 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

**МАРТЕМЯНОВ ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ**

**УДК 616.74–002.3:615.477.7–034.3–08–092.9**

**ЗАСТОСУВАННЯ СЕРВЕТОК З ІММОБІЛІЗОВАНИМ МЕТАЛОКОМПЛЕКСОМ Cu2+**

**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН М’ЯКИХ ТКАНИН**

**(клініко - експериментальне дослідження)**

**14.01.03 – хірургія**

**Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Дніпропетровськ – 2009**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Дніпропетровській державній медичній академії МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Люлько Іван Володимирович,** Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, професор кафедри хірургії №2.

**Офіційні опоненти:** заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Даценко Борис Макарович**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, професор кафедри хірургії та проктології;

доктор медичних наук, професор **Ярешко Володимир Григорович**, Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри хірургії з курсом гнійно-септичної хірургії.

Захист відбудеться ”\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р. о \_\_\_\_\_ годині назасіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.01 при Дніпропетровській державній медичній академії МОЗ України за адресою: 49027, м. Дніпропетровськ, пл. Жовтнева, 4.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України (49044, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9).

Автореферат розісланий ”\_\_ ”\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

професор Ю.Ю. Кобеляцький

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Лікування ран і ранової інфекції – одна з основних задач хірургії. Інтерес і постійна увага до цієї старої проблеми, перш за все, пояснюється тим, що уявлення про рановий процес постійно змінюється разом з розвитком медицини, біології, технічних наук (Даценко Б.М. та співавт., 2002; Федоров В.Д. та співавт., 2004; Саєнко В.Ф. та співавт., 2006).

В теперішній час на лікування ранової інфекції серйозно впливають як виникаючі під впливом різних чинників зміни біологічних властивостей мікрофлори ран, так і різноманітні порушення реактивності макроорганізму (Бідненко С.І. та співавт., 2001; Бугайов В.І. та співавт., 2004; Даценко Б.М., 2005). Більшість авторів зв’язує прогресивне збільшення числа гнійно-запальних ускладнень після операційних втручань з внутрішньогоспітальною інфекцією, умовно-патогенними штамами грамнегативних мікробів, стійких відносно багатьох антимікробних препаратів (Єрюхін І.А., 1998; Брискін Б.С. та співавт., 2000; Григоров Ю.Б. та співавт., 2004).

У комплексному лікуванні гнійної рани провідна роль завжди належить хірургічному втручанню – хірургічній обробці рани.

Медикаментозна терапія і хірургічне лікування гнійної рани не є конкуруючими або взаємозамінними методами. Їх можна розглядати тільки як доповнюючі один одного компоненти комплексної терапії гнійної рани (Кузін М.І. та співавт., 1990; Даценко Б.М. та співавт., 2002; Логачьов В.К., 2003).

Існує безліч різноманітних методів і способів місцевого медикаментозного лікування ран, але жоден з них не задовольняє хірургів повністю. Тому потік нових пропозицій не убуває, і дотепер питання лікування гнійних ран продовжує займати розум практичних лікарів і вчених. Прогрес науки завжди відкриває нові можливості в лікуванні ран, що особливо яскраво виявилося в останні десятиріччя (Даценко Б.М., 2009).

Досягнення хімії, фізики, біохімії дозволили одержати безліч нових, раніше не вивчених речовин і сполук. Проте більшість застосованих препаратів має вузько направлену дію: тільки антимікробну або дегідратуючу, або некролітичну, тобто не забезпечують всесторонньої дії на рановий процес. В цілому, незважаючи на створення нових препаратів, нових методик з використанням фізичних, хімічних факторів, лікування гнійних ран залишається непростим завданням. Про це свідчить значна питома вага „первинних” (близько 8 %) та „вторинних” гнійних ран (близько 12 %) серед загальної кількості хірургічних захворювань (Курінний І.М. та співавт., 2001; Десятерик В.І. та співавт., 2004).

Відомо, що в організмі людини життєво важливі метали знаходяться переважно у вигляді сполук, і хоча на ці елементи доводиться всього 3% маси тіла, вони виконують вельми важливу роль в процесах, що перебігають в організмі: входять до складу активних центрів, сприяють осмотичній рівновазі в клітинах і побудові необхідних клітинних структур, беруть участь в різних реакціях організму і т.д. (Коломійцева М.Г. та співавт., 1970).

У зв’язку з цим останнім часом виник значний інтерес до можливостей застосування перехідних металів (Сиркін А.Б. та співавт., 1988; Владимиров Ю.А. и соавт., 1992). На сьогоднішній день одержані координаційні сполуки їх з лікарськими речовинами (Дьяченко Е.К. и соавт., 1991). Використання комплексних сполук біометалів в медицині надає можливість створити хімічні модифікації їх з целюлозними перев’язочними матеріалами.

Існуюча велика кількість препаратів для місцевого лікування ран свідчить про недостатню ефективність кожного з них, що ставить задачу розробки і впровадження в практику нових лікарських форм. На сьогоднішній день досить повно вивчені результати використання багатокомпонентних мазей, різноманітних сорбційних матеріалів та серветок з іммобілізованими ферментними препаратами для лікування ранової інфекції. Застосування комплексних сполук біометалів, іммобілізованих на текстилі, для лікування гнійно-некротичних ускладнень в післяопераційних ранах, яке не отримало в науковій літературі висвітлення, стало предметом представлених досліджень.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи: „Вивчити етіопатогенез, клініку та діагностику трофічних та гнійно-некротичних процесів м’яких тканин та розробити ефективні методи профілактики та лікування” (реєстраційний № 0100U000048), яка виконується в ДДМА.

**Мета дослідження.** Покращити результати комплексного лікування хворих з гнійно-запальними ускладненнями ран м’яких тканин шляхом місцевого застосування серветок з металокомплексом.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити спектр збудників гнійно-запальних ускладнень післяопераційних ран у хірургічних хворих та перевірити їх чутливість до антибактеріальних препаратів, які найчастіше використовуються в хірургічній практиці.

2. Вивчити антибактеріальні властивості розчину комплексу двовалентної міді з трис-(оксиметил)-амінометаном, що міститься в серветці, та визначити його мінімальну концентрацію, яка викликає повне пригнічення зростання мікроорганізмів, виділених з ускладнених ран хворих.

3. Довести більш ефективну дію серветок з металокомплексом на загоєння змодельованих гнійних ран у тварин в порівнянні з мікроцидом, розчинами борної кислоти та фурациліну, які традиційно застосовувались при місцевому лікуванні.

4. Порівняти вплив серветок з металокомплексом на перебіг ранового процесу в гнійних ранах у хворих з дією традиційних препаратів місцевого застосування (суміші окисників та мазевих пов’язок) на основі оцінки бактеріологічних, клінічних, цитологічних, гістологічних та імунологічних показників.

5. Розробити методику місцевого лікування за допомогою серветок з металокомплексом та оцінити ефективність їх застосування при гнійно-запальних ускладненнях післяопераційних ран у хірургічних хворих.

*Об’єкт дослідження:* гнійно-запальні ускладнення ран м’яких тканин у хірургічних хворих та змодельовані гнійні рани у тварин.

*Предмет дослідження:* особливості перебігу ранового процесу у хірургічних хворих і лабораторних тварин під впливом дії серветок з металокомплексом, їх лікувальна ефективність.

*Методи дослідження:* клінічні, планіметричні, мікробіологічні, морфологічні (цитологічні та гістологічні), імунологічні, статистично-аналітичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше вивчені антибактеріальні властивості комплексу міді (ІІ) з трис-(оксиметил)-амінометаном у порівнянні з деякими традиційними засобами місцевого лікування гнійних ран. Встановлений оптимальний вміст металокомплексу в серветці, при якому відбувається пригнічення зростання всіх мікроорганізмів, виділених із ран хворих, завдяки чому створений новий перев’язочний матеріал на основі марлі, що містить іммобілізований вище вказаний металокомплекс (серветка з металокомплексом). Вперше вивчено та обґрунтовано застосування серветок з металокомплексом для місцевого лікування гнійних ран у хворих.

