

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

РАУЦКІС ВІКТОР ПОВІЛАСОВИЧ

УДК: 616-002.3:615[577.152.34+577.151.5]

ДИСЕРТАЦІЯ

**Обґрунтування комплексного диференційного підходу до лікування
гнійно-некротичних процесів м'яких тканин з використанням
лікувальної суміші на основі колагенази
(експериментально-клінічне дослідження)**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ В.П. Рауцкіс

Науковий керівник

Хіміч Сергій Дмитрович,
доктор медичних наук, професор

Вінниця 2026

АНОТАЦІЯ

Рауцкіс В.П. Обґрунтування комплексного диференційного підходу до лікування гнійно-некротичних процесів м'яких тканин з використанням лікувальної суміші на основі колагенази (експериментально-клінічне дослідження).

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2026.

У дисертаційній роботі представлено результати експериментально-клінічного дослідження, присвяченого оптимізації лікування гнійно-некротичних процесів м'яких тканин шляхом застосування комбінованої лікувальної суміші на основі колагенази. Робота спрямована на вирішення актуального науково-практичного завдання — підвищення ефективності місцевої терапії інфікованих та гнійних ран, післяопераційних ранових ускладнень.

Метою дослідження є покращення результатів лікування гнійних ран та гнійно-некротичних процесів м'яких тканин шляхом застосування лікувальної суміші на основі колагенази. Завдання дослідження включали: вивчення ефективності препарату в експерименті за морфологічними та морфометричними критеріями; бактеріологічну оцінку протимікробної дії *in vitro* та *in vivo*; клінічну оцінку перебігу ранового процесу та результатів лікування пацієнтів. Дослідження були погоджено комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (витяг з протоколу № 3 засідання Комітету з біоетики від 03.04.2023 р. та № 10 від 20.10.2025 р.).

Робота базується на результатах експериментального дослідження на щурах з моделюванням гнійних ран та клінічному спостереженні за пацієнтами з інфікованими та гнійними ранами м'яких тканин. Використано

мікробіологічні, морфологічні, морфометричні, клінічні та статистичні методи дослідження.

Для проведення мікробіологічного дослідження використовували серійні промислові зразки мазевих препаратів: Левомеколь, Мірамістин та Іруксан (на основі колагенази). Визначено середні значення МБсК та МБцК Іруксану щодо клінічних антибіотикостійких штамів стафілококів ($10,4 \pm 3,5$ та $52,1 \pm 17,4$ мкг/мл) та *P. aeruginosa* (МБцК – $2000,0 \pm 0,0$ мкг/мл).

Експериментальне дослідження проводили на 64 білих лабораторних щурах (самцях) з масою тіла від 200 до 250 г. Щурі були розподілені на 4 групи по 16 тварин: I – контрольна група (без лікування); II – для лікування використовувався гель “Іруксан”, до складу якого входить колагеназа; III – мазь “Левомеколь”; IV – мазь “Мірамістин”. Для відтворення ранової інфекції рану контамінували патогенним штамом *Staphylococcus aureus* у комбінації з *Pseudomonas aeruginosa*. На ранову поверхню тваринам II, III та IV-ї групи наносили відповідний досліджуваний препарат та асептичну марлеву пов'язку, в групі контролю виконували лише заміну асептичної пов'язки впродовж наступних 14 днів.

Завдяки бактеріологічному контролю під час загоєння ран, було визначено, що через добу після інфікування ран у піддослідних тварин усіх груп кількість тест-мікроорганізмів обох видів у вмісті ран була майже однаковою ($6,6 \pm 0,1$ – $6,9 \pm 0,1$ lg КУО/мл). На 3 добу у групі Іруксану кількість бактерій знизилася до $4,6 \pm 0,1$ (*P. aeruginosa*) та $4,9 \pm 0,2$ (*S. aureus*) проти контролю ($p > 0,05$). На 7 добу цей показник складав $2,3 \pm 0,6$ та $4,8 \pm 0,2$ lg КУО/мл відповідно, що було статистично достовірно нижче контрольної групи ($p < 0,05$). На 10 день спостереження ефект санації вмісту ран від тест-мікроорганізмів спостерігався у тварин усіх дослідних груп, адже незалежно від використаного засобу топічного лікування, кількість стафілококів і псевдомонад у тварин дослідних груп була статистично достовірно ($p < 0,05$) меншою, ніж у тварин контрольної групи. Проведені нами мікробіологічні дослідження підтвердили те, що мазь іруксан, незважаючи на нижчу

концентрацію у своєму складі антисептика мірамістину (2000 мкг/мл), не поступається за санаційною ефективністю мазі мірамістину, концентрація антисептика у якій становить 5000 мкг/мл, за рахунок ще однієї діючої речовини іруксану – протеолітичного ферменту колагенази, який здійснює лізис некротичних елементів і сприяє механічному очищенню ранової поверхні, і таким чином може компенсувати меншу концентрацію антисептика у складі препарату.

Морфологічні та морфометричні дослідження показали, що у тварин II групи з використанням препарату на основі колагенази, процес загоєння рани відбувався достовірно швидше порівняно з іншими групами. Так, у цій групі тварин уже на 3 добу експерименту, морфологічні запальні зміни були менш вираженими, ніж у інших групах: некротичний шар тонший, ділянки лізису вже чітко простежувались, що очевидно пов'язане з дією колагенази на некротичні тканини і клітинну стінку мікроорганізмів, що сприяє фактичному очищенню поверхні рани. На 7 добу у всіх групах тварин виявлялися різного ступеня вираженості морфологічні ознаки завершення запальної фази загоєння ран, прояви фази проліферації, але названі процеси найбільш повноцінно протікали у тварин II дослідної групи: епітеліальний шар покривав суттєво більше поверхню грануляційної тканини, а не розташовувався лише з боку країв рани. Колагенові волокна організовувались у впорядковані пучки, що відображало інтенсивний синтез. На 10 добу тільки у II групі рани були реепітелізовані: епітелій мав завершену стратифікацію та потовщений кератиновий шар. Колагенові волокна формували щільні односпрямовані пучки, які розгалужувались і з'єднувались, утворюючи міцний каркас. До завершення експерименту на 14 добу за винятком контрольної групи, у всіх тварин дослідних груп відмічено загоєння ран з відновленням епітеліального покриву і утворенням рубця різного ступеня перебудови. Але у тварин II групи, де використовувався топічний препарат з колагеназою, було морфологічно доведено завершення реепітелізації з повною епідермальною модифікацією.

Уже на 3 добу у тварин II групи відмічалось зростання щільності судин — $526 \pm 64 / \text{мм}^2$ проти $376 \pm 40 / \text{мм}^2$ у контролі ($p=0,001$) та $436 \pm 76 / \text{мм}^2$ у III групі ($p=0,015$), при найнижчому рівні лейкоцитарної інфільтрації — $358 \pm 51 / \text{мм}^2$ ($p<0,001$). Кількість фібробластів була найвищою — $208 \pm 32 / \text{мм}^2$ проти $95 \pm 15 / \text{мм}^2$ у контролі ($p<0,001$). На 7-му добу щільність судин залишалась найвищою в порівнянні з іншими групами — $824 \pm 85 / \text{мм}^2$ ($p<0,007$), щільність лейкоцитів знижувалась до $148 \pm 48 / \text{мм}^2$ ($p<0,001$), тоді як кількість фібробластів досягала максимуму — $387 \pm 101 / \text{мм}^2$ ($p<0,001$). На 10 добу у II групі відмічалась повна епітелізація, що супроводжувалося зниженням щільності фібробластів до $282 \pm 35 / \text{мм}^2$, менше ніж у III ($409 \pm 94 / \text{мм}^2$; $p<0,001$) та IV групі ($341 \pm 23 / \text{мм}^2$; $p=0,002$). На 14 добу кількість фібробластів становила $178 \pm 36 / \text{мм}^2$, достовірно нижче порівняно з контролем ($521 \pm 80 / \text{мм}^2$; $p<0,001$). Комбінований препарат на основі колагенази забезпечує достовірне зниження запальної інфільтрації, швидке очищення ранової поверхні та прискорений перехід від проліферації до ремоделювання. Морфометричні дані підтверджують меншу щільність фібробластів на 10 добу, що відображає завершення епітелізації та формування зрілого рубця.

Клінічне дослідження проведено у 78 пацієнтів з гнійно-некротичними захворюваннями м'яких тканин, яких було розподілено на дві співставні групи за віком, статтю та наявною супутньою патологією. Основну групу склали 37 хворих, у яких локально застосовувався препарат на основі колагенази (іруксан), а групу порівняння — 41 хворий, де використовували препарат левомеколь. У пацієнтів, які отримували іруксан, зафіксовано достовірно швидший перебіг репаративних процесів: очищення рани настало через $4,1 \pm 1,7$ дні проти $5,9 \pm 1,9$ дні ($p<0,001$), епітелізація — через $7,8 \pm 2,1$ дні проти $8,4 \pm 1,3$ дні ($p=0,0187$). Тривалість лікування скоротилась більш, ніж на 2,5 доби ($6,6 \pm 4,7$ днів проти $9,3 \pm 3,6$ днів, $p<0,01$). Таким чином, використання препарату з колагеназою сприяло швидшому очищенню ран, ранньому формуванню грануляцій і скороченню термінів госпіталізації. Отримані результати досліджень підтверджують безпечність місцевого використання

колагенази при лікуванні гнійних та гнійно-некротичних процесів м'яких тканин та може бути рекомендоване до застосування в клінічних умовах.

Матеріали дисертації впроваджено в роботу клінічного хірургічного відділення з малоінвазивними технологіями КНП «Вінницька міська клінічна лікарня № 1», університетської лікарні ВНМУ ім. М.І. Пирогова, у науковий та навчальний процес на кафедрі загальної хірургії, кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії, кафедри мікробіології та вірусології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Ключові слова: рана, рановий процес, лікування ран, інфіковані та гнійні рани, колагеназа, протимікробна активність, антисептик, морфологічні зміни, грануляційна тканина, мікроорганізми, післяопераційні ранові ускладнення, кровопостачання, комбіноване лікування, хірургічне лікування.

ANNOTATION

Rautskis V.P. Substantiation of a comprehensive differential approach to the treatment of purulent-necrotic soft tissue processes using a collagenase-based therapeutic compound (experimental and clinical study).

Qualifying scientific work on manuscript rights. Dissertation for obtaining the Philosophy Doctor degree in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 "Medicine". National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, 2026.

The dissertation presents the results of an experimental and clinical study dedicated to optimizing the treatment of purulent-necrotic soft tissue processes by applying a combined collagenase-based therapeutic compound. The work aims to solve the relevant scientific and practical challenge — improving the effectiveness of local therapy for infected and purulent wounds, including postoperative wound complications.

The purpose of the study is to improve treatment outcomes of purulent wounds and purulent-necrotic soft tissue processes through the use of a collagenase-based therapeutic compound. The objectives included: evaluation of the drug's efficacy in experimental models using morphological and morphometric criteria; bacteriological assessment of its antimicrobial activity in vitro and in vivo; clinical evaluation of wound healing dynamics and patient outcomes. The research was approved by the Bioethics Committee of the VNMU. M.I. Pirogov (protocol No.3 of the meeting of the Bioethics Committee dated 03 of April 2023 and No. 10 of October 20, 2025)

The research is based on results from experimental studies in rats with simulated purulent wounds and clinical observation of patients with infected and purulent soft tissue wounds. Microbiological, morphological, morphometric, clinical, and statistical methods were applied.

For microbiological research, serial industrial samples of ointments were used: Levomekol, Miramistin, and Iruzan (collagenase-based). The mean MIC and MBC values of Iruzan against clinical antibiotic-resistant staphylococcal strains

were 10.4 ± 3.5 and 52.1 ± 17.4 mcg/ml. and for *P. aeruginosa* the MBC was 2000.0 ± 0.0 mcg/ml.

The experimental study was conducted on 64 male albino laboratory rats weighing 200–250 g, divided into four groups of 16 animals: I – control (no treatment); II – Iruzan gel (collagenase-based); III – Levomekol ointment; IV – Miramistin ointment. Wounds were contaminated with *Staphylococcus aureus* combined with *Pseudomonas aeruginosa*. In groups II–IV, the corresponding topical agent and an aseptic gauze dressing were applied; in the control group, only dressings were changed for next 14 days.

Due to bacteriological control during wound healing, it was determined that 24 hours after wound infection in test animals of all groups, the number of test microorganisms of both species in the wound contents was almost the same (6.6 ± 0.1 – 6.9 ± 0.1 lg CFU/ml). On the third day, the number of bacteria in the Iruzan group decreased to 4.6 ± 0.1 (*P. aeruginosa*) and 4.9 ± 0.2 (*S. aureus*) compared to the control group ($p > 0.05$). On the 7th day, this indicator was 2.3 ± 0.6 and 4.8 ± 0.2 lg CFU/ml, respectively, which was statistically significantly lower than in the control group ($p < 0.05$). On the 10th day of observation, the effect of wound cleansing from test microorganisms was observed in animals of all experimental groups, since regardless of the topical treatment used, the number of staphylococci and pseudomonads in animals of the experimental groups was statistically significantly ($p < 0.05$) lower than in animals of the control group. Our microbiological studies have confirmed that, despite its lower concentration of the antiseptic miramistin (2000 mcg/ml), Iruzan ointment is not inferior in its healing effectiveness to miramistin ointment, which has an antiseptic concentration of 5000 mcg/ml. This is due to another active ingredient in Iruzan – the proteolytic enzyme collagenase, which lyses necrotic elements and promotes mechanical cleansing of the wound surface, thus compensating for the lower concentration of antiseptic in the preparation.

Morphological and morphometric studies revealed significantly faster wound healing in group II (collagenase-based treatment). By day 3, inflammatory

changes were less pronounced: the necrotic layer was thinner, with evident lysis zones. By day 7, proliferative phase features predominated, with more extensive epithelial coverage and organized collagen fiber bundles in group II. By day 10, only group II achieved full re-epithelialization, with stratified epithelium and thickened keratin layer. By day 14, all treated groups exhibited scar formation, but group II showed complete epidermal restoration.

Quantitative morphometric analysis confirmed superior outcomes in group II. By day 3, vessel density was significantly higher ($526\pm 64/\text{mm}^2$ vs $376\pm 40/\text{mm}^2$ in controls, $p=0.001$) with lowest leukocyte infiltration ($358\pm 51/\text{mm}^2$, $p<0.001$) and highest fibroblast count ($208\pm 32/\text{mm}^2$, $p<0.001$). By day 7, vessel density remained maximal ($824\pm 85/\text{mm}^2$, $p<0.007$), fibroblasts peaked at $387\pm 101/\text{mm}^2$ ($p<0.001$), while leukocytes decreased further. By day 10, complete epithelialization coincided with a fibroblast decline ($282\pm 35/\text{mm}^2$), lower than in Levomekol and Miramistin groups ($p<0.01$). By day 14, fibroblasts decreased to $178\pm 36/\text{mm}^2$, significantly below controls ($521\pm 80/\text{mm}^2$, $p<0.001$). These findings indicate that collagenase-based therapy accelerates wound cleansing, reduces inflammation, and promotes early transition from proliferation to remodeling.

The clinical study included 78 patients with purulent-necrotic soft tissue infections, divided into two comparable groups: the main group (37 patients) treated locally with collagenase-based compound Iruzan, and a comparison group (41 patients) treated with Levomekol. In the Iruzan group, wound cleansing occurred significantly faster (4.1 ± 1.7 vs 5.9 ± 1.9 days, $p<0.001$), epithelialization was earlier (7.8 ± 2.1 vs 8.4 ± 1.3 days, $p=0.0187$), and overall treatment duration was reduced by more than 2.5 days (6.6 ± 4.7 vs 9.3 ± 3.6 days, $p<0.01$). Thus, collagenase use promoted earlier wound cleansing, granulation, and shortened hospitalization. The results confirm the safety and clinical feasibility of local collagenase therapy in purulent and purulent-necrotic soft tissue processes.

The materials of the dissertation have been implemented in the work of the clinical surgical department with minimally invasive technologies of the Vinnytsia City Clinical Hospital No. 1, the University hospital of the National Pirogov

Memorial Medical University, and into the scientific and educational process at the Department of General Surgery, the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery, and the Department of Microbiology and Virology of the National Pirogov Memorial Medical University.

Keywords: wound, wound healing, wound management, infected and purulent wounds, collagenase, antimicrobial activity, antiseptic, morphological changes, granulation tissue, microorganisms, postoperative wound complications, blood supply, combined treatment, surgical treatment.

ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Khimich, S.D., & Rautskis, V.P. (2023). Morphological reasoning of the efficiency of application "Iruksan" in the experiment. *Reports of Morphology*, 29(3), 32–38. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29\(3\)-05](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29(3)-05).
2. Рауцкіс, В.П., & Хіміч, С.Д. (2024). Роль протимікробної активності лікувальної суміші на основі колагенази при лікуванні інфікованих ран в експерименті. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 28(3), 383–388. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(3\)-03](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-03)
3. Рауцкіс, В.П., & Хіміч, С.Д. (2024). Морфофункціональні особливості ранового процесу під час лікування гнійно-некротичних ран у щурів сучасними антисептичними засобами та колагеназою. *Хірургія дитячого віку*, 3(84), 22–30. [https://doi.org/10.15574/PS.2024.3\(84\).2230](https://doi.org/10.15574/PS.2024.3(84).2230)
4. Хіміч, С.Д., Рауцкіс, В.П., Малишевський, І.О., Кателян, О.В., & Превар, А.П. (2025). Роль біологічної антисептики в лікувальних заходах при гнійно-некротичних ускладненнях м'яких тканин після хірургічних утручань на органах черевної порожнини в осіб з ожирінням. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 29(2), 292–296. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-20](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-20)

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. Хіміч, О.С., Рауцкіс, В.П., & Кривонос, М.І. (2023). Санітарно-гігієнічні, деонтологічні та медико-правові засади успішної організації проведення експериментальної роботи на тваринах. *Public Health Journal*, (4), 77–81. <https://doi.org/10.32782/pub.health.2023.4.11>

6. Літературний письмовий твір наукового характеру «Спосіб вивчення лікування інфікованих ран в експерименті». Свідоцтво № 124910 від 19 березня 2014 р. Рауцкіс Віктор Повіласович, Хіміч Олексій Сергійович, Кривонос Максим Іванович.

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації:

7. Рауцкіс, В.П., Хіміч, О.С., Кривонос, М.І., & Хіміч, С.Д. (2023). Роль адекватного знеболення в об'єктивному вивченні ранового процесу в експерименті. *VII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році»* (6-7 жовтня, 2023) (С. 56–57). Вінниця.
8. Хіміч, С.Д., Превар, А.П., Рауцкіс, В.П., Кателян, О.В., Фуніков, А.В., & Кривонос, М.І. (2022). Післяін'єкційні гнійні захворювання: стан проблеми та хірургічне лікування. *Українські медичні вісті*, 14(3–4 [92–93]), *Матеріали XIX Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ)* (27-28 жовтня, 2022) (С. 107–108). Ужгород.
9. Хіміч, С.Д., Рауцкіс, В.П., Хіміч, О.С., & Кривонос, М.І. (2023). Проблеми лікування інфікованих та гнійних ран в сучасних умовах. *XIX з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства, науково-практична конференція «Нове в медицині» Українські медичні вісті*, 14(1), *Додаток* (16-17 листопада, 2023) (С. 76). Острог.
10. Рауцкіс, В.П., Бабій, Н.В., Дем'янюк, А.С., & Шевчук, Д.М. (2024). Порівняльна оцінка застосування протеолітичних ферментів при лікуванні гнійно-некротичних ран у щурів в експерименті. *XXI студентська наукова конференція з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2024»* (18-19 квітня, 2024) (С. 589). Вінниця.

11. Рауцкіс, В.П. (2025). Клінічна оцінка ефективності місцевого застосування колагенази у лікуванні гнійно-некротичних процесів м'яких тканин. *Наукова конференція молодих вчених ВНМУ* (19-20 травня, 2025) (С. 1–3). Вінниця.
12. Хіміч, С.Д., Дениско, Т.В., Хіміч, О.С., Рауцкіс, В.П., & Кривонос, М.І. (2024). Немедичні проблеми в організації проведення експериментальних досліджень на тваринах в умовах сьогодення. *У міжнародна науково-практична конференція «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)»* (28-29 лютого, 2024) (С. 79–80). Запоріжжя.
13. Хіміч, С.Д., Рауцкіс, В.П., Малишевський, І.О., Превар, А.П., & Кривонос, М.І. (2025). Місце біологічної антисептики в лікувальних заходах при інфекційних та гнійно-некротичних ускладненнях м'яких тканин після хірургічних втручань на органах черевної порожнини у пацієнтів з ожирінням. *Збірник наукових робіт XXV З'їзду хірургів України* (18-19 вересня, 2025) (С. 165–166). Київ.
14. Хіміч, С.Д., Малишевський, І.О., Хіміч, О.С., Рауцкіс, В.П., & Кривонос, М.І. (2025). Нові підходи до лікування хворих з інфікованими та гнійними процесами м'яких тканин. *Матеріали XX З'їзду Всеукраїнського лікарського товариства, науково-практична конференція «Нове в медицині» Українські медичні вісті, 17(1-2), (Додаток)* (3-4 жовтня, 2025) (С. 52–53). Кременець.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ХІРУРГІЇ РАН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1. Рани як актуальна проблема хірургії і її вплив на систему охорони здоров'я.....	23
1.2. Рана і рановий процес.....	27
1.3. Сучасні принципи лікування ран	38
1.4. Роль колагенази у лікуванні ран.....	44
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Характеристика об'єктів експериментального дослідження.....	49
2.2. Морфологічні та морфометричні методи дослідження.....	54
2.3. Мікробіологічні методи дослідження.....	55
2.4. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів.....	58
2.5. Методи статистичного аналізу.....	66
РОЗДІЛ 3. МОФРОЛОГІЧНА ТА МОФРОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ СУМІШІ НА ОСНОВІ КОЛЕГАНАЗИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ	
3.1. Мофологічні особливості протікання ранового процесу під час лікування експериментальних гнійно-некротичних ран сучасними антисептичними засобами та колагеназою	67
3.2. Морфометрична оцінка динаміки ранового процесу експериментальних гнійно-некротичних ран в залежності від лікування антисептичними засобами та колагеназою	89
РОЗДІЛ 4. МІКРОБІОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ СУМІШІ НА ОСНОВІ КОЛЕГАНАЗИ	
4.1. Мікробіологічне обґрунтування доцільності застосування лікарської суміші на основі колагенази для лікування ран	97

4.2. Бактеріологічний контроль загоєння експериментальних ран.....	103
РОЗДІЛ 5. КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ЛІКАРЬСЬКОЇ СУМІШІ З КОЛАГЕНАЗОЮ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ М'ЯКИХ ТКАНИН	
5.1. Результати лікування хворих з гнійно-некротичними процесами м'яких тканин традиційними засобами.....	108
5.2. Особливості перебігу ранового процесу та результати комплексного лікування хворих з гнійно-некротичними процесами м'яких тканин з використанням суміші на основі колагенази (Труксану).....	112
5.3. Порівняльний аналіз результатів комплексного лікування хворих з гнійно-некротичними процесами м'яких тканин та гнійно-запальних захворювань різними місцевими засобами.....	117
5.4. Клінічні випадки.....	122
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	129
ВИСНОВКИ.....	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	144
ДОДАТКИ.....	165

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І
СКОРОЧЕНЬ**

ВЛІ – внутрішньолікарняна інфекція

ММП – матриксні металопротеїнази

ЕЦМ – екстрацелюлярний матрикс

КУО – колонієутворююча одиниця

МБсК – мінімальні бактеріостатичні концентрації

МБцК – мінімальні бактерицидні концентрації

ПЛТІІ - пульсо-лейкоцитарно-температурний індекс інтоксикації

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*

ВСТУП

Питання діагностики та лікування гнійних ран, незважаючи на багаторічний досвід та постійну увагу науковців до цієї проблеми, не втрачають своєї актуальності і до цього часу [54], адже в наш час до 30-40 % хворих хірургічних відділень становлять пацієнти з гнійно-запальними процесами [30, 103, 160]. Привертає увагу й те, що частота гнійно-запальних ускладнень післяопераційних ран коливається від 2 до 4 % [158], а при операціях на органах черевної порожнини та черевної стінки вона може досягати 21,1 % [22]. У загальній структурі внутрішньолікарняної інфекції майже 95 % випадків припадає на післяопераційні ускладнення. До того ж протягом останніх десятиліть спостерігається тенденція до зростання летальності у осіб старше 70 років, що формує відповідні виклики для системи охорони здоров'я та необхідності профілактики цих ускладнень, особливо коли ми спостерігаємо збільшення середньої тривалості життя в популяції [38].

Клінічними особливостями, що зумовлюють складність лікування локалізованих інфекційно-запальних уражень у першу чергу є властивості збудників, що спричиняють їх розвиток. Останніми роками домінуючу роль набуває мікрофлора, що резистентна до антибактеріальних та антисептичних засобів. У великих хірургічних центрах найчастішими збудниками післяопераційної внутрішньолікарняної інфекції (ВЛІ) є золотистий і епідермальний стафілококи, стрептококи, синьогнійна паличка, ентеробактерії [21, 123]. Наявна тенденція до асоціювання з мікроорганізмами, які раніше були нетиповими для гнійних процесів, проте стали у ході лікування у зв'язку з тривалою персистенцією запального процесу. При цьому, слід враховувати перехід на новий рівень фармакотерапії локальних гнійних уражень, появу нової генерації антисептичних засобів, препаратів, що модулюють імунологічні реакції та широкого спектру перспективних комбінованих засобів для місцевого лікування.

Відомо, що для сучасної хірургії фундаментальними є принципи лікування інфікованих ран, які передбачають комбінацію хірургічних та медикаментозних методів. При цьому важливе місце в лікуванні ран м'яких тканин належить багатокомпонентним препаратам для місцевого застосування, вибір яких залежить від фази перебігу ранового процесу. Це дозволяє забезпечити максимальну концентрацію активних субстанцій у вогнищі запалення і позитивний вплив на репаративні процеси [86, 93].

Значним викликом для хірургів все ще залишається великий спектр різних за природою хімічних сполук, необхідність постійної ротації лікарських засобів згідно із фазами перебігу ранового процесу, мікробіологічного спектру та лікуванням хронічних ран, що проявляється високою частотою різноманітних ускладнень, збільшенням витрат на лікування, подовженими термінами непрацездатності та навіть смерті. Незважаючи на численні дослідження та публікації в цьому напрямку, необхідність оптимізації лікування контамінованих та гнійних ран в хірургічній практиці не викликає сумнівів. Одним із препаратів, що зарекомендував себе перш за все як засіб ефективного очищення рани, є протеолітичний фермент колагеназа, який водночас може позитивно впливати на інші фактори ранового процесу [3, 36, 58, 75, 127].

Отже, враховуючи все вище наведене, є підстави вважати, що використання комплексної лікувальної суміші на основі колагенази дозволить покращити результати лікування хворих із гнійно-некротичними процесами м'яких тканин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: «Ушкодження: механічні, хімічні та біологічні причини. Механізми розвитку, діагностика та лікування». № 0121U110669.

Мета дослідження. Покращити результати лікування гнійних ран та гнійно-некротичних процесів м'яких тканин шляхом застосування лікувальної суміші на основі колагенази.

Завдання дослідження. Для досягнення мети було поставлено наступні завдання:

1. Провести мікробіологічну оцінку ефективності дії лікарської суміші з колагеназою при лікуванні інфікованих та гнійних ран в експерименті;
2. Макроскопічно провести порівняльний аналіз перебігу ранового процесу при використанні різних способів лікування інфікованих ран в експерименті;
3. Вивчити морфологічні зміни, що ілюструють ефективність застосування лікарської суміші з колагеназою у лікуванні інфікованих та гнійних ран в експерименті на протязу усього ранового процесу.
4. Оцінити клінічну ефективність комплексного лікування контамінованих, гнійних ран та гнійно-некротичних процесів м'яких тканин при використанні лікарської суміші з колагеназою в порівнянні із традиційними методами лікування.

Об'єкт дослідження – інфікована рана, гнійно-некротичні процеси.

Предмет дослідження – вплив комбінованої лікарської суміші з колагеназою на перебіг ранового процесу в умовах інфікованих та гнійно-некротичних ран.

Методи дослідження.

- експериментальні (для симуляції контамінованої та гнійної рани на піддослідних тваринах з порівнянням різних методів лікування);
- клініко-експериментальні (для оцінки поведінкових реакцій, макроскопічної оцінки місцевих змін, динаміки ранового процесу у експериментальних тварин);
- мікробіологічні (для оцінки рівня мікробної контамінації ран, реакції мікрофлори на застосування досліджуваних препаратів);

- морфологічні та морфометричні (для оцінки та аналізу патоморфологічних змін та клітинного складу під час ранового процесу);
- клінічні (для оцінки клінічної ефективності застосування комплексної мазі з колагеназою при лікуванні інфікованих ран та гнійно-некротичних процесів);
- статистичні методи (для аналізу і опрацювання цифрового матеріалу отриманих результатів).

Наукова новизна одержаних результатів:

- вперше встановлено особливості динаміки морфологічних змін ранового процесу під впливом топічного використання лікувальної суміші на основі колагенази при лікуванні гнійно-некротичних процесів м'яких тканин і на цій підставі доведено ефективність даного засобу;
- на підставі морфометричних досліджень вперше встановлено позитивний вплив топічного використання лікувальної суміші на основі колагенази на динаміку змін запальноклітинної інфільтрації, судинного компоненту і кількості фібробластів під час лікування гнійно-некротичних процесів м'яких тканин;
- вперше проведено мікробіологічну оцінку та встановлено ефективність топічного використання лікувальної суміші на основі колагенази при лікуванні гнійно-некротичних процесів м'яких тканин;
- на підставі проведених досліджень вперше отримано і узагальнено наукові дані щодо обґрунтування подальшого використання лікувальної суміші на основі колагенази для лікування гнійно-некротичних процесів м'яких тканин.

Практичне значення отриманих результатів.

- доведено позитивний вплив лікувальної суміші на морфологічні та мікробіологічні характеристики ранового процесу;
- обґрунтовано доцільність застосування лікувальної суміші на основі колагенази як ефективного засобу місцевої терапії гнійних та гнійно-некротичних процесів м'яких тканин;

- отримані позитивні результати клінічного використання мазі із колагеназою, дають можливість рекомендувати до широкого застосування її у роботу хірургічних відділень стаціонарів загального профілю;

- матеріали дослідження впроваджено в роботу хірургічного відділення з малоінвазивними технологіями КНП «Вінницька міська клінічна лікарня № 1», університетської лікарні ВНМУ ім. М.І. Пирогова, а також в навчальний процес кафедр загальної хірургії, мікробіології, клінічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Здобувачем самостійно проведено аналіз наукової літератури. За консультативної допомоги д.мед.н., професора Хімича Сергія Дмитровича сформульовано ключову ідею та мету, складено план дослідження, коригування методів дослідження. Самостійно проведено експеримент на тваринах, зібрано матеріал, проведено експериментальні, морфологічні, морфометричні, бактеріологічні та клінічні дослідження та статистичну обробку даних. Особисто проводилась курація пацієнтів. Більшість оперативних втручань виконувалась в якості оператора. Автором проведено аналіз та узагальнення одержаних результатів, сформульовано висновки, практичні рекомендації, написано усі розділи рукопису дисертації. В опублікованих у співавторстві працях здобувач систематизував результати експериментальних та клінічних досліджень, проводив їх аналіз. Співавторство інших дослідників полягало у консультативній допомозі та їх участі в розробці окремих фрагментів наукової роботи.

Апробація результатів дисертації.

Ключові ідеї дисертаційної роботи висвітлено на спільних засіданнях кафедр загальної хірургії, хірургії № 1, мікробіології, клінічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, а також на: VII Подільській всеукраїнській

міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році» (Вінниця, 2023); XIX з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства «Нове в медицині» (Вінниця, 2023); Міждисциплінарній конференції «Хірургія, травматологія, офтальмологія в мирний та воєнний час», присвяченій 100-річчю від дня народження проф. О.Я. Фіщенко (Вінниця, 2024); V Міжнародній науково-практичній конференції «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)» (Запоріжжя, 2024); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання хірургії в умовах воєнного стану» (Львів, 2024); VIII Міжнародному медичному науково-практичному конгресі «Медицина України – європейський вибір» (Татарів, 2024); Науковій конференції молодих вчених Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (Вінниця, 2025), Науково-практичній конференції «Нове в медицині» (XX Зїзд ВУЛТ, 3-4 жовтня 2025 р. (Кременець, 2025)), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «XX Скліфосовські читання. Актуальні питання абдомінальної, дитячої хірургії, урології, нейрохірургії, проктології, онкохірургії. Ювілейне засідання, присвячене 50-річчю кафедри хірургії № 2 ПДМУ» (Полтава, 2025).

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 14 наукових праць, зокрема 5 статей у фахових наукових виданнях України в тому числі 1 в міжнародній науково-метричній базі Scopus, 8 тез у матеріалах наукових форумів та конференцій, 1 свідоцтво на авторський твір.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 178 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури складається із 161 джерела, із них 22 вітчизняної та 139 зарубіжної літератури. Тема дисертації ілюстрована 21 таблицями та 48 рисунками.

