуванням, що підтверджувалось скороченням фаз ранового процесу, більш швидким загоєнням ран та скороченням термінів лікування. Такий ефект досягнуто за рахунок комплексної дії УЗК та VАС-терапії, активного очищення ран, стимуляції грануляційного процесу з покращенням якості та кількості утворення грануляційної тканини, зменшення набряку та збільшення судинної перфузії тканин.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено новий підхід до вирішення актуального завдання – підвищення ефективності лікування гнійних ран у ВІЛ-інфікованих хворих, обґрунтування, розробки та впровадження способу комплексного хірургічного лікування з використання ультразвукової кавітації та VАС-терапії.

1. Основною причиною незадовільних результатів лікування гнійних ран у ВІЛ-інфікованих хворих є не ефективність традиційних методів лікування на тлі порушень імунного стану, клінічних, мікробіологічних та морфологічних особливостей перебігу фаз ранового процесу.

2. Спектр мікрофлори при ГРМТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у порівнянні з пацієнтами без ВІЛ-інфекції характеризується суттєвою перевагою грибкової флори (12 % проти 1,1 %), патогенних стафілококів (16,3 % проти 5,2 %). Чутливість мікрофлори гнійних ран у ВІЛ-інфікованих вища у порівнянні з не інфікованими, а чутливість грибкової флори гнійних ран у ВІЛ-інфікованих є нижчою у порівнянні з не інфікованими.

3. Клінічний перебіг ГРМТ у ВІЛ-інфікованих хворих у порівнянні з групою хворих без ВІЛ-інфекції характеризується більшою тривалістю і вираженістю температурної реакції, гнійних виділень із рани, довшими термінами перебування в стаціонарі та їх зростанням при II, III, IV стадіях ВІЛ-інфекції. Імунологічний стан ВІЛ-інфікованих хворих з гнійними ранами у порівнянні з хворими без ВІЛ-інфекції характеризується зниженням Т-хелперів та підвищенням Т-супресорів що обґрунтовує проведення антиретровірусної терапії.

4. Обґрунтований та розроблений спосіб комплексного хірургічного лікування гнійних ран у ВІЛ-інфікованих хворих з використанням ультразвукової кавітації та VАС-терапії підвищує ефективність очищення ран від некротичних тканин, забезпечує регресію перифокального набряку гнійних виділень, деконтамінацію та епідермізацію.

5. Використання розробленого способу комплексного хірургічного лікування гнійних ран з ультразвуковою кавітацією та VAC-терапією у ВІЛ-інфікованих хворих забезпечує більш високу ефективність у порівнянні з традиційними методами, а саме скорочує строки регресії ознак запалення: гіперемії з  $12,0 \pm 0,3$  до  $4,3 \pm 0,1$  діб; перифокального набряку з  $12,4 \pm 0,3$  до  $5,2 \pm 0,1$  діб; очищення рани від некротичних тканин з  $13,1 \pm 0,4$  до  $5,1 \pm 0,1$  діб; появу грануляцій на  $7,2 \pm 0,3$  проти  $15,7 \pm 0,5$  діб; загоєння рани досягнуто на  $10,2 \pm 0,5$  проти  $21,4 \pm 0,8$  діб.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абаев Ю. К. Многокомпонентные перевязочные средства в лечении гнойных ран / Ю. К. Абаев, В. Е. Капуцкий, А. А. Адарченко // Хирургия. – 1999. – № 10. – С. 69–71.
2. Абаев Ю. К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю. К. Абаев. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2006. – 427 с.
3. Абаев Ю. К. Хирургическая повязка / Ю. К. Абаев. – Минск : Беларусь, 2005. – 150 с.
4. Акимкин В. Г. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы / В. Г. Акимкин, О. С. Дарбеева, В. Ф. Колков // Клиническая практика. – 2010. – № 4. – С. 48–54.
5. Алексеева Н. Т. Морфологическая оценка регенерата при заживлении гнойных кожных ран под влиянием различных методов регионального воздействия / Н. Т. Алексеева // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2014. – Т. 3. – № 2 (10). – С. 14–18.
6. Алсынбаев М. М. Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения / М. М. Алсынбаев, Ю. А. Медведев, М. М. Туйгунов // Уфа: РиО филиала «иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ. – 2008. – 100 с.
7. Андреев Д. Ю. Современные раневые покрытия. Часть I. / Д. Ю. Андреев, Б. А. Парамонов, А. М. Мухтарова // Вестник хирургии. – 2009. – Т. 168, № 3. – С. 98–101.
8. Антибиотикоустойчивость бактериальных патогенов: эволюционные механизмы и клиническая значимость / Н. К. Фурсова, Н. Н. Карцев, С. В. Ивашов [и др.] // Бактериофаги: Теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности: материалы международной научно-практической конференции. – Ульяновск, 2013. – Т. 11. – С. 77–82. 154

9. Антиоксидантная активность ингибиторов свободнорадикальных реакций, используемых в перевязочном материале для лечения ран / Г. И. Клебанов, О. Б. Любичкий, С. Е. Ильина [и др.] // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52. – № 1. – С. 69–82.

10. Аплікаційні сорбенти в комплексі профілактики гнійно – запальних ускладнень в невідкладній хірургії черевної порожнини / О. О. Біляєва, В. В. Нешта, В. О. Ткаченко [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2008. – Вип. 73. – Т. 1. – С. 16–23.

11. Ареф'єв В. А. Метод ультразвукової кавітації в комплексному хірургічному лікуванні гранулюючих ран / В. А. Ареф'єв, Л. А. Аніщенко, Р. А. Агєєв // Клінічна хірургія. – 2009. – № 11–12. – С. 4–6.

12. Асланов Б. И. Пути рационального использования синегнойных бактериофагов в лечебной и противозидемической практике / Б. И. Асланов, Р. Х. Яфаев, Л. П. Зуева. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2003. – № 5. – С. 72–77.

13. Афиногенов Г. Е. Принципы антисептики в системе борьбы с раневой инфекцией / Г. Е. Афиногенов // Вісник Вінницького держ. мед. університету. – 2000. – Т. 4, № 2. – С. 267.

14. Багненко С. Ф. и др. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / С. Ф. Багненко и др. – М. : Боргес, 2009.

15. Бактериофаги: биология и практическое применение / под ред. Э. Каттер, А. Сулаквелидзе. – М. : Научный мир, 2012. – 640 с.

16. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / Ашис Банержи ; [ пер. с англ. под ред. В. П. Леонова]. – М. : Практическая медицина, 2007. – 287 с.

17. Белоцкий С. Раны и повязки. Современные концепции и практика (40 лет применения пленочных повязок) / С. Белоцкий, Р. Брейтман. – Рамат-Ган : DDB, 2000. – 280 с.