**Практичне значення одержаних результатів.** Підтверджено, що найбільш частими збудниками гнійних ран хірургічних хворих були бактерії родів Escherichia, Pseudomonas, Proteus і Staphylococcus, які мали високу резистентність по відношенню до дії більшості місцевих препаратів. Застосування серветок з металокомплексом для місцевого лікування вже на шосту добу звільняло гнійні рани від збудника.

Доведено, що завдяки дії запропонованого перев’язувального матеріалу зростає ефективність лікування гнійних ран. Звільнення їх від некротичних тканин відбувалось раніше на 2,31 доби, поява в них грануляцій – на 1,83 доби, а крайової епітелізації – на 2,67 доби в порівнянні з традиційними препаратами. Впровадження розробленого методу лікування гнійних ран при застосуванні серветок з металокомплексом, дозволило скоротити термін підготовки ран хворих до наступного етапу лікування по закриттю дефекту шкіри на 2,88 доби.

**Особистий внесок здобувача.** Ідея роботи, направлення, об’єм і методи дослідження визначені сумісно з науковим керівником професором Люлько І.В. Особисто автором визначений і систематизований контингент хворих з гнійно-запальними ускладненнями ран м’яких тканин різної локалізації, проведені клінічні обстеження, лікування і аналіз результатів 102 хворих з указаною патологією. Клінічні обстеження та лікування кожного з вказаної кількості хворих автор проводив власноручно. Спеціальні мікробіологічні, гістологічні, цитологічні та імунологічні дослідження виконувались сумісно з фахівцями наступних установ: кафедри мікробіології та патологічної анатомії ДДМА, клінічної та імунологічної лабораторії обласної клінічної лікарні ім. І.І.Мечнікова, імунологічної лабораторії ЦНДЛ ДДМА. Автор приймав безпосередню участь у проведенні мікробіологічних, гістологічних, цитологічних, імунологічних досліджень, в розробці способу отримання серветок з металокомплексом. Провів лікування ран цим перев’язувальним матеріалом у 43% від усіх пролікованих хворих. У спільно опублікованих працях автору роботи належить від 70 до 80% ідей і розробок. Дисертант за матеріалами роботи створив інформаційну базу даних, провів аналіз і статистичну обробку результатів дослідження, оформив ці дані у вигляді дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації були повідомлені на: XXX міжрегіональній науково-практичній конференції урологів (Дніпропетровськ, 1996 р.), студентській науковій конференції „Вчитель-учень” (Дніпропетровськ, 1997 р.), Другій всеукраїнській науково-практичній конференції “Україна наукова 2002” (Дніпропетровськ – Дніпродзержинськ, 10-24 травня 2002 р.); науково-практичних конференціях: „Лікування хірургічних ран” (м. Київ, 12-13 грудня 2002 р.), „Актуальні питання абдомінальної та гнійно-септичної хірургії” (м. Львів, 19-20 травня 2004 р.), „Шпитальні інфекції: сучасний стан проблеми” (м. Харків, 11-12 грудня 2008 р.) та „Актуальні питання невідкладної хірургії” (м. Харків, 1-3 квітня 2009р.); нарадах кафедри госпітальної хірургії ДДМА; на сумісних засіданнях профільних кафедр ДДМА.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць (7 самостійних), з них 4 – в журналах, рекомендованих ВАК України (3 самостійних), отримано 2 деклараційних патенти України на винахід.

**Структура й обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладені на 169 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу по матеріалам та методам дослідження, трьох розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Робота ілюстрована 33 таблицями й 21 рисунком. Список використаної літератури включає 353 джерела, серед них 310 – кирилицею, 43 – латиницею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи досліджень.** Робота має експериментально – клінічний характер. Обстежено і проліковано 102 хворих з гнійно-запальними ускладненнями післяопераційних ран м’яких тканин. У більшості хворих (39,22%) гнійно-некротична рана локалізувалась на черевній стінці та попереку, в декілька меншій кількості випадків (36,27%) – на нижніх кінцівках.

З метою підвищення ефективності лікування гнійних ран в роботі запропонована серветка з металокомплексом, яка є перев’язочним матеріалом на основі марлі або бавовняного текстилю, що містить іммобілізований комплекс міді(II) з трис-(оксиметил) -амінометаном (ТРИС) (Деклараційний патент на винахід № 66699 А UA, Україна, 2004), яка прискорює термін загоєння ран (один з показників ефективності лікування) завдяки активному впливу на грампозитивну, грамнегативну і змішану мікрофлору та прискоренню репаративних процесів (Мартемянов В.В., 2006, 2008, 2009). Дозвіл на проведення ІІ фази клінічних випробувань, які передбачають застосуванням серветок з металокомплексом, отримано прийняттям рішення на засіданні Президії Фармкомітету №8 від 26.10.1995 року.

Для поліпшення результатів лікування гнійно-запальних ускладнень ран у 44 хворих, крім необхідного загального лікування, спрямованого на нормалізацію гомеостазу, протизапальної та антибактеріальної терапії, використовували для місцевого лікування серветки з металокомплексом. Вони увійшли до складу основної групи. Хворі, для місцевого лікування ран яким застосовувались традиційні засоби, також на фоні необхідного загального лікування, склали контрольну групу (n = 58).

В роботі досліджено 147 штамів мікроорганізмів, виділених із післяопераційних ран хворих, а також із сечі тих хворих, у яких під час операції рана мала з нею безпосередній контакт. Ідентифікацію та вивчення властивостей виділених мікроорганізмів проводили на базі кафедри мікробіології Дніпропетровської державної медичної академії та бактеріологічної лабораторії обласної клінічної лікарні ім. І.І.Мечнікова. Крім виділених у хворих мікробів, в дослідженнях використовували музейні культури, отримані в ДІСК імені Л.О.Тарасевича (Державний інститут стандартизації та контролю). Потім була визначена чутливість флори по відношенню до 20 найчастіше вживаних антибактеріальних препаратів, середників місцевого призначення, які традиційно використовуються для лікування гнійних ран, та до розчину запропонованого комплексу двовалентної міді. Змінюючи концентрацію металокомплексу, була визначена її мінімальна величина, яка пригнічувала зростання всіх випробуваних штамів бактерій. Одержані результати мінімальної пригнічувальної концентрації (МПК) для металокомплексу враховувались при виготовленні серветок з іммобілізованим металокомплексом.

В експериментах на тваринах була використана модель гнійної рани. Дослідження виконані на 58 білих щурах лінії Vistar в умовах віварію Дніпропетровської державної медичної академії. Проведено 3 серії дослідів. В усіх серіях дослідів тварини були поділені на дослідну, в якій для місцевого лікування застосовували серветки з металокомплексом, та контрольні групи, в яких для лікування ран використовували мікроцид, розчини борної кислоти та фурациліну. Перев’язки робили кожний день до повного загоєння ран.

Досліджували динаміку площі раневої поверхні, мікробного обсіменіння ран, періоди звільнення ран від некрозу і флори, появи епітелізації у 58 тварин, гістологічні зміни в ранах у 32 тварин, динаміку титру комплементу і гетерофільних антитіл в сироватці периферичної крові у 18 тварин.

Комісія з біоетики Дніпропетровської державної медичної академії встановила (протокол № 8 від 15 вересня 2005 р.), що дослідження не суперечать загальноприйнятим біоетичним нормам і проведені з дотриманням відповідних міжнародних положень.

Об’єктами мікробіологічних досліджень служили відокремлюване з гнійних ран експериментальних тварин, нагноєних післяопераційних ран хворих та їх сеча. Кількісний підрахунок проводили за допомогою стерильних паперових дисків. Обсіменіння рани визначали шляхом розрахунку кількості колонії утворюючих одиниць (КУО) /мл ранового відокремлюваного і виражали в кількості мікробних тіл в 1 мл (КМТ/мл). Посів сечі на щільні живильні середовища здійснювали секторальним методом по Гоулд в модифікації Р. В. Родоман. Обсіменіння сечі бактеріями виражали в КУО/мл.

Вивчення чутливості бактерій до двадцяти антибіотиків здійснювали методом дифузії в агар з використанням стандартних тестових дисків. При вивченні антагоністичних властивостей металокомплексу використовували метод розведень в щільних живильних середовищах. Визначення чутливості культур до розчинів фурациліну, мікроциду, борної кислоти, гіпохлориту натрію та металокомплексу, який містить серветка, проводили методом дифузії в агар з використанням стандартних циліндрів. Антибактеріальну активність серветок з металокомплексом вивчали методом дифузії в агар з використанням нарізаних з серветки смужок замість стандартних дисків. Для вказаних досліджень використовували середовище на переварі Хоттінгера, казеїново-дріжджове та м’ясо-пептонне середовище.

