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

**ІВАЩЕНКО ДМИТРО МИКОЛАЙОВИЧ**

УДК 616-001-002.3-056-08

# КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНИХ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН У ХВОРИХ З АЛЕРГІЄЮ ДО АНТИБІОТИКІВ

(експериментально-клінічне дослідження)

14.01.03 – хірургія

**Автореферат**
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія», МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор
**Лігоненко Олексій Вікторович**,
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України,
завідувач кафедри загальної хірургії з доглядом за хворими

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор
**Біляєва Ольга Олександрівна**,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України,
професор кафедри загальної та невідкладної хірургії

доктор медичних наук, професор
**Скиба Володимир Вікторович**,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України,
завідувач кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти

Захист відбудеться « 27 » червня 2017 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.08 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ, вул. Дорогожицька, 9)

Автореферат розісланий « 22 » травня 2017 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради М. М. Гвоздяк

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Проблема лікування гнійних ран м'яких тканин та прогнозування перебігу їх ранозагоєння до теперішнього часу залишається далекою від остаточного вирішення (Козинець Г.П., 2014, Bessa L.J., 2015, Біляєва О.О., 2016).

Упродовж останніх десятирічь відмічені значні досягнення у вивченні закономірностей перебігу ранозагоєння, але це не призвело до суттєвого зменшення числа хворих з цією патологією (Мамчич В.І., 2008, Заруцький Я.Л., 2016, Білий В.Я., 2016, Hughes M.A., 2016).

На теперішній час пацієнти з запально-гнійними захворюваннями складають 35–40 % від числа хворих загально-хірургічного профілю. Не зменшується і летальність при гнійній інфекції (Абаєв Ю.К., 2006, Tickle J., 2013, Kucisec-Tepes N., 2014, Тамм Т.І., 2016).

Резистентність до антибіотиків залишається одним з найголовніших факторів незадовільних результатів лікування гнійної хірургічної інфекції, підвищення захворюваності та смертності. Основним чинником, що сприяє проблемі появи та розповсюдження стійких до антибіотиків штамів інфекцій, є широке та безконтрольне застосування антибіотиків (Aydin S. et al., 2015, Gibson M.K. et al., 2016, Zhao Z. et al., 2017).

Нераціональне застосування антибактеріальних препаратів, особливо антибіотиків широкого спектра дії призвели до широкого розповсюдження антибіотикорезистентних штамів. За оцінкою Всесвітньої організації охорони здоров'я на сьогодні близько 60 % мікробів нечутливі до основних антибактеріальних препаратів. Крім того, антибіотики пригнічують ріст нормальної мікрофлори, що сприяє посиленому розмноженню бактерій, які набули стійкості до антибіотиків. У зв'язку із поширенням резистентності патогенних мікроорганізмів до антибіотиків за останні роки зросла увага до фаготерапії (Лігоненко О.В., 2011, Martínez J.L., 2014, Loftie-Eaton W. Et al., 2016, Delost G.R., 2016).

Крім того, на сьогодення гостро стоїть питання альтернативи антибіотикотерапії хворим, що страждають алергією до антибактеріальних препаратів. Одним з напрямків альтернативного лікування гнійної хірургічної інфекції у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків є використання бактеріофагів (Pleteneva E.A. et al., 2011, Krychowiak M., 2014, Лігоненко О.В., 2015, Bissessor M., 2015, Knopp M., 2015, Nakonieczna A., 2015).

Основні властивості бактеріофагів – висока чутливість бактерій до них, відсутність протипоказань до фаготерапії для макроорганізму. Бактеріофаги розмножуються самостійно, поки є чутливі бактерії, а потім поступово елімінуються з організму. Вони більш специфічні, ніж більшість антибіотиків та викликають менше пошкодження нормального мікробного балансу організму. У відношенні фагової терапії описано мало побічних ефектів. Не виявлено випадків наявних алергічних реакцій до бактеріофагів. Фаги можна використовувати або незалежно, або у поєднанні з антибіотиками, з метою зменшення ймовірності розвитку резистентності бактерій. Також фаги

інфікують «персистуючі» неактивні клітини, запобігаючи таким чином повторній інфекції. Бактеріофаги самореплікуються у клітинах і поширюються саме всередині біоплівкового матриксу, знешкоджуючи мікроорганізми, які продукують біоплівки (Santos T.M., 2011, Вакарина А.А., 2015, Verbeken G. Et al., 2016, Sybesma W. Et al., 2016, Peltomaa R., 2016).

Фосфатиділхолінові ліпосоми також позитивно впливають на процеси ранозагоєння: зменшують набряк та пошкодження м'яких тканин, покращують процеси тканинного дихання, відновлюють синтез ендотеліального фактору розслаблення (азоту оксид), підвищують активність метаболічних процесів ендотеліальних клітин, покращують показники мікроциркуляції та реологію крові, знижують активність процесів перекисного окислення ліпідів у тканинах та крові, підвищують активність антиоксидантних систем організму, мають мембраностабілізуючу та протекторну дію, підвищують неспецифічні імунні реакції організму, не викликають алергічних реакцій (Alving C.R., 2011, Спахі О.В., 2014, Здвіжков Ю.С., 2014, Colom J., 2015, Nieth A., 2015, Singla S., 2016, Singla S., 2016).

Тому в практичному плані важливо продовження досліджень, направлених на вивчення впливу бактеріофагів та ліпосом на перебіг ранозагоєння, розроблення алгоритму прогнозу його перебігу та оптимальних способів комплексного лікування хворих з гнійними ранами м'яких тканин та алергією до антибіотиків з використанням комбінованої бактеріофаголіпосомальної терапії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами.** Робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Вищого державного наукового закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) «Особливості етіології, патогенезу, клінічного перебігу гострих та хронічних хірургічних захворювань, удосконалення діагностики та лікувальної тактики». (№ державної реєстрації 0113U001514).

**Мета дослідження**. Покращити результати лікування гнійних ран м'яких тканин у хворих з алергією до антибіотиків шляхом використання в комплексному лікуванні бактеріофагів та ліпосом.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити вплив бактеріофагів та ліпосом на перебіг процесу загоєння гнійних ран.
2. Дослідити динаміку цитологічних, патоморфологічних та мікробіологічних змін в процесі загоєння гнійних ран при використанні бактеріофагів та ліпосом в експерименті.
3. Дослідити динаміку клінічних, біохімічних, цитологічних та мікробіологічних змін в процесі загоєння гнійних ран у хворих з використанням бактеріофагів та ліпосом.
4. Розробити спосіб прогнозування перебігу загоєння гнійних ран у хворих з алергією до антибіотиків.
5. Дослідити динаміку клінічних, біохімічних, цитологічних та мікробіологічних змін в процесі загоєння гнійних ран при використанні бактеріофагів та ліпосом у хворих з алергією до антибіотиків.

*Об'єкт дослідження:* гнійні рани м'яких тканин.

*Предмет дослідження:* комбінована бактеріофаголіпосомальна терапія в комплексному лікуванні гнійних ран м'яких тканин у хворих з алергією до антибіотиків

*Методи дослідження:* Клінічні, цитологічні, патоморфологічні, біохімічні, мікробіологічні, планіметричний та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше отримані експериментальні дані, щодо впливу бактеріофагів та ліпосом на перебіг ранозагоєння.

Вперше визначена динаміка цитологічних, патоморфологічних та мікробіологічних змін при лікуванні експериментальної гнійної рани з використанням бактеріофагів та ліпосом.

Вперше розроблено та впроваджено в клініку «Спосіб місцевого лікування гнійних ран м'яких тканин у хворих з полівалентною алергією до антибіотиків» (Патент України на корисну модель № 102772), шляхом використання в комплексному лікуванні бактеріофагів та фосфатиділхолінових ліпосом.