РОЗДІЛ 1.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ХІРУРГІЇ РАН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Рани як актуальна проблема хірургії та її вплив на систему охорони здоров'я

На сьогоднішній день, незважаючи на значні досягнення науковців та практичної хірургії, рани залишаються значною як медичною, так і економічною проблемою для системи охорони здоров'я у різних країнах світу. Відомо, що у більшості пацієнтів хірургічного профілю є рани різного походження, які потребують різнобічного лікування в залежності від характеру рани, її етіології, наявності інфікування тощо, а перебіг ранового процесу може ускладнюватися і призводити до тривалішого й дорожчого лікування, що в свою чергу призводить до тривалішої втрати працездатності людини та більших економічних втрат. Так, за даними Національної служби здоров'я (National Health Service) Великої Британії у 2017/18 р.р. показник щорічної кількості дорослих пацієнтів з діагностованими ранами зріс на 71 % за п'ятирічний період. Водночас автори дослідження зауважують, що навіть це число може бути недооцінене, оскільки частина пацієнтів має не одне ушкодження. За період від 2012/2013 р.р. до 2017/18 р.р., коли проводилося дослідження, виявлено, що суттєво збільшились витрати на обстеження і лікування такої категорії хворих, а саме на 48 %. При цьому лікування одного пацієнта з гострими ранами у 2012/2013 роках в середньому коштувало 2151 фунтів стерлінгів, а з хронічними ранами – 2870 фунтів стерлінгів [42, 43]. У США, за даними 2014 року, у 8,2 мільйона дорослих, що склало 14,5 % від тих, які отримували медичну допомогу Medicare, було діагностовано різні види ран м'яких тканин та/або пов'язані з ними інфекції. Варто підкреслити, що у структурі патологічних станів цієї групи найбільшу частку (4,0 %) становила інфікована хірургічна рана, на другому місці виявились діабетичні інфіковані рани (3,4 %). Загальні економічні витрати на лікування всіх

пацієнтів з ранами за мінімальним розрахунком склали за рік 28,1 млрд. доларів, а максимальні витрати, якщо врахувати наявність іншого пов'язаного з ранами захворювання або лікування інфекції, – 96,8 млрд. доларів. Причому найбільше коштів вимагало лікування пацієнтів саме з хірургічними ранами й інфекцією – за аналогічним розрахунком від 11,7 до 38,3 млрд. доларів за рік [76]. 17,2 мільйони щорічних відвідувань лікувальних закладів у США були пов'язані з гострими хірургічними ранами, спричиненими інвазивними методами лікуванням, що проводилось амбулаторно (57,8 %) або за умови госпіталізації (42,2 %). Серед оперативних втручань, виконаних в амбулаторних умовах, 71,9 % випадків стосувалися м'яких тканин і м'язової системи [7]. Крім післяопераційних ран, у сучасних умовах спостерігається збільшення частоти ран, які спричинені механічною, хімічною чи термічною травмою. Також суттєву роль у виникненні ран м'яких тканин відіграють ендокринні захворювання і патологія судин, оскільки ускладнення цих захворювань можуть призвести до розвитку ранових ушкоджень [143].

Велику проблему для практичної медицини і водночас як фінансове навантаження на систему охорони здоров'я становлять хронічні рани з огляду на необхідність тривалого і дорожчого лікування, і наявність у більшості пацієнтів коморбідних захворювань, які значно погіршують стан здоров'я людини і якість життя [79]. Відзначається, що хронічні рани спостерігаються переважно у людей похилого віку [40, 78]. У країнах з високим економічним розвитком середній рівень поширеності хронічних ран серед населення становить від 1 % до 2 % [57, 79]. У США, якщо говорити загалом про все населення, така проблема спостерігається у 2 % випадків. А у групі людей старше 65 років від таких відкритих ран, які тривалий час не загоюються, страждає 3 % населення цієї вікової категорії. За оцінками уряду США популяція людей похилого віку буде невпинно збільшуватися і досягне 77 мільйонів до 2066 року, що означає зростання й кількості хворих з хронічними ранами. Це в свою чергу безсумнівно вимагатиме збільшення

фінансових витрат на лікування цієї категорії пацієнтів [57, 117]. Аналогічна ситуація з хронічними ранами та їх вплив на систему охорони здоров'я спостерігається й у інших країнах світу [79, 98].

Крім труднощів, пов'язаних безпосередньо з лікуванням ран, ще однією проблемою для хірургів і пацієнтів може стати надмірне утворення небажаних рубців після травматичних ушкоджень, опіків і оперативних втручань. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку з такою проблемою зустрічаються мільйони пацієнтів, у яких надмірні рубці спричиняють суттєві негативні фізичні та психологічні наслідки [74].

Гнійно-запальні ускладнення післяопераційних ран залишаються актуальною клінічною проблемою і викликом як для пацієнтів, так і для хірургів в усьому світі. За даними Центру контролю і профілактики захворювань від 2022 року [158], частота гнійно-запальних ускладнень післяопераційних ран в середньому коливається від 2 до 4 %. Слід підкреслити, що при проведенні операцій на органах черевної порожнини та черевної стінки вона досягає навіть значно вищого показника, який варіює від 9,4 % у економічно високорозвинених країнах до 23,2 % у країнах з низьким економічним розвитком, про що свідчать результати міжнародного мультицентрового когортного дослідження, що охопило 66 країн [22, 38, 39]. Частота виникнення гнійно-запальних ускладнень післяопераційних ран значно зростає у випадку контамінованих ран у порівнянні з умовно-чистими. При цьому встановлено, що при виключенні впливу інших факторів та з такою умовою як низький економічний розвиток країни, частота розвитку післяопераційної ранової інфекції зростає до 39,8 %. Тривалість перебування у стаціонарі виявляється втричі довшою у випадку виникнення післяопераційних ускладнень, у порівнянні з тими, у кого післяопераційні рани не були інфіковані. Крім того, слід відмітити такий важливий факт, що пацієнти з гнійно-запальними ускладненнями після операцій мають значно вищий показник смертності впродовж 30 днів після оперативного втручання у порівнянні з тими, хто не має подібних ускладнень: він коливається від

1,5 % у країнах з високим економічним розвитком до 4,8 % у країнах, які характеризуються низьким економічним розвитком [39]. За даними, які наводять вітчизняні дослідники, у загальній структурі внутрішньолікарняної інфекції майже 45 % випадків припадає на післяопераційні ускладнення, а летальність при гнійній інфекції та її ускладненнях впродовж останніх 30 років практично не змінилась і становить від 35 до 40 % [160]. Бактерії здатні швидко колонізувати відкриті рани шкіри після опіків або хірургічних розрізів. Зазвичай мікроорганізми, що колонізують ці рани, походять з нормальної флори пацієнта або потрапляють в рану через контакт із забрудненими зовнішніми об'єктами, наприклад, вода, фекалії або забруднені руки медичних працівників [98]. До найбільш поширених патогенних мікроорганізмів, які спричиняють гострі ранові інфекції, відносяться грампозитивні бактерії, такі як золотистий стафілокок і ентерокок, грамнегативні – синьогнійна паличка, гриби *Candida spp.* і *Aspergillus spp.*, і що надзвичайно важливо зауважити, що деякі з них стійкі до антибіотиків [98]. На шкірі людини можна ідентифікувати до 1000 видів мікроорганізмів. Бактерії, які зазвичай заселяють шкіру людини, не завдаючи шкоди макроорганізму, називають нормальною бактеріальною флорою. Більшість цих бактерій живе в поверхневих шарах рогового шару і верхніх частинах волосяних фолікулів [67]. Проте існують бактерії, які мешкають у більш глибоких ділянках волосяних фолікулів і є резервуаром для повторної колонізації після видалення поверхневих бактерій.

Найпоширенішим типом бактерій, які займають велику площу шкіри, є *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus aureus*, за якими йдуть *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* та деякі види *Micrococci*. До інших поширених типів нормальної бактеріальної флори, які можна знайти на шкірі, належать *Actinobacteria*, *Proteobacteria* та *Bacteroidetes* [68]. Це досить важливо для розуміння етіопатогенезу і підходів до лікування як гострих, так і хронічних ран. Загальноприйнятою є концепція монокультури грампозитивних мікроорганізмів при типових гострих інфекціях шкіри та

підшкірної клітковини. Через сприятливий прогноз гострі рани часто не враховуються під час дослідження мікробіому ран, тому з цього приводу доступна лише обмежена інформація [136]. Опікова травма є типовою моделлю гострої рани. Підвищена проникність епітелію призводить до проникнення мікроорганізмів в глибші тканини та розвитку інфекції. Опіки можуть суттєво змінити мікробний профіль шкіри навіть на неуразених ділянках, збільшуючи чисельність термофільних мікробів, таких як *Aeribacillus*, *Caldalkalibacillus* і *Nesterenkonia* [84]. Інші форми гострих ран також змінюють мікробне різноманіття та склад шкіри залежно від типу травми та мають динамічний характер. Мікробіом гострих ран поступово стає схожим на сусідній мікробіом шкіри без ранового дефекту [136]. В даному випадку мікробна контамінація є наслідком вищеописаних процесів та відповідає типовій реакції місцевого та загального імунітету.

Проте актуальною проблемою в сучасній хірургії прийнято вважати формування мікробних асоціацій, зазвичай із присутністю грамнегативної флори, яка призводить до формування мікробних біоплівок на екстрацелюлярному матриксі. Основною причиною їх виникнення є тривалий контакт ранової поверхні із зовнішнім середовищем, що призводить до повторних контамінацій, контакту з іншими видами мікроорганізмів. Біоплівки відсутні при гострих ранах і формують одну з ключових особливостей хронічних ран, що зумовлює складності їх лікування, а саме подовжує час епітелізації, формує стійкість до антисептичних засобів. Бактерії та їх токсини призводять до подовження фази запалення за рахунок підвищення рівня прозапальних цитокінів, руйнування екстрацелюлярного матриксу, зменшення рівня інгібіторів протеаз та інгібування факторів росту [34, 56].

1.2. Рана та сучасні уявлення про рановий процес

Під поняттям «рана» розуміють будь-яке механічне ушкодження організму, що супроводжується порушенням цілісності покривних тканин –

шкіри або слизових оболонок. При цьому можливі й ушкодження глибше розташованих тканин, внутрішніх органів. Порушення цілісності саме покривних тканин відрізняє рану від інших видів ушкоджень. За сучасними підходами рани можна класифікувати за різними критеріями, але оскільки важливим фактором у відновленні ушкоджених тканин є час, усі рани поділяються перш за все на дві великі групи – гострі і хронічні рани, а всередині кожної групи можна виділити специфічні види в залежності від етіології [98, 118, 119]. Як правило, гострими ранами є ті, що спричинені травмами, поверхневими опіками, рани, які виникли випадково в результаті нещасного випадку (садна, порізи, рвані рани тощо) і хірургічним шляхом.

Хоча фактично всі рани у момент виникнення є гострими незалежно від причини, прийнято вважати гострими ті ушкодження, що загоюються звичайним шляхом, без особливостей, з досягненням функціонального результату протягом певного часу. Тобто відмінністю між гострими і хронічними ранами, в першу чергу, є період часу, протягом якого відбувається повне анатомічне і функціональне закриття рани. Незважаючи на те, що сьогодні досить добре вивчені біологічні механізми загоєння ран і відповідні часові рамки, в межах яких відбуваються певні гістологічні зміни тканин і клінічні зовнішні зміни рани в процесі загоєння, можна зустріти в літературі дещо різні пояснення дефініції «хронічні рани». Деякі автори вважають, що нормальний процес загоєння гострої рани відбувається в межах 30 днів, тому рани, які залишаються відкритими більше місяця, є хронічними [98, 99, 118, 119]. На думку інших дослідників, наприклад, Wilkinson H., Hardman M. (2020), хронічними є ті рани, у яких процес загоєння вимагає більш тривалого часу – довше 12 тижнів [132]. За іншим означенням без чіткої вказівки на час хронічними слід вважати ті рани, у яких порушується і подовжується перебіг будь-якої стадії ранового процесу [99, 115]. Характерною рисою хронічних ран є те, що вони переважно формуються у пацієнтів з певними факторами ризику: похилий вік (старше 65 років), наявність цукрового діабету, ожиріння, порушення кровообігу,

низький соціально-економічний статус і вплив таких психо-соціальних чинників як стрес і депресія, фізичних факторів навколишнього середовища, а також інфекції [40, 44, 79, 99].

Ще одним важливим критерієм класифікації ран є наявність ранової інфекції. Незалежно від етіології рани, її розміру кожна рана є контамінованою. Але подальший розвиток клінічної маніфестації інфекції залежить у кожному випадку від певних факторів, таких як вид і вірулентність мікроорганізмів, стан загальної імунної реактивності організму пацієнта, локалізація рани і стан кровопостачання тканин в області ушкодження, вид хірургічного втручання. Відповідно до ступеня контамінування виділяють наступні види ран:

I – чиста. Такі рани не інфіковані, у них не виявляють жодних ознак запалення і вони зазвичай закриті. Варто зазначити, що рани I-го типу не стосуються дихальних, травних, статевих або сечовивідних шляхів. Приклади чистих ран включають пластику пахової грижі або тиреоїдектомію.

II – умовно-чиста. Це означає, що рани мають низький рівень забруднення. Ці типи ран включають в себе оперативні втручання на дихальній, травній, статевій системі або сечовивідних шляхах, але лише за умови контрольованих обставин.

III – контамінована. Зазвичай є результатом порушення стерильності або розгерметизації шлунково-кишкового тракту. Розрізи в результаті гострого або негнійного запалення також вважаються ранами III типу.

IV – брудна (інфікована). Зазвичай ці ушкодження виникають внаслідок неадекватного лікування травматичних ран, вираженого гнійного процесу, наявності некрозу.

Класифікація ран за рівнем контамінації вкрай важлива в практичній діяльності. Адже кожен тип має ризик післяопераційного гнійного ускладнення в ділянці рани від 1 % до 5 % для ран I типу, від 3 % до 11 % – для II типу, від 10 % до 17 % – для III і понад 27 % – для IV відповідно [51]. Шкіра, як відомо, є однією із систем, яка відіграє надзвичайно важливу роль

у підтримці фізіологічного гомеостазу людського організму. Основною функцією шкіри є створення бар'єру між зовнішнім середовищем і внутрішнім середовищем організму, тобто захист його від фізичних, хімічних, термічних факторів, а також завдяки складному імунному бар'єру – захист від патогенних інфекційних агентів з одночасною підтримкою коменсального мікробіому шкіри [109, 112]. Будь-яке порушення цілісності шкіри призводить до утворення рани й, відповідно, порушення захисної функції шкіри. Саме здатність до відновлення і регенерації тканин у випадку ушкодження і відновлення функції є важливою перевагою у природі, що у ширшому розумінні забезпечує виживання виду. Для відновлення нормального фізіологічного стану шкіри і відновлення її захисної ролі спрацьовує цілий каскад складних біологічних механізмів, сформованих мільйонами років еволюції, який відображається у процесі загоєння рани і називається рановим процесом [19, 44, 59, 95, 105, 109, 132].

Рановий процес – це складний комплекс взаємопов'язаних між собою імунологічних, біохімічних, судинних реакцій, механізмів послідовної міграції і проліферації різноманітних типів клітин у рановому ложі, синтезу екстрацелюлярного матриксу, факторів росту і цитокінів [6, 14, 45, 107]. Вивчення клітинних і молекулярних механізмів ранового процесу дало змогу встановити закономірності тих фізіологічних змін, які відбуваються в тканинах у процесі загоєння рани, що в свою чергу є вкрай важливим на практиці для адекватного вибору тактики лікування рани. Сучасне розуміння фізіології ранового процесу свідчить про те, що всі його реакції мають чітку послідовність, а його компоненти взаємодіють між собою. При цьому часові рамки і взаємозв'язки між різними компонентами дещо відрізняються у випадку гострих і хронічних ран, але послідовність основних фаз тих змін, що відбуваються у рані і прилеглих тканинах у процесі загоєння, залишається однаковою. Порушення цілісності шкіри в першу чергу спричиняє розвиток коагуляції і гемостазу, після чого розвивається запалення, проліферація і ремоделювання рани з утворенням рубця [105, 106,

107, 111, 118, 119]. Таким чином, відповідно до цих основних змін концепція ранового процесу передбачає його поділ на фази, але які послідовно накладаються одна на одну. Сьогодні виділяють відповідно до цих основних проявів такі класичні три фази ранового процесу: (1) запалення (включно з гемостазом), (2) проліферація і (3) ремоделювання рани [13, 51, 65, 107, 125]. Частина дослідників дотримується точки зору про поділ ранового процесу на чотири фази, виділяючи гемостаз окремою фазою, що по суті не впливає на розуміння як науковцями, так і лікарями-практиками концепції ранового процесу [10, 19, 55, 105, 106, 118]. У вітчизняній хірургічній спільноті прийнято розглядати рановий процес з позиції трьох фаз (стадій), які були розроблені Б. М. Даценко та співавторами в 1995 році [140, 141].

Класифікація ґрунтується на клінічних критеріях та відображає сутність кожної фази ранового процесу:

I – стадія запалення – характеризується наявністю некротичних тканин і гнійного вмісту в рані;

II – стадія грануляцій – характеризується очищенням рани від гнійно-некротичного детриту та утворенням в ній грануляційної тканини, що поступово виповнює рановий дефект;

III – стадія епітелізації – епітелізація ранової поверхні та формування рубця.