Моделювання гнійних ран у тварин проводили з використанням культур Escherichia coli і Pseudomonas aeruginosa, виділених з ран хворих за методиками Л.З. Пономарьової-Астраханцевої (1954) та Р.М. Молчанова (1992). Виділення і кількісне урахування збудників в ранах тварин проводили за стандартною методикою з використанням стерильних паперових дисків.

Гістологічні зрізи отримували за стандартною методикою, фарбували гематоксилін-еозином та поміщали в канадський бальзам. Всього приготовлено і досліджено 156 препаратів із 68 блоків. Цитологічні відбитки з ран хворих одержували за методикою Покровської М.П. і Макарова М.С. (1942). Вивчення препаратів проводили за участю співробітників відділу патоморфології ЦНДЛ та кафедри патанатомії Дніпропетровської державної медичної академії.

Для імунологічних досліджень кров у тварин брали з хвостової вени, а у хворих – з ліктьової. Реакцію фагоцитозу визначали за стандартною методикою. Оцінювали по фагоцитарному числу і фагоцитарній активності. Визначення кількості Т-, В-лімфоцитів та їх субпопуляцій проводили за методом розеткоутворення, титр комплементу визначали за реакцією 100% гемолізу з еритроцитами барана, а титр гетерофільних антитіл – за реакцією прямої гемаглютинації (РПГА) з еритроцитами барана – реакція Пауля-Буннеля (Петров І.В. та співавт., 1984). Основні класи імуноглобулінів (A, M, G) в сироватці крові визначали за методом Манчині (Каменських А.Н., 1972). Реакцію відновлення нітросинього тетразолія (НСТ-тест) – за стандартною методикою (Гербицький Є.В., 1987). Для визначення циркулюючих імунних комплексів використовували спектрофотометр „СФ - 46 ЛОМО” за методикою Гриневич Ю.А. та Алферова А.Н. (Шідловський В.О., 2005). Вимірювання площі ранової поверхні здійснювали за методикою Попової Л.Н. (Савченко Ю.П. та співавт., 2007).

Місцеве лікування гнійно-запальних ускладнень післяопераційних ран у хворих проводили за наступною методикою: шкіру навкруги рани обробляли 3% спиртовим розчином йоду, ранову поверхню механічним чином звільняли від вільно лежачих некротичних тканин та гнійно-некротичних виділень. Потім хворим основної групи всю поверхню рани вкривали серветками з металокомплексом, а контрольної групи – стерильними серветками з препаратами відповідно стандартній схемі ( спочатку з розчином гіпохлориту натрію або композицією окислювачів, а потім з мазями на гідрофільній основі). Вказане місцеве лікування проводили до остаточного дозрівання грануляційної тканини, тобто до початку ІІІ фази перебігу ранового процесу.

Статистичну обробку матеріалів проводили за допомогою прикладних програм STATISTICA 7 (StatSoft) (Реброва О.Ю., 2002). Для визначення статистичної залежності між величинами використовували параметричні (критерій Ст’юдента) та непараметричні (критерій Вілкоксона та Уайта) методи.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вивчення спектру збудників гнійно-запальних ускладнень післяопераційних ран виявило, що провідну роль в етіології ранової інфекції займають грамнегативні бактерії. Серед виділених з ран хворих 147 штамів мікроорганізмів 76,9% склали саме грамнегативні, головним чином представлені родами Escherichia, Pseudomonas та Proteus. З грампозитивної інфекції в 13,6% випадків зустрічалися представники роду Staphylococcus. При вивченні властивостей мікроорганізмів, які виділялися, встановлено, що 9,52% з них чутливі тільки до одного, 14,97% тільки до двох, 31,97% тільки до трьох з досліджених нами 20 антибіотиків. Решта представників мікрофлори проявляла найбільшу чутливість до антибіотиків групи аміноглікозидів, які мають ряд не бажаних побічних ефектів, що часто обмежує їх широке застосування в клінічній практиці.

Чутливість штамів бактерій, виділених із ран хірургічних хворих, до застосовуваних антибіотиків складала від 2,7 до 44,6%, в основному за рахунок меронему (44,6%), амікацину (40,5%), офлоксацину (31,1%) та поліміксину (29,7%). У хворих, рани яких контактували з сечею, виявлена аналогічна тенденція. Чутливість складала від 2,7 до 45,2% також в основному за рахунок меронему (45,2%), амікацину (39,7%), поліміксину (31,5%) та офлоксацину (28,8%). Також виявлено, що характер мікрофлори, яку отримали при посіві сечі та відокремлюваного з ран, у 75% хворих співпадала.

Враховуючи високу резистентність виділених збудників до антимікробних препаратів, які широко застосовуються в практиці, і недостатню ефективність відомих лікарських речовин для місцевого лікування ранової інфекції, проведені випробування нової лікарської форми для контактного лікування гнійних ускладнень післяопераційних ран м’яких тканин – серветок з іммобілізованим металокомплексом Cu2+.

Проведені дослідження показали, що розчин металокомплексу, який містить запропонована серветка, мав виражену антимікробну дію по відношенню до всіх випробовуваних штамів. Встановлено, що діаметри зон пригнічення росту культур мікробів роду Escherichia та Pseudomonas при застосуванні металокомплексу були більшими в 1,7 – 2,3 рази в порівнянні з розчином гіпохлориту натрію. Водночас інтенсивність антагонізму до мікроорганізмів родів Staphylococcus та Streptococcus залишалася на такому ж високому рівні. Слід також відмітити, що всі випробовувані штами бактерій, виділені з ран хворих, були чутливими до антагоністичної дії розчину металокомплексу.

Важливим етапом роботи було визначення мінімальної пригнічувальної концентрації металокомплексу відносно флори з ран хворих. Дані проведених досліджень показали, що мінімальна його концентрація, при якій з’являлася антагоністична дія тільки до деяких штамів мікроорганізмів, є 1000 мкг/мл, а мінімальною концентрацією діючої речовини, при якій відбувалося пригнічення зростання всіх випробовуваних штамів, була 8000 мкг/мл, що відповідає 0,8% розчину комплексу в агарі. Одержані результати МПК для металокомплексу були використані при виготовленні серветок, склад яких представляв: металокомплексу – 0,8-1,5 г і целюлози (марлі або текстилю) – 98,5-99,2 г на 100 г виробу.

Перевірка антагоністичної активності серветок з металокомплексом по відношенню до виділених з ран хворих штамів бактерій показала, що довжина зон пригнічення зростання тест-культур від її краю коливалась від 7 до 11 мм.

Результати дослідження in vitro дозволили зробити висновок, що переважаюча роль в етіології гнійно-запальних ускладнень ран м’яких тканин належить антибіотикорезистентним грамнегативним штамам мікроорганізмів. Для ефективнішої боротьби з ними в ранах є доцільним використання препаратів місцеві дії, серед яких найефективнішими були серветки з металокомплексом, до антагоністичної дії яких проявляли чутливість всі штами випробовуваних бактерій.

Для підтвердження ефективності дії серветок з металокомплексом на процеси загоєння гнійної рани та порівняння з дією традиційних препаратів для місцевого лікування були проведені експерименти на тваринах.

Дослідження рівня мікробного забруднення ран до лікування показали, що у всіх тварин його показники перевищували критичний рівень – 105 КМТ/мл відокремлюваного, і коливалися в межах 2,6 - 8,73 × 106 КУО/мл. Вже через дві доби місцевого застосовування серветок з металокомплексом в ранах щурів його показники знизились нижче критичних і знаходились в межах 2,37×104 – 4,21×104 КУО/мл. У контрольних групах при застосуванні мікроциду через чотири, а при лікуванні розчинами борної кислоти та фурациліну – тільки після п’ятої доби вони опустились за межу критичного рівня (від 1,49 × 104 до 7,37 × 104 КУО/мл). Застосування серветок з металокомплексом вже на шосту добу лікування звільнило рани всіх тварин від збудників гнійно-запальних процесів. У контрольних груп очищення ран від флори наступило достовірно пізніше (р < 0,001): при лікування мікроцидом – на дев’яту, а при застосуванні розчинів борної кислоти та фурациліну – на десяту добу лікування.