18. Белоцкий С. М., Авталион Р. Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С. М. Белоцкий, Р. Р. Авталион. – М. : БИНОМ, 2008. – 240 с.
19. Березняков И. Г. Инфекции и антибиотики / И. Г. Березняков. – Харьков : Константа, 2004. – 249с.
20. Березняков И. Г. Резистентность к антибиотикам: причины, механизмы, пути преодоления / И. Г. Березняков // Клин. антибиотикотер. – 2001. – № 4. – С. 18–22.
21. Бесчастнов В. В. Совершенствование активной хирургической тактики лечения больных с инфицированными ранами мягких тканей : дис. докт. мед. наук : 14.01.17 / Бесчастнов Владимир Викторович. – Н.-Новгород, 2014. – 231 с
22. Біляєва О. О. Застосування композиційного біокремнійорганічного сорбційного препарату імосдиніту для лікування анаеробної інфекції в хірургії / О. О. Біляєва, Ю. М. Шевченко // Клін. хірургія. – 1998. – № 12. – С. 23–27.
23. Біляєва О. О. Застосування аплікаційних сорбентів нового покоління в хірургії / О. О. Біляєва, В. В. Нешта, Д. І. Міхантьєв // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2007. – Т. 7. – Вип. 1–2 (17–18). – С. 52–55.
24. Біляєва О. О. Комплексне лікування перитоніту та профілактика його ускладнень: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук : спец. 14.01.03 «Хірургія» / О. О. Біляєва. – К., 1999. – 36 с.
25. Блатун Л. А. Местное медикаментозное лечение ран / Л. А. Блатун // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 4. – С. 51–59.
26. Блатун Л. В. Флегмоны и абсцессы – современные возможности лечения / Л. В. Блатун //Лечащий врач.– 2002. – № 1–2.– С. 30–40.
27. Бледнов А. В. Перспективные направления в разработке новых перевязочных средств / А. В. Бледнов // Новости хирургии. – 2006. – Т. XIV, № 1. – С. 9–19.

28. Бондар'їв Р. В. Основні принципи лікування хворих гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин в першій фазі ранового процесу / Р. В. Бондар'їв // Укр. медичний альманах. – 1999. – № 1. – С. 162–168.
29. Бондаренко В. М. Клинический эффект и пути рационального использования лечебных бактериофагов в медицинской практике / В. М. Бондаренко // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3. – № 3. – С. 15–19.
30. Бондаренко В. М. Новые горизонты бактериофаготерапии / В. М. Бондаренко // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). – 2013. – № 4. – С. 1–12.
31. Бріскін Б. С. Ультразвукова кавітація в лікуванні гнійно-некротичних ускладнень. Б. С. Бріскін, М. В. Полянський, Ф. В. Прошин // Інфекції в хірургії. – 2007. – № 3. – С. 33–39
32. Бубнова Н. А., Акинчиц Л. Г., Шатиль М. А., Тонэ Р. В. Гнойная хирургическая инфекция у наркоманов и ВИЧ-инфицированных больных // Амбулаторная хирургия. 2001. – № 3. – С. 24–26.
33. Булискерия Т. Н. Особенности ведения хирургических больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. канд. мед. наук / Московский Государственный Медико-стоматологический Университет. 2004. – 22 с.
34. Вережкина Н. Ю. Лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей оксидом азота / Н. Ю. Вережкина // Новая наука: Теоретический и практический взгляд. – 2016. – № 2–3 (63). – С. 37–40.
35. Взаимодействие альвеолярных макрофагов больных и здоровых людей с липосомами / О. М. Атруз, А. А. Селищева, Т. М. Сорокоумова [та ін.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 124, № 11. – С. 520–523.
36. Возможность репарации мягких тканей в условиях экспериментальной гнойной раны / С. В. Белова, И. В. Бабушкина, Е. В. Гладкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79. – № 7. – С. 35–38.

37. Вознесенский Н. А. Биопленки – терапевтическая мишень при хронических инфекциях / Н. А. Вознесенский // Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 3. – С. 56–64.

38. Габриэлян Н. И. Возможности использования бактериофагов в хирургии и трансплантологии / Н. И. Габриэлян, Е. М. Горская, О. М. Цирульникова // Вестн. трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – Т. XIV. – № 1. – С. 106–113.

39. Герич І. Д. Гнійна хірургічна інфекція, зумовлена парентеральним вживанням наркотиків: клініка, діагностика та лікування: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д-р мед. наук: спец. 14.01.03 «Хірург» / І. Д. Герич. – Львів, 1998. – 34 с.

40. Герич І. Д. Кореляція динаміки швидкості загоєння ран різної локалізації / І. Д. Герич, Н. О. Дворчин, І. В. Стояновський // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2.2 (34). – С. 144–146.

41. Гиленко И. А. Использование липосом и биологически активных растворов антибиотиков для профилактики и лечения послеоперационных инфекционно-гнойных осложнений / И. А. Гиленко, В. С. Шевченко, А. С. Стрельников // Клиническая хирургия. – 1996. – № 10. – С. 18–20.

42. Глобальный доклад. Доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДА, [Электронный ресурс] 2013 – Режим доступа: [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_ru.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_ru.pdf).

43. Горбунова Т. Г. Хирургическое лечение гнойно-септических постинъекционных осложнений у больных наркоманией // Вестник РГМУ. 2004. – № 3. – С. 12–13.

44. Горшевикова Э. В. Особенности возбудителей гнойно-септической инфекции и их антибиотикорезистентность / Э. В. Горшевикова // Клиническая антибиотикотерапия. – 1999. – № 1. – С. 41–43.

45. Горюнов, С. В. Гнойная хирургия: [атлас] / С. В. Горюнов, Д. В. Ромашов, И. А. Бутивщенко. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – С. 9.

46. Гостищев В. К. Инфекции в хирургии. Руководство для врачей / В. К. Гостищев. – М. : Издательский дом «ГЭОТАР–Медиа», 2007. – 761 с.
47. Григорьев А. Г. Иммуновоспалительные реакции при гнойных ранах в процессе комбинированного лечения / А. Г. Григорьев, А. П. Власов, А. А. Григорьева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2–3. – С. 205.
48. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. – М. : Издательский дом «ГЭОТАР–Медиа», 2004. – 240 с.
49. Давыдов Ю. А. Вакуум-терапия ран и раневой процесс [Текст] / Ю. А. Давыдов, А. Б. Ларичев. – М. : Медицина, 1999. – 160 с.
50. Даценко Б. М. Патогенетическое обоснование местного лечения очагов гнойной инфекции / Б. М. Даценко // Клінічна хірургія. – 2007. – № 11–12. – С. 19.
51. Даценко Б. М. Патогенетические основы выбора препарата для лечения гнойной раны / Б. М. Даценко, Т. И. Тамм, Або Мохаммад // Клінічна хірургія. – 2002. – № 11–12. – С. 24.
52. Даценко Б. М. Патогенетические основы, принципы и технология местного лекарственного лечения гнойных ран / Б. М. Даценко, С. Г. Белов, Т. И. Тамм // Клінічна хірургія. – 2005. – № 11/12. – С. 20.
53. Даценко Б. М. Патогенетическое обоснование местного лечения очагов гнойной инфекции / Б. М. Даценко, Т. И. Тамм, С. Г. Белов // Клінічна хірургія. – 2007. – № 11/12. – С. 19–20.
54. Даценко Б. М. Патофизиология и морфология гнойной раны / Б. М. Даценко, Т. И. Тамм // Клінічна хірургія. – 2003. – № 11. – С. 46–47.
55. Даценко Б. М. Раневой процесс как фундаментальная проблема современной клинической хирургии / Б. М. Даценко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2007 – Т. 7. – Вип. 1–2 (17–18). – С. 212–214.
56. Даценко Б. М. Теория и практика местного лечения гнойных ран. Проблемы лекарственной терапии / Б. М. Даценко. – К. : Здоров'я, 1995. – 344 с.

