

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА

ЧОРНОПИЩУК РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ

УДК: 616-001.4:615.37

**ЛОКАЛЬНА ІМУНОКОРЕКЦІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ІНФІКОВАНИХ РАН
(експериментально-клінічне дослідження)**

14.01.03 – хірургія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Желіба Микола Дмитрович,
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри
загальної хірургії.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Трутяк Ігор Романович,** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри травматології, ортопедії та хірургії надзвичайних станів;
- доктор медичних наук, професор **Тамм Тамара Іванівна,** Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри хірургії та проктології.

Захист відбудеться «___» _____ 2017 року о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «___» _____ 2017 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01,
д.мед.н., професор

С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема діагностики та лікування інфікованих ран, незважаючи на багатий досвід та постійні наукові дослідження в цьому напрямку, не втрачає своєї актуальності (Кабанова А. А., Походенько-Чудакова И. О., 2013; Кліщ І. М. та співавт., 2013; Салманов А., 2013; Maria A. Hughes, 2016). Гнійно-запальні ураження м'яких тканин займають вагомe місце у структурі захворювань загальнохірургічного профілю, частота яких досягає 35 – 40 % без чіткої тенденції до зменшення (Блатун А. А., 2011; Винник Ю. С. и соавт., 2013). Тривале, дороговартісне лікування та реабілітаційні заходи визначають і соціально-економічну значимість цієї проблеми (Даценко Б. М., 2012; Altura M. Burton, 2012).

До цього часу чимало питань, що стосуються вивчення ранового процесу як фундаментальної проблеми сучасної клінічної хірургії, залишаються недостатньо розробленими (Жадинский Н. В., Жадинский А. Н., 2013; Польовий В. П. та співавт., 2013; Traci A. Wilgus et al., 2013; Luisa A. DiPietro, 2016). Незмінними залишаються і загальні принципи щодо комплексного лікування інфікованих ран, які передбачають комбінацію хірургічних та медикаментозних методів (Привольнев В. В., Каракулина Е. В., 2011; Тамм Т. И. и соавт., 2012). При цьому важливе місце в лікуванні інфікованих ран м'яких тканин залишається за багатокомпонентними препаратами для місцевого застосування, які дозволяють забезпечити максимальну концентрацію активних субстанцій у вогнищі запалення, а вибір залежить від фази перебігу ранового процесу (Луцевич О. Э. и соавт., 2011; Руденко В. В. та співавт., 2013; Штанюк Є. А. та співавт., 2014). Сучасні діагностичні можливості дозволили встановити, що в патогенезі запалення вагомe місце належить молекулярним та клітинним механізмам імунної системи, стан яких і визначає ефективність лікування та подальший прогноз захворювання (Шмагель К. В. и соавт., 2010; Трутяк І. Р., Заруцький Я. Л., 2012; Земсков А. М. и соавт., 2013). Тому вивченню ефективності використання імуномодуляторів різної дії вченими усього світу приділяється значна увага (Кравців М. І., 2010; Халилов М. А., Снимщикова И. А., 2010; Juraj Majtan, 2014). Незважаючи на численні дослідження та публікації в цьому напрямку, проблема локальної імунокорекції залишається далекою від остаточного вирішення (Долгушин И. И., Латюшина С. С., 2009; Новосельцева Т. Д., 2011; Галимов О. В. и соавт., 2012).

В останні роки серед імуномодуляторів особливий інтерес викликають препарати мікробного походження останнього покоління – мурамілпептиди, зокрема вітчизняний засіб ліастен, отриманий із клітинної стінки *Lactobacillus delbrueckii* (Зайков С. В., 2006; Коноваленко С., 2010). Результати проведених досліджень системного використання цього імуномодулятора підтверджують його здатність стимулювати всі форми протиінфекційного захисту організму (фагоцитоз, лейкоцитоз, клітинну та гуморальну ланки імунітету) та посилювати репаративні процеси в тканинах (Зайков С. В., Шпилевая С. И., 2007; Фещенко Ю. И., Рекалова Е. М., 2013). Відсутність результатів клініко-імунологічної оцінки ефективності місцевого застосування ліастену у хворих з інфікованими ранами, в тому числі у поєднанні з лікарськими засобами інших груп, стали підґрунтям для проведення нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та є основним фрагментом планової комплексної наукової теми «Оптимізація профілактики та комплексного лікування післяопераційних гнійних ускладнень та гнійно-запальних захворювань із застосуванням нанотехнологій», за № 0111U005216 державної реєстрації, співвиконавцем якої є здобувач.

Мета дослідження. Підвищення ефективності комплексного лікування хворих з інфікованими ранами шляхом застосування способу локальної імунотерапії з використанням композиції антимікробної мазі на гідрофільній основі та імуномодулятора мурамілпептидного ряду.

Завдання дослідження:

1. Провести порівняльну оцінку динаміки змін лабораторних показників крові, ранового ексудату у різні фази ранового процесу з результатами морфометричного дослідження нейтрофільних гранулоцитів в експерименті на тваринах.

2. Визначити діагностичні можливості показників Фактору форми непрофільних гранулоцитів та Індексу лейкоцитарної активності у хворих з інфікованими ранами шляхом порівняння їх з результатами існуючих методів контролю за перебігом ранового процесу.

3. Розробити та експериментально обґрунтувати оптимальне співвідношення імуномодулюючого та антимікробного компонентів композиції для локальної імунотерапії в інфікованих ранах і вивчити її антимікробні властивості.

4. В умовах експерименту вивчити доцільність місцевого застосування запропонованої композиції при лікуванні інфікованих ран.

5. Вивчити ефективність місцевого застосування досліджуваної композиції препаратів в комплексному лікуванні хворих з інфікованими ранами.

Об'єкт дослідження: інфіковані рани.

Предмет дослідження: критерії діагностики перебігу ранового процесу, Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів, Індекс лейкоцитарної активності, композиція лікарських засобів з антимікробною та імуномодулюючою дією.

Методи дослідження: експериментальні, клінічні, лабораторні, мікробіологічні, цитологічні, імунологічні, морфометричні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна дослідження. Встановлено особливості змін клініко-лабораторних, мікробіологічних, цитологічних, імунологічних показників крові і ранового вмісту та гістологічних змін тканин у тварин на тлі експериментального моделювання ранового процесу.

Вперше вивчено діагностичну цінність показника Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів шляхом встановлення його кореляційного зв'язку з лабораторними, бактеріологічними, цитологічними, імунологічними та гістологічними показниками.

Розроблено і науково обґрунтовано склад композиції лікарських препаратів для місцевого лікування інфікованих ран з антимікробною та імуномодулюючою дією.

В експериментальних умовах вивчено доцільність та ефективність використання запропонованої композиції лікарських препаратів при місцевому лікуванні інфікованих ран.

Вперше обґрунтована ефективність місцевого застосування запропонованої композиції у комплексному лікуванні хворих з інфікованими ранами.

Практичне значення отриманих результатів. Проведені дослідження дозволили підтвердити доцільність та ефективність місцевого застосування композиції лікарських препаратів, яка містить імуномодулятор мурамілпептидного ряду ліастен та антисептичну мазь на гідрофільній основі левомеколь у комплексній програмі лікування хворих з інфікованими ранами. Застосування запропонованої композиції зменшує прояви ендогенної інтоксикації, прискорює зміни цитологічної картини в рані регенеративного типу, стимулює функціональну активність локальної клітинної ланки імунітету, що в результаті скорочує термін загоєння інфікованих ран та лікування хворих.

Встановлені чіткі кореляційні зв'язки показника Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів, особливо в рановому вмісті, та Індексу лейкоцитарної активності з результатами існуючих методів дослідження ранового процесу підтвердили їх високу інформативність і доцільність визначення при діагностиці ранового процесу. Динаміка змін цих показників допомагає у діагностиці активності ранового процесу та прогнозі його подальшого перебігу, не поступаючись традиційним методам, а інколи навіть доповнюючи їх.

Впровадження. Розроблені принципи і підходи до діагностики та лікування інфікованих ран впроваджено в медичну практику хірургічного відділення № 2 Київської міської клінічної лікарні № 8, хірургічного відділення Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні, клініки невідкладної хірургії та ушкоджень Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону, відділення гнійно-септичної хірургії міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Вінниця, хірургічного відділення ДЗ «Вузлова клінічна лікарня станції Вінниця Південно-Західної залізниці», хірургічного відділення міської клінічної лікарні № 1, м. Вінниця, хірургічного відділення Маловисківської центральної районної лікарні, хірургічного відділення Немирівської центральної районної лікарні. Результати дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрах загальної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», ДВНЗ України «Івано-Франківський національний медичний університет».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Вибір теми дисертаційної роботи, визначення мети, завдань та методів дослідження здійснені разом з науковим керівником, доктором медичних наук, професором М. Д. Желібою.