Таким чином, результати проведених мікробіологічних досліджень свідчили про наявність більш вираженої антибактеріальної дії на збудників гнійних ран м’яких тканин серветок з іммобілізованим металокомплексом в порівнянні з серветками, просоченими розчинами мікроциду, фурациліну та борної кислоти. Також слід відмітити, що запропоновані серветки проявляли однаково виражену антагоністичність як до флори, яка висівалась із ран хірургічних хворих, так і до інфекції з урологічних ран, незалежно від присутності або відсутності в ній сечі.

При вивченні динаміки площ ран протягом лікування відмічено, що у всіх тварин в перші дні лікування розміри ран збільшувались. Це пояснювалось прогресуванням некротичних явищ країв рани в першій фазі ранового процесу. В залежності від ефективності застосовуваного місцевого препарату процеси розповсюдження некротичних явищ відрізнялись тривалістю і розмірами. Так, при застосуванні серветок з металокомплексом у тварин, рани яких не мали контакт з сечею (рис. 1), збільшення площі їх поверхонь продовжувалося лише до п’ятої доби і всього на 9,7% перевищило початкові. У контрольної групи, яким для лікування ран застосовували розчин мікроциду, продовжувалося до восьмої доби і збільшилося на 18,3%, а при лікуванні розчином фурациліну – за дев’ять діб перевищило початкову площу на 19,9%.

Рис. 1. Динаміка площ поверхонь ран, які не мали контакту з сечею (в мм2)

У тварин, гнійні рани яких мали безпосередній контакт з сечею (рис.2), при лікуванні серветками з металокомплексом збільшувались також протягом п’яти діб і на 15,6% перевищили початкові, в контрольній, де застосовувався мікроцид – на 23,5% протягом семи діб, а при використанні розчину борної кислоти – на 25,4% протягом дев’яти діб лікування.

Остаточне загоєння рани у останнього щура в групі при застосуванні серветок з металокомплексом наступило на тринадцяту добу, контрольній групі з мікроцидом – на сімнадцяту, а контрольних з розчинами борної кислоти та фурациліном – на дев’ятнадцяту добу лікування. Ступінь розрізнення показників між групами порівняння була високою (р < 0,001).

Рис. 2. Динаміка площ поверхонь ран, які контактували з сечею (в мм2)

При макроскопічній оцінці перебігу ранового процесу в ранах у тварин при застосуванні серветок з металокомплексом поява грануляцій наступала в середньому на 5,1 ± 0,3 добу, очищення від некрозу – на 5,5 ± 0,2 добу, а крайова епітелізація з’являлась на 7,7 ± 0,2 добу лікування. У контрольних групах указані вище процеси проявилися достовірно (р < 0,001) пізніше. Так, у тварин при місцевому лікуванні ран за допомогою мікроциду вказані зміни відбувались в середньому на 2,9 добу, а при використанні розчинів фурациліну та борної кислоти – на 4,3 доби пізніш. Порівнюючи результати лікування ран, які відрізнялись наявністю та відсутністю контакту з сечею, особливих відмінностей ні в змінах показників площі поверхонь, ні в термінах перебігу вказаних етапів ранового процесу не відмічалось. Це дозволило стверджувати, що серветки з металокомплексом однаковою мірою добре впливають на загоєння ран в обох випадках.

Проведені гістологічні дослідження біоптатів з ран тварин, узятих протягом лікування, підтвердили макроскопічну оцінку перебігу ранового процесу. Вже на четверту добу застосування серветок з металокомплексом картина поширеного некрозу, розпаду клітинних елементів, дистрофії структур, що збереглися, великого скупчення паличкової флори, яка спостерігалась до лікування, змінилась на визначення окремих ділянок некрозу сполучної тканини, незначну дистрофію епідермісу та клітин волосяних фолікулів, появу тонкого рогового шару та наявність поодиноких паличкоподібних бактерій. Тоді як в біоптатах з ран після використання мікроциду та розчину борної кислоти ще спостерігали ділянки аморфної нежиттєздатної маси, набряк сполучної тканини, її дистрофічні зміни з пікнозом, омертвівшими волокнами рихлої сполучної тканини, вираженою дистрофією клітин, склерозом судин, значною кількістю бактерій в сполучній тканині.

На сьому добу лікування серветками з металокомплексом в біоптатах з ран визначали рихлу сполучну тканину, місцями з деформованими ядрами клітин, розширеними лімфатичними судинами, склерозованими судинами. Явищ некрозу вже не спостерігали. Проявлялися грануляції і навіть признаки епітелізації. У цей же термін лікування як мікроцидом, так і борною кислотою, гістологічна картина ділянок ранової поверхні була ідентичною і характеризувалась дистрофічними та некротичними змінами в шкірі та підшкірній сполучній тканині, скупченням в сполучній тканині лейкоцитів та бактерій.

На чотирнадцяту добу експерименту у дослідної групи білих щурів рани загоїлись і в біоптатах спостерігалася зріла сполучна тканина, вкрита шаром епітеліальних клітин. В сполучній тканині відмічалася добре розвинута кровопостачальна та лімфатична системи. У контрольної групи на чотирнадцяту добу лікування мікроцидом при гістологічних дослідженнях чітко визначалися оформлені волокна сполучної тканини, окремі розширені лімфатичні судини, деформовані ядра сполучнотканинних клітин. В біоптатах з ран щурів, рани яких лікували борною кислотою, на цей період у деяких тварин ще визначався некроз сполучної тканини у вигляді аморфної маси, виражений проміжний набряк, повнокрів’я судин, місцями виявлялися ділянки грануляційної тканини, безпорядно розташовані волокна сполучної тканини, лейкоцитарна інфільтрація.

В експериментах на білих щурах лінії Vistar був вивчений вплив місцевих препаратів при лікуванні гнійних ран на динаміку титру комплементу і гетерофільних антитіл периферичної крові, як показників неспецифічного імунного захисту організму.

Результати досліджень показали, що після моделювання гнійної рани в периферичній крові тварин в усіх групах відбувалось зниження титрів комплементу до 0,08, а гетерофільних антитіл – до 1:4. Це характеризувало виникнення гнійно-некротичного процесу в м’яких тканинах організму. Протягом лікування синтез комплементу, як показано на рис. 3, в крові всіх груп тварин підвищувався. Але в залежності від швидкості змін фаз перебігу ранового процесу в ранах інтенсивність його була різною. Так, в дослідних групах тварин, яким гнійні рани лікували серветками з металокомплексом, підвищення титру комплементу було стрімким, і вже на 14-у добу лікування досягало максимальних (0,012) показників, що співпадало зі строками остаточного загоєння ран у цієї групи тварин. При застосуванні мікроциду, титр комплементу зростав повільніше, і на 20-у добу лікування підвищився лише вдвічі (0,037). В групі тварин, яким для лікування ран використовували розчин фурациліну, інтенсивність підвищення титру комплементу була самою низькою (0,058).

Рис. 3. Динаміка титру комплементу в сироватці крові тварин

Що стосується титру гетерофільних антитіл (рис. 4), то в крові дослідної групи тварин, він вже на 7-у добу лікування був максимальної величини (1:28) і в подальші дні зменшувався до нормальних показників, досягнувши їх на 20-у добу. В контрольній групі щурів, в якій використовувався мікроцид, тенденція змін концентрації гетерофільних антитіл була аналогічною, але значно уповільненою, а самі показники меншими (на 10-у добу лише 1:22). В другій контрольній групі підвищення титру гетерофільних антитіл тільки на 14-у добу лікування досягло своїх максимальних показників (1:16).

Рис. 4. Динаміка титру гетерофільних антитіл в сироватці крові тварин

Підводячи підсумки проведених експериментальних досліджень, можна зробити висновок, що лікування гнійних ран у тварин за допомогою серветок з металокомплексом призводить до прискорення їх загоєння в середньому на 5,3 доби за рахунок ефективного впливу на флору ранової інфекції, прискорення очищення ран від некротичних тканин та стимуляції процесів регенерації.