57. Даценко Б. М., Белов С. Г., Тамм Т. И. Гнойная рана / Б. М. Даценко, С. Г. Белов, Т. И. Тамм. – К. : Здоров'я, 1985. – 136 с.
58. Демография ВИЧ / Денисов Б. П. (редактор-составитель). – МГУ. – М. : МАКС Пресс, 2009. – Вып. 2. – 130 с.
59. Демчук В. А. Алергія на антибіотики: міфи та реалії / В. А. Демчук // Астма та алергія. – 2015. – № 1. – С. 31–38.
60. Денищук П. А. Ультразвук в хирургии. / П. А Денищук / Хирургия. – 2011. – № 5. – С. 42–43.
61. Дерябин Д. Г. Информативность биологических свойств возбудителей при прогнозировании длительности течения гнойно-воспалительных заболеваний стафилококковой этиологии / Д. Г. Дерябин, П. П. Курлаев // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1999. – Т. 158. – № 1. – С. 45–48.
62. Дизенгорф И. М. Принципы антибактериальной терапии гнойной инфекции кожи и мягких тканей при сопутствующем ВИЧ-инфицировании: дис. канд. мед. наук: 2009 / Дизенгорф И. М. – М., 2009. – 154 с.
63. Дослідження гострої токсичності піни медичної з комплексом бактеріофагів / О. А. Єрещенко, Л. С. Стрельников, О. В. Ткачова [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII, № 4. – С. 23–24.
64. Дятлов И. А. Новации в борьбе с антибиотикоустойчивыми штаммами бактериальных инфекций / И. А. Дятлов, Э. А.Светоч // Современные медицинские технологии. – 2011. – № 6. – С. 32–36.
65. Ерюхин И. А., Гельфанд Б. Р., Шляпников С. А. Хирургические инфекции. СПб, 2009.
66. Жмінько П. Г. Бактеріофаги: актуальні питання безпечного застосування (огляд літератури) / П. Г. Жмінько, О. В.Федченко, М. Л.Зінов'єва // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2015. – № 3. – С. 71–81.

67. Зайнутдинов А. М. Застосування ультразвуко-кової кавітації при хірургічних інфекціях / А. М. Зайнутдінов // Казанський медичний журнал. – Вип. 3. – Т. 90. – 2009. – С. 42–51.

68. Запесоцкая С. Я. Имобилизованные формы антисептиков для лечения гнойных ран в эксперименте / С. Я. Запесоцкая, Е. С. Шин, А. Ю. Григорьян // Материалы X Юбилейной Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, 26–27 февраля, Курск. – 2016. – С. 296–302.

69. Земсков А. М. Клиническая эффективность применения иммуностропных препаратов при гнойных инфекциях / А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. И. Токмаков // Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 4–10.

70. Іващенко Д. М. Комплексне лікування гнійних ран м'яких тканин у хворих з алергією до антибіотиків : дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.03 «Хірург» // Іващенко Д. М. – Полтава, 2017. – 176 с.

71. Использование направленного потока озono-кислородной газовой смеси для санации гнойной раны в эксперименте / Ю. С. Винник, А. М. Плахотникова, А. К. Кириченко [и др.] // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23. – № 4. – С. 372–378.

72. К вопросу о выборе раневых покрытий в лечении гнойных ран / Ю. С. Винник, Н. М. Маркелова, Е. И. Шишацкая [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–5. – С. 1061–1064.

73. Кабисов А. Ч. Опыт лечения ВИЧ-инфицированных больных с хирургической патологией // Актуальные вопросы хирургии и стандарты оказания хирургической помощи: сб. трудов и тезисы докл. – Москва, 1999. – С. 54–55.

74. Кенжекулов К. К. Новые подходы к лечению гнойных ран / К. К. Кенжекулов // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2016. – № 54–55. – С. 114–121.

75. Кенжекулов К. К. Современные антисептические средства в лечении гнойных ран / К. К. Кенжекулов // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2016. – № 1. – С. 64–66.

76. Клинико-реологический статус хирургической инфекции мягких тканей / А. Б. Ларичев, А. В. Муравьев, В. Л. Комлев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2016. – Т. 9. – № 1 (30). – С. 43–52.

77. Комбинация оксид-азотной терапии и низкочастотного ультразвука в лечении гнойных ран / И. Г. Ялаева, О. В. Киршина, П. П. Коновалов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 2 (50). – С. 82–86.

78. Кондратенко П. Г. Хирургическая инфекция. Практическое руководство / П. Г. Кондратенко, В. В. Соболев. – Донецк : «Новий світ», 2007. – 511 с.

79. Котова Ю. Н. Специфический бактериофаг для лечения хирургической инфекции, вызванной *Pseudomonas Aeruginosa*, в эксперименте / Ю. Н. Козлова, В. Е. Репин, И. В. Майбородин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. VI. № 4. – С. 425–431.

80. Коцар О. В. Аналіз проблеми антибіотико- та фаготерапії захворювань, зумовлених патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою / О. В. Коцар // Буковинський мед. вісн. – 2009. – Т. 13. – № 3. – С. 123–127.

81. Кузин М. И. Особенности работы хирурга с ВИЧ-инфицированными больными // Хирургия им. Пирогова. — 1991. – № 10. – С. 7–8.

82. Ларичев А. Б. Вакуум-терапия в комплексном лечении гнойных ран / А. Б. Ларичев, А. В. Антонюк, В. С. Кузьмин // Хирургия. – 2008. – № 6. – С. 22–26.

83. Лечение гнойных ран / А. А.Третьяков, С. В. Петров, А. Н. Неверов [и др.] // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23. – № 6. – С. 680–687.

84. Лещенко И. Г. Гнойная хирургическая инфекция / И. Г. Лещенко, Р. А. Галкин. – Самара : ГП «Перспектива», 2003. – 326 с.