Дисертантом особисто проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел, проведені експериментальні дослідження, формування груп хворих, виконана більшість хірургічних втручань у досліджуваних групах хворих.

Особисто дисертантом проведена первинна обробка результатів дослідження, їх статистичний аналіз, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Здобувачем розроблено та впроваджено в практику нові способи діагностики перебігу ранового процесу та місцевого лікування інфікованих ран. В патентах та

статтях, що виконані у співавторстві і відображені в періодичних виданнях, основний внесок належить автору.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на: VIII Міжнародній студентській науковій конференції „Перший крок в науку - 2011“ (Вінниця, Україна, 2011); II Міжнародній науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, Україна, 2011); Международной научно-практической конференции «Молодежь и наука: модернизация и инновационное развитие страны» (Пенза, Россия, 2011); Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2011» (Санкт-Петербург, Россия, 2011); науково-практичній конференції «Прикарпатський хірургічний форум» (Івано-Франківськ, Україна, 2012); IV Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, Україна, 2013); V Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, Україна, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання стратегії, тактики застосування та дослідження антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів» (Вінниця, Україна, 2014); науково-практичній і навчально-методичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання хірургії», присвяченій 80-річчю заснування кафедр хірургії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (Вінниця, Україна, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (Харків, Україна, 2015); XIX Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених, присвяченому пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука (Тернопіль, Україна, 2015); International Congress of Medical Sciences for students and young doctors (Sofia, Bulgaria, 2015); Ethics in Science and Life: Standards and Dilemmas (Toruń, Poland, 2015); VI Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, Україна, 2015 р.), Науково-практичній конференції присвяченій 65-річчю з Дня народження професора Юрія Степановича Семенюка «Нестандартні ситуації в хірургії» (Рівне, Україна, 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 70-річчю Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру «Сучасні підходи в лікуванні онкологічних хворих» (Вінниця, Україна, 2015); II Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальна та клінічна медицина» (Київ, Україна, 2015); 3rd International Conference of Medical Nanotechnologies and Biomedical Engineering (Chisinau, Moldova, 2015); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины», посвященной 25-летию основания учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (Гомель, Беларусь, 2015); XIII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених „Перший крок в науку - 2016“ (Вінниця, Україна, 2016 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «III Прикарпатський хірургічний форум» (Яремча, Україна, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 30 наукову працю, з них 10 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 2 статті у міжнародних цитованих фахових виданнях, одна з яких внесена до наукометричної бази даних SCOPUS, 14 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій,

конгресів та з'їздів, отримано 4 патенти України на винахід, оформлене галузеве нововведення.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 198 сторінках друкованого тексту (основний обсяг становить 158 сторінок). Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел літератури (всього 357 бібліографічних описів, з яких 236 кирилицею та 121 латиницею). Дисертаційна робота ілюстрована 63 рисунками та 33 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. У відповідності з метою та завданням наукова робота носить експериментально-клінічний характер.

При виконанні даного дослідження дотримувались загальноприйнятих світових та вітчизняних норм відповідно до основних положень Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) та про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших цілях (від 18.03.1986 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.) і наказів МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.) та № 944 (від 14.12.2009 р.), методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України. Комісією з питань біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 8 від 05.09.2016 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Для обґрунтування оптимального співвідношення імуномодулюючого та антимікробного компонентів в композиції було проведене дослідження «in vitro». Дане дослідження включало вивчення антимікробних властивостей композиції та окремих її компонентів методом дифузії в агар «колодязями» (Волянський І. С. та співавт., 2004), визначення здатності запропонованої композиції впливати на біоплівкоутворюючі властивості мікроорганізмів за методикою Ю. М. Романової (2006).

Для експериментального дослідження «in vivo» було використано 48 статевозрілих кролів самців породи Shinshilla, віком 1 – 1,5 роки, вагою $3,4 \pm 0,3$ кг, яким проводилось моделювання інфікованої рани (патент України № 108718 від 25.05.2015).

Для дослідження ефективності застосування цієї композиції для корекції ранового процесу було використано 32 кролі, які, після моделювання інфікованої рани були поділені на 4 групи по 8 тварин у кожній. Основній дослідній групі (ОГ) тварин щоденно виконували аплікації запропонованої композиції, до складу якої входило 0,0005 г ліастену та 20 г левомеколю (на одну аплікацію використовували 1 г отриманої суміші). До першої контрольної групи (КГ-1) увійшли тварини, які не отримували лікування. Тваринам другої контрольної групи (КГ-2) місцево

застосовували мазь левомеколь (1 г на аплікацію), тваринам третьої контрольної групи (КГ-3) – розчин ліастену 0,000025 г/мл (1 мл на аплікацію).

Після утворення експериментальної інфікованої рани у всіх тварин на 1, 3, 5, 7 та 10 доби проводили визначення локальної і ректальної температури, клінічну оцінку ран, визначення кількості лейкоцитів з розрахунком лейкоцитарної формули, визначення рівня серомукоїдів, С-реактивного білку (СРБ), показників неспецифічної клітинної ланки імунітету (Фагоцитарний показник (ФП), Фагоцитарний індекс (ФІ), НСТ-тести (НСТ-спонтанний (НСТ-сп.) і НСТ-стимульований (НСТ-ст.)), індекс стимуляції (ІС)) в системному та локальному кровотоці (Лебедев К. А., Понякина И. Д., 1990). В ці ж терміни проводили якісне та кількісне визначення мікроорганізмів (Шелкова Н. Г., Прокопєць В. П., 2008), цитологічне дослідження ранового вмісту (Покровская М. П., Макаров М. С., 1942), та гістологічне дослідження тканин з рани. Додатково визначали показники ФФНГ в системному, локальному кровотоці та в рановому вмісті (патент України № 111435 від 25.04.2016).

Визначення показника ФФНГ проводилось в мазках крові та мазках-відбитках ранового вмісту після їх фарбування за Романовським-Гімзою за допомогою мікроскопа “МИКМЕД – 2” з MEDICAL IMAGE VIEW STATION і комп’ютерного аналізатора зображення UNHSCSA ImageTool v.3.0 та спеціальної програми, яка розроблена фірмою “Єва” (Україна), “Factor M”.

У 16 тварин після моделювання інфікованої рани проводили визначення кореляційних зв’язків змін показників ФФНГ, визначених у відповідні терміни в системному, локальному кровотоці та рановому вмісті зі змінами діагностичних критеріїв перебігу ранового процесу, описаними вище.

В умовах клініки було обстежено і проліковано 119 хворих з флегмонами м’яких тканин верхньої і нижньої кінцівок, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні гнійно-септичної хірургії міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги та хірургічному відділенні міської клінічної лікарні № 1 м. Вінниця в період 2012 – 2016 рр. Хворі були розподілені на дві групи: основна група (57 хворих) – в комплексному лікуванні отримували локальну аплікацію запропонованої фармацевтичної композиції; група порівняння (62 хворих) – отримували комплексне лікування з локальним застосуванням антимікробної мазі без імуномодуючого компоненту. Групи досліджуваних хворих за віком, статтю, локалізацією гнійно-запального вогнища, тривалістю захворювання до моменту госпіталізації були ідентичними. Всі пацієнти поступали до клініки за невідкладними показаннями. Після комплексного обстеження та передопераційної підготовки хворі були прооперовані протягом першої доби від поступлення (вибір способу знеболення залежав від віку хворого, розмірів та локалізації гнійно-запального процесу тощо). При хірургічному втручанні виконувалось розкриття, санація та дренивання гнійного вогнища. Комплексна програма післяопераційного лікування включала антибактеріальну терапію, знеболення, щоденну санацію вогнища ураження, за необхідності – іммобілізацію. Після переходу ранового процесу в фазу грануляції в обох групах хворих застосовували препарати, що стимулюють репаративний процес. У всіх хворих проводилась клінічна оцінка ділянки рани (терміни зникнення болю, гіперемії, інфільтрації, появи грануляційної

тканини та епітелізації). Також на 1, 3, 5, 7 та 10 доби виконували загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули та розрахунком лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) за Я. Я. Кальф-Каліфом (1941), визначали показники функціональної активності клітинної ланки імунітету (ФП, ФІ, НСТ-сп. і НСТ-ст.), якісний та кількісний склад мікрофлори в рановому вмісті, проводили цитологічне та гістологічне дослідження. Додатково всім досліджуваним хворим проводили визначення показників Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів (ФФНГ) в крові та рановому вмісті і розрахунок Індексу лейкоцитарної активності (патент України № 100945 від 11.02.2013).

Індекс лейкоцитарної активності розраховувався за оригінальною формулою:

$$\text{ІЛА} = \text{ФФНГ} \times 100 + 100/\alpha^2, \text{ де}$$

ФФНГ – показник фактору форми нейтрофільних гранулоцитів,
 α – показник кількості лейкоцитів (Г/л).

Для спрощення розрахунку показника ІЛА використовували розроблену нами спеціальну таблицю.