Позитивні результати експериментальних досліджень вказували на доцільність вивчення ефективності дії нового препарату на гнійно-некротичні процеси у хворих з післяопераційною рановою інфекцією.

З метою визначення ефективності впливу препаратів місцевої дії на виявлену мікрофлору, були проведені дослідження динаміки кількості вмісту мікробів у відокремлюваному з ран хворих протягом лікування. Отримані дані свідчили про те, що на початку лікування мікробне обсіменіння ран усіх хворих перевищувало критичний рівень (4,29-4,43 × 106 КУО/мл), достовірно не відрізняючись між групами порівняння. Але на кінець другої доби лікування в ранах основної групи хворих його показники опустились нижче критичного рівня, досягнувши 9,88 ± 0,68 × 104 КУО/мл, тоді як у контрольної – лише досягли його межі і становили 7,76 ± 0,67 × 105 КУО/мл. Вже на шосту добу у окремих хворих основної групи флора з ран взагалі не висівалась, а у решти пацієнтів дорівнювала в середньому 2,59 ± 0,17 × 101 КУО/мл. Порівнюючи з групою контролю, в якій динаміка забруднення була достовірно (р < 0,001) уповільненою, на четверту добу показники тільки перейшли нижче критичного рівня і дорівнювали 6,13 ± 0,46 × 104, а на шосту знизились лише до 5,24 ± 0,37 × 103 КУО/мл відокремлюваного з ран. Таким чином, проведені мікробіологічні дослідження підтвердили значно вищу ефективність дії серветок з металокомплексом на флору, яка була причиною виникнення гнійних ускладнень в ранах хворих при порівнянні з традиційними засобами.

Аналізуючи показники макроскопічної оцінки динаміки загоєння ран видно, що поява грануляційних тканин в ранах основної групи хворих відмічалась на 4,14 ± 0,85 добу, у контрольної – на 5,97 ± 0,84 добу лікування. Очищення ран від некротичних тканин у основної групи відбувалося також раніше – на 4,79 ± 0,71 добу, тоді як на 7,10 ± 0,93 добу у контрольної. Крайова епітелізація в ранах основної групи хворих виявлялась на 5,56 ± 0,71 добу, тоді як у контрольної на 8,23 ± 0,97 добу лікування. Суттєво відрізнялись і показники терміну остаточного дозрівання грануляційної тканини в основної групи хворих. Вони відбувались в середньому на 10,29 ± 0,74 добу. Порівняно з групою контролю, в якій дозрівання грануляцій відбувалось на 13,17± 0,84 добу, рани основної групи хворих в середньому на 2,88 доби раніше були підготовлені для проведення наступного етапу лікування по закриттю дефекту шкіри – накладанню вторинних швів, або аутодермопластики. Вказані показники в групах порівняння достовірно (р < 0,01) розрізнялись.

Результати планіметричних досліджень ран, при місцевому застосуванні препаратів, є об’єктивними показниками ефективності їх загоювання. Згідно даних, на початку лікування достовірних відмінностей середніх показників площ ран між групами порівняння не було, а от закономірність збільшення їх розмірів в перші дні лікування, яка спостерігалась в експерименті на тваринах, була присутня в кожній. Серед хворих з площами ран до 10 см2, для лікування яких застосовували серветки з металокомплексом, збільшення їх розмірів продовжувалося протягом 4 діб лікування і перевищило лише на 2,48% початковий рівень, тоді як у групи контролю воно спостерігалось до 6 доби і перевищило на 6,11% початкову площу (р < 0,05). У хворих основної групи з площами ран від 10 до 40 см2, збільшення їх поверхонь продовжувалося до 5 діб лікування і перевищило лише на 5,24% початкову площу, а при використанні традиційних препаратів – 8, перевищивши на 9,60% початковий показник (р < 0,05). У хворих основної групи з площами ран більшими 40 см2, збільшення їх середніх показників продовжувалось протягом 6 діб лікування і перевищило лише на 5,55%, а у контрольної – 9, перевищивши на 9,71% їх початковий рівень (р < 0,05).

Отже, в усіх хворих, яким застосовували серветки з іммобілізованим металокомплексом для місцевого лікування гнійних ран, прогресування некротичних процесів закінчувалось раніше, а збільшення площ було меншим, що свідчило про більш позитивний перебіг ранового процесу у цих хворих.

Наступним показником ефективності впливу місцевих препаратів на якість перебігу ранового процесу є швидкість загоєння рани.

За отриманими даними, у хворих першої групи, котрим для лікування ран застосовували серветки з металокомплексом, середня швидкість дорівнювала 5,49 ± 0,23% на добу, в той час як у контрольних, яким для лікування ран використовували традиційні засоби, середня швидкість була відчутно меншою, достовірно (р < 0,01) відрізнялась і дорівнювала 4,26 ± 0,22% на добу (рис. 5).

Рис. 5. Показники середньої швидкості загоєння ран у хворих

Середні показники швидкості загоєння ран у хворих основної групи з площами ран від 10 до 40 см2 дорівнювали 4,92 ± 0,37% на добу, тоді як у контрольної – були значно меншими, достовірно (р < 0,01) відрізнялись і дорівнювали 3,31 ± 0,12% на добу. Що стосується швидкості загоєння ран у пацієнтів третьої групи, то їх показники дорівнювали 4,82 ± 0,15, та 3,37 ± 0,29 % на добу і достовірно (р < 0,01) відрізнялися один від одного. Проведені дослідження вказували на прискорення швидкості загоєння ран у хворих, яким застосовувались серветки з металокомплексом, в середньому на 1,43% на добу в порівнянні з контрольною групою.

Для підтвердження макроскопічної оцінки перебігу ранового процесу були проведені цитологічні дослідження, за допомогою яких можна судити про характер морфологічних змін, ефективність лікування, чітко визначати фази перебігу ранового процесу. На початку місцевого лікування, коли при макроскопічній оцінці ран хворих основної і контрольної груп визначались поширені ділянки некрозу, у відбитках з їх ран спостерігалась картина некротичного типу цитограми. На п’ятий день лікування появу грануляцій та очищення ран від некротичних тканин у хворих основної групи підтверджували запальні типи цитограм у відбитках з їх ран. При вивченні відбитків з ран хворих контрольної групи в ті ж терміни лікування, визначались в їх цитограмах тільки слабкі ознаки запальної реакції, що є характерними при відсутності грануляційної тканини і наявності ділянок некрозу в їх ранах. На сьомий день лікування у відбитках з ран хворих основної групи визначались всі ознаки, що характерні для процесу очищення рани, яку спостерігали при макроскопічній оцінці. У відбитках з ран контрольної групи хворих на сьомий день лікування ще визначались картини запальних типів цитограм, які відповідали наявності некротичних тканин в їх ранах. На десятий день лікування в основній групі хворих у відбитках з ран визначався регенераторний тип цитограми, який характерний для періоду дозрівання грануляційної тканини, що відповідало клінічній картині в їх ранах. У хворих групи порівняння на десятий день лікування у відбитках з ран ще мала місце картина запально-регенераторного типу цитограми. Як бачимо, дані отриманих цитограм повністю відповідали змінам клінічної картини, які визначались при об’єктивних спостереженнях за ранами хворих, тим самим підтверджували більш ефективний вплив на процеси загоювання ран серветок з металокомплексом в порівнянні з традиційними місцевими препаратами.

Вплив місцевих препаратів на перебіг загоєння ран підтверджували проведені гістологічні дослідження біоптатів тканин з ран хворих до- та протягом лікування. В біоптатах з ран хворих обох груп на початку лікування були виявлені обширні ділянки некрозу, безліч бактерій, лейкоцитів в стані некробіозу, судинне повнокрів’я, що підтверджувало клінічний стан ран до застосування місцевих препаратів. На п’яту добу лікування, коли в ранах хворих основної групи спостерігались очищення її від некротичних мас і поява грануляцій, в біоптатах визначались новоутворені судини, розширені лімфатичні судини, ділянки молодої грануляційної тканини з епітелізацією. В біоптатах з ран хворих контрольної групи ще виявлялися ділянки некротичних тканин, зберігався проміжний набряк тканин, визначалися бактерії і лейкоцити, що відповідало відсутності грануляцій і наявності ділянок з некротичними тканинами в ранах хворих при огляді. У хворих основної групи на сьомий день лікування в біоптатах з ран виявлялись сформована сполучна тканина, новоутворені судини, які підтверджували клінічну картину появи крайової епітелізації в ранах. В той час у хворих групи контролю в біоптатах з ран ще визначалися зони некрозу тканин, набряк проміжних структур, зустрічалися лейкоцити і бактерії. На десяту добу лікування в біоптатах з ран основної групи хворих визначали подальше формування сполучної тканини і живлячих її судин, що відповідало клінічній картині дозрівання грануляційної тканини в ранах. У групи контролю в біоптатах з ран на той же період лікування тільки починали виявлятися новоутворені судини, ділянки епітелізації, зустрічалися розширені лімфатичні судини. Таким чином, дані проведених гістологічних досліджень підтверджують наявність прискорення репаративних процесів в гнійних ранах тих хворих, яким для лікування застосовували серветки з металокомплексом.