85. Липшиц Р. У. Межклеточные взаимодействия в раневом процессе / Р. У. Липшиц, Т. В. Звягинцева // Междунар. мед. журн. – 1999. – Т. 5, № 4. – С. 120.

86. Лігоненко О. В. Використання бактеріофагів у комплексі лікування хронічних ран / О. В. Лігоненко// Клінічна хірургія. – 2011. – № 11. – С. 29.

87. Лігоненко О. Використання естрогенів та ліпосом в комплексному лікуванні гнійних ран м'яких тканин у хворих похилого та старечого віку /

Олексій Лігоненко, Ілля Дігтяр // Клінічна хірургія. – 2008. – № 11–12 (788–789). – С. 16.

88. Лігоненко О. Вплив естрогенів та ліпосом на перебіг гнійних ран у осіб по-хилого та старечого віку / Олексій Лігоненко, Ілля Дігтяр // Клінічна хірургія. – 2009. – № 2. – С. 17–21.

89. Лупальцов В. И. Патогенетическое обоснование принципов и методов лечения гнойных ран / В. И. Лупальцов, Н. А. Клименко // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2.1(33). – С. 45–47.

90. Любенко Д. Л. Применение ультразвука в медицине. Лечебное дело // Д. Л. Любенко. – 2014. – № 3–4. – С. 25–27.

91. Магнитоплазменная терапия как компонент интенсивной терапии у пациентов с обширными гнойными ранами / В. В. Крюкова, М. Г. Подойницына, В. Л. Цепелев [и др.] // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2015. – № 32. – С. 17–20.

92. Малый В. П. ВИЧ. СПИД. Новейший медицинский справочник. – М. : Эксмо, 2009. – 672 с.

93. Местное медикаментозное лечение гнойных ран у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи / Д. А. Именов, Б. А. Бакиев, Н. С. Касенова [и др.] Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2015. – № 4. – С. 88–95.

94. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Л. В. Беркало, О. В. Бобович, Н. О. Боброва [та ін.]; під ред. І. П. Кайдашева. – Полтава : Полімет, 2003. – 320 с.

95. Методическое руководство по лечению ран / пер. с нем. под ред. Г. Германа. – «Пауль Хартманн», 2000. – 123 с.

96. Мидленко В. И. Чувствительность к препаратам бактериофагов возбудителей осложнений у больных после травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате / В. И. Мидленко, Г. А. Шевалаев, И. М. Ефремов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 871–874.

97. Мирошников К. А. Пептидогликанлизирующие ферменты бактериофагов-перспективные противобактериальные агенты / К. А. Мирошников, О. В. Чертков, П. А. Назаров // Успехи биол. химии. – 2006. – Т. 46. – С. 65–98.
98. Михайличенко П. П. Основы вакуум-терапии: основы и практика. / П. П. Михайличенко. 2005. – С. 7–45.
99. Мовчан И. О. Сравнение морфогистологических изменений в тканях при различных методах лечения гнойных ран / И. О. Мовчан, С. Г. Писалева // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 8. – С. 96.
100. Моніторинг перебігу ранового процесу у гнійних ранах / О. М. Петренко, Б. Г. Безродний, А. О. Тихомиров [та ін.] // Хірургія України.- 2014. – № 2 (50). – С. 65–69.
101. Морозова О. В. Прогнозування гнійно-септичних ускладнень після операції кесарева розтину: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / О. В. Морозова. – К., 1996. – 20 с.
102. Морфологические характеристики экспериментальных гнойных ран мягких тканей / А. А. Кабанова, Ф. В. Плотников, Ю. В. Ходос, В. В. Голубцов, Э. И. Веремей // Пермский медицинский журнал, 2015. – Т. 32. № 1. – С. 78–83.
103. Мохова О. С. К вопросу регионального лечения гнойных ран / О. С. Мохова, А. П. Остроушко // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 5. – С. 72–74.
104. Некоторые антисептики в лечении гнойных ран / А. Ю. Григорьян, А. И. Бежин, Т. А. Панкрушева [и др.] // Международный академический вестник. – 2014. – № 4 (4). – С. 6–8.
105. Ниязов Б. С. Диагностика и лечение гнойных ран (обзор литературы) / Б. С. Ниязов, О. Р. Динлосан // Научная дискуссия: инновации в современном мире. – 2016. – № 11 (54). – С. 99–109.
106. Обоснование применения биоактивных сорбционно-гелиевых композиций при лечении гнойных ран / В. Д. Луценко, А. А. Шапошников, У. А. Круть [и др.] // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24. – № 3. – С. 222–226.

107. Опыт применения препарата «Диоксизоль® – Дарница» в лечении гнойных ран / А. И. Дронов, А. А. Скомаровский, И. С. Климнюк [и др.] // Хирургия Восточная Европа. – 2014. – № 1 (9). – С. 89–93.

108. Ославский А. И. Сорбционные средства и методы в комплексном лечении гнойных ран (обзор литературы) / А. И. Ославский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3(55). – С. 30–37.

109. Особенности хирургической инфекции мягких тканей / С. Б. Фадеев, О. Л. Чернова, С. Б. Киргизова [и др.] // Хирургия. – 2001. – № 7. – С. 42–44.

110. Оценка микроциркуляции гнойных ран / В. А. Дуванский, В. С. Овсянников, А. Ю. Бирюков [и др.] // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20. – № 3. – С. 102.

111. Оценка экспериментальной и клинической эффективности иммобилизированной формы хлоргексидина в лечении гнойных ран / Б. С. Суковатых, А. И. Бежин, Т. А. Панкрушева [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2016. – Т. 175. – № 1. – С. 42–47.

112. Парфенюк Р. Л. Микробиологические основы пероральной фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний: дис... канд. биол. наук : 03.00.07 / Р. Л. Парфенюк. – Москва, 2004. – 101 с.

113. Патогенетические основы выбора препарата для лечения гнойной раны / Б. М. Даценко, Т. И. Тамм, Або Мохаммад [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2002. – № 11–12. – С. 24.

114. Перспективи використання діагностичних та лікувальних препаратів бактеріофагів у медицині / О. С. Воронкова, О. А. Сірокваша, Т. М. Полішко, А. Т. Вінніков // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина. – 2012. – Вип. 3. – Т. 2. – С. 26–31.

115. Плотников Ф. В. Комплексное лечение пациентов с гнойными ранами в зависимости от способности микроорганизмов-возбудителей формировать биопленку / Ф. В. Плотников // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22. – № 5. – С. 575–581.

116. Покровский В. В. ВИЧ-инфекция и СПИД / гл. ред. В. В. Покровский. – [2-е изд., перераб. и доп.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 187 с

117. Приказ МЗ СССР № 250 от 13.03.1975г. «Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам».

118. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

119. Применение адаптированных бактериофагов в комплексном лечении больных острым гнойным холангитом / Р. В. Бондарев, В. И. Бондарев, С. С. Селиванов [и др.] // Укр. журнал хірургії. – 2011. – № 5 (14). – С. 150–154.

120. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении острых гнойно- воспалительных заболеваний мягких тканей / В. Н. Оболенский, А. А. Ермолов, Л. С. Аронов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2012. – № 12. – С. 50–55.

121. Проблеми антибактеріальної терапії в клініці невідкладної хірургії / В. В. Бойко, В. К. Логачов, С. О. Вереснєв [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 3. – С. 70–71.

122. Прогнозирование динамики заживления гнойных ран с использованием регрессионного анализа / Н. И. Колосова, Е. Н. Денисов, О. Б. Нузова [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – Т. IV. – № 1 (13). – С. 62–64.

123. Проничева И. И. Особенности течения гнойных хирургических заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных // Вестник РГМУ. 2004. – № 3. – С. 64–66.

124. Пути улучшения результатов лечения гнойных ран / А. В. Студеникин, А. А. Стадников, О. Б. Нузова [и др.] // Морфологические ведомости. – 2015. – № 1. – С. 89–92.

125. Раневое покрытие с хлоргексидина биглюконатом и метронидазолом для лечения ран / А. Ю. Григорьян, А. И. Бежин, Т. А. Панкрушева [и др.] //

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. –2016. – № 4. – С. 694–697.

126. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / [ Костюченко Б. М., Карлов В. А., Шимкевич Л. Л. и др.] ; под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко. – [2-е изд.] – М. : Медицина, 1990.– 592 с.

127. Результаты применения нового метода комбинированной антимикробной фотодинамической терапии в хирургии гнойных ран / Н. Д. Маслакова, Э. В. Могилевец, А. Л. Савосик [и др.] // Военная медицина. – 2016. – № 3 (40). – С. 60–63.

128. Рябов А. Л. Лечение гнойных ран отрицательным давлением / А. Л. Рябов, О. И. Скалзуб, Р. В. Лапин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2014. – № 6. – С. 58–60.

129. Саенко В. С. Сучасні аспекти комплексного лікування гнійної рани м'яких тканин / В. С. Саенко, С. В. Шевченко // Клінічна хірургія. – 2003. – № 11. – С. 63.

130. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – 256 с.

131. Смирнов Г. Г., Булискерия Т. Н., Хачатрян Н. Н. и др. Хирургическая помощь ВИЧ-инфицированным больным // Хирургия им. Пирогова. – 2000. – № 7. – С. 46–49.

132. Современные подходы к лечению гнойных ран в зависимости от фазы раневого процесса / Е. Н. Дарменов, В. А. Волоконцев, К. Т. Шайзадин [и др.] // В сборнике: «Наука сегодня» сборник научных трудов по материалам VII международной научно-практической конференции: в 4 частях. Научный центр «Диспут». – 2015. – С. 62–64.

133. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести состояния больных / В. Д. Федоров, В. К. Гостищев, А. С. Ермолов [и др.] // Хирургия. – 2000. – № 4. – С. 58–62.

134. Современные представления о липосомах и перспективы их использования в пульмонологии / Н. В. Архипенко, И. В. Архипенко, В. А. Невзорова [та ін.] // Терапевт. архив. – 1998. – № 3. – С. 78–81.

135. Современные представления о методиках оценки течения раневого процесса у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы / С. Я. Ивануса, Б. В. Рисман, Г. Г. Иванов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 2 (54). – С. 190–194.

136. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран / Ю. С. Винник, Н. М. Маркелова, Н. С. Соловьева [и др.] // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23. – № 5. – С. 552–558.

137. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / О. Э. Луцевич, О. Б. Тамразова, А. Ю. Шikuнова [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 5. – С. 72–77.

138. Способ математического моделирования прогнозирования динамики заживления гнойных ран на фоне сахарного диабета / Н. И. Колосова, О. Б. Нузова, Е. Н. Денисов [и др.] // Альманах молодой науки. – 2016. – № 3. – С. 16–17.

139. Суковатых Б. С. Лечение гнойных ран иммобилизованными формами антисептиков / Б. С. Суковатых, А. И. Бежин, А. Ю. Григорьян // Врач. – 2016. – № 3. – С. 16–20.

140. Тамм Т. И. Критерии оценки течения гнойно-воспалительного процесса в мягких тканях и полостях / Т. И. Тамм, С. Г. Белов // Клініч. хірургія. – 2003. – № 11. – С. 59–60.

141. Тамм Т. И. Особенности течения раневого процесса при местном применении комбинированных медикаментозных препаратов / Т. И. Тамм // Клініч. хірургія. – 2006. – № 11/12. – С. 70.

142. Тамм Т. И. Пути повышения эффективности местного лечения гнойной раны / Т. И. Тамм, А. Б. Даценко, Н. А. Ляпунов // Клінічна хірургія. – 2002. – № 11–12. – С. 66–67.

143. Хачатрян Н. Н., Булискерия Т. Н., Смирнов Г. Г. и др. Особенности ведения больных с гнойной инфекцией мягких тканей при сопутствующем ВИЧ-инфицировании // *Consilium medicum*. 2002. – № 4. – С. 24–30 с.

144. Хворостов Е. Д. Ультразвукова кавітація гнійних ран / Е. Д. Хворостов, С. А. Морозов, Ю. Б. Захарченко, М. С. Томін // *Харківська хірургічна школа*. – 2009. – № 2.1 (33). – С. 64–66.

145. Хирургические инфекции: практическое руководство / В. С. Сидоренко, В. А. Карабак, А. Л. Костученко [и др.]; под. ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. – М. : Литтерра. – 2006. – 736 с.

146. Хілл, К., Бембер, Дж., Тер Хаар, Г. ред. Ультразвук в медицині. Фізичні основи застосування. Пер. з англ. – М. : Физматлит, 2008. – 544 с.

147. Хромов О. С. Використання лецитинових ліпосом для попередження порушень серцевої діяльності при розвитку гнійної інфекції / О. С. Хромов, О. В. Стефанов, А. В. Жукова // *Ліки*. – 1995. – № 4. – С. 35–39.

148. Хромов О. С. Корекція за допомогою лецитинових ліпосом (ліпіна) порушень центральної гемодинаміки щурів під час геморагічного шоку / О. С. Хромов, О. В. Стефанов // *Ліки*. – 1995. – № 4. – С. 57–59.

149. Цветков В. О., Молчанов В. В. Проблема клинической диагностики и дифференциальной диагностики некротизирующей инфекции мягких тканей (НИМТ). Инфекции в хирургии / В. О. Цветков, В. В. Молчанов / 2010; 8 (1): 47.

150. Чичеватов Д. А. Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях / Д. А. Чичеватов // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. – 2007 – № 11. – Вып. 4. – С. 110–117.