Додатково у 62 хворих групи порівняння для підтвердження діагностичних можливостей запропонованих критеріїв при діагностиці перебігу гнійно-запального процесу були вивчені кореляційні зв'язки цих показників, визначених у відповідні терміни, з результатами інших традиційних методів, використаних в роботі.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням програмного пакету STATISTICA 6.1. Динаміку змін кількісних залежних показників в групах оцінювали за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона. Для порівняння відповідних показників незалежних груп застосовували непараметричний критерій Колмогорова-Смірнова. Для порівняння якісних показників застосовували критерій χ^2 . Різниця між відповідними показниками рахувалась значущою при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження показника ФФНГ у тварин дозволило встановити, що на першу добу існування інфікованої рани його рівень був зниженим (в системній крові – $0,8947 \pm 0,0010$, в локальній – $0,8818 \pm 0,0005$, в рановому ексудаті – $0,8541 \pm 0,0008$.), що вказувало на активацію клітинного захисту на всіх рівнях. В подальшому у всіх рідинах визначалась тенденція до поступової нормалізації цього показника, який на 10 добу становив $0,9073 \pm 0,0006$, $0,8949 \pm 0,0005$ та $0,8812 \pm 0,0009$ відповідно, що достовірно відрізнялось від відповідних показників першої доби ($p \leq 0,05$) і дозволяло вважати про сприятливий перебіг ранового процесу з тенденцією до загоєння. При цьому найбільш помітною динаміка змін показника активності нейтрофільних гранулоцитів була саме в рановому вмісті та в крові, взятій безпосередньо у гнійному вогнищі.

Порівняння динаміки змін цього показника з динамікою існуючих діагностичних критеріїв в умовах експерименту дозволило встановити прямий кореляційний зв'язок між кількістю паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів і показником ФФНГ, визначеним у периферичній крові ($r = 0,68$; ($p \leq 0,05$)) та зворотній зв'язок з показниками ФФНГ, визначеними в крові із рани ($r = -0,76$; ($p \leq 0,05$)). Були встановлені також закономірності з результатами дослідження ранового вмісту: зворотній кореляційний зв'язок між показниками ФФНГ в

ексудаті і крові з рани та відносною кількістю нейтрофільних лейкоцитів, що становив ($r = - 0,76$; ($p \leq 0,05$)) та ($r = - 0,72$; ($p \leq 0,05$)) відповідно, їх дегенеративним формами ($r = - 0,82$; ($p \leq 0,05$)) та ($r = - 0,78$; ($p \leq 0,05$)) відповідно). Прямий кореляційний зв'язок встановлений між показниками ФФНГ в крові з рани та рівнем макрофагів ($r = 0,72$; ($p \leq 0,05$)) і фібробластів ($r = 0,79$; ($p \leq 0,05$)); показниками ФФНГ в рановому вмісті і кількістю макрофагів ($r = 0,84$; ($p \leq 0,05$)) та фібробластів ($r = - 0,80$; ($p \leq 0,05$)).

Визначений зворотній зв'язок між показниками ФФНГ і ФІ ($r = - 0,67$; ($p \leq 0,05$)), НСТ-ст. ($r = - 0,68$; ($p \leq 0,05$)) крові з краєвої вушної вени, підтвердили здатність першого відображати функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів, а прямий кореляційний зв'язок з показниками ІС ($r = 0,80$) відображає здатність запропонованого показника оцінювати потенційні резерви фагоцитуючих клітин. Більш сильний статистичний зв'язок був встановлений на локальному рівні, особливо з показником ФФНГ, визначеним у рановому ексудаті, результати якого корелювали зі всіма досліджуваними показниками неспецифічної ланки імунітету (встановлено сильний кореляційний зв'язок між показником ФФНГ ранового вмісту та ФП, визначеним у крові з рани ($r = - 1,00$ ($p \leq 0,05$))).

Подібні закономірності були отримані при дослідженні клінічного матеріалу. Так, до виконання оперативного втручання показник ФФНГ був на рівні $0,8809 \pm 0,0008$. На першу добу після операції досліджуваний показник залишався низьким і становив $0,8872 \pm 0,0009$ у крові та $0,8534 \pm 0,0007$ у рановому ексудаті. В подальшому визначалася тенденція до її підвищення в обох рідинах з сильним кореляційним зв'язком між відповідними показниками ($r = 0,82$; ($p \leq 0,05$)). При цьому рівень запропонованого показника в матеріалі з рани був нижчим, що вказувало на очевидно вищу активність фагоцитуючих клітин в ділянці рани, а характер його зміни в динаміці дозволив чіткіше визначати закономірності перебігу ранового процесу (табл. 1).

Таблиця 1

Показники фактору форми нейтрофільних гранулоцитів у хворих з інфікованими ранами м'яких тканин в динаміці

Показники	Терміни спостереження					
	До операції	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
ФФНГ крові	$0,8809 \pm 0,0008$	$0,8872 \pm 0,0009$	$0,8973 \pm 0,0009$	$0,9089 \pm 0,0009$	$0,9181 \pm 0,0010$	$0,9239 \pm 0,0010$
ФФНГ ранового вмісту	-	$0,8534 \pm 0,0007^*$	$0,8681 \pm 0,0008^*$	$0,8786 \pm 0,0008^*$	$0,8886 \pm 0,0007^*$	$0,8958 \pm 0,0008^*$

Примітка. * – достовірна різниця між відповідними показниками визначеними у крові та рановому вмісті ($p \leq 0,05$).

Зміни досліджуваних нами гематологічних показників у хворих з інфікованими ранами були недостатньо інформативними. Для підвищення діагностичної інформативності показника рівня лейкоцитів при зазначеній патології було запропоновано розраховувати індекс лейкоцитарної активності, що поєднує показники кількості лейкоцитів та їх функціональної активності. Так при поступленні

показник ІЛА був на рівні $89,09 \pm 0,10$ і, подібно показникам ФФНГ, мав чітку тенденцію до нормалізації (табл. 2). Проте, характер змін отриманих результатів був простішим для інтерпретації, кожен із показників ІЛА достовірно відрізнявся від показника, визначеного у попередній період спостереження ($p \leq 0,05$).

Таблиця 2

Показники Індексу лейкоцитарної активності у хворих з інфікованими ранами м'яких тканин в динаміці

Індекс лейкоцитарної активності					
До операції	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
$89,09 \pm 0,10$	$89,95 \pm 0,11^*$	$90,75 \pm 0,09^*$	$92,40 \pm 0,10^*$	$93,65 \pm 0,08^*$	$95,12 \pm 0,08^*$

Примітка. * – показник достовірно відрізняється від визначеного попередньо ($p \leq 0,05$).

Як статистичне підтвердження ефективності застосування запропонованих показників, встановлено зворотній кореляційний зв'язок між кількістю лейкоцитів у крові і показником ФФНГ, визначеним у крові ($r = -0,58$; ($p \leq 0,05$)), рановому вмісті ($r = -0,52$; ($p \leq 0,05$)) та показником ІЛА ($r = -0,51$; ($p \leq 0,05$)). Результати мікробіологічного дослідження виявили кореляційні зв'язки з показником ФФНГ, визначеним у периферичній крові ($r = -0,75$; ($p \leq 0,05$)), рановому вмісті ($r = -0,91$; ($p \leq 0,05$)) та показником ІЛА ($r = -0,91$; ($p \leq 0,05$)).

Зміни показників цитологічного дослідження також мали кореляційні зв'язки з динамікою змін показника ФФНГ, визначеного безпосередньо у рановому вмісті (сильний кореляційний зв'язок з кількістю нейтрофільних гранулоцитів ($r = -0,87$; ($p \leq 0,05$)), їх дегенеративних форм ($r = -0,86$; ($p \leq 0,05$)); прямий сильний кореляційний зв'язок із кількістю макрофагів ($r = 0,86$; ($p \leq 0,05$)) та фібробластів ($r = 0,83$; ($p \leq 0,05$))) та з показником ІЛА (сильний непрямий кореляційний зв'язок між з кількістю нейтрофільних лейкоцитів ($r = -0,93$; ($p \leq 0,05$)), їх дегенеративними формами ($r = -0,96$; ($p \leq 0,05$)); прямий кореляційний зв'язок з лімфоцитами ($r = 0,89$; ($p \leq 0,05$)), макрофагами ($r = 0,88$; ($p \leq 0,05$)) та фібробластами ($r = 0,91$; ($p \leq 0,05$)), що підтверджує ефективність застосування запропонованих критеріїв у визначенні активності та прогнозі перебігу ранового процесу. Аналіз результатів оцінки неспецифічного клітинного імунітету дозволив встановити прямий кореляційний зв'язок показника ФФНГ з ФП ($r = 0,56$; ($p \leq 0,05$)), ФІ ($r = 0,62$; ($p \leq 0,05$)); зворотній зв'язок з НСТ-спонтанним ($r = -0,53$; ($p \leq 0,05$)) та прямий кореляційний зв'язок показника ІЛА з ФП ($r = 0,48$; ($p \leq 0,05$)) та ФІ ($r = 0,41$; ($p \leq 0,05$))).