Отже, *перша фаза* характеризується гемостазом і розвитком запалення. Утворення рани супроводжується пошкодженням стінок кровоносних судин, що активує механізм гемостазу і, зокрема, тромбоцити: відбувається спазм судин, адгезія тромбоцитів і їхня агрегація. Завдяки наявності численних рецепторів на поверхні тромбоцитів (колагенові, тромбінові, фібриногенові, гістамінові, серотонінові, рецептори для гормонів, факторів згортання крові) здійснюється зв'язок цих клітин з регуляторами їх функцій [149]. Формується тромбоцитарний згусток крові, який дозволяє запобігти надмірній крововтраті і допомагає захистити рану від інфекції [92, 105, 118]. Провідну роль у цьому відіграють тромбоцити, рецептори яких взаємодіють з білками

екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), забезпечуючи таким чином прилипання тромбоцитів до стінки судин. Шляхом експресії низки Toll-like рецепторів, які регулюють синтез антимікробних пептидів, тромбоцити впливають на раннє пригнічення бактеріальної інфекції [25, 102, 113]. Крім того, нерозчинний згусток, який містить фібрин, фібронектин, вітронектин служить попереднім матриксом чи каркасом для лейкоцитів, кератиноцитів, ендотеліальних клітин, фібробластів, що надходять до місця ушкодження, і концентрує в собі цитокіни й фактори росту, необхідні для регуляції клітинних реакцій у фазі запалення ранового процесу [109, 132]. Для попередження надмірного тромбоутворення після успішного формування згустку процес коагуляції зупиняється. Сьогодні відомо, що фактори системи гемостазу дотичні до багатьох процесів в організмі. Зокрема, у контексті питання про рани важливо відмітити, що компоненти гемостазу беруть участь у процесі запалення, а також в ангіогенезі і відновленні трофіки для репарації тканин після фізичної травми/ушкодження [120]. У цьому роль тромбоцитів багатогранна: вони виділяють тромбоцитарний фактор росту, який стимулює відновлення стінки ушкодженої судини за рахунок проліферації гладком'язових і ендотеліальних клітин [62, 71]; тромбоцити як і лейкоцити виділяють цитокіни, які активують запальний процес (фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α) та інтерлейкіни (IL-1, IL-6 та IL-8) [35, 62, 115, 129]; а завдяки секреції таких факторів, як (FGF-2, IGF-1, TGF- β) вони стимулюють синтезу колагену [129].

Одночасно з процесом гемостазу у відповідь на появу рани (травму) розвивається запалення як прояв вродженої імунної реакції, яка запускається молекулярними патернами, вивільненими з пошкоджених тканин і патоген-асоційованими молекулярними патернами з бактеріальних клітин. Ці речовини стимулюють подальше запалення через активацію опасистих клітин, Т-лімфоцитів, макрофагів [23]. Секреція таких прозапальних цитокінів, як TNF- α та IL-1, IL-6 та IL-8, сприяє міграції імунних клітин до місця ушкодження [24, 29, 113]. Водночас вони викликають вазодилатацію,

що своєю чергою сприяє адгезії нейтрофілів і моноцитів і їх виходу через судинну стінку [121]. Крім того, гістамін і гепарин, що вивільняються з опасистих клітин, пригнічують згортання крові і сприяють затримці рідини, що таким чином полегшує процес надходження нейтрофілів [29, 92, 128].

Як згадано вище, під впливом прозапальних цитокінів і хемокінів нейтрофіли мігрують у рану досить швидко після ушкодження тканин. Основна роль нейтрофілів, яку вони виконують, полягає в очищенні рани (дебридменті) від некротичних тканини і бактеріальних агентів шляхом фагоцитозу, секреції протеаз і високоактивних антимікробних речовин (пептидів й ейкозаноїдів). Вони також здатні знешкоджувати інфекційних збудників у позаклітинних пастках – у екструдованих нитках ДНК, вкритих антимікробними пептидами [17, 97]. Крім того, нейтрофіли посилюють запальну відповідь, продукуючи власні прозапальні цитокіни й хемокіни, що є сигнальними молекулами для інших клітин, також залучених у процес запалення. Ще однією важливою характеристикою нейтрофілів є їхній стимулюючий вплив на ангиогенез у пізній стадії запалення за рахунок виділення судинних факторів росту [63, 71]. Впродовж кількох днів (від 2 до 5 днів) від моменту утворення рани, якщо інфекція в ній відсутня, у рані спостерігається поступове зменшення кількості нейтрофілів, які переважно видаляються разом із фібриновою кіркою (струпом) і меншою мірою – шляхом ефероцитозу макрофагами. Решта зникають шляхом фагоцитозу або апоптозу, а частина, можливо, повертається у кров'яне русло за рахунок механізму зворотної трансендотеліальної міграції, що спостерігалася в лабораторних умовах [20].

У фазі запалення важливу роль відіграють макрофаги, які є провідними ефекторними клітинами у процесі репарації тканин. Вони утворюються у пошкоджених тканинах з моноцитів, які надходять з судинного русла. Було встановлено, що перші моноцити потрапляють у місце ушкодження разом з нейтрофілами, але основна маса макрофагів з'являється приблизно через 3 дні після травми, а максимальна кількість цих клітин виявляється через 7

днів [14]. Головним завданням макрофагів є очищення рани шляхом поглинання решток некротичних клітин і мікроорганізмів [125]. При цьому слід підкреслити, що макрофаги здатні до диференційованої поведінки під впливом різних стимулів. Так, одні макрофаги активуються прозапальними речовинами, такими як ліпополісахарид (ЛПС) та інтерферон-гамма (IFN- γ) і підтримують процес запалення, виділяючи активні форми кисню, запальні цитокіни (IL-1, IL-6, TNF- α) і фактори росту, наприклад, судинні фактори росту. Саме ці макрофаги здійснюють фагоцитоз апоптозних нейтрофілів [27]. Інша частина макрофагів пізніше набуває навпаки протизапальних властивостей під впливом змін цитокінів у місці запалення або за рахунок видозміни рецепторів. Протизапальна активність цих макрофагів проявляється у секретії набору інших цитокінів, таких як IL-4, IL-10, IL-13 й аргінази, що є необхідним для попередження розвитку надмірної запальної реакції. Слід відмітити, що крім таких важливих функцій макрофагів, як фагоцитоз і роль антигенпрезентуючих клітин, вони сприяють реепітелізації, фіброплазії, ангіогенезу і також відкладанню ЕЦМ завдяки вивільненню різноманітних факторів росту (TGF- β , PDGF, TNF- α) й цитокінів [20, 121]. Численні ефекти, які здійснюють у процесі запалення нейтрофіли і макрофаги, не применшують ролі інших клітин. Так, проведені дослідження свідчать, що провідну роль у ранній відповіді на ушкодження відіграють місцеві Т-лімфоцити [77]; натуральні клітини-кілери та плазмоцити також мають антимикробний вплив і сприяють ангіогенезу [41, 83, 90, 94].

З наведених даних можна зробити висновок, що фаза запалення є складним координованим процесом за участі багатьох клітин і позаклітинних факторів, у якому повинен зберігатися баланс між реакцією імунних клітин, направленою на знешкодження інфекційних агентів і водночас очищенням рани для її успішного загоєння.

У *другій фазі* – фазі проліферації – всі процеси спрямовані на заміну ушкодженої тканини, репарацію кровоносних судин і закриття поверхні рани. Це відбувається за рахунок активної міграції та проліферації таких

клітин, як кератиноцити, макрофаги, фібробласти, ендотеліальні клітини [2, 116, 125, 136]. Процеси, характерні для фази проліферації, розпочинаються приблизно через 2-3 дні після утворення рани і можуть тривати, за даними різних авторів, до 25 днів або навіть 3-6 тижнів [65, 98]. При цьому є свідчення, що кератиноцити активуються ще раніше: уже через 12 годин після травми тканин завдяки зміні механічного натягу, під впливом перекису водню, мікроорганізмів, секреції факторів росту та цитокінів [100]. Своєю чергою це сприяє частковій епітеліально-мезенхімальної проліферації кератиноцитів по краях рани. Відбувається процес реепітелізації: кератиноцити починають мігрувати латерально через рану для відновлення епідермального шару. У новому епідермісі вони продукують матриксні металопротеїнази (ММП), зокрема ММП-1 і ММП-9, що є вкрай важливими для здійснення їхньої міграції, а за допомогою інтегринових рецепторів кератиноцити взаємодіють зі структурними білками попереднього фібринового матриксу у дні рани [124]. При цьому важливою є роль й інших протеаз, зокрема, плазміну, що також стимулює міграцію кератиноцитів шляхом руйнування тимчасового фібринового ранового дна [91]. Процес міграції цих клітин зупиняється, коли кератиноцити з протилежних країв рани зустрічаються і контактують між собою, утворюючи тонкий епітеліальний шар. Після цього відбувається перебудова базальної мембрани і остаточна диференціація кератиноцитів для регенерації епідермісу і відновлення його захисної функції [91]. На думку Rittié L. і співавторів [90], повна епітелізація рани повинна відбутися впродовж 8-10 днів у тих випадках, коли було порушено цілісність епідермісу, дерми та підшкірної жирової клітковини. Важливо підкреслити, що умовою ефективної міграції кератиноцитів і, як наслідок, епітелізації рани, є наявність ЕЦМ сполучної тканини, який сприяє цьому процесу. Такі тканини, як дерма, фасції або м'язи є оптимальним субстратом для формування ранового ложа, а навіть тонкий шар жирової тканини перешкоджає закриттю рани. У разі ушкодження всі

види сполучної тканини, за винятком дерми, для міграції епітелію у процесі загоєння рани потребують утворення грануляційної тканини [109].

Основну роль у синтезі грануляційної тканини відіграють фібробласти. Важливо зазначити, що вони є багатофункціональними клітинами, які активуються під впливом сигнальних молекул, секретованих тромбоцитами, макрофагами, ендотеліальними клітинами. Завдяки цим різним сигналам резидентні фібробласти і фібробласти мезенхімального походження виконують різноманітні функції, але загалом всі види їхньої активності спрямовані на відновлення цілісності шкіри. Так, певна частина фібробластів бере участь у реепітелізації, водночас інші відповідають за синтез білків ЕЦМ [23, 125]. Виділяючи ММП, фібробласти руйнують попередній фібриновий матрикс у рані і замінюють його грануляційною тканиною, що є тимчасовою сполучною тканиною. Ця грануляційна тканина містить велику кількість колагену III типу, фібронектин, протеоглікани, еластин, гіалуронову кислоту, а також фібробласти й макрофаги. Вона стає субстратом для формування зрілого ЕЦМ сполучної тканини, утворення нових судин і безперешкодної міграції та диференціації клітин в рані. Слід підкреслити, що саме колаген, накопичуючись, в майбутньому стає основною складовою рубця. З часом частина фібробластів, котрі є у складі грануляційної тканини, трансформується у міофібробласти, які через інтегринові рецептори приєднуються до ЕЦМ і завдяки наявності актинових волокон і їх здатності скорочуватися забезпечують зближення країв рани і зменшення її площі [105, 106, 109, 135, 138].

Одним із важливих компонентів нормального загоєння рани є формування нових кровоносних судин. Процес репарації судинної системи є досить складним послідовним набором клітинних і гуморальних реакцій, які відбуваються у дні рани. Завдяки васкуляризації грануляційної тканини відбувається перфузія рани і міграція імунних клітин, забезпечуються метаболічні потреби проліферуючої тканини. Процес ангиогенезу ініціюється різними факторами: гіпоксією, тромбіном, факторами росту, зокрема, VEGF,

що продукуються нейтрофілами й макрофагами, основним фактором росту фібробластів (bFGF) [59]. Фактори росту, з'єднуючись через відповідні рецептори з клітинами ендотелію існуючих мікросудин, активують ендотеліальні клітини. Внаслідок цього відбувається проліферація і міграція ендотеліальних клітин на дно рани (при цьому міграції сприяє і фібриновий згусток), даючи початок проростанню нових судин. Одночасно з цим відбувається вивільнення ендотеліальними клітинами ММП для лізису навколишніх тканин і забезпечення безперервної проліферації ендотелію. З часом новоутворені судини з'єднуються між собою і формують у шкірі нову судинну мережу [53].

Формування грануляційної тканини, що є останнім етапом фази проліферації, водночас дає початок новій фазі ранового процесу – *фазі ремоделювання*. У цій фінальній фазі відбувається перетворення компонентів незрілої сполучної тканини у зрілу форму ЕЦМ з формуванням зрештою рубцевої тканини щільної структури. Процес ремоделювання рубця триває протягом місяців і років [109, 132]. Головну роль у формуванні зрілих волокон колагену відіграють фібробласти [26], а протеоглікани сприяють з'єднанню цих волокон і також слугують провідником для міграції клітин [95]. У фазі ремоделювання колаген III типу (ембріонально-асоційований), який переважав у складі грануляційної тканини, заміщується колагеном I типу, що впливає на посилення міцності рубця, який формується. Відомо, що у структурі неушкодженої шкіри дорослої людини колаген приблизно на 80% представлений колагеном I типу і лише 10% становить колаген III типу. Слід підкреслити, що процес ефективного ремоделювання у ЕЦМ вимагає дотримання тонкого балансу між синтезом і деградацією колагену. Це досягається за рахунок секреції протизапальними макрофагами, фібробластами та кератиноцитами необхідних колагеназ (як виду ММП) і їх дії у певний час: саме вони у процесі репарації руйнують нативні спіралеподібні структури колагену [26, 95].

Якщо колагенові волокна забезпечують цілісність і міцність тканини рубця, то за відновлення еластичності шкіри відповідає інший компонент ЕЦМ – еластин. Важливо відмітити, що, як зазначають деякі автори [5, 6], тільки через декілька місяців після утворення рани у рубцевій тканині виявляються зрілі еластинові волокна. Структура ЕЦМ рубцевої тканини ніколи не буває повністю ідентичною структурі неушкодженої шкіри. За даними досліджень Witte M.B., Barbul A. (1997) [133] і Young A., McNaught S.-E. (2011) [137] рубцева тканина, утворена в процесі загоєння рани, забезпечує близько 80 % тієї міцності шкіри, що спостерігалася до ушкодження.

1.3. Сучасні принципи лікування ран

В переважній більшості випадків хірургічних ран закриття рани відбувається шляхом загоєння первинним натягом, коли краї чистої, хірургічної рани зближуються і з'єднуються, що може бути досягнуто за допомогою накладення швів без натягу, скоб або клею. Необхідною умовою для цього є неінфікована рана з рівними краями, і у такому разі закриття рани відбувається без перешкод за рахунок заміщення сполучною тканиною [16, 50]. Зазначений ефект може бути досягнутий за допомогою блокового висічення, очищення країв рани і закриття її за допомогою швів [64, 76].

У випадку більш складних ран, які характеризуються значним ушкодженням епідермісу та дерми, а також більш глибоких структур, коли неможливо накласти шви, загоєння рани відбувається вторинним натягом. Особливістю такого варіанту загоєння рани є заміщення дефекту тканин грануляційною тканиною [2].

Сучасні принципи лікування всіх ран ґрунтуються на забезпеченні життєздатності ранового ложа, що сприятиме загоєнню [18, 82, 115]. Процес лікування рани, з точки зору хірургії, має на меті прискорення закриття ранового дефекту тканин, захист рани від шкідливих зовнішніх впливів (зокрема, бактеріальної інфекції, механічних факторів) і мінімізацію

формування рубця. У випадку хронічних ран, які не загоюються, як уже було наведено вище, під впливом несприятливих факторів (системних чи місцевих порушень) не відбувається звичайний послідовний хід типових фаз ранового процесу. Спостерігається пролонгована фаза запалення, що характеризується тривалим синтезом тромбоцитарних факторів, таких як, наприклад, трансформуючий фактор росту-бета (TGF- β), прозапальних цитокінів, високим рівнем протеаз, розвитком гіпоксії і як наслідок посиленням фіброзу тканин, і неспроможністю імунних клітин контролювати розмноження мікроорганізмів. Найбільш поширеними патогенами, що виявляються у хронічних ранах, є аеробні бактерії, такі як золотистий стафілокок, синьогнійна паличка та бета-гемолітичні стрептококи. Саме ця флора найчастіше є причиною затримки нормального загоєння ран та розвитку інфекційних ускладнень [134]. Усі названі зміни в рані сприяють росту колоній бактеріальної флори і утворенню біоплівки. Своєю чергою біоплівка підсилює і порушує регуляцію процесу запалення, ускладнюючи і перешкоджаючи формуванню ЕЦМ і відновленню тканин [56, 91]. Крім того, білки ЕЦМ пошкоджуються під впливом активних форм кисню, що у великій кількості утворюється при накопиченні запальних клітин у дні рани [15]. Такий стан несе суттєві ризики для пацієнта виникненням ускладнень, що можуть навіть загрожувати життю.

Враховуючи ці патофізіологічні дані, тактика лікування хронічних ран має певні нюанси. Перш за все, вона додатково спрямована на видалення некротичних тканин і біоплівки, що переводить хронічну рану в стан гострої. По-друге, відбувається регуляція і скорочення запальної фази ранового процесу, а також стимулювання репаративної фази загоєння (зокрема, міграції епітелію, формування грануляційної тканини шляхом ремоделювання ЕЦМ, кровопостачання тканин та лімфообігу).

На сьогоднішній день у випадку як хронічних, так і гострих ран, незалежно від їх етіології, наукові і практичні підходи до лікування ґрунтуються на знаннях про біологічні механізми загоєння ран і враховують

всі зміни, які відбуваються в різних фазах ранового процесу. Відображенням цього принципу стала розроблена концепція багатоетапного підходу, яка отримала назву англійською мовою у вигляді акроніму “TIME”. Акронім TIME утворений від англійських слів, які означають фундаментальні чотири напрямки в стратегії лікування ран [49, 70, 116]:

“T”: Tissue management тобто обробка (або лікування) тканин передбачає клінічну оцінку стану тканин і видалення нежиттєздатних тканин, а також забруднень в рановому дні.