151. Шабловская Т. А. Современные подходы к комплексному лечению гнойно-некротических заболеваний мягких тканей / Т. А. Шабловская, Д. Н. Панченков // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2013. – Т. VI. – № 4. – С. 498–507.

152. Шарова О. А., Токарева И. В., Кириченко Е. А. Выбор метода анестезии у ВИЧ-инфицированных больных // *Тезисы докл. Второй научно-*

практич. конф. Инфекционные болезни и антимикробные средства. – М., 2004. – С. 35–36.

153. Шевченко Т. М. Характеристика чутливості до антибіотиків та фагів штамів стафілококів, що виділені з репродуктивного тракту мишей / Т. М. Шевченко, О. С. Воронкова, А. І. Вінніков // Патологія. – 2014. – № 3 (32). – С. 68–72.

154. Шляпников С. А. Хирургические инфекции мягких тканей – старая проблема в новом свете. Инфекции в хирургии. 2009; 1 (1): 14–21.

155. Шраер Т. И. Применение липосом в раннем лечении экспериментальных ран / Т. И. Шраер, Ю. Г. Шапошников, В. М. Крейнс // Хирургия. – 1994. – № 2. – С. 35–38.

156. Щуплова Е. А. Изучение видового состава микрофлоры очагов гнойновоспалительных процессов с использованием разных методических подходов / Е. А. Щуплова, С. Б. Фадеев // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2016. – № 2. – С. 20.

157. Юдін В. А., Горохів В. І., Мостика С. В. Порівняльна характеристика ефективності низькочастотного ультразвуку в лікуванні гнійної рани // Вісник хірургії. – 1995. – № 3. – С. 63–65

158. Экспериментальное обоснование применения нанокластерного серебра для лечения гнойных ран / К. А. Попов, С. Р. Федосов, В. В. Малышко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 4. – С. 141–146.

159. Эффективность иммобилизированной формы хлоргексидина в лечении гнойных ран / Б. С.Суковатых, А. Ю. Григорьян, А. И. Бежин [и др.] // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23. – № 2. – С. 138–144.

160. Abedon S. T. Phage treatment of human infections / S. T. Abedon, S. J. Kuhl, B. G. Blasdel // Bacteriophage. – 2011. – Vol. 1., № 2. – P. 66–85.

161. Acute wounds: an overview of the physiological healing process / E. A. Baker, S. El-Gaddal, L. Williams [et al.] // Nurs Times. – 2004. – Vol. 27, № 2. – P. 50–53.

162. Allworth AM, Bowden FJ. HIV and bacterial infections / Allworth AM, Bowden FJ / Med J Aust 2016;164:546–548.

163. Andros A., Armstrong D. G., Attinger C. Consensus statement on negative pressure wound therapy (V.A.C. therapy) for the management of diabetic foot wounds [Text] / G. Andros, D. G. Armstrong, C. Attinger [et al.] // Wounds. – 2006. – Vol. 18, Suppl. 6. – P. 1–32.

164. Andrews A. Negative pressure wound therapy: improving the patient experience. Part 3. / A. Andrews, D. Upton // J. Wound Care. – 2013. – Vol. 22, N. 12. – P. 671–680.

165. Antony S. A. retrospective study: clinical experience using vacuum-assisted closure in the treatment of wounds / S. Antony, S. Terrazas // J. Natl. Med. Assoc. – 2004. – Vol. 96, N. 8. – P. 1073–1077.

166. Armstrong D. G., Marston W. A., Reyzelman A. M., Kirsner R. S. Comparative effectiveness of mechanically and electrically powered negative pressure wound therapy devices: a multicenter randomized controlled trial [Text] / D. G. Armstrong, W. A. Marston, A. M. Reyzelman, R. S. Kirsner // Wound Repair. Regen. – 2012. – Vol. 20, N. 3. – P. 332–341.

167. Beral D., Adair R., Peckham-Cooper A. Chronic wound sepsis due to retained vacuum assisted closure foam / D. Beral, R. Adair, A. Peckham-Cooper [et al.] // BMJ. – 2009. – Vol. 338. – b2269.

168. Bowler P. G. Wound Microbiology and Associated Approaches to Wound Management / P. G. Bowler, B. I. Duerden, D. G. Armstrong // Clin Microbiol. – 2001. – Vol. 14, № 2. – P. 244–269.

169. Braun DL et al. Frequency and spectrum of unexpected clinical manifestations of primary HIV-1 infection./ Braun DL et al// Clinical Infectious Diseases, early online publication: doi: 10.1093/cid/civ398. 2015.

170. Broughton G. Wound healing: an overview / G. Broughton, J. E. Janis, C. E. Attinger // Plast Reconstr Surg. – 2006. – Vol. 117, № 7. – P. 1–32.

171. Brock, W. B. Temporary closure of open surgical wounds: dressing Vacuum Pack / W. B. Brock, D. E. Barker, R. P. Burns // *Am. Surg.* – 1995. – Vol. 61, N. 1. – P. 30–35.

172. Chariker M. E., Jeter K. F., Tintle T. E., Bottsford J. E. Effective management of incisional and cutaneous fistulae with closed suction wound drainage / M. E. Chariker, K. F. Jeter, T. E. Tintle, J. E. Bottsford // *Contemp. Surg.* – 1989. – Vol. 34. – P. 59–63.

173. Chen L. Absence of CD4 or CD8 lymphocytes changes infiltration of inflammatory cells and profiles of cytokine expression in skin wounds, but does not impair healing / L. Chen, N. D. Mehta, Y. Zhao // *Exp Dermatol.* – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 189–194

174. Chodorowska G. Cutaneous wound healing / G. Chodorowska, D. Rogus Skorupska // *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska.* – 2004. – Vol. 59, № 2. – P. 403–407.

175. Datta S., Manoly I., Karangelis , Hasan R. Pseudoaneurysm of right internal mammary artery post vacuum assisted closure therapy - a rare complication and literature review [Text] / S. Datta, I. Manoly, Karangelis, R. Hasan // *Ann. Vasc. Surg.* – 2016. – Vol. 31. – P. 207.e1–3.

176. Duckworth D. H. Bacteriophages: potential treatment for bacterial infections / D. H. Duckworth, P. A. Gulig // *BioDrugs.* – 2002. – Vol. 16, № 1. – P. 57–62.

177. Efron P. A. Cytokines and wound healing: the role of cytokine and anticytokine therapy in the repair response / P. A. Efron, L. L. Moldawer // *J Burn Care Rehabil.* – 2004. – Vol. 25, № 2. – P. 149–160.

178. Eming S. A. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms / S. A. Eming, T. Krieg, J. M. Davidson // *J Invest Dermatol.* – 2007. – Vol. 127, № 3. – P. 514–525.

179. Eming S. A. Regulation of angiogenesis: wound healing as a model / S. A. Eming, B. Brachvogel, T. Odorisio // *Prog Histochem Cytochem.* – 2007. – Vol. 42, № 3. – P. 115.