Вперше визначена динаміка клінічних, біохімічних, цитологічних та мікробіологічних змін у хворих з гнійними ранами м'яких тканин з використанням у комплексному лікуванні бактеріофагів та ліпосом.

Вперше розроблений спосіб прогнозування перебігу гнійних ран у хворих з алергією до антибіотиків з використанням методів логістичного регресійного аналізу.

Вперше визначена динаміка клінічних, біохімічних, цитологічних та мікробіологічних змін у хворих з гнійними ранами м'яких тканин та алергією до антибіотиків з використанням запропонованого способу лікування.

**Практичне значення одержаних результатів та їх впровадження у практику.** Виконане дослідження дозволило розробити нові та удосконалити існуючі методи і способи лікування пацієнтів з гнійними ранами м'яких тканин.

Доведена доцільність використання бактеріофагів та ліпосом у комплексному лікуванні гнійних ран м'яких тканин, що дозволило швидше зменшити бактеріальне забруднення в ділянці рани, тривалість місцевого набряку та больового синдрому, прискорити появу грануляцій, терміни очищення ран.

Запропонований спосіб лікування гнійних ран м'яких тканин з використанням бактеріофагів та ліпосом дозволив прискорити процеси ранозагоєння та скоротити терміни лікування хворих.

Доведена можливість застосування бактеріофаголіпосомальної терапії, як альтернативи антибіотикотерапії у хворих з алергією до антибіотиків.

Запропонований спосіб прогнозування перебігу ранозагоєння у хворих з гнійними ранами м'яких тканин та алергією до антибіотиків дозволив передбачати ускладнений перебіг ранового процесу.

Основні теоретичні та практичні положення дисертації використовуються в лікувальній та навчальній роботі кафедр загальної хірургії, хірургії № 1 та № 2 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», хірургічних відділень Полтавського військового гарнізонного госпіталю, 3-ї міської клінічної лікарні м. Полтави, центральної районної клінічної лікарні м. Полтави.

**Особистий внесок здобувача в отриманні результатів наукових досліджень.** Дисертантом проведений аналіз даних літератури за темою дисертації, обґрунтована її актуальність, сформульована мета і задачі дослідження. Автор самостійно провів аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, сформулював основні положення та висновки дисертаційної роботи, підготував публікації за темою дисертації.

Дисертантом проведені експериментальні дослідження, клінічні спостереження, оцінка та трактовка результатів лабораторних та патоморфологічних аналізів. Матеріал для патоморфологічних досліджень зібраний автором особисто.

Самостійно автором в клініці апробована методика комплексного лікування гнійних ран м'яких тканин у хворих з алергією до антибіотиків з використанням бактеріофагів та ліпосом та спосіб прогнозування перебігу ранозагоєння гнійної рани у даної категорії хворих.

Наукові положення і результати дисертації розроблені та отримані автором особисто. В патентах, розроблених у співавторстві, участь дисертанта полягає у визначенні ідеї, розробці способу, оформлені патентів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були викладені та обговорені на XI щорічній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Рани, ранова інфекція, пластика та електрозварювання живих тканин» (Київ, 10-11 листопада 2011 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Скліфосовські читання» (Полтава, 25–26 квітня 2013 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 20 листопада 2015 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Особливості лікування поєднаної травми в особливий період» (Одеса, 5–6 травня 2016 р.); Всеукраїнській науковій конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 9 грудня 2016 р);

**Публікації.** Проблематику та основні положення дисертації викладено в 9 наукових працях, із них 4 – у фахових журналах МОН України, 1 у закордонному журналі та 4 – в тезах матеріалів конференцій. Отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель. Зі списку опублікованих по темі дисертації робіт – 3 написані особисто, 6 – у співавторстві. Публікацій, що цитуються в міжнародних наукометричних виданнях – 4.

**Структура дисертації.** Дисертація викладена на 176 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, огляду літератури, характеристики об'єктів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 54 таблицями, 38 рисунками. Список літератури містить 157 робіт вітчизняних авторів і 76 іноземних.

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження**. З метою оцінки впливу бактеріофагів та фосфатиділхолінових ліпосом на перебіг запально-гнійних уражень м'яких тканин у хворих з алергією до антибіотиків та для розробки і апробації нових схем комплексного лікування цієї патології в клініці, були проведені експериментальні дослідження.

Експериментальна частина роботи виконана на базі акредитованої експериментально – біологічної клініки ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» на 48 щурах лінії Vistar, вагою 180–200 г, віком 6–7 місяців. Усім експериментальним тваринам був змодельований гнійно-запальний рановий процес.

Розподіл експериментальних тварин по групам дослідів представлений у таблиці.

*Таблиця*

**Розподіл експериментальних тварин по групам**

| Групи тварин | | Лікування | Методи досліджень |
|---|---|---|---|
| Дослідні | №1 | Загальноприйняте (обробка розчинами антисептиків, мазеві пов'язки на гідрофільній основі з антисептиками), антибіотики (цефтриаксон) 75мг/кг в/м 2р. на добу протягом 10 діб) | Цитологічні, мікробіологічні, патоморфологічні, планіметрія |
| | №2 | Загальноприйняте + бактеріофаги місцево в ділянку рани 2р. на добу протягом 10 діб | |
| | №3 | Загальноприйняте + бактеріофаги та ліпосоми місцево в ділянку рани 2р. на добу протягом 10 діб | |
| Група порів-няння | | Обробка рани фізіологічним розчином | |

У першій дослідній групі (12 тварин) ми вивчали перебіг запально-гнійного ранового процесу м'яких тканин з використанням загальноприйнятого лікування.

У дослідній групі № 2 (12 тварин) на фоні відтворення вищезазначеної патології та загальноприйнятого лікування вивчали вплив бактеріофагів на перебіг гнійно-запального ранового процесу м'яких тканин.

У третій дослідній групі (12 тварин) вивчали вплив комплексного використання бактеріофагів та ліпосом на перебіг гнійно-запального ранового процесу на фоні загальноприйнятого лікування.

У групі порівняння (12 тварини) вивчали перебіг ранового процесу при використанні в якості лікувальних заходів обробку рани фізіологічним розчином.

Вивчали динаміку цитологічних, мікробіологічних, патоморфологічних, планіметричних показників в процесі ранозагоєння .

Клінічні дослідження проведені у 140 хворих на гнійно-запальні захворювання м'яких тканин, що проходили лікування в Полтавській центральній районній клінічній лікарні, 3-й міській клінічній лікарні м. Полтави та Полтавському гарнізонному військовому госпіталі за період з 2012 по 2016 рр.

Усі хворі були розподілені на 4 групи. Першу групу склали 32 хворих у яких лікування проводили за загальноприйнятою методикою. Другу групу склали 43 хворих, яким до комплексного лікування додавали комбіновану бактеріофаголіпосомальну терапію (БЛТ) за розробленою нами методикою (патент України на корисну модель № 102772 та позитивне рішення на патент України на корисну модель), яка включала використання фосфатиділхолінового ліпосомального препарату вітчизняного виробництва «Ліпін», який вводили внутрішньовенно крапельно в дозі 500 мг на 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу протягом 5–7 діб та місцевого комбінованого використання бактеріофагів та ліпосом шляхом додаткового введення в ділянку рани на 5-6 годин серветки або турунди змоченої у бактеріофаголіпосомальну суміш, яку виготовляли безпосередньо перед її застосуванням, шляхом змішування та інтенсивного струшування в шутель-камері упродовж 30 хв. 20 мл піобактеріофагу полівалентного очищеного та 500 мг ліпосомального препарату ліпін в 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду до утворення однорідної суспензії – 2 рази на добу, упродовж 10–14 діб. Третю групу склали 35 хворих у яких була виявлена алергічна реакція до антибіотиків, тому в їх лікуванні останні не використовували, а до комплексного лікування додавали БЛТ за описаною вище методикою. Четверту групу (групу порівняння) склали 23 хворих у яких була алергічна реакція до антибіотиків та які отримували лише загальноприйняте лікування (без антибіотиків).