“I”: Inflammation and infection control тобто контроль запалення та інфекції, а саме лікування інфекції в залежності від етіології з використанням системних або місцевих антибіотиків.

“M”: Moisture balance тобто підтримка необхідного балансу вологості в рані для нормального процесу загоєння, оцінка ранового ексудату.

“E”: Epithelial (edge) тобто епітелізація і краї рани, що передбачає оцінку наростання епітелію, стану країв рани і ділянки навколишньої шкіри. Лікувальна стратегія, яка спрямована на створення сприятливих умов для пластичності країв, сфокусована на дебридменті рани.

У випадку гнійних ран аналогічний патогенетичний підхід є головним принципом лікувальної тактики, що передбачає урахування часу і особливостей фаз ранового процесу і складається з активної хірургічної обробки рани (дебридменту), додаткової обробки післяопераційної рани, її раннього закриття, дренажу рани, загальної і місцевої антибіотикотерапії, усунення факторів, які можуть перешкоджати загоєнню [142].

У сучасній хірургії і, зокрема, за рекомендаціями Європейської асоціації лікування ран (European Wound Management Association), визнано той факт, що у процесі лікування ран обов'язковим і безумовно ключовим етапом є адекватна первинна хірургічна обробка рани або дебридмент, який є базисом для процесу реепітелізації й відновлення тканин [47, 85, 130]. Метою дебридменту є видалення сторонніх тіл, некротичних тканин, старіючих

клітин, що не здатні до міграції, бактерій, які перешкоджають міграції кератиноцитів по дну рани, а отже в кінцевому результаті – загоєнню рани.

На практиці підхід до вибору методу дебридменту, що використовується у конкретному випадку, ґрунтується на оцінці кількості некротизованих тканин у рані, що необхідно видалити, наявності супутньої інфекції, індивідуальних факторів ризику у пацієнта. Крім того, обробка рани може проводитись одноразово або повторюватись тривалий час, при цьому динаміка стану рани може вимагати поєднання різних методів дебридменту [9, 10]. Незважаючи на існуючий консенсус, що дебридмент видаляє некротичні тканини з ложа рани і стимулює її загоєння, єдиного універсального методу, який можна було б використовувати усім без виключення пацієнтам для будь-якої рани не існує. Це означає необхідність підбору індивідуальної тактики ведення та комбінації різних методів для досягнення кращого результату.

На сьогоднішній день у хірургії використовуються п'ять основних методів дебридменту: 1) механічний, 2) біологічний, 3) аутолітичний, 4) хірургічний, 5) ферментативний (ензимний) [11, 49, 52, 108, 114, 131].

Механічний дебридмент є простим у виконанні і водночас достатньо ефективним і недорогим методом очищення рани від решток нежиттєздатних тканин і зовнішніх домішок, які забруднюють рану. Обробка рани може проводитися за допомогою гідротерапії у вигляді струменя води, що змиває з поверхні рани забруднення або зрошенням рани теплим фізіологічним розчином чи спеціальним антимікробним розчином. Слід відмітити, що за результатами систематичних оглядів не виявлено істотних відмінностей у рівні інфікування ран при використанні водопровідної води порівняно з фізіологічним розчином для очищення ран. Іншим варіантом є використання традиційної «волого-сухої терапії», тобто накладання на рану вологої пов'язки, яка після висихання видаляється з разом з прилиплими до неї залишками некротичних тканин, забруднень і ексудату. Механічний дебридмент є найбільш оптимальним варіантом для очищення ран з великою

кількістю некротизованих тканин, але протипоказаний при підозрі на гнійні процеси. До недоліків цього методу відносяться відносна болючість, а також неселективність, оскільки він не дозволяє розділити життєздатні і нежиттєздатні тканини, тобто разом з пов'язкою з рани може видалятися і новоутворений епітелій [46, 49]. Враховуючи наявність больової реакції у пацієнтів, у сучасній хірургії з'явилися нові методи механічного очищення, такі як, наприклад, монофіламентні прокладки, низькочастотна ультразвукова обробка [114].

Біологічний дебридмент представляє собою видалення некротичних тканин за допомогою стерилізованих личинок лабораторної пляшкової мухи (*Phaenicia sericata*), які наносяться на поверхню рани. Це старий, швидкий і селективний метод, але використовувати його можна тільки для ран, розташованих далеко від життєво важливих органів. Суть дії біологічної санації полягає в тому, що секрет, який виділяють личинки, містить лейцин, амінопептидази, колагенази та інші активні речовини, які розчиняють некротичні тканини, не пошкоджуючи живі тканини, а також мають протизапальний та проангіогенний вплив. За даними кількох клінічних досліджень, цей метод може забезпечити хороший ефект, особливо при пролежнях, посттромбофлеботичних виразках та нейропатичних виразках стопи. Недоліком даного методу є неприємні відчуття пацієнта [131]. Даний метод не має широкого застосування у сучасній практиці.

Аутолітичний дебридмент: у даному випадку очищення рани відбувається за рахунок використання вродженої властивості організму видаляти нежиттєздатні чи уже некротизовані тканини за допомогою ендогенних ферментів. З цією метою на рану накладається пов'язка, щоб утримати вологу і забезпечити вологе середовище, що дозволяє некротичним тканинам розчинятися під впливом ендогенних ферментів. Для підтримки і забезпечення ефективності такого природнього процесу очищення і загоєння рани можуть використовуватися різноманітні засоби: гідрогелі, гідроколоїди, плівки, мед. Перевагами аутолітичного дебридменту є простота техніки

виконання, мінімальна болючість для пацієнта. До недоліків даного методу належить: велика тривалість лікування у часі, ризик мацерації країв рани та інфекції. Цей метод очищення рани доцільно використовувати у випадку незначних ушкоджень, а також у пацієнтів, які не можуть терпіти біль.

Хірургічний дебридмент вважається «золотим стандартом» очищення рани [33, 66, 122]. Він є оптимальним вибором у випадку небезпечних для життя ран з великою кількістю некротичних тканин, що підлягають видаленню, і показаний за наявності будь-яких ознак інфекції. Перевагами хірургічного очищення є швидкість виконання, безпечність і мінімальний ризик інфікування та ускладнень [4, 32]. Хірургічний дебридмент в умовах клініки, виконаний відповідно до показів, сприяє нормальному загоєнню рани. Поряд з позитивними рисами слід відмітити, що хірургічний дебридмент не є селективним, оскільки одночасно з некротизованими можуть бути частково захоплені здорові тканини [4]. Крім того, вибір даного методу може бути обмежений схильністю до кровотечі у пацієнта.

Ферментативний (ензимний) дебридмент полягає у нанесенні на дно рани препаратів протеолітичних ферментів (протеаз) різного походження, які здійснюють лізис некротичних тканин у рановому ложі. Ефективність дії протеаз у ранах полягає не лише в очищенні, але й має вагомий вплив на ключовий процес в загоєнні рани, а саме клітинну міграцію, як необхідну умову епітелізації [70]. Важливою перевагою цього методу є те, що життєздатні тканини та ділянка навколо рани залишаються неушкодженими під час обробки [11, 31, 110, 131], а також його висока ефективність навіть при короткому періоді застосування [134]. Ферментативний дебридмент підходить для нехірургічних пацієнтів і може ефективно поєднуватися з хірургічною обробкою [4, 32, 46], або бути альтернативним варіантом, оскільки вимагає меншої кількості процедур і меншого часу застосування у порівнянні з матеріалами для аутолітичного [139]. Ферментативний метод дебридменту часто використовується для початкової обробки ран у пацієнтів, які отримують тривалий час антикоагулянтну терапію, що робить термінове

хірургічне лікування неможливим. Також протеази можуть бути використані для очищення рани зі значним бактеріальним навантаженням (контаміновані або інфіковані рани [11, 104]. За даними досліджень Schulz A. et al. [96] і Harats M. et al. [48], ферментативний метод дебридменту забезпечує раннє очищення глибоких опікових ран, зменшуючи потребу в хірургічному лікуванні та дозволяючи швидке закриття рани перев'язувальними матеріалами.

Протягом багатьох років розроблялись і досліджувались різні протеолітичні ферменти, зокрема, трипсин, комбінація стрептокінази і стрептодорнази, субтилізин. Ферментами, які на сьогоднішній день застосовуються у різних країнах з метою очищення рани, є колагенази, цистеїнові протеази (папаїн), серинові протеази (фібринолізин) [11, 75]. Серед них деякі є селективними і розщеплюють лише девіталізовані тканини, в той час як інші не володіють такою селективністю, тобто не розрізняють життєздатні та нежиттєздатні тканини. Так, наприклад, папаїн – фермент широкого спектру дії, цистеїнова ендопроптаза рослинного походження, що добувається з папаї (*Carica papaya*), корисний для об'ємного видалення, тоді як колагеназа є щадною до життєздатних тканин, тобто володіє селективною дією [46]. Слід також зауважити, що процес лізису залежить від рН середовища ранового дна і може бути дезактивований деякими іншими речовинами.

1.4. Роль колагенази у лікуванні ран

На даний час лише колагеназа є одним препаратом із протеолітичних ферментів, який схвалений до застосування Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для очищення від некротичних тканин як гострих, так і хронічних ран [87, 88].

Колагенази належать до групи цинкзалежних матриксних металопротеїназ (ММП), які володіють здатністю розщеплювати пептидні зв'язки в ЕЦМ. Всі ферменти родини ММП мають певну перехресну

протеолітичну активність по відношенню до різних субстратів і класифікуються за класами: колагенази, желатинази, стромелізени і трансмембранні ММП. Саме колагенази є тими ферментами, субстратом для дії яких є чотири типи колагену (I, II, III і IV) [1, 3, 61, 126]. ММП секретуються різними типами клітин: кератиноцитами, імунними клітинами й фібробластами на різних стадіях загоєння рани; вони мають вплив на деградацію та модуляцію ЕЦМ, активацію факторів росту та передачу сигналів при взаємодії клітин між собою та клітин і матриксу, таким чином координуючи процес загоєння. На сьогоднішній день відомо, що за фізіологічних умов у організмі людини ММП і, зокрема, колагенази відіграють важливу роль в регуляції різних аспектів запалення і загоєння рани [36, 69, 61, 89]. Колагенази здатні розщеплювати білкову структуру колагену, яка характеризується жорсткою лівосторонньою потрійною спіральною конфігурацією – важливий компонент позаклітинного матриксу, селективна деградація якого сприяє нормальному загоєнню рани. При цьому важливо відмітити, що ці колагенові волокна резистентні до дії більшості протеїназ [1, 3, 126].

Активне вивчення ролі колагенази розпочалося наприкінці ХХ-го ст., коли фермент був виділений з організму ссавців і деяких бактерій, перш за все патогенного мікроорганізму *Clostridium histolyticum*. Саме препарат колагенази, отриманий з патогенного штаму *C. histolyticum*, є стандартом для порівняння з іншими нещодавно відкритими колагеназами, і саме він найбільш широко використовувався у клінічних й експериментальних дослідженнях впродовж багатьох років [8, 28, 45, 73, 80]. Результати огляду чисельних даних літератури свідчать, що застосування колагенази у якості ферментативного дебридменту зменшує кількість процедур хірургічної обробки ран і тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі [3, 58, 75, 127]. Також у дослідженнях *in vitro* та *in vivo* було виявлено, що колагеназа проявляє лікувальні властивості при загоєнні ран, опіків, келоїдах, ліпомі; результати продемонстрували її безпечність та ефективність [3, 36,].

Систематичний огляд сучасних результатів досліджень колагенази у лікуванні усіх видів ран, проведений J. Patry and V. Blanchette [81], мав на меті оцінити її ефективність у порівнянні з іншою терапією, вплив на стан ранового ложа, ризик виникнення побічних ефектів. Висновок авторів цього систематичного аналізу однозначно підтвердив доцільність використання колагенази для ферментативного дебридменту ран, зокрема, у випадку пролежнів, діабетичних виразок, і в поєднанні з місцевими антибіотиками при опіках. Колагеназа виявилася ефективною для загоєння ран завдяки своїй здатності видаляти некротизовані або нежиттєздатні тканини без шкоди для грануляційної тканини. Деякі дослідження виявили вищий ризик розвитку небажаних ефектів при лікуванні колагеназою у порівнянні з альтернативним лікуванням, що проявлявся у вигляді целюліту. Однак включені в аналіз дослідження мали різну методологію, тому різноманітність отриманих результатів не дає змоги об'єднати їх і узагальнити у вигляді кількісних показників.

Властивість, що вигідно вирізняє колагеназу – це її безпечність і ефективність у лікуванні ран з високим бактеріальним навантаженням [81]. Відмічено, що у ранах, оброблених колагеназою, відбувається зменшення кількості бактерій уграмі тканини і, як наслідок, рана гоїться за коротший проміжок часу. Був зроблений висновок, що таке сприяння колагенази ступеню і швидкості загоєння рани за рахунок зниження бактеріального навантаження пов'язане з її ферментативним впливом не тільки на некротизовані тканини, але і на мікроорганізми. Ще однією перевагою застосування фермента колагенази є також короткий термін лікування та зменшене таким чином фінансове навантаження на систему охорони здоров'я, що було продемонстровано, зокрема, C. Waycaster and C.T. Milne [127] у дослідженні з лікування хронічних інфікованих венозних виразок нижніх кінцівок у порівнянні з аутолітичним дебридментом і використанням гідрогелевих пов'язок. Крім того, на думку інших дослідників, якщо рана потребує двох чи більше послідовних процедур хірургічного дебридменту,

слід застосувати обробку за допомогою колагенази [4, 12, 32]. Такий алгоритм потенційно зменшує потребу в частій обробці і покращує очищення рани.

Вплив колагенази на покращення стану ранового ложа можна частково пов'язати з її властивістю швидше видаляти некротичну кірку. Оскільки некротична тканина прикріплена до рани нитками денатурованого колагену, то поки ці фіксуючі волокна не будуть розірвані, фактично відсутня підтримка епітелізації, грануляція сповільнена [12]. Встановлено, що колагеназа має високу специфічність у відношенні до нативного колагену, який відповідає за прикріплення струпу до дна рани, здійснює лізис фібрину та некротичних тканин, а також стимулює прихід макрофагів у рану, таким чином посилюючи перетравлення тих білків, які утримують струп і/або нежиттєздатну тканину до дна рани [28, 73, 80]. Окрім ефективної ролі у дебридменті рани, як свідчать деякі клінічні дані, колагеназа також здатна посилювати міграцію кератиноцитів через грануляційну тканину [70]. Сучасні експериментальні дослідження виявили дуже важливий феномен, що колагеназа здатна посилювати проліферацію, ангиогенез та міграцію ендотеліальних клітин і кератиноцитів у процесі загоєння ран, тобто впливати на фундаментальні аспекти ранового процесу [85]. Так, K.N. Riley and I.M. Herman у своєму дослідженні *in vitro* [89], додаючи клостридіальну колагеназу до матриксу, спостерігали приблизно п'ятикратне посилення проліферації та міграції кератиноцитів. У дослідженні *in vivo* на свинях ці ж автори встановили, що нанесена на всю глибину рани колагеназа достовірно ефективніша, ніж інші випробувані методи лікування за такими критеріями, як утворення грануляційної тканини, регуляція запалення, реепітелізація і час закриття рани.

Отже, вище наведені дані створюють підґрунтя до вивчення лікувальних властивостей та доцільності застосування колагенази у загоєнні ран різного генезу, у тому числі гнійних ран, оскільки колагеназа проявляє селективний вплив на некротичні тканини (що є одним із видів біологічної

антисептики) і є безпечною для місцевого застосування, легко поєднується з іншими методами обробки рани та має потенціал не лише як засіб дебридменту, але й можливо у комбінації з іншими препаратами для впливу на різні аспекти ранового процесу в першій та другій фазі загоєння рани.

Матеріали розділу опубліковані у наступних наукових працях автора: [153, 155].

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика експериментальної частини дослідження

Дослідження виконували на базі кафедри загальної хірургії та експериментальної клініки (віварію) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Експериментальне дослідження проводили на 64 білих лабораторних щурах (самцях) з масою тіла від 200 до 250 г. Щурі перебували в однакових умовах та утримувались відповідно до загальноприйнятих норм в окремому приміщенні віварію поряд із операційною, де зберігалось все необхідне забезпечення та підтримувалась температура в межах 23-25⁰С (рис. 2.1). Перед проведенням дослідження відібрані для експерименту тварини перебували на карантині протягом двох тижнів на стандартній дієті, воду не обмежували. У день проведення дослідів тварин не годували. Всі вище вказані заходи забезпечували адекватну акліматизацію тварин перед початком експерименту.



Рис. 2.1. Здорові експериментальні тварини (щурі) перед початком експерименту.

Після проведення премедикації дімедролом з розрахунку 1,5 мг на кг/маси тіла та аміназину 0,02 мг/кг, які вводили внутрішньом'язово виконували анестезію шляхом внутрішньом'язового введення кетаміну з розрахунку 15 мг/кг маси тіла щура (рис. 2.2). Нами використовувались не інструментальні методи оцінки ефективності анестезії у щурів, а саме метод посмикування кінцівки та хвоста, з виявленням м'язевого тонусу (рис. 2.3). В середньому через 10-15 хвилин тварини переставали реагувати на зовнішні подразнення та засинали. Період анестезії тривав від 45 до 60 хв., що було достатнім для виконання втручання та безпечним для піддослідної тварини. Таким самим методом виконували знеболення у щурів під час подальших перев'язок, оглядів та забору матеріалу.