180. Erba P., Erba P., Ackermann M. Angiogenesis in wounds treated by microdeformational wound therapy / P. Erba, R. Ogawa, M. Ackermann // *Ann. Surg.* – 2011. – Vol. 253, N. 2. – P. 402–409.
181. Fleischmann W., Strecke W., Bombelli M., Kinzl L. Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures / W. Fleischmann, W. Strecker, M. Bombelli, L. Kinzl // *Unfallchirurg.* – 1993. – Vol. 96, N. 9. – P. 488–492.
182. Gaines H. Primary HIV infection. Clinical and diagnostic aspects / Gaines H // *Scand J Infect Dis* 2019;S61:1–46.
183. Goodman DS, Teplitz ED, Wishner A, et al. Prevalence of cutaneous disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related complex. *J Am Acad Dermatol* 2017;17:210–220.
184. Gutierrez D. Genomic characterization of two *Staphylococcus epidermidis* bacteriophages with anti-biofilm potential / D. Gutierrez, B. Martinez, A. Rodriguez // *BMC Genomics.* – 2012. – Vol. 13. – P. 228.
185. Hawkey P. M. The changing epidemiology of resistance / P. M. Hawkey, A. M. Jones // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – Vol. 64. – P. 3–10.
186. Hermoso J. A. Taking aim on bacterial pathogens: from phage therapy to enzybiotics / J. A. Hermoso, J. L. Garcia, P. Garcia // *J. Curr. Opin. Microbiol.* – 2007. – Vol. 10. – P. 461–472.
187. Holle G. Vacuum-assisted closure therapy and wound coverage in soft tissue injury. Clinical use / G. Holle, G. Germann, M. Sauerbier // *Unfallchirurg.* – 2007. – Vol. 110, N.4. – P. 289–300.
188. Hunt T. K. Physiology of wound healing / T. K. Hunt, H. Hopf, Z. Hussain // *Adv Skin Wound Care.* – 2000. – Vol. 13, № 2. – P. 6–11.
189. International atlas of AIDS : / Editor: Mildvan D. – Springer, 2008. – P. 366.
190. Jones V. Wound assessment / V. Jones, J. E. Grey, K. G. Harding // *BMJ.* – 2006. – Vol. 332. – P. 777–780.
191. Kachgal S. The dual roles of homeobox genes in vascularization and wound healing / S. Kachgal, K. A. Mace, N. J. Boudreau // *Cell Adh Migr.* – 2012. – Vol. 6, № 6. – P. 457–470.

192. Kallings L. O. The first postmodern pandemic: 25 Years of HIV/AIDS / L. O. Kallings // J. Intern. Med. – 2008. – V. 263 (3). – P. 218–243.
193. Kashiya K. miR-196a downregulation increases the expression of type I and III collagens in keloid fibroblasts / K. Kashiya, N. Mitsutake, M. Matsuse // J Invest Dermatol. – 2012. – Vol. 132, № 6. – P.1597–1604.
194. Keskin M., Karabekmez F. E., Yilmaz E. [et al.] Vacuum-assisted closure of wounds and anxiety [Text] / M. Keskin, F. E. Karabekmez, E. Yilmaz [et al.] // Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg. – 2008. – Vol. 42, N. 4. – P. 202–205.
195. Komarcević A. New views on the physiology of wound healing / A. Komarcević, L. Pejakov, M. Komarcević // Med Pregl. – 2000. – Vol. 53, № 9–10. – P. 479–483.
196. Levin B. R. Population and evolutionary dynamics of phage therapy / B. R. Levin, J. J. Bull // Nat. Rev. Microbiol. – 2004. – Vol. 2. – P. 166–173.
197. Li D. MicroRNA-132 enhances transition from inflammation to proliferation during wound healing / D. Li, A. Wang, X. Liu // J Clin Invest. – 2015. – Vol. 125, № 8. – P. 3008–3026.
198. Li J. Pathophysiology of acute wound healing / J. Li, J. Chen, R. Kirsner // Clin Dermatol. – 2007. – V. 25, № 1. – P. 9–18.
199. Livermore D. M. Has the era of untreatable infections arrived? / D. M. Livermore // J. Antimicrob. Chemother. – 2009. – Vol. 64. – P. 29–36.
200. Loeffler J. M. Synergistic killing of Streptococcus pneumoniae with the bacteriophage lytic enzyme Cpl-1 and penicillin orgentamicin depends on the level of penicillin resistance / J. M. Loeffler, S. Djurkovic, V. A. Fischetti // Infect. Immun. – 2003. – Vol. 71, 311. – P. 6199–6204.
201. MacLeod A. S. Dendritic epidermal T cells regulate skin antimicrobial barrier function / A. S. MacLeod, S. Hemmers, O. Garijo // J Clin Invest. – 2013. – Vol. 123, № 10. – P.4364–4374.
202. Mann N. H. The potential of phages to prevent MRSA infections / N. H. Mann // Res Microbiol. – 2008. – Vol. 159. – P. 400–405.

203. Markoishvili K. Fagobioderm – new perspectives for the treatment of wounds and ulcers / K. Markoishvili, N. Dzhavakishvili, M. Gordedzishvili.

204. Mirza R. E. Macrophage PPARgamma and impaired wound healing in type 2 diabetes / R. E. Mirza, M. M. Fang, M. L. Novak // J Pathol. – 2015. – Vol. 236, № 4. – P. 433–444.

205. Morykwas M., Argenta L. C., Shelton- Brown E. I., McGuir W. Vacuum-assisted closure: A new method for wound control and treatment: Animal studies and basic foundation [Text] / M. Morykwas, L. C. Argenta, E. I. Shelton-Brown, W. McGuirt // Ann. Plastic. Surg. – 1997. – Vol. 38, N. 6. – P. 553–562.

206. Nissinen L. M. Collagen turnover in wound repaira macrophage connection / L. M. Nissinen, V. M. Kahari // J Invest Dermatol. – 2015. –Vol. 135, № 10. – P. 2350–2352.

207. Nosbaum A. Cutting edge: regulatory T cells facilitate cutaneous wound healing / A. Nosbaum, N. Prevel, H. A. Truong // J Immunol. – 2016. – Vol. 196, № 5. – P. 2010–2014.

208. Ogawa R. Treatment of surgical site infection and hypertrophic scars / R. Ogawa // Kyobu Geka. – 2012. – Vol. 65, N. 5. – P. 409–417.

209. Ottosen B. Patients' experiences of NPWT in an outpatient setting in Denmark / B. Ottosen, B. D. Pedersen // J. Wound Care. – 2013. – Vol. 22, N. 4. – P. 197–198; 200–202; 204–206

210. Penneys NS, Hicks B. Unusual cutaneous lesions associated with acquired immunodeficiency syndrome. / Penneys NS, Hicks B // J Am Acad Dermatol 2015;13:845–852.