Проведені дослідження підтвердили діагностичну доцільність використання показника ФФНГ, особливо визначеного у рановому вмісті, розрахунку ІЛА та їх ефективність як об'єктивних критеріїв оцінки перебігу ранового процесу (патент України № 111435 від 25.04.2016).

Наступним етапом нашого дослідження стало вивчення можливості використання локальної імунокорекції як елементу комплексного лікування інфікованих ран шляхом використання запропонованої фармацевтичної композиції.

В досліджах «in vitro» було визначено оптимальне співвідношення компонентів композиції, яке становило 1:0,000025 (патент України № 109391 від 10.08.2015). Було встановлено також, що запропонована фармацевтична композиція володіє необхідними антимікробними властивостями і негативно впливає на здатність мікроорганізмів формувати біоплівку (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень біоплівкоутворення штамів *Staphylococcus aureus* 8 та *Pseudomonas aeruginosa* 24 під впливом досліджуваних антимікробних засобів (у.о.)

Досліджуваний зразок		Вид мікроорганізму	
		<i>Staphylococcus aureus</i> 8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 24
Левомеколь	24 год	0,085±0,006	0,134±0,009
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,0005		0,074±0,005	0,145±0,008
Левомеколь	48 год	0,065±0,006	0,098±0,007
Левомеколь 20,0 + Ліастен 0,0005		0,049±0,008	0,089±0,005
Контроль культури	24 год	0,258±0,007	0,289±0,006
	48 год	0,289±0,009	0,291±0,008
Контроль середовища		0,016±0,003	

Вивчення запропонованої композиції в експерименті «in vivo» дозволило встановити, що візуально перебіг ранового процесу у тварин ОГ носив більш сприятливий характер, репаративні процеси відбувалися активніше, поява грануляційної тканини та епітелізації розпочиналися раніше (на $4,25 \pm 0,41$ добу та $6,13 \pm 0,30$ добу відповідно), ніж у тварин контрольних груп ($8,30 \pm 0,19$ добу та $9,13 \pm 0,30$ добу у тварин КГ-1, $5,37 \pm 0,26$ добу та $7,00 \pm 0,27$ добу у тварин КГ-2, $5,00 \pm 0,46$ добу та $8,88 \pm 0,23$ добу у тварин КГ-3) ($p \leq 0,05$). Результати планіметричного дослідження показали, що уже з 3 доби спостереження визначалася достовірна різниця між площею інфікованої рани у тварин основної та контрольних груп ($1,56 \pm 0,01$ см² в ОГ проти $2,22 \pm 0,02$ см² в КГ-1, $1,89 \pm 0,02$ см² в КГ-2 та $1,73 \pm 0,05$ см² в КГ-3) ($p \leq 0,05$), зберігаючи подібну закономірність протягом усього періоду спостереження.

Рівень лейкоцитів у всіх групах тварин була підвищеною і становила в КГ-1 $14,67 \pm 0,20$ Г/л, КГ-2 – $12,73 \pm 0,24$ Г/л, КГ-3 – $12,43 \pm 0,53$ Г/л та ОГ – $13,35 \pm 0,25$ Г/л. В подальшому у тварин КГ-1 та КГ-3 зміни рівня лейкоцитозу були незначними протягом усього періоду спостереження без повернення до вихідного рівня. Позитивніша динаміка визначалась у крові тварин ОГ, у яких рівень лейкоцитів на 10 добу становив $10,52 \pm 0,20$ Г/л, достовірно відрізняючись від результатів, отриманих у тварин інших груп ($p \leq 0,05$).

Подібні закономірності були отримані при дослідженні рівня серомукоїду та реакції на СРБ. Так на першу добу спостереження реакція на СРБ була позитивною, а рівень серомукоїду був підвищений (в КГ-1 – $0,38 \pm 0,02$ од., в КГ-2 – $0,40 \pm 0,02$ од.,

в КГ-3 – $0,36 \pm 0,01$ од. та в ОГ – $0,39 \pm 0,02$ од. В подальшому в КГ-1 та КГ-3 реакція на СРБ зберігалась позитивною протягом всього терміну спостереження, а рівень серомукоїду, хоча і зменшувався в динаміці, залишався підвищеним на 10 добу і становив $0,22 \pm 0,01$ од. та $0,24 \pm 0,02$ од. відповідно. У тварин КГ-2 та ОГ реакція на СРБ ставала негативною вже на сьому добу з поверненням рівня серомукоїду до вихідного рівня на 10 добу ($0,16 \pm 0,01$ од. та $0,15 \pm 0,02$ од. відповідно). Отримані результати дозволили підтвердити позитивний вплив запропонованої композиції не лише на локальному, але й на загальному рівні, що проявлялось нормалізацією рівня лейкоцитів та лейкоцитарної формули, а також повернення прозапальних білків до вихідного рівня.

Аналіз результатів цитологічного дослідження ранового вмісту досліджуваних тварин дозволив встановити не лише позитивний вплив запропонованої фармацевтичної композиції на перебіг ранового процесу у порівнянні з іншими контрольними групами, що проявлялося достовірним скороченням кількості нейтрофільних лейкоцитів (з $94,93 \pm 0,28$ % у КГ-1, $95,10 \pm 0,16$ % у КГ-2, $94,88 \pm 0,07$ % у КГ-3, $94,97 \pm 0,09$ в ОГ на першу добу спостереження до $89,75 \pm 0,24$ %, $84,42 \pm 0,55$ %, $86,85 \pm 0,23$ %, $84,75 \pm 0,17$ % на 3 добу і $60,83 \pm 0,38$ %, $60,57 \pm 0,14$ %, $63,28 \pm 0,54$ % та $57,88 \pm 0,10$ % на 10 добу відповідно), їх дегенеративних форм (з $73,88 \pm 0,37$ % у КГ-1, $72,78 \pm 0,45$ % у КГ-2, $72,20 \pm 0,14$ % у КГ-3, $72,35 \pm 0,16$ в ОГ на першу добу спостереження до $10,95 \pm 0,32$ %, $5,52 \pm 0,29$ %, $11,48 \pm 0,10$ % та $4,78 \pm 0,39$ % відповідно на 10 добу), появою популяції молодих клітин, переходом до завершеного фагоцитозу та, відповідно, зміною фази ранового процесу ($p \leq 0,05$), а й об'єктивно підтвердити здатність запропонованого імуномодулятора бактеріального походження при локальному застосуванні стимулювати активність клітинних елементів в рані.

Результати визначення стану неспецифічного клітинної ланки імунітету, разом з морфометричним аналізом нейтрофільних гранулоцитів, дозволив достовірно підтвердити здатність імуномодулятора мурамілпептидного ряду, в тому числі у поєднанні з антимікробною маззю, посилювати фагоцитарну дію клітин у вогнищі ураження, що проявлялось вищим рівнем відповідних показників, особливо у регіонарному кровотоці, та підвищувати функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів у порівнянні з результатами, отриманими у інших досліджуваних групах. Так ФП, визначений у локальному кровотоці, в ОГ уже на 3 добу становив $64,00 \pm 0,65$ %, що було достовірно вище, ніж у тварин інших груп (КГ-1 – $60,50 \pm 0,57$ %; КГ-2 – $58,25 \pm 0,58$ % та КГ-3 – $62,00 \pm 0,63$ %) ($p \leq 0,05$). Показник ФФНГ у периферичній крові уже на 4 добу був на рівні 0,9409, в подальшому зберігаючи позитивну динаміку. В крові з ділянки ранового дефекту та в рановому вмісті визначалось зростання показника з $0,8893 \pm 0,0010$ та $0,8667 \pm 0,0013$ на першу добу до $0,9255 \pm 0,0011$ та $0,8985 \pm 0,0011$ на 10 добу відповідно. Окрім цього, провівши статистичне порівняння з аналогічними результатами в інших досліджуваних групах, встановлена їх достовірна різниця ($p \leq 0,05$). Подібні закономірності відповідають існуючим твердженням про здатність бактеріальних полісахаридних комплексів посилювати фагоцитарну активність клітин.

Додатковим підтвердженням ефективності поєднання імуномодулятора мурамілпептидного ряду з антимікробною маззю стало гістологічне вивчення

тканин, яке підтвердило його переваги у порівнянні з традиційними засобами лікування, що проявлялось активнішим перебігом репаративних процесів з формуванням повного регенерату шкіри та відновленням нормальної структури і функції тканин.

Вивчення ефективності місцевого застосування запропонованої композиції в умовах клініки дозволило встановити більш сприятливий перебіг ранового процесу у пацієнтів основної групи. (табл. 4).