Рис. 2.2. Виконання внутрішньом'язового введення кетаміну.



Рис. 2.3. Перевірка тонусу тіла щура під час підйому за хвіст, мязевий тонуc відсутній.

Після фіксації щурів на операційному столі виконували підготовку операційно поля шляхом бриття та оброки антисептиком тричі. В міжлопатковій ділянці моделювали стандартизовану рану розміром 1.5 x 1.5 см з висіченням шкіри, підшкірної клітковини та поверхневої фасції. Для відтворення ранової інфекції рану контамінували патогенним штамом *Staphylococcus aureus* у комбінації з *Pseudomonas aeruginosa* в концентрації 1 млрд. мікробних тіл в 1 мл рідини, використовуючи 0,2 мл мікробної суміші та залишали її на рані до 15-30 секунд, щоб вона покрила всю ранову поверхню (рис. 2.4). У дослідженні використовували 6 клінічних штамів бактерій (3 штами *S. aureus* і 3 штами *P. aeruginosa*), що зберігаються у музеї живих культур кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Потім рану закривали асептичною марлевою пов'язкою (рис. 2.5) та переміщали щурів в клітку без підстилки поодиноці для забезпечення адекватної реабілітації після втручання. За щурами проводили динамічне спостереження протягом двох днів. Через два дні від моменту створення експериментальної рани та її контамінації макроскопічно проводили оцінку місцевих змін і контроль бактеріального спектру рани на предмет

контамінації досліджуваною флорою за допомогою аплікатора транспортного середовища Amies із пробкою. Після отримання бактеріологічного підтвердження контамінації ран розпочали наступний етап експерименту.



Рис. 2.4. Вигляд рани у щура після моделювання та контамінації раневого дефекту.



Рис. 2.5. Накладення асептичної пов'язки на рану.

Щурі були розподілені на 4 групи по 16 тварин: I – контрольна група (без лікування); II – для лікування використовувався гель “Іруксан”, до складу якого входить колагеназа (виробник: ДП «Ензим», Україна; серія 010922); III – мазь “Левомеколь” (виробник: ПрАТ Фармацевтична фабрика Віола, Україна; серія 070923); IV – мазь “Мірамістин” (виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна; серія MZ10123). На ранову поверхню тваринам II, III та IV-ї групи наносили досліджуваний препарат та асептичну марлеву пов’язку, в групі контролю виконували лише заміну асептичної пов’язки. Щоденні перев’язки проводили впродовж наступних 14 днів у всіх тварин. Після зняття пов’язки під час перев’язок оцінювали місцеві зміни в рані та в навколишніх тканинах, загальний стан та поведінку тварин, проводили поетапну фотофіксацію досліджуваних ран (рис. 2.6). Результати моніторингу фіксували у відповідних протоколах та таблицях. Виведення з експерименту по 4 щурі із кожної групи відбувалось на 3-ю, 7-у, 10-у та 14-у добу. Виведення з експерименту проводили на тлі передозування внутрішньом’язового кетамінового наркозу.



Рис. 2.6. Контрольне фото рани щура під час перев’язки. Використана шкала, де відмічено номер дослідної групи, номер особини та день спостереження.

2.2. Морфологічні та морфометричні методи дослідження

Морфологічні та морфометричні дослідження проводились на базі Комунального некомерційного підприємства "Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної ради" (місто Вінниця, вулиця Пирогова, 46).

Для оцінки морфологічних змін проводили забір тканин для гістологічного дослідження шляхом висічення фрагмента шкіри з підлеглими тканинами з місця розташування ранового дефекту (2,0 см x 2,0 см глибиною до 4 мм), відступаючи від його країв на відстань не менше 0,5 см, з подальшою фіксацією у 10%-му розчині нейтрального буферизованого формаліну не менше 48 год. Препарати готували з подальшою обробкою в автоматичному тканинному процесорі Diapath Donatello TM Series 2 (виробництва Італії), заливкою в парафін з використанням заливочної дозуючої консолі Amos scientific TEC 2800-M (виробництва Італії). Приготовані на автоматичному роторному мікротомі Diapath Galileo AUTO Series 2 (виробництва Італії) гістологічні зрізи товщиною 4 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином еозином (основне забарвлення) на автоматичному пристрої для фарбування препаратів на предметному склі DP 360 (виробництво Італія) та пікрофуксином за Van Gieson (для півкількісного визначення ступеня розвитку склеропластичних процесів в грануляційній тканині).

Мікроскопію гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 (МОЗ України Свідоцтво про державну реєстрацію № 8120/2008, код 9011800000) із застосуванням збільшень у 40, 100, 200, 400 та 1000 разів. Візуалізацію зображення та морфометрію здійснювали за допомогою морфометричної програми Quickphoto micro 2.5 (ліцензійна згода № 925113924).

При мікроскопії проводили оцінку морфологічного стану та складу тканин шкіри у краях і дні ранового дефекту, наявність патологічних і репаративних змін, їх характер. Підрахунок кількості сегментоядерних

лейкоцитів, плазматичних клітин, лімфоїдних, макрофагальних елементів, фібробластів та кровоносних судин здійснювався не менше, ніж в 10-ти полях зору. Склад і співвідношення елементів запальної клітинної інфільтрації вивчався за допомогою імерсійної мікроскопії при збільшенні 1000: на обраній ділянці, у межах дна та країв ранового дефекта, проводився підрахунок 100 клітин. Для більшої об'єктивності отриманих результатів проводили по два виміри у кожного піддослідного щура в різних ділянках.

У процесі дослідження вивчались наступні морфометричні показники тканин в ділянці дна ранового дефекта у тварин різних груп:

- щільність (кількість в 1 мм^2) кровоносних судин,
- щільність (кількість в 1 мм^2) елементів запальноклітинного інфільтрату (сегментоядерних лейкоцитів, лімфоцитів, плазматичних клітин, макрофагальних елементів),
- щільність (кількість в 1 мм^2) клітин фібробластичного ряду.

2.3. Мікробіологічні методи досліджень

Мікробіологічні дослідження виконані у бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (Свідоцтво про технічну компетентність № 115/21 від 03.09.2021 р.). У дослідженні використовували 6 клінічних штамів бактерій (3 штами *S. aureus* і 3 штами *P. aeruginosa*), що зберігаються у музеї живих культур кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Використані штами виділені із бойових мінно-вибухових ран пацієнтів, що знаходились на лікуванні у військово-медичному клінічному центрі Центрального регіону.

Ізоляти *S. aureus* були стійкими до амоксицилін/клавуланату, цефоксітіну, цефтриаксону, ципрофлоксацину, кліндаміцину, ріфампіцину, тетрацикліну, виявляли чутливість до гентаміцину, ванкомицину, лінезоліду. У результаті секвенування повного геному (WGS) у використаних штамів виявлено ген *mrsA*, що підтверджує їх належність до метицилінрезистентних варіантів.

Ізоляти *P. aeruginosa* виявляли резистентність до цефтазидиму, цефепіму, гентаміцину, амікацину, меропенему, іміпенему, ципрофлоксацину, левофлоксацину, хлорамфеніколу і зберігали чутливість лише до колістіну. Шляхом секвенування повного геному у цих штамів виявлено комбінацію генів метало- β -лактамази blaNDM-1, відповідального за резистентність до усіх антибіотиків бета-лактамної структури та, 16S-метилтрансферази rmtB4, відповідального за стійкість до усіх клінічно значимих аміноглікозидів.

У досліджах використовували серійні промислові зразки мазевих препаратів: Левомеколь мазь (виробник: ПрАТ Фармацевтична фабрика Віола, Україна; серія 070923); Мірамістин-Дарниця (виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна; серія MZ10123); Іруксан (виробник: ДП «Ензим», Україна; серія 010922).

Протимікробні властивості досліджуваних мазевих лікарських форм оцінювали методом «колодязів». Для цього стерильні чашки Петрі розміщували на суворо горизонтальній поверхні і заповнювали їх 20 мл поживного агару з метою створення однакового за товщиною по площині чашки шару середовища. Після застигання агару на його поверхню наносили завис добової культури мікроорганізмів (10^8 КУО/мл) у кількості 0,1 мл і шпателем рівномірно розподіляли його по поверхні поживного середовища. Після ретельного підсушування стерильним пробом діаметром 5 мм у середовищі вирізали лунки на однаковій відстані від центру чашки. Підготовлені таким чином «колодязі» заповнювали досліджуваними зразками мазі і чашки не перевертаючи ставили у термостат на 24 год при 37°C. По завершенню терміну інкубації вимірювали зони затримки росту навколо колодязів.

Мінімальні бактеріостатичні (МБсК) та бактерицидні (МБцК) концентрації досліджуваних препаратів визначали методом послідовних серійних розведень антибіотиків у рідкому поживному середовищі (Методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007. Визначення чутливості

мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Київ: МОЗ України (2007). Для цього поживне середовище (МПБ) розливали по 2 мл в пробірки. Потім в першу пробірку додавали по 2 мл розчину досліджуваного препарату і готували послідовні двократні розведення препарату в поживному середовищі. У пробірки вносили завись досліджуваної культури в концентрації 10^6 колонієутворюючих одиниць (КУО) в кількості 0,2 мл. Пробірки розміщували в термостаті на 18-24 год.

Найменшу концентрацію препарату, котра затримувала візуально ріст мікробів після завершення інкубації, вважали мінімальною інгібуючою (або бактеріостатичною) концентрацією (МІК–МБсК). Мінімальну кількість препарату, котра викликала загибель мікроорганізмів після 24-годинної інкубації, визначали як мінімальну бактерицидну концентрацію (МБцК).

Досліди супроводжували відповідними контролями (контроль середовища на стерильність; контроль росту культури в середовищі без препарату; контроль досліджуваного препарату). Досліди проводили в 3-х повторях з кожною концентрацією антимікробного засобу з метою отримання достовірних результатів.

Швидкість знезаражуючої дії мазевих препаратів визначали методом штучно контамінованих тест-об'єктів. У якості тест-об'єктів використовували стерильні пластинки свинячої ліофілізованої шкіри, яка використовується для ксеноімплантації у комбустіології (ТУ У 32.5-35578106-001:2015). Для контамінації тест-об'єктів готували суспензію мікроорганізмів по 5×10^8 КУО/мл добової культури *S. aureus* та *P. aeruginosa*. Стерильні тест-об'єкти занурювали у суспензію мікроорганізмів для штучної контамінації на 60 хвилин, а потім підсушували стерильним фільтрувальним папером. Контаміновані зразки повністю занурювались у зразок досліджуваної мазі об'ємом 2 мл, нанесений на дно стерильної чашки Петрі на певний період часу (1 год., 2 год., 4 год., 8 год., 12 год., 24 год., 48 год., 72 год.). По закінченню експозиції кожен тест-об'єкт відмивали в 10 мл стерильного фізіологічного розчину та переносили в рідке поживне

середовище для подальшої добової інкубації з метою контролю ефективності знезаражування. Відсутність ознак росту в поживному середовищі свідчило про повне знищення мікроорганізмів на тест-об'єкті.

Бактеріологічний контроль процесу загоювання експериментальних ран здійснювали шляхом висіву ранового вмісту напівкількісним чашковим методом на агар Колумбія з 5 % баранячої крові (GRASO biotech, Польща) з підрахунком типових за культуральними властивостями колоній стафілококів і псевдомонад після завершення інкубації чашок.

2.4. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Клінічні дослідження були проведені на основі спостереження за 78 хворими з різноманітними гнійно-некротичними захворюваннями м'яких тканин і ранами, які лікувались у хірургічних відділеннях Вінницької міської клінічної лікарні № 1 та Університетської лікарні, що є базами кафедри загальної хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, у період з 2022 по 2025 рік. В залежності від препарату для місцевого лікування рани, усіх хворих методом рандомізації було поділено на дві групи, які були співставними за віком, статтю та основними клінічними параметрами. Основна група складала 37 хворих, в комплексному лікуванні яких локально застосовувалася лікувальна суміш на основі колагенази (використовувався гель для зовнішнього застосування "Іруксан", виробництва ДП «Ензим», м. Ладижин, Україна). В групу порівняння увійшов 41 хворий, де комплексне лікування проводилось з локальним застосуванням традиційних засобів (мазі "Левомеколь", виробник: ПрАТ Фармацевтична фабрика Віола, Україна).

Вік хворих коливався від 22 до 85 років, в середньому він становив $52,3 \pm 17,1$ роки. Розподіл хворих за віковими групами на підставі рекомендацій ВООЗ [72] представлено у таблиці 2.1.

Розподіл хворих за віковими групами

Вікові групи		Кількість хворих	%
Молоді люди	18—44 років	28	35,9
Середній вік	45—59 років	24	30,7
Похилий вік	60—74 років	17	21,7
Старший похилий вік	75—89 років	9	11,5
Разом (n)		78	100

Примітка: розподіл пацієнтів виконано згідно з рекомендаціями ВООЗ.

Як видно із таблиці 2.1, найбільш чисельна вікова група – це пацієнти молодого та середнього віку. Загальна частка хворих працездатного віку становила близько 2/3 від загальної кількості. Такий розподіл пацієнтів і переважання людей працездатного віку, очевидно, обумовлено особливостями етіології та патогенезу патології, що досліджували.

Розподіл хворих за статтю був наступним: чоловіків було 37, жінок – 41, що становило відповідно 47 % та 53 % обстежених.

У обстежених хворих було діагностовано наступні захворювання, що представлені у таблиці 2.2.

Структура хворих за нозологічними формами

Вид нозології	n	%
Абсцес, абсцедивний фурункул, карбункул, абсцедивний гідраденіт	51	65,4
Флегмона	12	15,4
Інфіковані рани, в т.ч. нагноєні післяопераційні рани	15	19,3
Разом:	78	100,0

Як впливає із даних таблиці 2.2, у обстежених пацієнтів спостерігався типовий спектр гнійно-некротичної патології. Причому, у більшості хворих (65,4 % випадків) було діагностовано обмежені нагноєння (абсцеси) різноманітної локалізації, які виникли в результаті ушкоджень різноманітного рівня складності у людей різних вікових груп, як на виробництві, так і у побутових умовах.

До дослідження також було включено 15 пацієнтів із нагноєними та інфікованими післяопераційними ранами, які виникають в результаті хірургічних операцій (surgical site infection) після планових та ургентних оперативних втручань.

У таблиці 2.3 представлено кількісний розподіл хворих залежно від локалізації патологічного процесу.

Розподіл хворих основної групи за локалізацією патологічного процесу

Анатомічна ділянка	К-сть хворих (n)	%
Сідниці та промежина	35	44,9
Передня черевна стінка	15	19,3
Нижня кінцівка	12	15,4
Пахвова ділянка	7	9
Спина	6	7,6
Голова та шия	3	3,8
Разом:	78	100,0

У 25 пацієнтів (переважно у людей молодого віку) не було діагностовано супутніх захворювань. Разом з тим, у 53 хворих (67,9 %) із 78 були виявлені супутні захворювання, які в тій чи іншій мірі могли мати вплив і ускладнювати перебіг ранового процесу, а також тривалість та результат лікування (таблиця 2.4).

Наявність супутньої патології

Вид нозології	Кількість випадків
Гіпертонічна хвороба	17
Ішемічна хвороба серця	11
Цукровий діабет	10
Аліментарно-конституційне ожиріння	6
Захворювання опорно-рухового апарату	5
Анемія	3
Дифузний токсичний зоб	1
Разом:	53

Як видно із представлених у таблиці 2.4 даних, у більшості обстежених осіб були виявлені супутні захворювання, які відповідають найбільш поширеним патологіям у популяції. Пацієнти обох досліджуваних груп мали подібну структуру супутньої патології та ступінь її вираженості.

Хворі поступали до стаціонару з поліклініки чи за направленням сімейного лікаря (42 хворих) або ж самостійно звертались до приймального відділення (36 хворих). Підставою для госпіталізації була складність випадку (небезпечна локалізація, глибина та площа ураження) і неможливість реалізувати потрібний об'єм лікувальних заходів в амбулаторних умовах. Критеріями для виписки хворого зі стаціонару на подальше амбулаторне лікування та реабілітацію слугували очищення рани від гною та некротичних тканин, відсутність набряку та інфільтрації тканин, купування болю та набряку, заповнення рани активними грануляціями. Подальше лікування

проводили амбулаторно за загальноприйнятою методикою до відновлення функції ушкодженої ділянки.

З'ясовуючи анамнез, нами було встановлено, що від початку захворювання або ушкодження до звернення у лікувальний заклад/госпіталізації проходило від 1 до 14 діб, що в середньому складало 6,9 діб (таблиця 2.5).

Таблиця 2.5.

Розподіл хворих за терміном від отримання травми/початку захворювання до звернення

Термін до госпіталізації, доба	Кількість хворих	%
1	1	1,3
2-3	7	9
4-7	40	51,3
8-14	30	38,4
Разом:	78	100,0

Слід відмітити, що як свідчать наведені у таблиці 2.5 дані, переважна більшість хворих звертались по медичну допомогу у досить пізній термін. В перші три дні по допомогу до лікувального закладу звернулись 8 хворих, що становило тільки 10,3 % від усіх обстежених. При цьому абсолютна більшість обстежених (89,7 % хворих) звернулась після четвертого дня від виникнення захворювання (отримання ушкодження) і впродовж другого тижня.