В експерименті та клінічних спостереженнях використовували наступні методи дослідження: загальноклінічні, проводили видову та кількісну оцінку виділеної з ранового дефекту мікрофлори. Цитологічне дослідження проводили методом мазків-відбитків за оригінальною методикою М. П. Покровської та М. С. Макарова (1942) в модифікації Д. М. Штейнберга (1948).

Патоморфологічне дослідження шматочків тканин з ділянки рани за Г. А. Меркуловим (1969). Швидкість епітелізації вимірювали планіметричним методом з розрахунком індексу Л. Н. Попової (1942).

Статистична обробка одержаних результатів проводилась за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA 7 (StatSoft), SPSS for Windows 16,0 (SPSS inc.) на персональному комп'ютері.

**Результати дослідження**. Мікробіологічним дослідженням встановлено, що у тварин, яким до комплексного лікування включали антибіотики та бактеріофаги у порівнянні з тваринами, що отримували тільки антибіотики, кількість мікроорганізмів в ділянці рани була меншою на 3-ю добу лікування на 45,2 % (p=0,309), на 10-у добу – на 72,5 % (p=0,394). Мікробний пейзаж ділянки рани у тварин, що отримували у комплексному лікуваннями лише антибіотики, на відміну від тих груп, яким до комплексного лікування додавали

бактеріофаги та ліпосоми, визначався наступною відмінністю: в дослідній групі № 3 (антибіотики + бактеріофаги + ліпосоми) кількість мікроорганізмів була меншою на 3-ю добу лікування на 87,5 % (p=0,041), на 7-у добу – на 29,5 % (p=0,485), на 10-у добу – на 78,5 % (p=0,041) та на 14-у добу – на 80,1 % (p=0,026). При аналізі даного показника між дослідними групами № 2 (антибіотики + бактеріофаги) та № 3 (антибіотики + бактеріофаги + ліпосоми) нами встановлено, що кількість мікроорганізмів в ділянці рани тварин, що отримували у комплексному лікуванні антибіотики, бактеріофаги та ліпосоми також була меншою у порівнянні між тваринами, що отримували антибіотики та бактеріофаги на 3-ю, 7-у, 10-у та 14-у добу відповідно на 77,2 %, (p=0,240), 33,6 % (p=0,132), 21,8 % (p=0,589) та 80,5 % (p=0,015), але статистично значимою лише на 14-у добу.

Таким чином, отримані данні мікробіологічного дослідження доводять, що використання у комплексному лікуванні гнійних ран експериментальних тварин антибіотиків та бактеріофагів призводить до статистично значимого зменшення кількості мікроорганізмів в ділянці рани, яке більш виражене при їх комбінованому застосуванні разом з ліпосомами.

Цитологічним дослідженням встановлено, що на 3-ю добу ранозагоєння у порівнянні з групою порівняння - використання стандартної медикаментозної терапії (група № 1) призводить до статистично значимого зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів на 7 %, збільшення кількості фібробластів на 51,9 % та фагоцитарного індексу – на 16,7 %. Використання в місцевому комплексному лікуванні бактеріофагів (група № 2) – до зменшення кількості деструктивних форм нейтрофільних гранулоцитів – на 20,2 %, збільшення їх фагоцитуючих форм на 26,6 %. А використання комбінації бактеріофагів та ліпосом (група № 3) – до зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів – на 9,72 % та їх деструктивних форм – на 16,6 %, збільшення кількості фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів – на 23,4 %, лімфоцитів – на 43,8 %, макрофагів – на 47,2 % та фібробластів – на 68,75 %, фагоцитарної активності – на 22,8 % та фагоцитарного індексу – на 46,7 %, зростання кількості незавершеного фагоцитозу – на 63,7 % та запального типу цитограм – на 66,7%.

На сьому добу ранозагоєння в дослідних групах, у порівнянні з групою порівняння, відбувається статистично значиме зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів (на 24,5 % – у групі № 1, на 21,8 % – у групі № 2, та на 28,8 % – у групі № 3) та їх деструктивних форм (відповідно на 45 %, 42,7 % та 51,6 %), збільшення фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів (у групі № 1 – на 21 %, у групі № 2 – на 20,4 % та у групі № 3 – на 22,6 %), зростання кількості макрофагів та фібробластів (відповідно на 57,3 % та 50 %; 58,3 % та 43,6 %; 60,2 % та 51,6 %), фагоцитарної активності (на 19 % у групі № 1, на 17,8 % – у групі № 2 та 21,6 % – у групі № 3), фагоцитарного індексу (лише у групі № 3 – на 32,5 %), регенеративно-запального типу цитограм (на 66,7 % – у групі № 1 та 75 % – у групі № 3) та завершеного фагоцитозу (на 83,3 % у групі № 1, 66,7 % – у групі № 2 та 100 % – у групі № 3). Статистично значимих переваг при порівнянні показників цитограм між дослідними групами не зафіксовано.

На чотирнадцяту добу перебігу гнійної рани в дослідних групах, у порівнянні з групою порівняння, відбувається статистично значиме зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів (на 23,1 % у групі № 1, на 23,3 % – у групі № 2 та на 28,9 % – у групі № 3) та їх деструктивних форм (відповідно на 34,3 %, 19,6 % та 9,8 %), збільшення фібробластів (на 24,6 % – у групі № 1, на 25 % – у групі № 2 та на 31,7 % – у групі № 3), фагоцитарної активності (на 8,3 % у групі № 1 та 13,6 % – у групі № 3), регенеративного типу цитограм (на 83,3 % в групах № 1 та № 2 та на 100 % – у групі № 3). Статистично значимих переваг при порівнянні показників цитограм між дослідними групами не зафіксовано.

Таким чином, дані цитограм ран свідчать про антимікробну, протизапальну та регенеративну дію бактеріофагів та ліпосом при їх використанні в комплексному лікуванні гнійних ран, які більш виражені при їх комбінованому застосуванні.

Патоморфологічним дослідженням встановлено, що в дослідних групах тварин відбувалось прискорення очищення ран та формування повноцінного рубця у порівнянні з групою порівняння, яке більш виражене у групі, яка отримувала комбінацію антибіотиків, бактеріофагів та ліпосом.

Планіметричним дослідженням ран доведено, що у всіх групах тварин в процесі ранозагоєння індекс Попової збільшувався ($p<0,001$), але у порівнянні з групою порівняння у тварин, що отримували у комплексному лікуванні антибіотики цей показник був вищим на 5-у добу в 2,2 рази ($p=0,024$) на 10-у добу – в 1,2 рази ($p=0,261$) та на 15-у добу – в 1,5 рази ($p=0,024$). У групі тварин, що отримували у комплексному лікуванні антибіотики та бактеріофаги у порівнянні з групою порівняння цей показник був вищим відповідно в 1,5 ($p=0,02$), 1,3 ($p=0,024$) та 1,4 ($p=0,024$) рази. У групі, що отримували у комплексному лікуванні антибіотики, бактеріофаги та ліпосоми індекс Попової був вищим у порівнянні з групою порівняння на 5-у добу в 2,4 рази ($p=0,024$), на 10-у добу – в 1,3 ($p=0,048$) та на 15-у добу – в 1,5 рази ($p=0,048$). Аналізуючи динаміку ранової контракції між дослідними групами нами встановлено, що індекс Попової був найвищим у тварин, які в комплексному лікуванні отримували комбінацію антибіотиків, бактеріофагів та ліпосом.

Дані планіметрії свідчать, що використання бактеріофагів та ліпосом в комплексному лікуванні гнійних ран тварин прискорює раньову контракцію та ранозагоєння, які більш виражені при їх комбінованому застосуванні.