Таблиця 4

Порівняльна характеристика змін клінічних показників перебігу ранового процесу у хворих з інфікованими ранами

Група спостереження	Показники (доба)					
	Зникнення болю	Нормалізація температури	Зникнення гіперемії	Зникнення інфільтрації та набряку	Поява грануляційної тканин	Епітелізація
Основна група	5,42±0,19*	4,81±0,21	5,26±0,18*	6,82±0,19	5,10±0,18*	6,98±0,17*
Група порівняння	6,29±0,18	5,40±0,26	6,82±0,24*	7,56 ±0,24	7,66±0,20	8,85±0,20

Примітка. * – достовірна різниця між відповідними показниками основної групи та групи порівняння ($p \leq 0,05$).

За результатами мікробіологічного дослідження ранового вмісту було встановлено зниження ступеню мікробної контамінації в обох групах, досягаючи на 10 добу рівня $\log 0,93 \pm 0,29$ КУО/мл у хворих основної групи та $\log 0,71 \pm 0,25$ КУО/мл у хворих контрольної групи. Проте, у перших визначався нижчий рівень цих показників впродовж усього періоду спостереження.

Динаміка змін показників загального аналізу крові виявилась подібною і відображала їх нормалізацію синхронно із стиханням гнійно-запального процесу. Але при цьому паличкоядерні нейтрофільні лейкоцити, які у хворих основної групи на 3 та 5 доби були достовірно нижчими ($5,16 \pm 0,23$ % та $4,95 \pm 0,21$ % відповідно) у порівнянні з такими у хворих контрольної групи ($6,08 \pm 0,34$ % та $5,74 \pm 0,27$ % відповідно) ($p \leq 0,05$), свідчать про опосередкований позитивний вплив запропонованої композиції на прояви запальної реакції системного рівня.

Загальна тенденція змін показників цитологічного дослідження була подібною до таких, які були отримані у тварин з експериментальними інфікованими ранами. Статистичне порівняння результатів, отриманих при мікроскопічному дослідженні ранового ексудату у хворих із груп порівняння, дозволило встановити наступні закономірності: на першу добу після розкриття гнійного вогнища у цитограмах хворих обох груп достовірної різниці між показниками визначено не було: у хворих основної групи кількість НГ становила $93,25 \pm 0,30$ %, у контрольній групі – $94,75 \pm 0,30$ %, з ознаками дегенеративних змін відповідно $75,29 \pm 0,49$ % та $74,48 \pm 0,47$ %, подекуди з утворенням детриту, лімфоцитів – $1,74 \pm 0,07$ % та $1,99 \pm 0,12$ %, моноцитів – $1,98 \pm 0,19$ % та $1,74 \pm 0,08$ %, макрофагів – $2,03 \pm 0,08$ та $2,21 \pm 0,06$ %. Фібробласти не визначались. Однак уже на 5 добу спостереження в мазках

відбитках основної групи в порівнянні з показниками, отриманими у хворих групи порівняння, визначались достовірне зменшення кількості НГ та їх дегенеративних форм до $78,61 \pm 0,37 \%$ і $46,37 \pm 0,59 \%$ відповідно, збільшення кількості макрофагів до $6,99 \pm 0,10 \%$, фібробластів – до $5,30 \pm 0,19 \%$ ($p \leq 0,05$). Подальше швидке зменшення кількості нейтрофільних лейкоцитів та їх дегенеративних форм, більш раннє зростанням кількості лімфоцитів, моноцитів, макрофагів і фібробластів, вища активністю фагоцитозу в рановому вмісті хворих основної групи підтвердили позитивний вплив композиції з імуномодулюючими компонентом на перебіг ранового процесу із швидшою зміною стадії його перебігу, вищими темпами загоєння та прогностично сприятливішим перебігом.

Серед показників природного неспецифічного клітинного імунітету у хворих з інфікованими ранами обох груп, достовірно відрізнялись лише ФП та ІС, визначені на 3 і 7 доби спостереження (у хворих основної групи ФП на 7 добу був $50,50 \pm 0,63 \%$ проти $44,58 \pm 1,12 \%$ у обстежених групи порівняння, а ІС становив $3,61 \pm 0,13$ проти $4,86 \pm 0,18$ відповідно) ($p \leq 0,05$). Подібні результати підтвердили відсутність системного впливу запропонованої фармацевтичної композиції.

Більш інформативними виявилися показники ФФНГ, особливо визначені в ділянці рани (табл. 5). Достовірно нижчий рівень показника ФФНГ ранового вмісту у хворих з інфікованими ранами на тлі використання фармацевтичної композиції з імуномодулятора мурамілпептидного ряду та антимікробної мазі на гідрофільній основі у порівнянні з пацієнтами групи порівняння підтверджує її здатність стимулювати функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів у рані протягом усього періоду її використання. Подальше збільшення цього показника у досліджуваних рідинах хворих основної групи, разом із позитивними результатами інших досліджень, об'єктивно вказує на сприятливіший перебіг ранового процесу у цих хворих.

Таблиця 5

Показник фактору форми нейтрофільних гранулоцитів у хворих із гнійними ранами м'яких тканин в динаміці

Показники	Група спостереж.	Терміни спостереження					
		До операції	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
ФФНГ крові	Основна група	$0,8783 \pm 0,0006$	$0,8826 \pm 0,0008$	$0,9022 \pm 0,0008$	$0,9141 \pm 0,0007^*$	$0,9224 \pm 0,0006^*$	$0,9280 \pm 0,0010$
	Група порівняння	$0,8814 \pm 0,0008$	$0,8872 \pm 0,0009$	$0,8973 \pm 0,0009$	$0,9087 \pm 0,0008$	$0,9177 \pm 0,0009$	$0,9246 \pm 0,0002$
ФФНГ ранового вмісту	Основна група	-	$0,8490 \pm 0,0010$	$0,8434 \pm 0,0009^*$	$0,8681 \pm 0,0010^*$	$0,8960 \pm 0,0007^*$	$0,9074 \pm 0,0012^*$
	Група порівняння	-	$0,8534 \pm 0,0007$	$0,8681 \pm 0,0008$	$0,8786 \pm 0,0008$	$0,8886 \pm 0,0007$	$0,8958 \pm 0,0008$

Примітка. * - достовірна різниця між відповідними показниками основної групи та групи порівняння ($p \leq 0,05$).

Вищі рівні ІЛА у хворих основної групи також дозволили підтвердити позитивний вплив запропонованої лікарської композиції на перебіг ранового

процесу у порівнянні з традиційним лікуванням (табл. 6).

Таблиця 6

Індекс лейкоцитарної активності у хворих із гнійними ранами м'яких тканин в динаміці

Група спостереження	Індекс лейкоцитарної активності					
	До операції	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба	10 доба
Основна група	88,48± 0,09	89,71± 0,12	91,87± 0,14	93,38± 0,09*	94,44± 0,09*	95,32± 0,17
Група порівняння	89,39± 0,13	90,31± 0,13	91,82± 0,12	92,75± 0,09	93,90± 0,13	94,95± 0,15

Примітка. * - достовірна різниця між відповідними показниками основної групи та групи порівняння ($p \leq 0,05$)

Остаточним підтвердженням ефективності та доцільності додавання імуномодулятора до антимікробної мазі стали результати гістологічного дослідження, які підтвердили інтенсивніший перебіг репаративних процесів у тканинах хворих основної групи, яке завершувалось повним загоєнням рани з формуванням повноцінного сполучнотканинного рубця.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі теоретично і практично обґрунтовано та вирішено наукове завдання, яке полягає у покращенні результатів комплексного лікування хворих з інфікованими ранами шляхом місцевого використання композиції імуномодулятора мурамілпептидного ряду та антимікробної мазі на гідрофільній основі.

1. При експериментальних інфікованих ранах найбільш інформативною є динаміка змін Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів, визначеного в рановому вмісті, показники якого змінюються залежно від фази ранового процесу і корелюють з відповідними результатами, отриманими при бактеріологічному, цитологічному, лабораторному та імунологічному дослідженнях. Зокрема встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між показниками ФФНГ, визначеними в рановому вмісті, і фагоцитарним індексом ($r = 0,83$ ($p \leq 0,05$)), НСТ стимульованим ($r = 0,81$ ($p \leq 0,05$)), з фагоцитарним показником, визначеними в крові із рани ($r = -1,00$ ($p \leq 0,05$)), непрямий кореляційний зв'язок з кількістю мікроорганізмів в рановому вмісті ($r = -0,70$ ($p \leq 0,05$)), з рівнем показника рівня серомукоїду ($r = -0,78$ ($p \leq 0,05$)), з кількістю нейтрофільних лейкоцитів в рановому вмісті ($r = -0,78$ ($p \leq 0,05$)).