Лікування пацієнтів обох груп, включених у дослідження, проводили згідно стандартів надання медичної допомоги за наступною методикою. Спершу виконували адекватну хірургічну обробку гнійного вогнища, яка включала раціональний доступ, ревізію, ліквідацію гнійних заплівів,

розкриття “кишень”, некректомію, промивання антисептиками, просушуванням порожнини гнійника. Операції проводили під провідниковою анестезією (46 хворих) та внутрішньовенним наркозом (32 хворих). Оперативне втручання закінчували дренажуванням за допомогою гумових випускників та дренажних трубок з боковими отворами. Наприкінці операції накладали асептичну пов'язку із відповідним досліджуваним препаратом.

У 37 хворих, що склали основну групу, для місцевого лікування застосовували Іруксан. В цій групі операцію завершували промиванням рани антисептиком (3 % розчином перекису водню, хлоргесидину, декаметоксину та просушуванням рани). Після цього на поверхневі ділянки наносили Іруксан у вигляді гелю (1г гелю містить: колагенази, не менше 70 КЛА. Допоміжні речовини: мірамістин, поліетиленгліколь 400, поліетиленгліколь 1500, полоксамер 188, цетилстеариловий спирт, вода очищена). У глибокі відділи гель вводили шприцом через ПХВ-трубку, після чого накладали асептичну пов'язку.

У 41 хворого (група порівняння) для місцевого лікування застосовували мазь «Левомеколь» (1 г мазі містить хлорамфеніколу (левоміцетину) 7,5 мг, метилурацилу 40 мг. Допоміжні речовини: поліетиленгліколь 400, поліетиленгліколь 1500). Операцію також завершували промиванням рани розчином антисептика. Після цього на поверхневі ділянки накладали пов'язку з мазевим препаратом. У глибокі відділи мазь вводили також за допомогою шприца через дренажну трубку.

В післяопераційному періоді щоденно проводили перев'язки. Під час перев'язки виконували туалет рани, промивали глибокі відділи та кишені 3 %-им розчином перекису водню, 0,05 % розчином хлоргексидину, 0,9 % розчином натрію хлориду послідовно. У хворих основної групи в глибокі відділи рани шприцом вводили Іруксан. З цією метою краще використовувати шприц типу Luer-lock та насадку по типу підключичного катетера. Гель перед набором у шприц та введенням необхідно зігріти до

температури 32-34°C (наприклад, туб можна потримати під пахвою 5-7 хвилин).

Аплікаційне застосування Іруксану та дренивання тривало зазвичай 4-8 діб. В подальшому переходили до використання інших лікарських засобів, накладали вторинні шви, встановлювали VAC-систему тощо.

Усім пацієнтам виконували стандартні загальноклінічні дослідження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рівень глікемії, біохімічні аналізи крові, коагулограму тощо.

Динаміку перебігу ранового процесу оцінювали за загальноприйнятими методами. У хворих в динаміці досліджували клінічні ознаки: місцеві (характер та кількість ексудату, динаміку больової реакції, набряку, гіперемії шкіри, терміни очищення рани, час появи грануляцій) та загальні, тобто симптоми ранової хвороби (загальний стан, температура тіла, ознаки інтоксикації) [159].

Для оцінки інтенсивності реакції організму на запалення та виразності інтоксикації досліджували пульсово-лейкоцитарно-температурний індекс інтоксикації (ПЛТІІ), який заснований на комплексній оцінці показників загальної кількості лейкоцитів та лейкоцитарної формули у аналізі крові, загальної температури тіла при поступленні та пульсу хворого. Для його розрахунку використовували формулу Хіміча С.Д. [151]:

$$\text{ПЛТІІ} = \frac{(\text{МЦ} + \text{Ю} + \text{П} + \text{С}) \times K_l}{\text{ЛІ} + \text{М} + \text{Е} + \text{Б}} \times K_t \times K_{ps}$$

де, ПЛТІІ – пульсово-лейкоцитарно-температурний індекс інтоксикації, Пл – плазматичні клітини, МЦ – мієлоцити, Ю – лейкоцити юні, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні, ЛІ – лімфоцити, М – моноцити, Е – еозинофіли, Б – базофіли, K_l – десята частина перших двох цифр загальної кількості лейкоцитів в 1 л крові, K_t – температурний коефіцієнт, в якому температура тіла в 37 °С приймалась за одиницю, а при збільшенні температури на 1 градус – добавляли 0,1 до умовного коефіцієнту (наприклад 1,1). K_{ps} – пульсовий коефіцієнт. Для зручності значення пульсу 70 за

хвилину було взято за одиницю, збільшення пульсу на 10 ударів – давало можливість додати 0,1 до умовного коефіцієнту, збільшення на 15 ударів – 0,15 (наприклад, 1,1 чи 0,15) тощо. За норму лейкоцитарного індексу інтоксикації прийнято величину, що дорівнює $1,6 \pm 0,5$.

Бактеріологічний контроль перебігу ранового процесу включав ідентифікацію мікрофлори, визначення її чутливості до антибіотиків, дослідження рівня засіяності ранової поверхні. Ідентифікацію мікрофлори проводили за загальноприйнятою методикою (Методичні вказівки "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів" (наказ МОЗ України від 5 квітня 2007 року № 167) у сертифікованих лабораторіях МКЛ № 1 м. Вінниці та Університетської лікарні ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

2.5. Методи статистичного аналізу

Статистичний аналіз даних проводився за допомогою програми STATISTICA 64 v12. Stat Soft. Inc. та Microsoft Office Excel 2016. При розрахунку параметрів описової статистики визначали розподіл якісних параметрів (характеристик) (у %). Для кількісних параметрів розраховували середню арифметичну – (M). Варіабельність даних визначали через середнє квадратичне відхилення (SD), медіану – (Me), інтерквартильний діапазон – (IQR). Визначення характеру розподілу даних проводили методом Шапіро – Уїлка (Shapiro-Wilk test). Враховуючи оцінку нормальності розподілу даних кількісних параметрів порівняння груп проводили за допомогою критерію Манна-Уїтні (U). Граничний рівень похибки першого роду (α) прийнято на рівні не більше 5 % ($p < 0,05$).

Матеріали 2-го розділу опубліковано у наступних наукових працях автора: [148, 150, 152].

РОЗДІЛ 3.

МОФРОЛОГІЧНА ТА МОФРОМЕТРИЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ СУМІШІ НА ОСНОВІ КОЛЕГАНАЗИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ

3.1. Морфологічні особливості протікання ранового процесу під час лікування експериментальних гнійно-некротичних ран сучасними антисептичними засобами та колагеназою

Результати досліджень морфологічного складу тканин і їх змін в ділянці ранового дефекту продемонстрували на 3-тю добу експерименту у групі контролю (рис. 3.1) типову для фази запалення картину. Некротизовані тканини на більшій частині були відторгнуті, поверхневий шар дна рани представлений тонким шаром некротично і некробіотично змінених тканин з густою інфільтрацією нейтрофільними лейкоцитами (лейкоцитарним демаркаційним валом), спостерігався виразний набряк тканин, повнокров'я паретично розширених судин в краях та дні рани, зона гемомікроциркуляції у дні рани з різнонаправленими судинами.

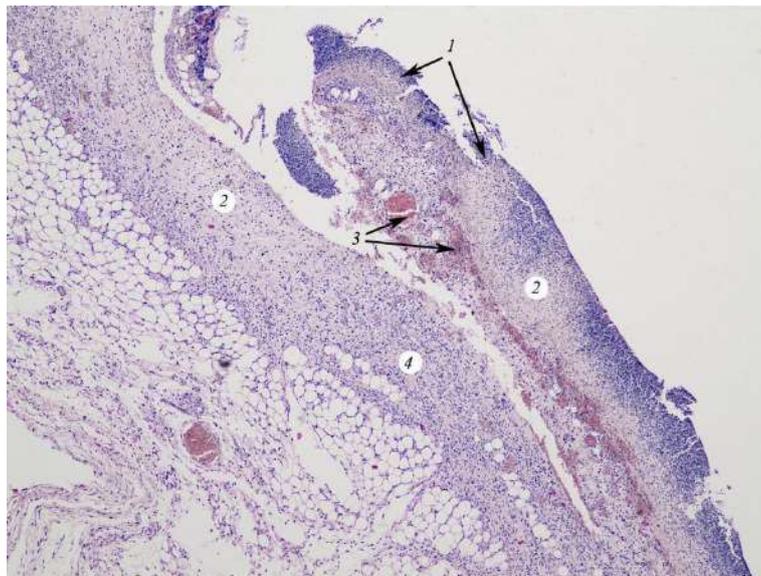


Рис. 3.1. Морфологічні зміни тканин у зоні ранового дефекту. Контрольна група. 3 доба: лейкоцитарно-некротичний шар (1), набряк тканин (2), судини (3), зона гемомікроциркуляції з різнонаправленими судинами (4).

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10. Об. 4.

Також у тканинах відзначалася нерівномірно виражена дифузна запальна клітинна інфільтрація, склад якої був характерним для активного запального процесу. Крім того, переважно на межі з гіподермою знаходилися активні фібробласти (рис. 3.1, 3.2).

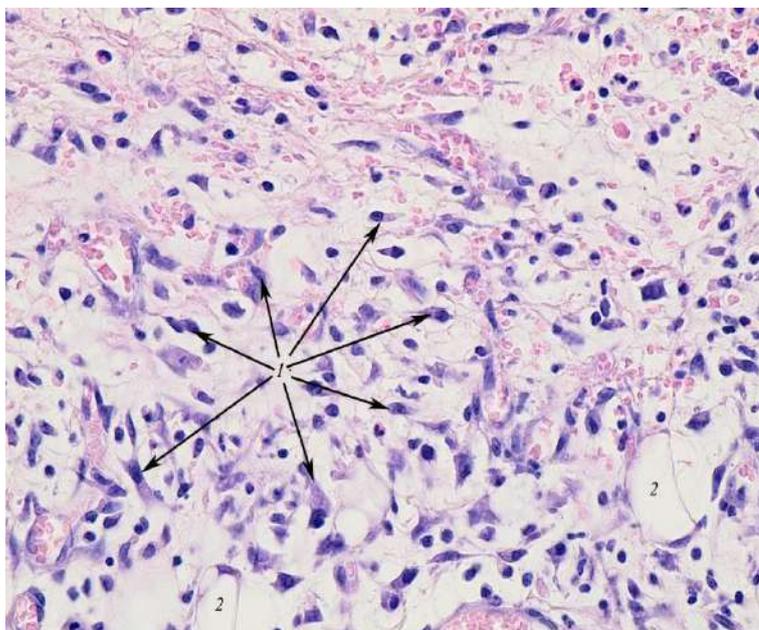


Рис. 3.2. Морфологічні зміни тканин у центральній у зоні ранового дефекту. Контрольна група. 3 доба. Активні фібробласти (1), ліпоцити підлеглої гіподерми (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10. Об. 40.

У II групі тварин, у лікуванні яких застосовувався Іруксан, у морфологічній картині ранового дефекту на 3 добу (рис. 3.3), як і в групі контролю, на більшій частині некротизовані тканини, в основному, вже були відторгнуті, поверхня дна рани представлена тонким шаром безструктурних амфотільних мас з невеликою кількістю сегментоядерних нейтрофільних лейкоцитів. Відмінності від результатів інших груп проявлялися у менше вираженому лейкоцитарно-некротичному шарі і локальному набряку тканин, наявності вертикально розташованих чітких судини, що свідчить про розвинений ангиогенез.

Важливо відмітити, що у II групі уже на цьому етапі загоєння гнійної рани була значно менше виражена дифузна запальна клітинна інфільтрація тканин, що узгоджуються з наведеними вище результатами морфометрії. Це свідчить про процес пригнічення запалення і швидше очищення рани.

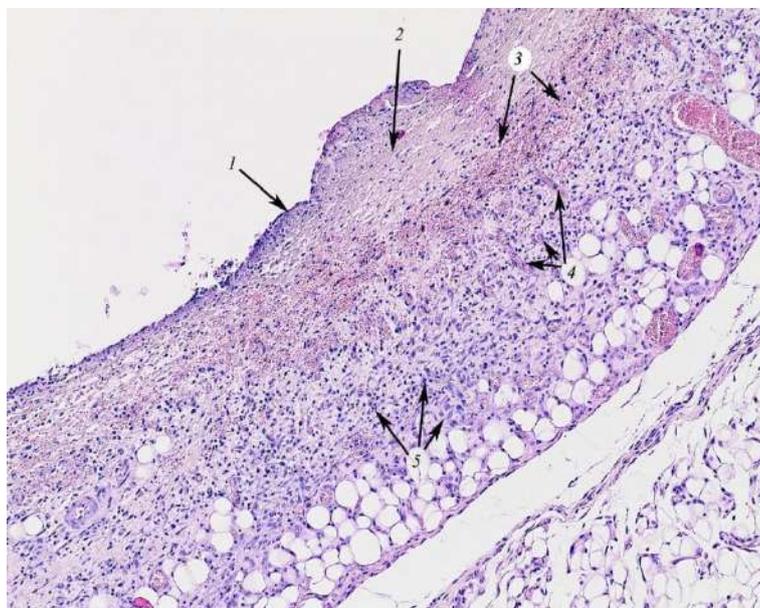


Рис. 3.3. Морфологічні зміни тканин у зоні ранового дефекту. II група. 3 доба: слабо виражений лейкоцитарно-некротичний шар (1), локальний набряк тканин (2), діapedезний крововилив (3), шар вертикальних кровоносних судин (4), запальні клітинні елементи та активні фібробласти (5). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 10.

У межах тканин дна рани виявлялися у більшій кількості, ніж у контрольній групі диференційовані репаративні фібробласти, що особливо активно проліферували в адвентиції судин поверхневих відділів гіподерми (рис. 3.4). Вони, як відомо, відіграють основну роль у синтезі грануляційної тканини.

У той самий час (на 3 добу) морфологічні зміни тканин у III і IV дослідних групах мали схожі запальні ознаки. Так, у III групі (рис. 3.5) відбулося повне відторгнення некротизованих тканин з поверхні ран (за відсутності демаркаційної зони). При цьому зберігався набряк тканин,

помірне кровонаповнення судин, які мали різноспрямований характер. Також визначалися активні фібробласти.

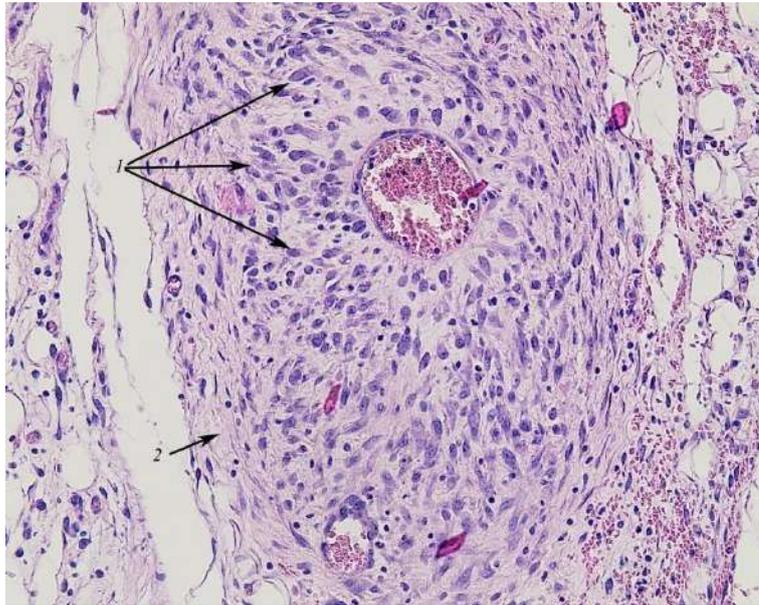


Рис. 3.4. Морфологічні зміни тканин у центральній зоні ранового дефекту. II група. 3 доба. Диференційовані фібробласти (1) адвентиції судин (2) підлеглої гіподерми. Фарбування гематоксиліном і еозином. Ок. 10. Об. 20.

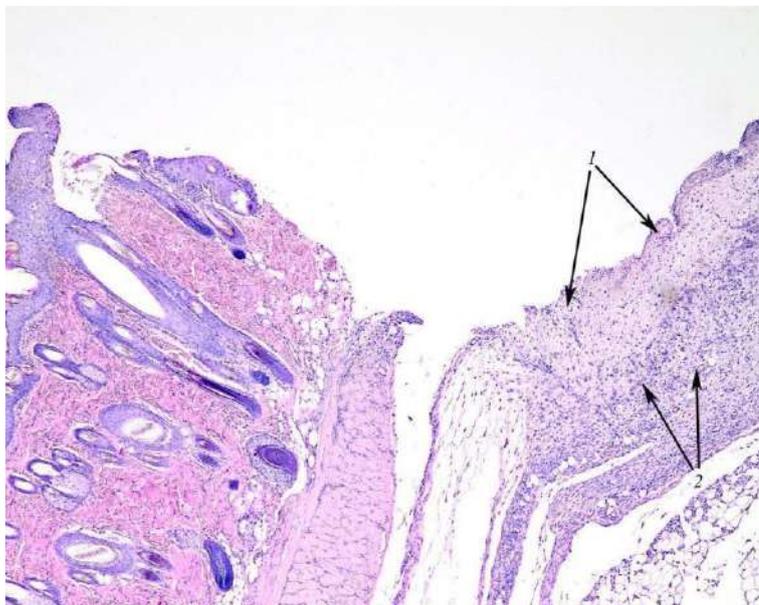


Рис. 3.5. Морфологічні зміни тканин у крайовій зоні ранового дефекту. III група. 3 доба: виражений набряк (1), шар різноспрямованих кровоносних судин (2) у тканинах дна рани. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок.