Позитивні результати експериментальних досліджень дали нам підставу до застосування цих лікарських речовин у комплексному лікуванні гнійних ран у хворих з алергією до антибіотиків.

Клінічна картина перебігу запально-гнійних уражень, загально лабораторні показники хворих суттєво не відрізнялись від описаних в літературних джерелах.

В процесі ранозагоєння спостерігали, що у хворих, які отримували загальноприйняту терапію з додатковою БЛТ (група № 2) больовий синдром був статистично значимо меншим, ніж у хворих з інших груп: на 1,0±0,54 добу ($p=0,003$), ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1); на 1,1±0,72 добу ($p<0,001$), ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків

та які додатково отримували БЛТ (група №3); на 2,3±0,45 доби (p<0,001), ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, але які не отримували БЛТ (група № 4). У хворих у яких була виявлена алергічна реакція до антибіотиків, але які не отримували БЛТ (група № 4) больовий синдром тривав статистично значимо довше у порівнянні з іншими групами: на 1,3±0,36 добу (p=0,003) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1); на 2,3±0,45 доби (p<0,001) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію з додатковою БЛТ (група № 2) та на 1,2±0,28 добу (p=0,003) ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків та які додатково отримували БЛТ (група № 3). Між хворими, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1) та хворими з алергічною реакцією до антибіотиків, які додатково отримували БЛТ (група № 3) статистично значимої різниці тривалості больового синдрому не виявлено.

Аналізуючи динаміку тривалості паравульнарного набряку тканин нами встановлено, що у хворих, які отримували загальноприйняту терапію з додатковою БЛТ (група № 2) цей показник був статистично значимо меншим ніж у хворих з інших груп: на 1,3±0,44 добу (p<0,001), ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1); на 1,2±0,35 добу (p=0,001), ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків та які додатково отримували БЛТ (група № 3); на 2,2±0,57 доби (p<0,001), ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, але які не отримували БЛТ (група № 4). У хворих у яких була виявлена алергічна реакція до антибіотиків, але які не отримували БЛТ (група № 4) паравульнарний набряк тканин тривав статистично значимо довше у порівнянні з іншими групами: на 0,9±0,2 добу (p=0,036) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1); на 2,2±0,57 доби (p<0,001) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію з додатковою БЛТ (група № 2) та на 1,0±0,3 добу (p=0,003) ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків та які додатково отримували БЛТ (група № 3). Між хворими, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1) та хворими з алергічною реакцією до антибіотиків та які додатково отримували БЛТ (група № 3) статистично значимої різниці тривалості паравульнарного набряку тканин не виявлено.

При аналізі динаміки очищення ран нами зафіксовано, що у хворих, які отримували загальноприйняту терапію з додатковою БЛТ (група № 2) цей показник був статистично значимо меншим ніж у хворих з інших груп: на 1,1±0,45 добу (p=0,017) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1); на 1,2±0,38 добу (p=0,014), ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків та які додатково отримували БЛТ (група № 3); на 2,5±0,42 доби (p<0,001), ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, але які не отримували БЛТ (група № 4). У хворих у яких була виявлена алергічна реакція до антибіотиків, але які не отримували БЛТ (група № 4) строк очищення ран тривав статистично значимо довше у порівнянні з іншими групами: на 1,4±0,25 добу (p=0,018) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1); на 2,5±0,42 доби (p<0,001) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію з додатковою БЛТ (група

№ 2) та на 1,5±0,21 добу (p=0,021) ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків та які додатково отримували БЛТ (група № 3). Між хворими, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1) та хворими з алергічною реакцією до антибіотиків, які додатково отримували БЛТ (група № 3) статистично значимої різниці в строках очищення ран не виявлено.

Аналізуючи час появи активних грануляцій, нами виявлено, що у хворих, які отримували загальноприйняту терапію з додатковою БЛТ (група №2) цей показник був статистично значимо меншим ніж у хворих з інших груп: на 1,0±0,42 добу (p=0,028), ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1); на 1,3±0,52 добу (p=0,003), ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, які додатково отримували БЛТ (група № 3); на 2,7±0,61 доби (p<0,001), ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, які не отримували БЛТ (група № 4). У хворих у яких була виявлена алергічна реакція до антибіотиків, але які не отримували БЛТ (група № 4) активні грануляції з'явились статистично значимо пізніше у порівнянні з іншими групами: на 1,7±0,72 добу (p=0,001) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1); на 2,7±0,61 доби (p<0,001) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію з додатковою БЛТ (група № 2) та на 1,4±0,25 добу (p=0,018) ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, які додатково отримували БЛТ (група № 3). Між хворими, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1) та хворими з алергічною реакцією до антибіотиків, які додатково отримували БЛТ (група № 3) статистично значимої різниці в часі появи активних грануляцій не виявлено.

При аналізі термінів загоєння ран нами встановлено, що у хворих, які отримували загальноприйняту терапію з додатковою БЛТ (група № 2) цей показник був статистично значимо меншим ніж у хворих з інших груп: на 1,1±0,2 добу (p=0,004), ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1); на 1,4±0,5 добу (p=0,01), ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, які додатково отримували БЛТ (група № 3); на 2,6±0,4 доби (p<0,001), ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, але які не отримували БЛТ (група № 4). У хворих у яких була виявлена алергічна реакція до антибіотиків, але які не отримували БЛТ (група № 4) рани загоїлись статистично значимо пізніше у порівнянні з іншими групами: на 1,±0,25 добу (p=0,004) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1); на 2,6±0,4 доби (p<0,001) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію з додатковою БЛТ (група № 2) та на 1,2±0,5 добу (p=0,027) ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, які додатково отримували БЛТ (група № 3). Між хворими, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1) та хворими з алергічною реакцією до антибіотиків, які додатково отримували БЛТ (група № 3) статистично значимої різниці в строках загоєння ран не виявлено. (рис. 1, рис. 2)