211. Reinke J. M. Wound repair and regeneration / J. M. Reinke, H. Sorg // Eur Surg Res. – 2012. – Vol. 49, № 1. – P. 35–43.

212. Riedl M. A. Adverse drug reaction: types and treatment options [Text] / M. A. Riedl, A. M. Castillas // Am. Fam. Physician. – 2003. – Vol. 68. – P. 1781–1790.

213. Rohani M. G. MMP-10 regulates collagenolytic activity of alternatively activated resident macrophages / M. G. Rohani, R. S. McMahan, M. V. Razumova // J Invest Dermatol. – 2015. – Vol. 135, № 10. – P. 2377–2384.

214. Roy S. Mixed-species biofilm compromises wound healing by disrupting epidermal barrier function / S. Roy, H. Elgharably, M. Sinha // *J Pathol.* – 2014. – *Ekspert. Klin. Meditsina.* – 1999. – Vol. 2. – P. 83–84.

215. Miedzybrodzki R. Phage therapy of staphylococcal infections (including MRSA) may be less expensive than antibiotic treatment / R. Miedzybrodzki, W. Fortuna, B. Weber-Dabrowska // *Postepy Hig Med Dosw.* (online). – 2007. – Vol. 61. – P. 461–465.

216. Saraiya H. A., Shah M. N. Use of indigenously made negative-pressure wound therapy system for patients with diabetic foot / H. A. Saraiya, M. N. Shah // *Adv. Skin. Wound Care.* – 2013. – Vol. 26, N. 2. – P. 74–77.

217. Schintler M. V. Negative pressure therapy: theory and practice / M. V. Schintler // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – Vol. 28, Suppl.1. – S72–S77.

218. Singh S. Some techniques on the application of VAC dressings [Text] / S. Singh, S. Mackey, M. Soldin // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2008. – Vol. 90. – P. 161–162.

219. Sinno H. Complements and the wound healing cascade: an updated review / H. Sinno, S. Prakash // *Plast Surg Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–7.

220. Strbo N. Innate and Adaptive Immune Responses in Wound Epithelialization / N. Strbo, N. Yin, O. Stojadinovic // *Adv Wound Care* (New Rochelle). – 2014. – Vol. 3, № 7. – P. 492–501.

221. Slopek S. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. I. General evaluation of the results / S. Slopek, I. Durlakova, B. Weber Dabrowska // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* – 1983. – Vol. 31. – P. 267–291.

222. Tansarli G. S., Vardakas K. Z., Stratoulis C. Vacuum-assisted closure versus closure without vacuum assistance for preventing surgical site infections and infections of chronic wounds: a meta-analysis of randomized controlled trials / G. S. Tansarli, K. Z. Vardakas, C. Stratoulis [et al.] // *Surg. Infect. (Larchmt).* – 2014. – Vol. 15, N. 4. – P. 363–367.

223. The HIV pandemic: Local and global implications : / Editors: Beck E. J., Mays N., Whiteside A. W., Zuniga J. M. – Oxford – New York : Oxford University Press, 2006. – P. 799.

224. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. / Tindall B, Barker S, Donovan B, et al // Arch Intern Med 2018;148:945-949.

225. Tuncel U. Clinical evaluation of gauze-based negative pressure wound therapy in challenging wounds / U. Tuncel, U. Erkorkmaz, A. Turan // Int. Wound J. – 2013. – Vol. 10, N. 2. – P. 152–158.

226. Ubbink D. T., Westerbos S. J., Nelson E. A., Vermeulen H. A systematic review of topical negative pressure therapy for acute and chronic wounds / D. T. Ubbink, S. J. Westerbos, E. A. Nelson, H. Vermeulen // Br. J. Surg. – 2008. – Vol. 95, N. 6. – P. 685–692.

227. Upton D. Negative pressure wound therapy: improving the patient experience. Part 2 [Text] / D. Upton, A. Andrews // J. Wound Care. – 2013. – Vol. 22, N. 11. – P. 582, 584–591.

228. Vanwijck R. Surgical biology of wound healing / R. Vanwijck // Bull Mem Acad R Med Belg. – 2001. – Vol. 156, № 3–4. – P. 175–184.

229. Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium / D. Vestweber // Nat Rev Immunol. – 2015. – Vol. 15, № 11. – P. 692–704.

230. Wang W., Pan Z., Hu X. Vacuum-assisted closure increases ICAM-1, MIF, VEGF and collagen I expression in wound therapy / W. Wang, Z. Pan, X. Hu // Exp. Ther. Med. – 2014. – Vol. 7, N. 5. – P. 1221–1226.

231. White R. A., Miki R. A., Kazmier P., Anglen J. O. Vacuum-assisted closure complicated by erosion and hemorrhage of the anterior tibial artery [Text] / R. A. White, R. A. Miki, P. Kazmier, J. O. Anglen // J. Orthop. Trauma. – 2005. – Vol. 19, N. 1. – P. 56–59.

232. Weber-Dabrowska B. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection / B. Weber-Dabrowska, M. Zimecki, M. Kruzel // Advances in Medical Sciences. – 2006. – Vol. 51. – P. 242–244.

233. Weinke T, Scherer W, Rohde I, et al. Increased carriage rate of *Staphylococcus aureus* among HIV patients [poster]. Presented at the VI International Conference on AIDS / Weinke T, Scherer W, Rohde I, et al / San Francisco, 2010; Th.B.529.

234. Wilgus T. A. Neutrophils and wound repair: positive actions and negative reactions / T. A. Wilgus, S. Roy, J. C. McDaniel // *Adv Wound Care* (New Rochelle). – 2013. – Vol. 2, № 7. – P. 379–388.

235. Willy C. *The Theory and Practice of Vacuum Therapy* / ed. C. Willy. – Berlin, 2006. – 405 p.

236. Xue M. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring / M. Xue, C. J. Jackson // *Adv Wound Care* (New Rochelle). – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 119–136.

237. Xue M. Targeting matrix metalloproteases to improve cutaneous wound healing / M. Xue, N. T. Le, C. J. Jackson // *Expert Opin Ther Targets*. – 2006. – Vol. 10, № 1. – P. 143–155.

238. Yang L. L. Acute downregulation of miR-155 at wound sites leads to a reduced fibrosis through attenuating inflammatory response / L. L. Yang, J. Q. Liu, X. Z. Bai // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2014. – Vol. 453, № 1. – P. 153–159.

239. Zhang Y. Combined treatment of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms with bacteriophages and chlorine. *Biotechnol* / Y. Zhang, Z. Hu // *Bioeng*. – 2013. – Vol. 110. – P. 286–295.

240. Zhao G. Biofilms and inflammation in chronic wounds / G. Zhao, M. L. Usui, S. I. Lippman // *Adv Wound Care* (New Rochelle). – 2013. – Vol. 2, № 7. – P. 389–399.