Для визначення та порівняння змін показників клітинного та гуморального імунітету в крові у хворих з гнійними ускладненнями ран м’яких тканин при лікуванні їх за допомогою серветок з металокомплексом і традиційними препаратами місцевого застосування, проведені імунологічні дослідження. Середні показники імунограм 20 донорів, які мешкали у тій же територіальній зоні, були використані як показники норми. При порівнянні враховувались стать, вік хворих, наявність супутньої патології.

У основної та контрольної групах хворих без визначеної супутньої патології загальна кількість лейкоцитів в крові на початок застосування препаратів для місцевого лікування ран була однаково підвищена (10,57-10,85 × 109/л) і достовірно (р< 0,001) відрізнялась від показників групи донорів (6,5 × 109/л). На сьому добу лікування в обох групах хворих відмічалось зниження лейкоцитозу, але в основній показники достовірно (р < 0,01) зменшувались (7,72 × 109/л), тоді як в групі порівняння їх зниження не були достовірними. На кінець другого тижня у хворих основної групи кількість лейкоцитів вже знизилась до показників групи донорів (6,12 × 109/л), а у контрольній – ще була підвищеною (7,36 × 109/л).

Показники специфічної клітинної імунної відповіді в обох групах хворих на початку лікування вказували на картину розгорнутої клінічної стадії захворювання (зниження відносної кількості лімфоцитів до 17%, відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів – до 39,6%, Т-хелперів – до 54,5% та Т-супресорів – до 9,7%). Через сім днів лікування в обох групах хворих вони відповідали стадії кризу і завершення процесу. Але слід відмітити більш позитивні зміни в показниках основної групи. На тлі більше вираженого зниження відносної та абсолютної кількості О-клітин до 13,5%, спостерігалось достовірне (р < 0,001, р < 0,01) збільшення відносної та абсолютної кількості лімфоцитів, Т-лімфоцитів (р < 0,001), Т-активних лімфоцитів (р < 0,001), Т-хелперів (р < 0,001) і абсолютна кількість Т-супресорів (р < 0,01), тоді як у групі порівняння достовірними були тільки збільшення відносної кількості лімфоцитів (р < 0,01), Т-лімфоцитів (р < 0,05), відносної і абсолютної (р < 0,001) кількості Т-активних лімфоцитів. На чотирнадцяту добу лікування в основній групі хворих показники специфічної клітинної імунної відповіді вказували на період реконвалесценції – при нормалізації відносної та абсолютної кількості О-клітин (33,4%) достовірне зменшення відносної (р < 0,01) та абсолютної (р < 0,001) кількості лімфоцитів (27,3%), Т-лімфоцитів (50,8%), Т-активних лімфоцитів (21,6%) та Т-хелперів (56,5%), тоді як в групі порівняння більшість показників ще відповідали стадії кризу.

Стосовно показників неспецифічної клітинної імунної відповіді у хворих обох груп на початку лікування, то вони також відповідали максимальним проявам запального процесу – зниженню фагоцитарної активності нейтрофілів (до 52,9%) та фагоцитарного числа (до 4,9) і підвищенню спонтанного НСТ-тесту (до 14,5%). Протягом лікування зміни показників неспецифічної клітинної імунної відповіді у хворих основної групи теж відбувались швидше, і на кінець другого тижня тенденції розвитку періоду реконвалесценції були більш виражені (фагоцитарна активність нейтрофілів – 76%, фагоцитарне число – 8 і НСТ-тест – 16,3%), ніж у хворих контрольної групи (65%, 6,5 і 17,1% відповідно).

Показники як специфічного, так і неспецифічного, гуморального імунітету у хворих обох груп на початку місцевого лікування ран теж відображали картину проявів гострого запального процесу. Це виражалось у достовірному (р < 0,001) підвищенні рівня імуноглобуліну М у сироватці крові (до 7,3 г/л), значному збільшенню імуноглобулінового індексу (İg M / İg G) (до 0,68), зниженню відносної кількості В-лімфоцитів (до 13,1%) Розглядаючи зміни цих показників через сім днів лікування видно, що тенденція в їх змінах більш виражена у хворих основної групи, в якій вони мали достовірне (р < 0,001) збільшення відносної та абсолютної кількості В-лімфоцитів (до 23,5%), зниження рівня імуноглобуліну М (до 5,4 г/л) та зменшення індексу İg M / İg G (до 0,5). А на чотирнадцятий день застосування місцевих препаратів дані показників специфічного гуморального імунітету у хворих основної групи також цілком відповідали періоду реконвалесценції – достовірне (р < 0,001) зниження рівня імуноглобуліну М та індексу İg M / İg G, достовірне зменшення відносної (р < 0,01) та абсолютної (р < 0,001) кількості В-лімфоцитів, тоді як у хворих контрольної групи зміни цих показників були не достовірними.

Середні показники імунограми хворих основної та контрольної груп, ускладнені супутньою патологією (цукровим діабетом та хронічним пієлонефритом), свідчили, що на початку застосування місцевих препаратів також виразно підкреслювалась картина гострого запалення тільки на тлі перебігу хронічного захворювання. Динаміка їх протягом лікування повторювала тенденцію змін аналогічних показників у хворих, не ускладнених супутньою патологією, і відрізнялась тільки їх величиною та уповільненням перебігу.

Таким чином, проведені імунологічні дослідження підтверджували більш прискорені зміни стану чинників клітинного та гуморального імунітету у хворих, яким для лікування гнійних ран застосовували серветки з металокомплексом, що вказувало на більш сприятливий перебіг ранового процесу.

Узагальнюючи результати проведених експериментальних та клінічних досліджень можна стверджувати, що у обстежених хворих основними збудниками гнійно-запальних ускладнень післяопераційних ран були представники грамнегативної мікрофлори. Із 20 найчастіше застосовуваних на сьогоднішній день антибіотиків мікрофлора ран обстежених хворих проявляла найбільшу чутливість до меронему (44,9%), амікацину (40,1%), поліміксину (30,6%) та офлоксацину (29,9%). Розчин металокомплексу в концентрації 8000 мкг/л (0,8%) пригнічував зростання всіх виділених з гнійних ран хворих штамів мікроорганізмів. Місцеве лікування гнійних ран у тварин з використанням серветок з металокомплексом призводило до загоєння їх на 5,35 діб раніше, ніж в контрольних групах. Застосування серветок з металокомплексом при місцевому лікуванні гнійно-некротичних ускладнень післяопераційних ран у хворих прискорювало появу грануляцій в середньому на 1,83 доби, звільнення ран від некротичних тканин – на 2,31 доби, появу крайової епітелізації – на 2,67 доби, а термін остаточного дозрівання грануляційної тканини – на 2,88 доби, що свідчило про більш ефективну їх дію на перебіг ранового процесу у порівнянні з традиційними препаратами.

**ВИСНОВКИ**

В дисертації представлений новий напрямок місцевого лікування гнійних ран м’яких тканин, заснований на використанні нової лікарської речовини у вигляді серветки з іммобілізованим комплексом двовалентної міді. Переглянутий і науково обґрунтований підхід до вибору тактики лікування гнійно-некротичних ускладнень в післяопераційних ранах залежно від фази перебігу ранового процесу й патоморфологічних змін в ранах у хворих хірургічного профілю.