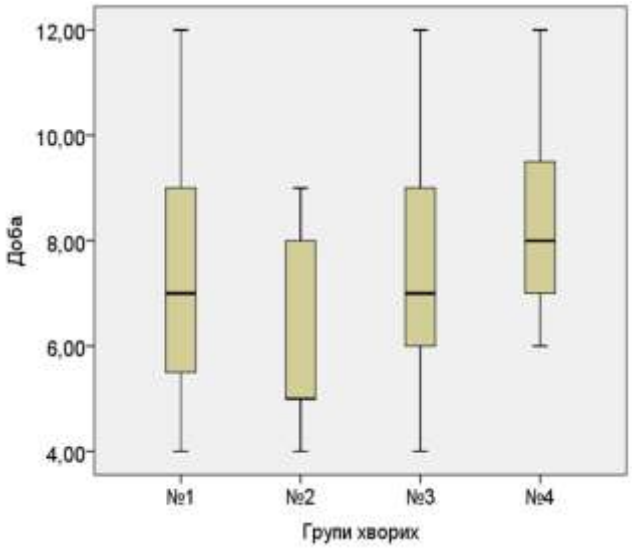


Рис. 1. Терміни очищення ран

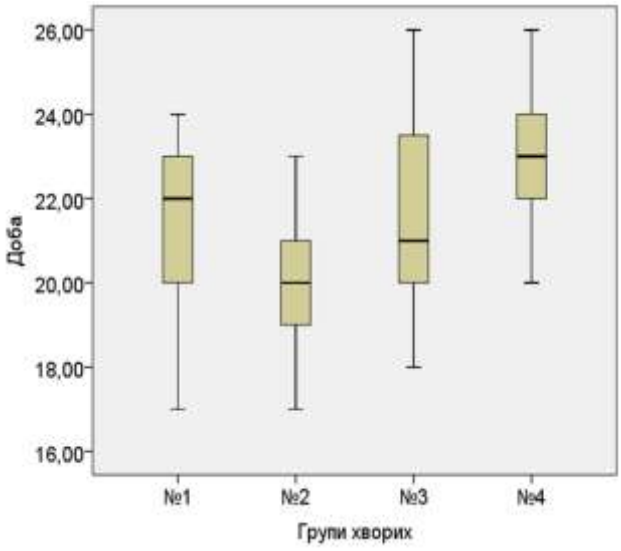


Рис. 2. Терміни загоєння ран

Таким чином, отримані нами дані динаміки клінічних проявів перебігу ранозагоєння доводять, що використання у комплексному лікуванні гнійних ран м'яких тканин бактеріофаголіпосомальної терапії по розробленому нами способу призводить до статистично значимого зменшення тривалості больового синдрому, набряку паравульнарних тканин, прискоренню очищення ран, появи активних грануляцій та прискоренню загоєння рани. Використання бактеріофаголіпосомальної терапії у комплексному лікуванні гнійних ран покращує вищеописані показники також і у хворих, що мають алергічну реакцію до антибіотиків та може бути рекомендована як метод вибору при лікуванні гнійних ран м'яких тканин у даної категорії хворих.

Планіметричним дослідженням доведено, що у всіх групах хворих в процесі ранозагоєння індекс Попової збільшувався ($p<0,001$), але при порівнянні між групами встановлено, що на 5-у, 10-у та 15-у добу ранозагоєння у хворих, які отримували загальноприйняту терапію з БЛТ (група № 2) індекс Попової був статистично значимо більшим ніж у хворих з інших груп: відповідно на 9,5 % ($p=0,036$), 9,6 % ($p=0,028$) та 5,9 % ($p=0,018$) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1); на 8,4 % ($p=0,003$), 8,3 % ($p=0,028$) та 6,9% ($p=0,028$) ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, які додатково отримували БЛТ (група № 3); на 19,6 % ($p<0,001$), 18,9 % ($p<0,001$) та 10,2 % ($p<0,001$) ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, які не отримували БЛТ (група № 4). У хворих у яких була виявлена алергічна реакція до антибіотиків, які не отримували БЛТ (група № 4) індекс Попової на 5-у, 10-у та 15-у добу ранозагоєння був статистично значимо меншим у порівнянні з іншими групами: відповідно на 11,1 % ($p=0,018$), 10,4 % ($p=0,001$) та 4,5 % ($p=0,001$) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1); на 19,6 % ($p<0,001$), 18,9 % ($p<0,001$) та 10,2 % ($p<0,001$) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію з додатковою БЛТ (група № 2) та на 12,2 % ($p=0,018$), 11,6 % ($p=0,001$) та 3,4 % ($p=0,028$) ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, які додатково отримували БЛТ (група № 3). Між хворими, які отримували загальноприйняту терапію (група

№ 1) та хворими з алергічною реакцією до антибіотиків, які додатково отримували БЛТ (група № 3) статистично значимої різниці в рановій контракції не виявлено.

Отримані дані планіметричного дослідження доводять, що використання комбінованої БЛТ в комплексному лікуванні гнійно-запальних уражень м'яких тканин призводить до статистично значимого збільшення індексу Попової на 5-у, 10-у та 15-у добу у порівнянні з хворими, які отримували загальноприйняте лікування та свідчить про прискорення ранозагоєння. Аналогічним чином змінюється індекс Попової і у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, які у комплексному лікуванні отримували БЛТ, що вказує на можливість застосування БЛТ, як метод вибору у хворих з гнійними ранами м'яких тканин та алергією до антибіотиків.

При аналізі мікробіологічних досліджень, нами встановлено, що у всіх групах хворих в процесі ранозагоєння кількість мікроорганізмів зменшувалася ($p<0,001$), але при порівнянні між групами встановлено, що на 3-ю, 7-у, 10-у та 14-у добу ранозагоєння у хворих, які отримували загальноприйняту терапію з БЛТ (група № 2) кількість мікроорганізмів була статистично значимо меншою ніж у хворих з інших груп: відповідно на 17,2 % ($p<0,001$), 30,8 % ($p<0,001$), 23,1 % ($p<0,001$) та 50 % ($p<0,001$) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1); на 14,3 % ($p=0,006$), 28 % ($p<0,001$), 28,6 % ($p<0,001$) та 54,5 % ($p<0,001$) ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, які додатково отримували БЛТ (група № 3); на 15,2 % ($p<0,001$), 43,75 % ($p<0,001$), 44,4 % ($p<0,001$) та 66,7 % ($p<0,001$) ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, які не отримували БЛТ (група № 4). У хворих у яких була виявлена алергічна реакція до антибіотиків, які не отримували БЛТ (група №4) кількість мікроорганізмів в ділянці рани на 3-ю, 7-у, 10-у та 14-у добу ранозагоєння була статистично значимо більшою у порівнянні з іншими групами: відповідно на 12,1 % ($p<0,001$), 18,75 % ($p<0,001$), 27,8 % ($p<0,001$) та 33,3 % ($p<0,001$) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1); на 15,2 % ($p<0,001$), 43,75 % ($p<0,001$), 44,4 % ($p<0,001$) та 66,7 % ($p<0,001$) ніж у хворих, які отримували загальноприйняту терапію з додатковою БЛТ (група № 2) та на 15,2 % ($p<0,001$), 21,9 % ($p<0,001$), 22,2 % ($p<0,001$) та 26,7 % ($p<0,001$) ніж у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, які додатково отримували БЛТ (група № 3). Між хворими, які отримували загальноприйняту терапію (група № 1) та хворими з алергічною реакцією до антибіотиків, які додатково отримували БЛТ (група № 3) статистично значимої різниці в кількості мікроорганізмів в ділянці рани не виявлено.

Проведене мікробіологічне дослідження доводить, що використання комбінованої БЛТ в комплексному лікуванні гнійно-запальних уражень м'яких тканин призводить до статистично значимого зменшення мікробної забрудненості ран на 3-ю, 7-у, 10-у та 14-у добу ранозагоєння, що свідчить про позитивний вплив на процеси мікробної деконтамінації в ділянці рани запропонованого способу лікування, а у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків указана терапія може вважатися методом вибору.

Аналізуючи отримані дані цитограм нами встановлено, що на 3-ю добу ранозагоєння у хворих, які у комплексному лікуванні отримували БЛТ (група № 2) кількість нейтрофільних гранулоцитів та їх деструктивних форм, кількість мікроорганізмів, дегенеративного та незавершеного фагоцитозу, деструктивних типів цитограм статистично значимо менше, а кількість фагоцитуючих форм нейтрофільниих гранулоцитів, лімфоцитів, макрофагів, полібластів та фібробластів, фагоцитарної активності та фагоцитарного індексу, завершеного фагоцитозу, регенераторних типів цитограм статистично значимо більше ніж у хворих з інших груп, а у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, які не отримували БЛТ (група № 4) ці показники мали статистично значиму відмінність ніж у інших груп хворих. При порівнянні цих показників між групами № 1 (отримували загально прийняту терапія) та групою № 3 (хворі з алергією до антибіотиків, що додатково отримували БЛТ) статистично значимої різниці не зафіксовано.

На 7-у добу ранозагоєння у хворих, які у комплексному лікуванні отримували БЛТ (група № 2) кількість нейтрофільних гранулоцитів та їх деструктивних форм, кількість мікроорганізмів, незавершеного фагоцитозу, запально-регенераторних типів цитограм статистично значимо менше, а кількість фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів, макрофагів, фібробластів, фагоцитарної активності та фагоцитарного індексу, завершеного фагоцитозу, регенераторно-запальних типів цитограм статистично значимо більше ніж у хворих з інших груп, а у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, які не отримували БЛТ (група № 4) ці показники мали статистично значиму відмінність ніж у інших груп хворих. При порівнянні цих показників між групами № 1 (отримували загально прийняту терапія) та групою № 3 (хворі з алергією до антибіотиків, що додатково отримували БЛТ) статистично значимої різниці не зафіксовано (рис. 3, рис. 4).