2. Показники Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів ранового вмісту та Індекс лейкоцитарної активності крові є діагностичними критеріями перебігу ранового процесу у хворих з інфікованими ранами і корелюють з відповідними показниками, визначеними традиційними способами: встановлено непрямий кореляційний зв'язок показників ФФНГ ранового вмісту та ІЛА з динамікою ступеня контамінації мікроорганізмами ранової поверхні ($r = -0,91$ ($p \leq 0,05$)); з

показниками рівня лейкоцитів в крові ($r = -0,52$ ($p \leq 0,05$) і $r = -0,51$ ($p \leq 0,05$) відповідно); з кількістю нейтрофільних гранулоцитів в рановому вмісті ($r = -0,87$ ($p \leq 0,05$) і $r = -0,93$ ($p \leq 0,05$) відповідно).

3. Оптимально ефективним співвідношенням імуномодулятора мурамілпептидного ряду ліастен та антимікробної мазі левомеколь в композиції для місцевого лікування інфікованих ран з імуномодулюючим ефектом є 0,000025:1. При такому співвідношенні компонентів не зменшуються антимікробні властивості мазі, в тому числі її здатність впливати на біоплівкоутворюючу функцію мікроорганізмів: рівень біоплівкоутворення клінічного штаму *Staphylococcus aureus* 8 в умовах дії лише мазі левомеколь на 24 год був 0,085–0,098, на 48 год – 0,065–0,078; за умов додавання імуномодулятора у вказаному співвідношенні він становив 0,074–0,086 і 0,049–0,068 у відповідні терміни.

4. Застосування запропонованої композиції при лікуванні експериментальних інфікованих ран є ефективнішим ніж використання окремих її компонентів. Так, порівняння результатів перебігу ранового процесу у тварин, місцеве лікування яких проводилось із застосуванням запропонованої фармацевтичної композиції (основна група) та мазі левомеколь (контрольна група), встановило достовірно вищу ефективність першої ($p \leq 0,05$): терміни початку розвитку грануляційної тканини та процесів епітелізації були на 2-3 доби коротшими, інтенсивніше відбувалась нормалізація цитологічних (на 7 добу кількість непрофільних гранулоцитів у рановому вмісті тварин основної групи становила $70,90 \pm 0,39$ %, а їх дегенеративних форм $37,42 \pm 0,17$ % проти $73,40 \pm 0,25$ % та $41,25 \pm 0,28$ % у контрольній групі), морфометричних показників (на 5 добу показник Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів крові тварин основної групи був вищим і становив $0,9407 \pm 0,0007$ проти $0,9261 \pm 0,0005$, зберігаючи подібну залежність і в подальшому), результатів визначення стану вродженого неспецифічного клітинного імунітету (у тварин основної групи на 3 добу рівень фагоцитарного показника становив $64,00 \pm 0,65$ %, НСТ-спонтанний – $6,00 \pm 0,27$ %, НСТ-стимульований – $26,00 \pm 0,53$ % проти $58,25 \pm 0,58$ %, $2,25 \pm 0,16$ % та $25,13 \pm 0,79$ % відповідно, визначених у крові тварин контрольної групи).

5. Місцеве використання фармацевтичної композиції з антимікробною та імуномодулюючою дією при комплексному лікуванні хворих з інфікованими ранами (основна група) є більш ефективним у порівнянні з використанням традиційних засобів (група порівняння). Так грануляційна тканина у хворих основної групи формувалася на $5,1 \pm 0,2$ добу проти $7,7 \pm 0,2$ доби у хворих групи порівняння, епітелізація розпочиналась з $6,1 \pm 0,2$ доби проти $8,9 \pm 0,2$ доби відповідно; кількість нейтрофільних лейкоцитів у рановому вмісті хворих основної групи становила $78,61 \pm 0,37$ %, а їх дегенеративних форм $46,37 \pm 0,59$ % на противагу $86,27 \pm 0,45$ % та $54,91 \pm 0,69$ % відповідно у хворих групи порівняння; ФФНГ у рановому вмісті хворих основної групи вже на 7 добу після оперативного втручання становив $0,8960 \pm 0,0007$ на противагу $0,8886 \pm 0,0007$ у хворих групи порівняння ($p \leq 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При інфікованих ранах для діагностики і контролю за перебігом ранового процесу доцільним є визначення у рановому вмісті показника Фактору форми нейтрофільних гранулоцитів та розрахунок Індексу лейкоцитарної активності. Розрахунок цих показників в динаміці дозволяє об'єктивно відображати стадійність процесів, що відбуваються в рані, і проводити необхідну корекцію при місцевому її лікуванні.

Також ці показники можуть бути застосовані як критерії при проведенні порівняльного аналізу результатів лікування інфікованих ран, що проводиться різними лікарськими засобами.

Визначення цих показників не вимагає високоякісного обладнання і може проводитись в умовах лікувальних установ різного рівня.

Для покращення результатів комплексного лікування інфікованих ран необхідно місцево застосовувати імуномодулятор мурамілпептидного ряду ліастен. Оптимальним способом застосування є його аплікація у поєднанні з маззю на гідрофільній основі левомеколь. Співвідношення діючих речовин повинно бути 0,000025:1. Дана фармацевтична композиція наноситься на інфіковану рану після проведення її санації. При переході ранового процесу в стадію грануляції рекомендується проводити корекцію медикаментозного лікування.

СПИСОК ДРУКОВАНИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Желіба М. Д. Клініко-імунологічні критерії ефективності місцевого застосування комбінації препаратів ліастен та левомеколь при експериментальній гнійній рані / М. Д. Желіба, М. І. Бурковський, Р. М. Чорнопищук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, № 1, Ч. 1. – С. 168–172. *(Обстеження та лікування хворих, статистична обробка отриманих результатів, оформлення статті).*

2. Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів як якісний показник активності фагоцитозу / Р. М. Чорнопищук, С. В. Зайков, М. І. Бурковський, О. Л. Бобело // Вісник морфології. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 439 – 441. *(Обстеження хворих, аналіз отриманих результатів та їх статистична обробка, оформлення статті).*

3. Антимікробна активність ліастену в комбінації з мазями на гідрофільній основі / М. Д. Желіба, Р. М. Чорнопищук, М. І. Бурковський, Т. П. Осолодченко // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2015. – № 24. – С. 58 – 60. *(Аналіз літературних джерел, участь в експериментальному дослідженні, оформлення статті).*

4. Желіба М. Д. Індекс лейкоцитарної активності як діагностичний критерій для оцінки перебігу гнійних ран / М. Д. Желіба, М. І. Бурковський, Р. М. Чорнопищук // Харківська хірургічна школа. – 2015. – Т. 71, № 2. – С. 25 – 29. *(Аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу).*

5. Морфологічне обґрунтування доцільності місцевого застосування комбінації ліастену з левомеколем у комплексному лікуванні гнійних ран / Р. М. Чорнопищук, М. Д. Желіба, М. І. Бурковський, О. Г. Урван // Вісник Вінницького

національного медичного університету. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 305 – 311. *(Участь в оперативних втручаннях, забір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання основної частини статті).*

6. Об'єктивні критерії перебігу експериментальної гнійної рани у тварин / М. Д. Желіба, Р. М. Чернопищук, М. І. Бурковський, О. Г. Урван, К. Б. Арженкова, Ю. В. Кукарева // Вісник морфології. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 15 – 23. *(Участь в експериментальному дослідженні, узагальнення результатів, оформлення статті).*

7. Особливості перебігу експериментальної контамінованої рани у кролів / М. І. Бурковський, М. Д. Желіба, Р. М. Чернопищук, В. О. Бевз // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2015. – Т. 19, № 2 – 3. – С. 33 – 37. *(Виконання експериментального дослідження, набір матеріалу).*

8. Чернопищук Р. М. Дослідження антимікробної активності композиції препаратів левомеколь та ліастен в дослідах «in vitro» / Р. М. Чернопищук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 11–14. *(Участь в експериментальних дослідженнях, статистична обробка отриманих результатів, оформлення статті)*

9. Экспериментальное обоснование местного применения комбинации иммуномодулятора и антимикробной мази при лечении гнойных ран в опытах «in vivo» / Чернопищук Р. Н., Бурковский Н. И., Думанецкий В. А., Горобец В. С. // Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию основания учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». – Гомель, 2015. – С. 1047-1050. *(Обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

10. Chornopyschuk R. M. Automated Morphometry of Neutrophilic Granulocytes – A Simple and Reliable Method of Assessment of the Wound / R.M. Chornopyschuk, S.A. Sydorenko, and M.I. Burkovskiy // IFMBE Proceedings. – 2016. – Vol. 55. – P. 391-393. *(Обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

11. Зміни цитологічної картини ранового вмісту на тлі місцевого застосування комбінації препаратів Ліастен та Левомеколь у хворих з гнійними ранами / М. І. Бурковський, Р. М. Чернопищук, О. В. Гончаренко, С. С. Скальський, К. Б. Арженкова // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 13 – 17. *(Обстеження та лікування хворих, набір клінічного матеріалу, аналіз даних та їх статистична обробка).*