1. Основними збудниками гнійно-запальних ускладнень післяопераційних ран у хворих є грамнегативна мікрофлора ( 83,7% ), представлена в більшості випадків бактеріями родів Escherichia (25,9%), Pseudomonas (23,8%) і Proteus (17,7%). Виділені мікроорганізми стійкі до дії більшості широко використовуваних в практиці антибіотиків і хіміопрепаратів.

2. Більш ефективну антибактеріальну дію на збудників ранової інфекції має запропонована серветка з комплексом двовалентної міді з трис-(оксиметил) -амінометаном. Експериментально встановлено, що мінімальна концентрація металокомплексу, яка викликає пригнічення зростання всіх випробовуваних штамів мікроорганізмів, становить 8000 мкг/мл (що відповідає 0,8% розчину).

3. Застосування серветок з металокомплексом призводить до більш швидкого загоєння ран у тварин на 5,35 доби у порівнянні з традиційними місцевими препаратами.

4. Ефективність дії серветок з металокомплексом при місцевому лікуванні гнійних ран у тварин і хворих в порівнянні з традиційними препаратами для місцевого застосування доведено прискоренням нормалізації змін цитологічної картини у відбитках, гістологічної в біоптатах з ран та показників специфічного і неспецифічного імунітету в сироватці периферичної крові обстежених.

5. За допомогою розробленої простої, але водночас ефективної методики, шляхом накладання серветок з металокомплексом на ускладнену гнійно-некротичним процесом післяопераційну рану у хворих, було досягнуто скорочення терміну остаточного дозрівання грануляційної тканини в ній на 2,88 доби, тобто прискорення переходу ранового процесу в ІІІ фазу його перебігу.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Базуючись на даних бактеріологічних досліджень вмісту гнійних ран хворих хірургічного профілю, у практичній роботі до одержання результатів посівів слід орієнтуватись на те, що основними збудниками є представники грамнегативної мікрофлори, в першу чергу родів Escherichia, Pseudomonas і Proteus.

2. Указані вище мікроби проявляють найбільш високу чутливість до таких антибіотиків, як меронем (44,6%), амікацин (40,5%), офлоксацин (31,1%), поліміксин (29,7%), але доцільним на початку лікування гнійних ран до виявлення специфічної чутливості флори з рани є застосування препаратів місцевого призначення.

3. Найбільш ефективним є місцеве застосування серветок з іммобілізованим комплексом двовалентної міді з трис-(оксиметіл)-амінометаном, яка призводить до швидкого пригнічення мікрофлори та скорішого загоєння ран. Це дає право рекомендувати широке впровадження їх для місцевого лікування гнійних ран у хворих хірургічних стаціонарів. Методика лікування: обробити шкіру навкруги рани 3% спиртовим розчином йоду, ранову поверхню механічно звільнити від некротичних тканин та гнійно-некротичних виділень. Всю поверхню рани вкрити серветками з металокомплексом і зафіксувати бинтом або лейкопластиром. Вказане місцеве лікування проводити один раз на день до остаточного дозрівання грануляційної тканини, тобто до початку ІІІ фази перебігу ранового процесу.

4. На основі результатів досліджень розроблена проста та ефективна методика лікування гнійних ран у хворих за допомогою серветок з металокомплексом, при якій рани хворих в середньому на 2,88 доби раніше були підготовлені для проведення наступного етапу лікування по закриттю дефекту шкіри – накладанню вторинних швів, або аутодермопластики, в порівнянні з традиційними препаратами для зовнішнього застосування.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Мартемянов В.В. Микробиологические исследования при воздействии салфеток с металлокомплексом на микрофлору ран хирургических и урологических больных / Мартемянов В.В. // Труды XXIX межрегиональной научно-практической конференции урологов. – Днепропетровск, 1995. – С. 95-97.

2. Люлько А.В. Применение салфеток с металлокомплексом для лечения гнойных ран в условиях эксперимента / Люлько А.В., Люлько И.В., Мартемянов В.В. // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – Днепропетровск, 1996. – С. 199-208. *(Дисертант особисто приймав участь у експерименті, провів статистичну обробку даних, які стали підґрунтям статті).*

3. Мартемянов В.В. Инфекция хирургических ран и ее профилактика / Мартемянов В.В. // Труды XXX межрегиональной научно-практической конференции урологов. – Днепропетровск, 1996. – С. 127-129.

4. Мартемянов В.В. Обоснование в эксперименте применения салфеток с металлокомплексом для лечения гнойных ран в хирургии / Мартемянов В.В. // Труды XXX межрегиональной научно-практической конференции урологов. – Днепропетровск, 1996. – С. 129-131.

5. Мартемянов В.В. Влияние салфеток с металлокомплексом при лечении гнойных ран на иммунную систему животных / Мартемянов В.В., Максимов О.В. // Тезиси студентської наукової конференції „Вчитель-учень”. – Дніпропетровськ, 1997. – С. 5-6. *(Здобувач брав участь у проведенні досліджень, власноручно провів обробку матеріалів, написав частину статті).*

6. Мартемянов В.В. Антимікробна ефективність серветок з металокомплексом / Мартемянов В.В. // Матеріали Другої всеукраїнської науково-практичної конференції “Україна наукова 2002” (Дніпропетровськ – Дніпродзержинськ, 10-24 травня 2002 р.). – Дніпропетровськ: Медицина, 2002. – Том 1. – С. 30-32.

7. Люлько И.В. Применение салфеток с металлокомплексом для лечения гнойных ран / Люлько И.В., Ткаченко В.Н., Мартемянов В.В. // Клінічна хірургія. – 2002. - № 11-12. – С. 44-45. *(Автор особисто приймав участь у лікуванні хворих, проведенні статистичної обробки даних і написанні частини статті).*

8. Вплив серветок з металокомплексом на стан імунітету хворих при місцевому лікуванні гнійних ран /[Люлько І.В., Мартемянов В.В., Меланіч Е.В., Джепа Т.В.] // Актуальні питання абдомінальної та гнійно-септичної хірургії. – Львів, 2004. – С. 126-127. *(Дисертант приймав участь у проведенні досліджень, особисто виконав обробку даних, які послужили матеріалом для написання статті).*

9. Мартемянов В.В. Ефективність місцевого застосування серветок з металокомплексом для лікування гнійних ран / Мартемянов В.В. // Медичні перспективи. – 2006. – Том ХІ, № 1. – С. 77-84.

10. Мартемянов В.В. Поліпшення результатів лікування гнійно-запального ураження м’яких тканин методом місцевого застосування серветок з металокомплексом / Мартемянов В.В. // Клінічна хірургія. – 2006. – № 3 – С. 51-54.

11. Люльно І.В. Спектр та антибіотикорезистентність флори гнійних ран / Люльно І.В., Мартемянов В.В. // Матеріали науково-практичної конференції „Шпитальні інфекції: сучасний стан проблеми” (Харків, 11-12 грудня 2008 р.). – Харків, 2008. – С. 129-131. *(Автор особисто провів дослідження, обробку матеріалів та методів обстеження, здійснив узагальнення результатів).*

12. Мартемянов В.В. Застосування серветок з металокомплексом для лікування гнійних ран / Мартемянов В.В. // Харківська хірургічна школа. – 2009. – №2.1. – С. 47-49.

13. Деклараційний патент України на винахід № 66699 А, А 6ІК 33/34, А 6ІF 15/00, А61L 15/00. Спосіб одержання перев’язного матеріалу на текстильно-целюлозній основі / [Люлько О.В., Коваленко А.Л., Мартемянов В.В., Гогуля С.С.]. – №2003108996; заявл. 06.10. 03; опубл. 17.05. 04, Бюл. № 5. *(Автор особисто приймав участь у розробці та впровадженні).*

14. Деклараційний патент України на винахід № 66700 А, А61К33/34. Спосіб одержання антибактеріального агента / [Люлько О. В., Коваленко А.Л., Мартемянов В.В., Гогуля С.С.]. – № 2003108997; заявл. 06.10. 03; опубл. 17.05.04, Бюл. № 5. *(Дисертант приймав участь в розробці та дослідженнях).*

**АНОТАЦІЯ**

Мартемянов В.В. Застосування серветок з іммобілізованим металокомплексом Cu2+ для лікування гнійних ран м’яких тканин. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Дніпропетровська державна медична академія, Дніпропетровськ, 2009.