На 14-у добу ранозагоєння у хворих, які у комплексному лікуванні отримували БЛТ (група № 2) кількість нейтрофільних гранулоцитів та їх деструктивних форм, кількість мікроорганізмів, незавершеного фагоцитозу, статистично значимо менше, а кількість фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів, макрофагів, фібробластів, фагоцитарної активності та фагоцитарного індексу, завершеного фагоцитозу, регенераторних типів цитограм статистично значимо більше ніж у хворих з інших груп, а у хворих з алергічною реакцією до антибіотиків, які не отримували БЛТ (група № 4) ці показники мали статистично значиму відмінність ніж у інших груп хворих. При порівнянні цих показників між групами № 1 (отримували загальноприйняту терапію) та групою № 3 (хворі з алергією до антибіотиків, що додатково отримували БЛТ) статистично значимої різниці не зафіксовано.

Динаміка цитологічних змін в ділянці ран доводить, що використання комбінованої БЛТ в комплексному лікуванні гнійно-запальних уражень м’яких тканин призводить до статистично значимого зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів та їх деструктивних форм, збільшення кількості макрофагів, лімфоцитів, фібробластів, фагоцитарної активності та фагоцитарного індексу, зменшення кількості мікроорганізмів, дегенеративного та незавершеного

фагоцитозу зі збільшенням завершеного фагоцитозу, зменшення кількості деструктивних та збільшення регенераторних типів цитограм, що свідчить про активізацію процесів фагоцитозу, зменшення запальної реакції тканин та посилення репаративних процесів в ділянці рани при застосуванні запропонованого способу лікування.

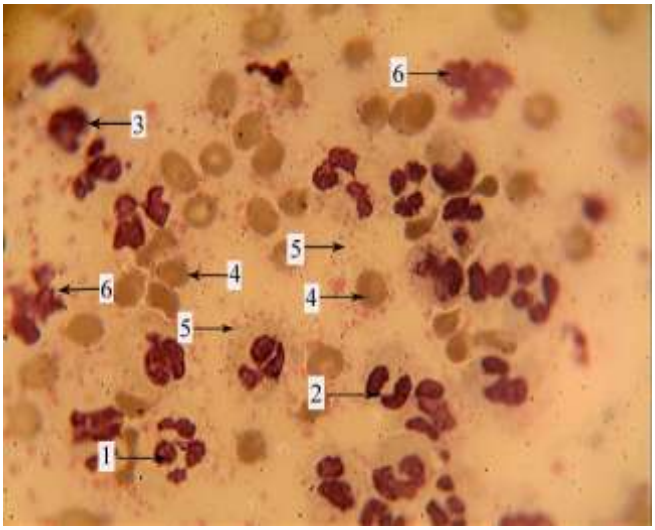


Рис. 3. Цитограма мазка-відбитка з рани хворого дослідної групи №4 на 7 добу перебігу ранозагоєння. Деструктивно-запальний тип цитограми

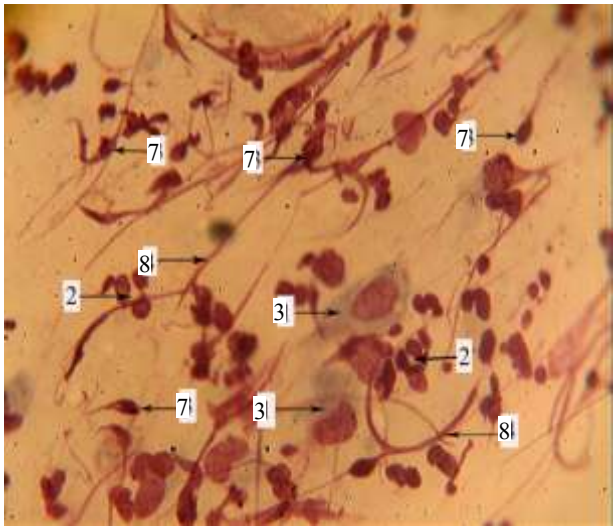


Рис. 4. Цитограма мазка-відбитка з рани хворого дослідної групи №3 на 7-у добу перебігу гнійної рани. Запально-регенераторний тип цитограми

Забарвлення за Романовським-Гімза. Зб.× 630:
1 – деструктивний нейтрофільний гранулоцит; 2 – фагоцитуючі нейтрофільні гранулоцити; 3 – макрофаги; 4 – еритроцити; 5 – мікроорганізми; 6 – клітинний детрит; 7 – фібробласти; 8 – колагенові волокна

Для вирішення проблеми прогнозування перебігу ранозагоєння у хворих з алергією до антибіотиків ми розробили за допомогою методів логістичної регресії прогностичний алгоритм, що дозволяє прогнозувати перебіг ранозагоєння.

Нами встановлено, що статистично значимий вплив на перебіг ранозагоєння у хворих з алергією до антибіотиків мають: вік хворого, рівень еозинофілів, рівень фібриногену та С-реактивного білку в сироватці крові, рівень лейкоцитарного індексу інтоксикації, характер мікробного забруднення рани, тип цитограми, наявність у хворого цукрового діабету, локалізація рани, порушення кровообігу в рані.

За допомогою методів бінарного логістичного регресійного аналізу ми побудували прогностичну модель, яка дозволила з певною вірогідністю прогнозувати ускладнений перебіг ранозагоєння (затяжний перебіг ранозагоєння з млявим ростом грануляцій та уповільненою епітелізацією) у хворих з алергією до антибіотиків в залежності від показників вищеозначених прогностичних чинників у конкретного хворого. Рівень статистичної значимості для моделі в цілому склав $p=0,002$.

Вірогідність прогнозу ускладненого перебігу ранозагоєння вираховували за формулою:

$$P = \frac{1}{1+}$$

де: $Z = (b_1 \times x_1) + (b_2 \times x_2) + .... + (b_n \times x_n) + \alpha$

$x$ – значення незалежних змінних (прогностичних чинників)

$b$ – коефіцієнти регресії незалежних змінних (прогностичних чинників)

α – константа (обчислена програмою та становила: – 6,255)

$e$ – математична константа = 2,718

Для спрощення проведення вищеозначених математичних розрахунків ми побудували комп'ютерну програму при роботі з якою лише вводили значення прогностичних чинників конкретного хворого в інтерфейс програми і вона автоматично видавала результати прогнозу (вірогідності ускладненого перебігу ранозагоєння) (http://prognozuwannya.000webhostapp.com.).

При результаті прогнозу до 35 % вважали, що перебіг загоєння ран буде неускладнений; від 36 до 50 % – сумнівний перебіг; більше 50% – ускладнений перебіг.

Працездатність запропонованої прогностичної моделі перевіряли на новій виборці хворих з гнійними ранами м'яких тканин та алергічними реакціями до антибіотиків. Співпадання результатів перебігу ранозагоєння з прогнозованим становило 68 %.

Отже, розроблений нами прогностичний алгоритм доцільно використовувати в якості дієвого способу прогнозу перебігу ранозагоєння при лікуванні гнійних ран м'яких тканин у хворих з алергією до антибіотиків.

За результатами проведених досліджень на експериментальних тваринах та клінічних групах хворих з використанням клінічних, цитологічних, патоморфологічних, мікробіологічних та планіметричних методів контролю загоєння ран встановлено, що використання у комплексі лікування бактеріофагів та ліпосом покращує репаративні процеси, пришвидшує деконтамінацію та скорочує терміни загоєння гнійних ран.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі відображені результати вирішення наукової задачі, яка полягала в покращенні результатів комплексного лікування гнійних ран м'яких тканин у хворих з алергією до антибіотиків та прогнозування перебігу ранозагоєння, що ґрунтується на експериментальних та клінічних дослідженнях, створенні прогностичного алгоритму перебігу ранового процесу та впровадженні комбінованої бактеріофаголіпосомальної терапії у клініку.