12. Стан неспецифічного захисту організму у хворих з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин та його корекція шляхом фотомодифікації / М. Д. Желіба, С. Д. Хіміч, Р. М. Чернопищук, І. Н. Ошовський, П. С. Шевня // Галицький лікарський вісник. – 2016. – Т. 23, № 3. – С. 115 – 117. *(Обстеження та лікування хворих, набір клінічного матеріалу, аналіз даних та їх статистична обробка).*

13. Пат. 100945 Україна, МПК А61В 10/10 (2013.01). Спосіб діагностики гнійно-запального процесу / М. І. Бурковський, В. В. Петрушенко, І. П. Марцинковський, В. І. Коваль, Л. О. Хлоп'юк, Р. М. Чернопищук, В. В. Гонтар, Н. А. Верба – № а 2011 12656; заявл. 28.10.2011; опубл. 11.02.2013, Бюл. № 3. – 4 с. *(Запропоновано новий спосіб діагностики гнійно-запального процесу).*

14. Пат. 108718 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання гнійної рани м'яких тканин / М. Д. Желіба, М. І. Бурковський, Р. М. Чернопищук, О. О. Ларін – № а 2014 06712; заявл. 16.06.2014; опубл. 25.05.2015, Бюл. № 10. – 4 с. *(Запропоновано спосіб експериментального моделювання патологічного процесу)*.

15. Пат. 109391 Україна, МПК А61К 9/06 (2006.1), А61К 31/165 (2006.1), А61К 31/385 (2006.1), А61К 35/744 (2015.1), А61Р 17/02 (2006.1). Спосіб місцевого лікування гнійних ран / М. І. Бурковський, Р. М. Чернопищук, М. Д. Желіба, С. В. Зайков – № а 2015 03799; заявл. 22.04.2015; опубл. 10.08.2015, Бюл. № 15. – 4 с. *(Запропоновано новий спосіб лікування гнійних ран)*.

16. Пат. 111435 України, МПК А61В 5/00 (2016.01), G01N 33/48 (2006.1). Спосіб діагностики перебігу ранового процесу / М. І. Бурковський, В. В. Петрушенко, М. Д. Желіба, Р. М. Чернопищук – № а 2015 00797; заявл. 02.02.2015; опубл. 25.04.2016, Бюл. № 8. – 4 с. *(Запропоновано новий спосіб діагностики ранового процесу)*.

17. Верба Н. А. Использование индекса лейкоцитарной активности для оценки тяжести гнойно-воспалительного процесса / Н. А. Верба, Р. Н. Чернопищук, Л. А. Хлоп'юк // Матеріали IV Міжнародного молодіжного медичного конгресу "Санкт-Петербурзькі наукові читання". – Санкт-Петербург, 2011. – С. 182. *(Обстеження хворих, аналіз отриманих результатів та їх статистична обробка, оформлення тез)*.

18. Чернопищук Р. Н. Возможности использования индекса лейкоцитарной активности при оценке тяжести гнойно-воспалительного процесса / Р. Н. Чернопищук, Л. А. Хлоп'юк, В. В. Гонтар // Молодежь и наука: материалы международной научно-практической конференции. – Пенза, 2011. – С. 272 – 274. *(Аналіз літературних джерел, обстеження хворих, оформлення тез)*.

19. Чернопищук Р. М. Индекс лейкоцитарной активности как критерий оценки степени развития гнойно-запального процесу / Р. М. Чернопищук, Л. О. Хлоп'юк, В. В. Гонтар // Матеріали II міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Вінниця, 2011. – С. 172 – 173. *(Обстеження хворих, узагальнення отриманих результатів, оформлення тез)*.

20. Чернопищук Р. М. Оцінка ступеня розвитку гнійно-запального процесу за показником індексу лейкоцитарної активності / Р. М. Чернопищук, Н. А. Верба // Перший крок в науку – 2011: матеріали VIII Міжнародної студентської наукової конференції. – Вінниця, 2011. – С. 189. *(Обстеження та лікування хворих, узагальнення отриманих результатів, оформлення тез)*.

21. Чернопищук Р. М. Бактеріальні біоплівки (Biofilms) у світлі вчення про рани та ранову інфекцію в хірургії: сучасний стан проблеми та шляхи її вирішення (огляд літератури) / Р. М. Чернопищук, В. С. Головащенко, О. М. Чепляка // Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Вінниця, 2013. – С. 126. *(Аналіз літературних джерел, оформлення тез)*.

22. Чернопищук Р. М. Сучасні принципи лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин у світлі учення В. Ф. Войно-Ясенецького / Р. М. Чернопищук, Н. А. Верба // Інновації в медицині: матеріали 82-ї науково-практичної

конференції студентів і молодих учених з міжнародною участю. – Івано-Франківськ, 2013. – С. 80. *(Аналіз літературних джерел, оформлення тез)*.

23. Чорнопищук Р. М. Показники системного та локального імунітетів як критерії оцінки перебігу ранового процесу / Р. М. Чорнопищук // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Вінниця, 2014. – С. 124. *(Обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення тез)*.

24. Бурковський М. І. Комп'ютерна морфометрія нейтрофільних гранулоцитів в клінічній практиці невідкладної хірургії / М. І. Бурковський, Р. М. Чорнопищук // Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції «Фундаментальна та клінічна медицина». – Київ, 2015. – С. 27. *(Аналіз літературних джерел, обстеження хворих, оформлення тез)*.

25. Желіба М. Д. Визначення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів при онкогенезі / М. Д. Желіба, М. І. Бурковський, Р. М. Чорнопищук // Сучасні підходи в лікуванні онкологічних хворих: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 70-річчю Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру. – Вінниця, 2015. – С. 112. *(Аналіз літературних джерел, їх узагальнення, оформлення тез)*.

26. Чорнопищук Р. М. Застосування локальної імунотерапії в якості комплексного лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин (огляд літератури) / Р. М. Чорнопищук, Ю. В. Кукарєва // Матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – Вінниця, 2015. – С. 98. *(Обстеження та лікування хворих, аналіз отриманих результатів та їх статистична обробка, оформлення тез)*.

27. Чорнопищук Р. М. Показник морфометричного аналізу нейтрофільних гранулоцитів як об'єктивний критерій їх функціональної активності / Р. М. Чорнопищук, В. А. Думанецький, Є. Л. Болінська // Матеріали XIX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, присвяченого пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука. – Тернопіль, 2015. – С. 262. *(Обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення тез)*.

28. Чорнопищук Р. М. Бактеріальні полісахариди та їх місце у комплексній програмі лікування інфікованих ран (огляд літератури) / Р. М. Чорнопищук // Перший крок в науку: матеріали XIII міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених. – Вінниця, 2016. – С. 168. *(Аналіз літературних джерел, оформлення тез)*.

29. Chornopyshchuk R. Antimicrobial activity of the combination of the bacterial immunomodulator and hydrophilic ointment / R. Chornopyshchuk, S. Sidorenko, L. Sidorenko // International Congress of Medical Sciences for students and young doctors: conference proceedings. – Sofia, Bulgaria, 2015. – P. 163. *(Обстеження та лікування хворих, аналіз отриманих результатів та їх статистична обробка, оформлення тез)*.

30. Chornopyshchuk R. Immunologic criteria of the course of the wound process in experimental animals / R. Chornopyshchuk, S. Sidorenko, N. Verba // Ethics in science and life: conference proceedings. – Torun, Poland, 2015. – P. 189 – 190.

(Виконання експериментального дослідження, набір матеріалу, аналіз отриманих результатів)

АНОТАЦІЯ

Чорнопищук Р.М. Локальна імунорекція в комплексному лікуванні інфікованих ран (експериментально-клінічне дослідження). – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2017.

У дисертації представлені теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає в обґрунтуванні ефективності локальної імунорекції при застосуванні композиції антимікробної мазі на гідрофільній основі та імуномодулятора мурамилпептидного ряду в комплексному лікуванні хворих з інфікованими ранами. Для цього запропоновано морфометричний показник Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів як діагностичний критерій перебігу ранового процесу та обґрунтована його інформативність шляхом статистичного порівняння з результатами традиційних методів діагностики інфікованих ран. Встановлено, що визначення цього показника, особливо безпосередньо у рановому вмісті, може слугувати надійним діагностичним тестом, який, об'єктивно відображає активність процесів у рановому вогнищі. Для підвищення інформативності останнього на системному рівні доцільним є розрахунок Індексу лейкоцитарної активності, який поєднує показник Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів з відповідним показником кількості лейкоцитів.

Результати проведених експериментальних та клінічних досліджень підтвердили ефективність місцевого застосування запропонованої композиції з імуномодулюючим компонентом та її здатність позитивно впливати на лікування інфікованих ран, що проявлялось прискореним зменшенням проявів ендогенної інтоксикації, більш швидким зміщенням цитологічної картини в бік регенеративного типу, стимуляцією функціональної активності локальної клітинної ланки імунітету та скороченням термінів загоєння.