Дисертація є клініко-експериментальним дослідженням і присвячена розробці перспективних підходів до рішення проблеми місцевого лікування гнійних ран.

В експерименті підтверджений ефективний вплив серветок з іммобілізованим металокомплексом двохвалентної міді на перебіг ранового процесу в змодельованих гнійних ранах. Доведене прискорене загоєння гнійних ран у тварин в порівнянні з традиційними препаратами для місцевого лікування.

Результати клінічних досліджень виявили помітну перевагу в перебігу І фази ранового процесу в ранах у хірургічних хворих при застосуванні серветок з металокомплексом в порівнянні з традиційними препаратами, які використовуються в хірургічній практиці.

Розроблено просту і водночас ефективну методику місцевого лікування гнійно-некротичних ускладнень післяопераційних ран у хворих з використанням серветок з металокомплексом.

Впровадження розробленої методики місцевого лікування дозволило скоротити строки перебігу ранового процесу у хворих в середньому на 2,88 доби, тим самим прискорити проведення наступних етапів лікування ран.

**Ключові слова:** гнійна рана м’яких тканин, місцеве лікування ран, серветка з металокомплексом.

**АННОТАЦИЯ**

Мартемянов В.В. Применение салфеток с иммобилизированным металлокомплексом Cu2+ для лечения гнойных ран мягких тканей. - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – Днепропетровская государственная медицинская академия, Днепропетровск, 2009.

Диссертация является клинико-экспериментальным исследованием и посвящена разработке перспективных подходов к решению проблемы местного лечения гнойных ран.

Изучение спектра возбудителей гнойно-воспалительных осложнений послеоперационных ран выявило, что в этиологии раневой инфекции 76,9% составили грамотрицательные бактерии, главным образом представленные родами Pseudomonas, Escherichia и Proteus. Чувствительность выделенных штаммов бактерий к применяемым антибиотикам составила от 2,7 до 44,6%. При дальнейшем изучении свойств микроорганизмов установлено, что 9,52% из них чувствительные только к одному, 14,97% только к двум, 31,97% только к трем из исследованных 20 антибиотиков. Остальные представители микрофлоры проявляли наибольшую чувствительность к антибиотикам группы аминогликозидов, которые имеют ряд нежелательных побочных эффектов, что часто ограничивает их широкое применение в клинической практике.

Учитывая высокую резистентность выделенных возбудителей к антимикробным препаратам, которые широко применяются в практике, и недостаточную эффективность известных лекарственных веществ для местного лечения раневой инфекции, проведены испытания новой лекарственной формы для контактного лечения гнойных осложнений послеоперационных ран мягких тканей – салфеток с иммобилизированным металлокомплексом Cu2+.

Результаты микробиологических исследований свидетельствовали о выраженном антагонистичном действии раствора металлокомплекса, который входил в состав салфетки, по отношению к испытуемым штаммам микроорганизмов. Установлено, что он интенсивнее подавляет рост культур микробов родов Escherichia и Pseudomonas по сравнению с гипохлоритом натрия, борной кислотой, фурациллином и микроцидом. В то же время интенсивность антагонизма к микроорганизмам родов Staphylococcus и Streptococcus оставалась на таком же высоком уровне. Следует также заметить, что все испытуемые штаммы бактерий, выделенные из ран больных, были чувствительными к антагонистическому действию раствора металлокомплекса. Минимальная его концентрация, при которой проявлялось подавляющее действие только к некоторым штаммам микроорганизмов, была 1000 мкг/мл, а минимальной концентрацией действующего вещества, при которой происходило игибирование роста всех испытуемых штаммов, являлась 8000 мкг/мл, что соответствовало 0,8% раствору металлокомплекса в агаре.

В эксперименте подтверждено эффективное влияние салфеток с металлокомплексом на течение раневого процесса в смоделированных гнойных ранах. Ускоренное заживление гнойных ран у животных, по сравнению с традиционными препаратами для местного лечения, доказано и подтверждено проведенными гистологическими исследованиями биоптатов из ран и результатами динамики показателей неспецифической иммунной защиты в сыворотке крови животных.

Лечение гнойных ран у животных с помощью салфеток с металлокомплексом приводило к ускорению их заживления в среднем на 5,3 суток за счет эффективного влияния на флору раневой инфекции, ускорения очищения ран от некротических тканей и стимуляции процессов регенерации, что дало основание для применения их в клинике.

Применение у больных салфеток с металлокомплексом для местного лечения гнойных ран способствовало более быстрому освобождению их от флоры, некротизированных тканей и ускоряло развитие грануляций.

Результаты планиметрических исследований ран, при местном применении препаратов, являются объективными показателями эффективности их заживления. Исследования показали, что у больных, которым применяли салфетки с металлокомплексом, прогрессирование некротических процессов заканчивалось раньше, а увеличение площади раневой поверхности в первые сутки лечения было меньшим, что свидетельствовало о благоприятном течении заживления.

Следующим показателем эффективности влияния местных препаратов на качество течения раневого процесса является скорость заживления раны. Проведенные исследования указывали на увеличение скорости заживления ран у больных, которым применялись салфетки с металлокомплексом, в среднем на 1,43% за сутки по сравнению с контрольной группой.

Влияние местных препаратов на ход заживления подтверждали проведенные цитологические исследования отпечатков из ран, с помощью которых можно судить о характере морфологических изменений, эффективности лечения, четко определять фазу течения раневого процесса, а также гистологические исследования биоптатов тканей из ран больных до- и во время лечения.

Для определения и сравнения изменений показателей клеточного и гуморального иммунитета в крови больных с гнойными осложнениями ран мягких тканей при их лечении, проведены иммунологические исследования. Средние показатели иммунограмм 20 доноров, которые проживали в той же территориальной зоне, были использованы как показатели нормы.

Результаты клинических исследований выявили заметное преимущество в течении І фазы раневого процесса в ранах при лечении салфетками с металлокомплексом по сравнению с традиционными препаратами, которые использовались в хирургической практике.

Внедрение разработанной методики местного лечения позволило сократить сроки течения раневого процесса у больных в среднем на 2,88 суток, тем самым ускорить проведение следующих этапов лечения их ран.

**Ключевые слова:** гнойная рана мягких тканей, местное лечение ран, салфетка с металлокомплексом.

**SUMMARY**

Martemyanov V.V. Application of surgical drapes with immobilizing metal complex Cu2+ for treatment of purulent wounds of soft tissues.- Manuscript.

Dissertation to obtain a scientific degree of candidate of medical sciences on specialty 14.01.03 – surgery. – Dnepropetrovsk State Medical Academy, Dnepropetrovsk, 2009.

Dissertation is a clinical-experimental research and is devoted to development of perspective approaches to the decision of problem of a local treatment of purulent wounds.

In the experiment an effective impact of surgical drapes with immobilizing metal complex of bivalent copper on the course of wound process with modeled purulent wound is confirmed. Accelerated healing of purulent wounds in animals as compared to traditional preparations for a local treatment is proved.

The results of clinical researches revealed a noticeable advantage in the course of the І phase of wound process in the wounds in surgical patients on application of surgical drapes with metal complex as compared to traditional preparations, used in surgical practice.

A simple and at the same time an effective procedure of a local treatment of purulent-necrotic complications of post-operative wounds in patients, using surgical drapes with metal complex is developed.

The use of the developed procedure of a local treatment allowed to reduce the terms of course of a wound process in patients on the average by 2,88 days, and in doing so to accelerate conducting of the next stages of treatment of a wound.

**Keywords:** purulent wound of soft fabrics, local treatment of wounds, surgical drape with metal complex.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

МПК Мінімальна пригнічувальна концентрація

КУО Колонії-утворюючі одиниці

КМТ Кількість мікробних тіл

РПГА Реакція прямої гемаглютинації

НСТ Нітросиній тетразолій

İg Імуноглобулін

кв. см квадратний сантиметр

Відповідальний за випуск професор Ю.Ю. Кобеляцький

Підписано до друку: 14.10.09 р. формат 60Х 90/16

Умовних друкар., арк.., 1,0.Обл.- вид.,арк.., 1,0 Друк ризографія.

Тираж 100 пр. Замовлення № 64

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Надруковано ВТК «Друкар» ДДМА

м. Дніпропетровськ, пл. Жовтнева, 4

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>