1. Використання у комплексному лікуванні гнійних ран м'яких тканин бактеріофаголіпосомальної терапії у хворих з алергією до антибіотиків призводить до посилення регенеративних процесів, прискорення мікробної деконтамінації та ранозагоєння і може вважатися методом вибору.

2. Використання бактеріофагів та ліпосом у комплексному лікуванні гнійних ран експериментальних тварин призводить до статистично значимого зменшення мікробної забрудненості на 24,78 %, деструктивних форм

нейтрофільних гранулоцитів на 15,1 %, збільшення фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів на 25,2 %, зростання кількості макрофагів – на 14,26 %, фагоцитарної активності на 7,9 %, фагоцитарного індексу на 22,8 %, прискорення ранової контракції на 51,9 % у порівнянні з тваринами, що отримували загальноприйняте лікування.

3. Використання бактеріофаголіпосомальної терапії у комплексному лікуванні хворих з гнійними ранами м'яких тканин у порівнянні з загальноприйнятим лікуванням призводить до статистично значимого зменшення кількості мікроорганізмів в ділянці рани на 30,2 %, деструктивних форм нейтрофільних гранулоцитів на 14,1 %, збільшення фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів на 8,9 %, макрофагів на 9,6 %, фібробластів – на 28,1 %, фагоцитарної активності на 8,14 %, фагоцитарного індексу – на 14,47 %, прискорення очищення ран – на 1,1±0,45 доби, утворення активних грануляцій – на 1,0±0,42 доби, ранової контракції – на 13,76 %, прискорення ранозагоєння – на 1,1±0,2 доби.

4. Розроблений спосіб прогнозування перебігу гнійних ран м'яких тканин у хворих з алергією до антибіотиків дозволив прогнозувати результат ранозагоєння з точністю 81,3% (чутливість – 66,7%, специфічність – 84,7%).

5. Комплексне лікування гнійних ран м'яких тварин у хворих з алергією до антибіотиків з використанням бактеріофаголіпосомальної терапії у порівнянні з загальноприйнятим лікуванням призводить до статистично значимого зменшення кількості мікроорганізмів в ділянці рани на 21,5 %, деструктивних форм нейтрофільних гранулоцитів на 17,2 %, збільшення фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів на 9,4%, макрофагів на 10,2 %, фібробластів – на 32,01 %, фагоцитарної активності на 12,6 %, фагоцитарного індексу – на 17,9 %, прискорення очищення ран – на 1,5±0,21 доби, утворення активних грануляцій – на 1,4±0,25 доби, ранової контракції – на 9,1 %, прискорення ранозагоєння – на 1,2±0,5 доби та може вважатися методом вибору.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лігоненко О. В. Використання бактеріофагів у комплексі лікування вогнепальних ран м'яких тканин у хворих за полівалентної алергії до антибіотиків / О. В. Лігоненко, І. І. Дігтяр, М. М. Борисенко, Д. М. Іващенко, А. Б. Зубаха, І. О. Чорна, О. В. Стороженко, Л. І. Горб, О. О. Лігоненко // Клінічна хірургія. – 2015. – № 10(878). – С. 65–66 (*Дисертантом представлена ідея дослідження, виконаний частковий збір та повна статистична обробка матеріалу, написання тексту статті*).

2. Лігоненко О. В. Прогнозування інфекційних ускладнень вогнепальних ран м'яких тканин / О. В. Лігоненко, І. І. Дігтяр, М. М. Борисенко, Д. М. Іващенко, А. Б. Зубаха, І. О. Чорна, О. В. Стороженко, Л. І. Горб, О. О. Лігоненко // Клінічна хірургія. – 2015. – № 12(881). – С. 51–53 (*Дисертантом проведений аналіз наукових джерел інформації, збір матеріалу, аналіз та статистичну обробку інформації, брав участь у написанні тексту статті*).

3. Іващенко Д. М. Використання бактеріофагів у комплексному лікуванні ран при синдромі діабетичної стопи / Д. М. Іващенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2016. – Т. 16, вип. 2 (54). – С. 93–97.

4. Іващенко Д. М. Мікробіологічна динаміка загоєння ран при використанні бактеріофагів у хворих з полівалентною алергією до антибіотиків / Д. М. Іващенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2016. – Т. 16, вип. 4(56), ч. 3. – С. 95–99.

5. Ivashchenko D. M. Use of Bacteriophages in the Treatment of Infected Wounds in Patients who have Allergy to Antibiotics / D. M. Ivashchenko, O. V. Lihonenko, I. I. Digtyar // Surgical Chronicles. – 2016. – № 4(21). – P. 201-206. – Режим доступу до журналу: http://www.surgchronicles.gr/components/com_journals/journals//2016/4/06.pdf

(*Дисертантом самостійно проведений огляд закордонної літератури, виконаний збір даних, виконане написання статті на іноземній мові*).

6. Патент на корисну модель № 102772, Украина, МПК (2015.01) A61P 17/02, A61B 17/00, A61K 33/14. Спосіб місцевого лікування гнійних ран м'яких тканин у хворих з полівалентною алергією до антибіотиків / Лігоненко О. В., Дігтяр І. І., Іващенко Д. М. [та ін.]; Патентовласник – Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава. – № u 201502681; заявл. 24.03.2015; опубл. 25.11.2015. – Бюл. № 22. (*Дисертант брав участь у розробці та впровадженні ідеї, проведенні збору даних, оформлення заявки*).

7. Лігоненко О. В. Використання бактеріофагів у комплексі лікування хронічних ран / О. В. Лігоненко, І. І. Дігтяр, Д. М. Іващенко, О. О. Лігоненко // Клінічна хірургія. – 2011. – № 11(824). – С. 29 (Дисертант брав участь у розробці методики дослідження, статистичній обробці отриманих даних, написання тексту статті).

8. Лігоненко О. В. Комплексне лікування післятравматичної гнійної рани / О. В. Лігоненко, А. Б. Зубаха, І. О. Чорна, Д. М. Іващенко, І. А. Шумейко, О. В. Стороженко, І. І. Дігтяр // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13, вип. 1(41). – С. 218–219. (*Дисертантом виконаний збір та статистична обробка матеріалу, написання тексту статті*).

9. Іващенко Д. М. Клінічна ефективність використання бактеріофагів у комплексному лікуванні гнійних ран у хворих з полівалентною алергією до антибіотиків / Д. М. Іващенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, вип. 4(52). – С. 168–172.

10. Лігоненко О. В. Використання бактеріофагів у комплексному лікуванні інфекційних ускладнень вогнепальних ран м'яких тканин. / О. В. Лігоненко, І. І. Дігтяр, М. М. Борисенко, Д. М. Іващенко, А. Б. Зубаха, І. О. Чорна, О. В. Стороженко, Л. І. Горб // Вісник Морської Медицини. – 2016. – № 2(71). – С. 225–227 (*Дисертантом виконаний збір та статистична обробка матеріалу, написання тексту статті*).

## АНОТАЦІЯ

**Іващенко Д.М. Комплексне лікування гнійних ран м'яких тканин у хворих з алергією до антибіотиків.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2017.

У дисертаційній роботі відображені результати вирішення наукової задачі, яка полягала в покращенні результатів комплексного лікування гнійних ран м'яких тканин у хворих з алергією до антибіотиків та прогнозування перебігу ранозагоєння, що ґрунтується на експериментальних та клінічних дослідженнях, створенні прогностичного алгоритму перебігу ранового процесу та впровадженні комбінованої бактеріофаголіпосомальної терапії у клініку.