Ключові слова: інфікована рана, діагностика, місцеве лікування, Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів, Індекс лейкоцитарної активності, імуномодулятор мурамилпептидного ряду, антимікробна мазь на гідрофільній основі

АННОТАЦИЯ

Чернопищук Р.Н. Локальная иммунорекция в комплексном лечении инфицированных ран (экспериментально-клиническое исследование). – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2017.

В диссертации представлены теоретическое обоснование и новое решение научной задачи, которая заключается в обосновании эффективности локальной иммунорекции при применении композиции антимикробной мази на гидрофильной основе и иммуномодулятора мурамилпептидного ряда в

комплексном лечении больных с инфицированными ранами. Для обоснования целесообразности и эффективности применения иммуномодуляторов при лечении таких больных с предложен новый морфометрический показатель Фактор формы нейтрофильных гранулоцитов (ФФНГ) для диагностики раневого процесса. В условиях эксперимента и клиники было проведено сравнение динамики изменений этого показателя с результатами традиционных методов диагностики течения раневого процесса. Проведенные исследования позволили установить, что при экспериментальных инфицированных ранах наиболее информативной является динамика изменений Фактора формы нейтрофилов, определенного в раневом содержимом, показатели которого изменяются в зависимости от фазы раневого процесса и коррелируют с соответствующими результатами, полученными при общелабораторном, бактериологическом, цитологическом и иммунологическом исследованиях (в частности установлено сильная прямая корреляционная связь между показателями ФФНГ, определенными в раневом содержимом и фагоцитарной индексом ($r = 0,83$ ($p \leq 0,05$)), НСТ стимулированным ($r = 0,81$ ($p \leq 0,05$)), с фагоцитарной показателем, определенным в крови из раны ($r = - 1,00$ ($p \leq 0,05$)), непрямо корреляционная связь с количеством микроорганизмов в раневом содержимом ($r = - 0,70$ ($p \leq 0,05$)), с показателем уровня серомукоида ($r = - 0,78$ ($p \leq 0,05$)), с количеством нейтрофильных лейкоцитов в раневом содержании ($r = - 0,78$ ($p \leq 0,05$)).

Подтверждением диагностических возможностей показателя ФФНГ, особенно определенного в раневом содержимом, в динамике осуществлять контроль за ходом раневого процесса стали установленные корреляционные связи этого показателя с существующими диагностическими критериями для диагностики инфицированных ран у больных (патент Украины № 111435 от 25.04.2016). Учитывая недостаточную информативность гематологических показателей у больных с инфицированными ранами, предложено расчет Индекса лейкоцитарной активности (патент Украины № 100945 от 11.02.2013), объединяющего показатели количества лейкоцитов и их функциональной активности.

Следующим этапом нашего исследования стало изучение возможности использования локальной иммунокоррекции как элемента комплексного лечения инфицированных ран путем использования композиции иммуномодулятора мурамилпептидного ряда и антимикробной мази на гидрофильной основе. Для этого в опытах «*in vitro*» было определено оптимальное соотношение компонентов композиции, которое составило 1:0,000025 и подтверждено ее необходимые антимикробные свойства, в том числе способность негативно влиять на биопленкообразующие свойства микроорганизмов.

Экспериментальное исследование «*in vivo*» позволило установить, что применение предложенной композиции при лечении инфицированных ран является более эффективным чем использование отдельных ее компонентов. Так, сравнение результатов оценки течения раневого процесса у животных, местное лечение которых проводилось с применением предложенной фармацевтической композиции (основная группа) и мази левомеколь (контрольная группа) установило достоверно высокую эффективность первой ($p \leq 0,05$): сроки начала развития

грануляционной ткани и процессов эпителизации были на 2-3 суток короче, быстрее уменьшались размеры раневого дефекта, интенсивнее происходила нормализация цитограммы (на 7 сутки количество нейтрофильных гранулоцитов в раневом содержимом животных основной группы составила $70,90 \pm 0,39\%$, а их дегенеративных форм $37,42 \pm 0,17\%$ против $73,40 \pm 0,25\%$ и $41,25 \pm 0,28\%$ в контрольной группе), морфометрических показателей (на 5 сутки показатель ФФНГ крови животных основной группы был выше и составлял $0,9407 \pm 0,0007$ против $0,9261 \pm 0,0005$, сохраняя подобную зависимость и в дальнейшем), результатов определения состояния врожденного неспецифического клеточного иммунитета (в регионарных кровотоке животных основной группы на 3 сутки уровень фагоцитарного показателя составил $64,00 \pm 0,65\%$, фагоцитарный индекс - $5,63 \pm 0,32$ от, НСТ-спонтанный - $6,00 \pm 0,27\%$, НСТ- стимулированный - $26,00 \pm 0,53\%$ против $58,25 \pm 0,58\%$, $4,50 \pm 0,27$ ед., $2,25 \pm 0,16\%$ и $25,13 \pm 0,79$ соответственно, определенные в крови животных контрольной группы).

Окончательным подтверждением эффективности местного применения предложенной композиции с антимикробным и иммуномодулирующим действием в комплексной программе лечения больных инфицированных ран (основная группа) стали результаты исследования раневого процесса, которые отличались более благоприятным течением в отличие от таких, полученных у пациентов, лечение которых включало использование традиционных средств (группа сравнения). В частности установлена достоверная разница ($p \leq 0,05$) результатов клинического наблюдения (у больных основной группы признаки грануляционной ткани развивались на $5,10 \pm 0,18$ сутки против $7,66 \pm 0,20$ суток и эпителизации на $6,98 \pm 0,17$ сутки против $8,85 \pm 0,20$ суток в группе сравнения), показателей цитограммы (уже на 5 сутки в раневом содержимом больных основной группы определялось $78,61 \pm 0,37\%$ нейтрофильных лейкоцитов, а их дегенеративных форм $46,37 \pm 0,59\%$ против $86,27 \pm 0,45\%$ и $54,91 \pm 0,69\%$ соответственно у больных группы сравнения) и морфометрических исследований (показатель ФФНГ в раневом содержимом больных основной группы уже на 7 сутки после оперативного вмешательства составил $0,8960 \pm 0,0007$ в противовес $0,8886 \pm 0,0007$ в группе сравнения) (патент Украины № 109391 от 10.08.2015).

Ключевые слова: рана, диагностика, местное лечение, Фактор формы нейтрофильных гранулоцитов, Индекс лейкоцитарной активности, иммуномодулятор мурамилпептидного ряда, антимикробная мазь на гидрофильной основе.

ABSTRACT

Chornopyshchuk R. Local immune correction in the combination treatment of infected wounds (experimentally and clinical research). – Manuscript.

Dissertation to obtain a scientific degree of candidate of medical sciences on specialty 14.01.03 – surgery. Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, 2017.

The thesis presents theoretical generalization and new decisions of scientific task, which is to substantiate the efficiency of local immune correction antimicrobial when applying the composition of anti-microbic cream on the hydrophilic basis and an

immunomodulator of muramyl peptide row in the combination treatment of patients with infected wounds. For this purpose we have offered a morphometric index: Form factor of neutrophilic granulocytes as a diagnostic criterion of wound healing course and substantiated its informative value by means of statistical comparison with the results of traditional diagnostic methods of infected wounds. It was established that the definition of this index, especially directly in the wound content can serve as a reliable diagnostic test that objectively reflects the active processes in the wound focus. For more informative value of the latter at the system level it is appropriate to provide a calculation of the Index of leukocyte activity that combines Form factor of neutrophilic granulocytes with a corresponding index of leukocytes.

The results of experimental and clinical studies have confirmed the efficiency of local application of the offered composition with a immunomodulatory component and its ability to affect positively the treatment of infected wounds which was shown in the accelerated reduction of endogenous intoxication, a faster shift of cytological pattern into the regenerative type, stimulation of functional activity of local cellular immunity and reduction of healing period.

Key words: infected wound, diagnostic, local treatm, Form factor of neutrophilic granulocytes, leukocyte activity index, muramilpeptide immunomodulator, anti-microbial ointment on the hydrophilic basis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ІЛ	– інтерлейкін
ІЛА	– індекс лейкоцитарної активності
ІС	– індекс стимуляції
КУО	– колонійутворююча одиниця
ЛІ	– лейкоцитарний індекс інтоксикації
НСТ-сп.	– спонтанний тест з нітросинім тетразолієм
НСТ-ст.	– індукований тест з нітросинім тетразолієм
СРБ	– С-реактивний білок
ФІ	– фагоцитарний індекс
ФП	– фагоцитарний показник
ФФНГ	– фактор форми нейтрофільних гранулоцитів
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів

Підписано до друку 01.03.2017 р. Замовл. №046.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 1,3 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.