Використання бактеріофаголіпосомальної терапії у комплексному лікуванні хворих з гнійними ранами м'яких тканин у порівнянні з загальноприйнятим лікуванням призводить до посилення регенеративних процесів, прискорення мікробної деконтамінації та ранозагоєння.

Використання у комплексному лікуванні гнійних ран м'яких тканин бактеріофаголіпосомальної терапії у хворих з алергією до антибіотиків призводить до статистично значимого зменшення кількості мікроорганізмів в ділянці рани на 21,5 %, деструктивних форм нейтрофільних гранулоцитів на 17,2 %, збільшення фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів на 9,4 % макрофагів на 10,2 %, фібробластів на 32,01 %, фагоцитарної активності на 12,6 %, фагоцитарного індексу – на 17,9 %, прискорення очищення ран на 1,5±0,21 доби, утворення активних грануляцій на 1,4±0,25 доби, ранової контракції на 9,1 %, прискорення терміну загоєння ран на 1,2±0,5 доби та може вважатися методом вибору.

Розроблений спосіб прогнозування перебігу гнійних ран м'яких тканин у хворих з алергією до антибіотиків дозволив прогнозувати результат ранозагоєння з точністю 81,3 % (чутливість – 66,7 %, специфічність – 84,7 %).

**Ключові слова**: гнійні рани, алергія до антибіотиків, бактеріофаги, ліпосоми.

## АННОТАЦИЯ

**Иващенко Д. Н. Комплексное лечение гнойных ран мягких тканей у больных с аллергией к антибиотикам.** – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2017.

В диссертационной работе отражены результаты решения научной задачи, которая заключалась в улучшении результатов комплексного лечения гнойных ран мягких тканей у больных с аллергией к антибиотикам и прогнозирования течения заживления ран, основанной на экспериментальных и клинических исследованиях, создании прогностического алгоритма течения раневого процесса и внедрении комбинированной бактериофаголипосомальной терапии в клинику.

С целью оценки влияния бактериофагов и фосфатидилхолиновых липосом на течение воспалительно-гнойных поражений мягких тканей у больных с аллергией к антибиотикам и для разработки и апробации новых схем комплексного лечения этой патологии в клинике, были проведены экспериментальные и клинические исследования.

Экспериментальная часть работы выполнена на 48 крысах линии Vistar. Всем экспериментальным животным был смоделирован гнойно-воспалительный раневой процесс. В первой опытной группе (12 животных) мы изучали ход воспалительно-гнойного раневого процесса мягких тканей с использованием общепринятого лечения. В опытной группе № 2 (12 животных) на фоне воспроизведения вышеупомянутой патологии и общепринятого лечения изучали влияние бактериофагов на течение гнойно-воспалительного раневого процесса мягких тканей. В третьей опытной группе (12 животных) изучали влияние комплексного использования бактериофагов и липосом на течение гнойно-воспалительного раневого процесса на фоне общепринятого лечения. В группе сравнения опытов (12 животные) изучали течение раневого процесса при использовании в качестве лечебных мероприятий обработку раны физиологическим раствором.

Клинические исследования проведены у 140 больных гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей. Все больные были разделены на 4 группы. Первую группу составили 32 больных у которых лечение проводили по общепринятой методике. Вторую группу составили 43 больных, которым в комплексное лечение добавляли комбинированную бактериофаголипосомальную терапию (БЛТ) по разработанной нами методике (патент Украины на полезную модель № 102772). Третью группу составили 35 больных у которых была выявлена аллергическая реакция к антибиотикам, поэтому в их лечении последние не использовали, а к комплексному лечению добавляли БЛТ. Четвертую группу (группа сравнения) составили 23 больных у которых была аллергическая реакция к антибиотикам и которые получали только общепринятое лечение (без антибиотиков).

Использование бактериофаголипосомальной терапии в комплексном лечении больных с гнойными ранами мягких тканей по сравнению с общепринятым лечением приводит к статистически значимому уменьшению количества микроорганизмов в области раны на 30,2 %, деструктивных форм нейтрофилов на 14,1 %, увеличению фагоцитирующих форм нейтрофилов на 8,9 %, макрофагов на 9,6 %, фибробластов – на 28,1 %, фагоцитарной активности на 8,14 %, фагоцитарного индекса – на 14,47 %, ускорению очищения ран – на 1,1 ± 0,45 суток, образованию активных грануляций – на 1,0 ± 0,42 суток, раневой контракции – на 13,76 %, ускорению заживления ран – на 1,1 ± 0,2 суток.

Комплексное лечение гнойных ран мягких тканей у больных с аллергией к антибиотикам с использованием бактериофаголипосомальной терапии по сравнению с общепринятым лечением приводит к статистически значимому уменьшению количества микроорганизмов в области раны на 21,5 %, деструктивных форм нейтрофилов на 17,2 %, увеличению фагоцитирующих

форм нейтрофилов на 9,4 %, макрофагов на 10,2 %, фибробластов на 32,01 %, фагоцитарной активности на 12,6 %, фагоцитарного индекса на 17,9 %, ускорению очищения ран на 1,5 ± 0,21 суток, образованию активных грануляций на 1,4 ± 0,25 суток, раневой контракции – на 9,1 %, ускорению термина заживления ран на 1,2 ± 0,5 суток и может считаться методом выбора.

Разработанный способ прогнозирования течения гнойных ран мягких тканей у больных с аллергией к антибиотикам позволил прогнозировать результат заживления ран с точностью 81,3 % (чувствительность – 66,7 %, специфичность – 84,7 %).

**Ключевые слова**: гнойные раны, аллергия к антибиотикам, бактериофаги, липосомы.

## SUMMARY

**Ivashchenko D. M. Complex treatment of purulent wounds of soft tissues in patients with allergies to antibiotics.** – Manuscript.

Dissertation for obtaining the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.03 – surgery. – National medical academy of post-graduate education named P. L. Shupyk of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2017.

This dissertational work shows the results of solving the scientific problem, which is at improving the results of complex treatment of purulent wounds of soft tissues in patients with allergy to antibiotics and predicting the course of wound healing based on experimental and clinical studies, creating a prognostic algorithm for the wound healing process, and introduction of combined bacteriophage-liposomal therapy to the clinic.

Use of bacteriophage-liposomal therapy in the complex treatment in patients with purulent wounds of soft tissues in compare with traditional treatment leads to an intensification of regenerative processes, acceleration of microbial decontamination and wound healing.

Use of bacteriophage-liposomal therapy in the complex treatment of purulent wounds of soft tissues in patients with antibiotic allergy leads to a statistically significant decrease in the number of microorganisms in the wound area by 21.5 %, destructive forms of neutrophils by 17.2 %, an increase in phagocytic forms of neutrophils by 9.4 %, macrophages by 10.2 %, fibroblasts by 32.01 %, phagocytic activity by 12.6 %, phagocytic index by 17.9 %, acceleration of wound clearance by 1.5±0.21 days, formation of active granulations – by 1.4±0.25 days, wound contraction – by 9.1 %, acceleration of the wound healing terms by 1,2±0,5 days and can be considered as a method of choice.

The developed method for predicting the healing process of purulent wounds of soft tissues in patients with antibiotic allergy, made it possible to predict the result of wound healing with an accuracy of 81.3 % (sensitivity – 66.7 %, specificity 84.7 %).

**Key words**: purulent wounds, allergy to antibiotics, bacteriophages, liposomes.

Підп. до друку 19.05.2017. Формат 60х84/16. Папір офс.
Офс. друк. Ум. друк. арк. 1,16. Обл.-вид. арк. 1,25.
Тираж 100 пр. Замовлення № 68-1.

Видавець і виготівник
Національний авіаційний університет
03680. Київ – 58, проспект Космонавта Комарова, 1

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру ДК № 977 від 05.07.2002