10. Об. 4.

При гістологічному дослідженні у IV дослідній групі (рис. 3.6) на поверхні ран виявлявся тонкий шар некротизованих тканин з виразним демаркаційним лейкоцитарним валом. У підлеглих тканинах мав місце помірний набряк, повнокров'я судин в центральних відділах дна ран і підлеглої гіподерми, і також поява різноспрямованих новоутворених капілярів. Активних фібробластів було менше, порівняно з іншими дослідними групами.

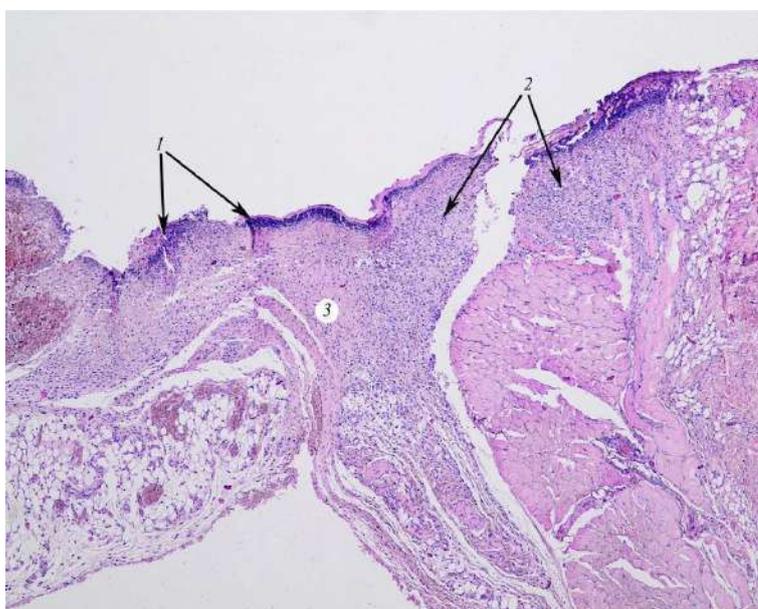


Рис. 3.6. Морфологічні зміни тканин у зоні ранового дефекту. IV група. 3 доба: виражений лейкоцитарний демаркаційний вал (1), різноспрямовані судини гемомікроциркуляції в краях рани (2), нерівномірно виражений набряк тканин (3) дна рани. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4.

Отже, на 3 добу від початку експерименту в усіх групах тварин спостерігалися морфологічні зміни, властиві першій фазі загоєння ран – запалення, а саме: гіперемія судин, посилена серозна ексудація, переважаюча нейтрофільно-лейкоцитарна інфільтрація. Крім того, особливо виразно у II групі, мали місце ознаки початку проліферативної фази – збільшення

кількості активних фібробластів, новоутворення і структурування капілярів.

На 7 добу експерименту під час гістологічних досліджень зразків тканин, взятих у тварин контрольної групи (рис. 3.7) було виявлено типові ознаки, що характерні для цього часового етапу ранового процесу, зокрема визначалась грануляційна тканина, котра утворювала дно ранового дефекту. При цьому у грануляціях виявлявся поверхневий лейкоцитарно-некротичний шар, місцями чітко відмежований від підлеглих життєздатних тканин демаркаційним лейкоцитарним валом. З боку країв рани на поверхні грануляцій спостерігалось утворення тонкого епітеліального пласту.

Грануляційна тканина, окрім кровоносних судин, містила рясний неструктурований екстрацелюлярний матрикс з тонкими невпорядкованими волокнистими структурами колагенового типу, клітини проліферативного ряду, представлені переважно диференційованими фібробластами (рис. 3.8).

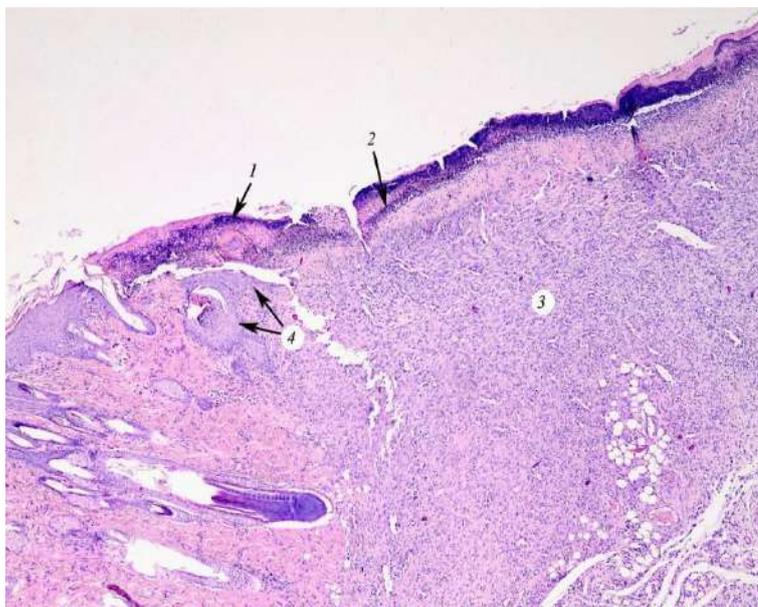


Рис. 3.7. Морфологічні зміни тканин у крайовій зоні ранового дефекту. Контрольна група. 7 доба: поверхневий лейкоцитарно-некротичний шар (1), лейкоцитарний демаркаційний вал (2) грануляційної тканини у дні рани (3), новоутворений епітелій (4). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4.

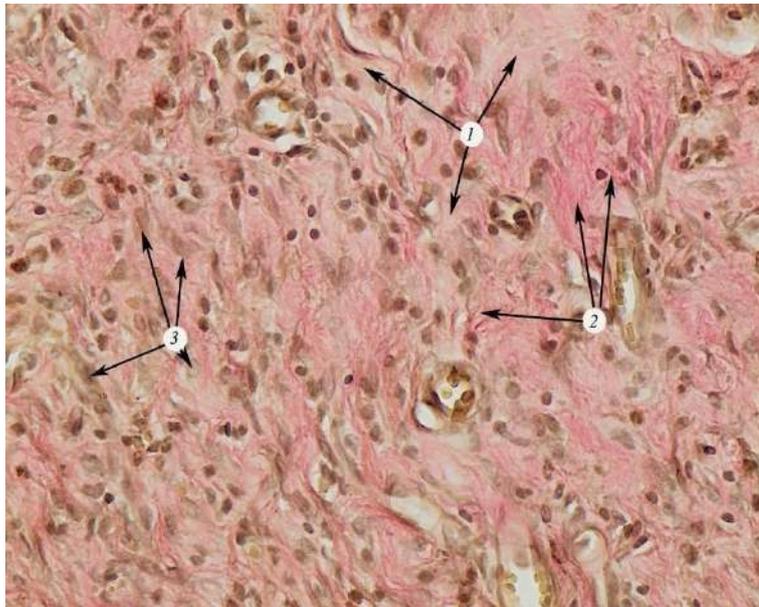


Рис. 3.8. Морфологічні зміни грануляційної тканини в крайовій зоні ранового дефекту. Контрольна група. 7 доба. Слабо чутливі до пікрофуксину рясні неструктуровані відкладення (1), тонкі волокнисті структури колагенового типу, як складова частина екстрацелюлярного матриксу, диференційовані фібробласти (3) сполучної тканини, що формується. Забарвлення за Ван Гізон. Ок. 10. Об. 40.

У II дослідній групі тварин на 7 добу (рис. 3.9), на відміну від контрольної групи, відзначалося на більшій протяжності покриття поверхні рани новоутвореним плоским епітелієм, що свідчить про швидший процес епітелізації. Пласт епітелію був неоднорідний за товщиною, місцями всього в 4-5 шарів сплюснених епітеліоцитів, при цьому в поверхневих шарах останніх спостерігалися явища паракератозу і навіть повного ороговіння (в периферичних зонах).

Під епітелієм розташовувалася зріла грануляційна тканина, що трансформується у фіброзну, з відносно нечисленними клітинами запалення, багата тонкостінними кровоносними судинами і впорядкованими, переважно односпрямованими, тонкими пучками колагенових волокон (рис. 3.9, 3.10). Відносна кількість активних фібробластів значно зростає.

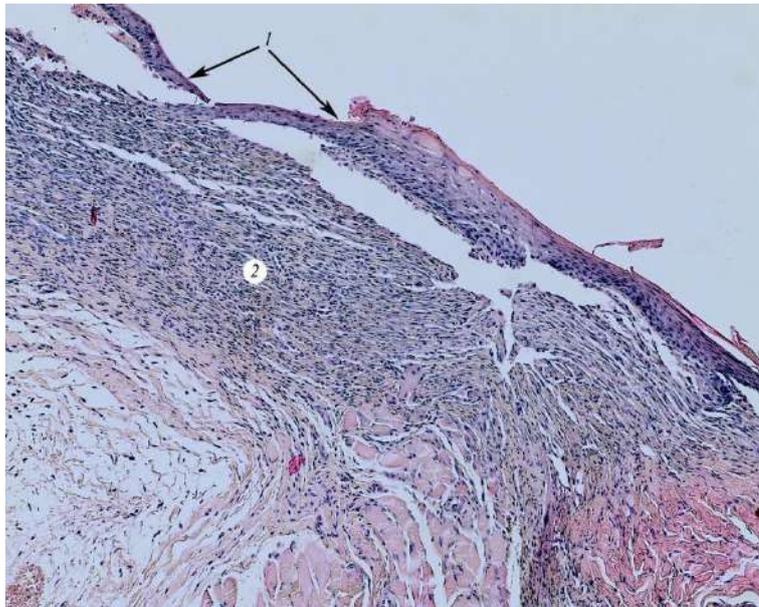


Рис. 3.9. Морфологічні зміни тканин у зоні наявного ранового дефекту. II група. 7 доба: новоутворений епітелій (1) на поверхні зрілої грануляційної тканини (2), що трансформується в рубцеву. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4.

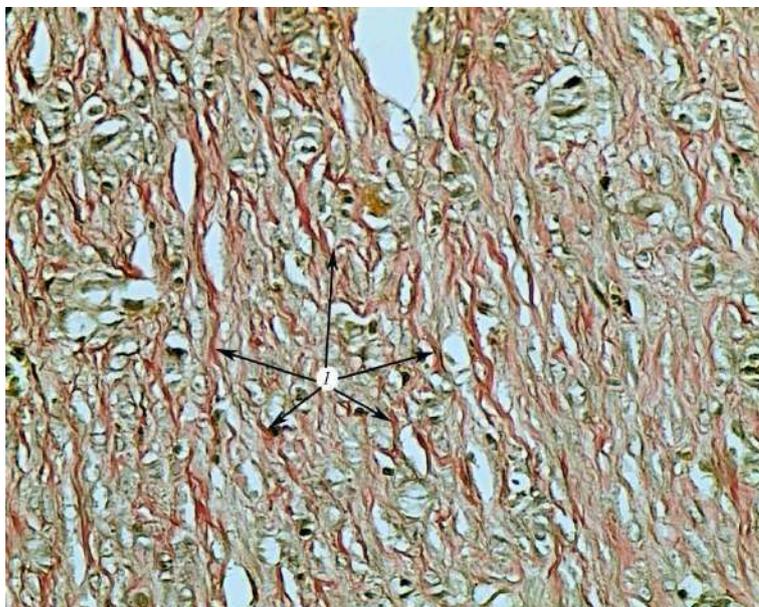


Рис. 3.10. Морфологічні зміни грануляційної тканини в крайовій зоні ранового дефекту. II група. 7 доба. Численні впорядковані, переважно односпрямовані, тонкі пучки колагенових волокон, що добре сприймають пікрофуксин (1). Забарвлення за Ван Гізон. Ок. 10. Об. 40.

На відміну від II групи у той самий час у двох інших дослідних групах – III і IV – не було вираженої епітелізації ран. Як видно на рис. 3.11 у III групі наявна у дні рани грануляційна тканина з ділянками поверхневого лейкоцитарно-некротичного шару, з країв рани наростає потовщений багатошаровий новоутворений епітелій з явищами гіперкератозу. Зберігалась клітинна дифузна запальна інфільтрація.

У грануляційній тканині можна розрізнити шар з неструктурованими відкладеннями колагену, в більш глибоких відділах – зону заміщення грануляцій фіброзою тканиною, з відносно багатим колагеновими волокнами екстрацелюлярним матриксом (рис. 3.12).

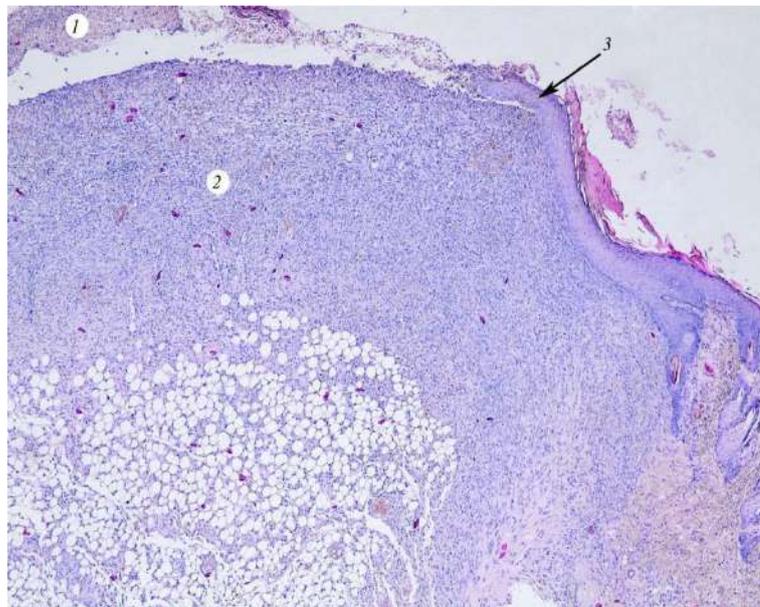


Рис. 3.11. Морфологічні зміни тканин у крайовій зоні ранового дефекту. III група. 7 доба: поверхневий лейкоцитарно-некротичний шар (1) зрілої грануляційної тканини в дні рани (2), утворений з боку країв рани епітелій (3). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4.

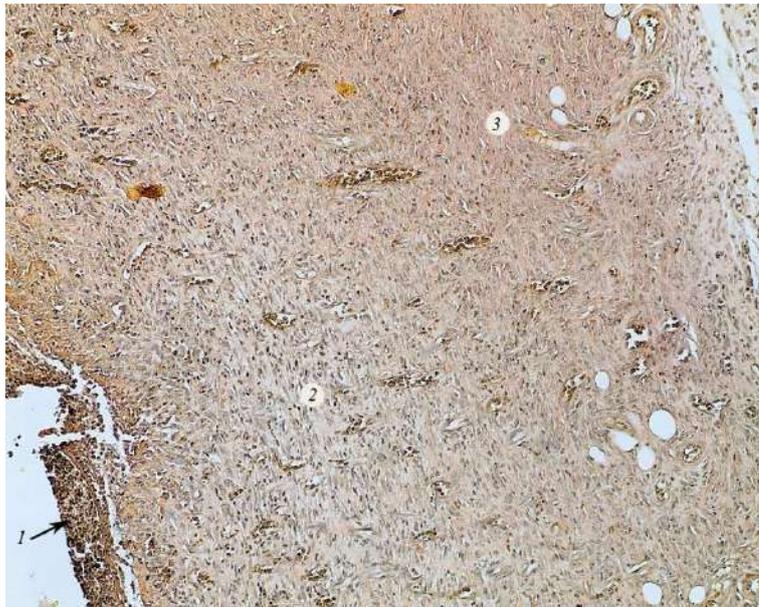


Рис. 3.12. Грануляційна тканина в крайовій зоні ранового дефекту. III група. 7 доба. Лейкоцитарно-некротичний шар (1), шар вертикальних судин, з низькою чутливістю до пікрофуксину, неструктурованими відкладеннями колагену (2), зона заміщення грануляцій фіброзною тканиною з відносно багатим колагеновими волокнами екстрацелюлярним матриксом (3). Забарвлення за Ван Гізон. Ок. 10. Об. 10.

У зразках тканин IV дослідної групи також спостерігалась зріла грануляційна тканина в дні ран, з крайовим наростанням епідермісу під рановою «кіркою» (струпом) на невеликому протязі, з поверхневим лейкоцитарним-некротичним шаром на решті ділянки (рис. 3.13). Також у просторі між судинами розташовувалися, різноспрямовані тонкі волокнисті структури колагенового типу (рис. 3.14). Значною була і кількість диференційованих фібробластів.

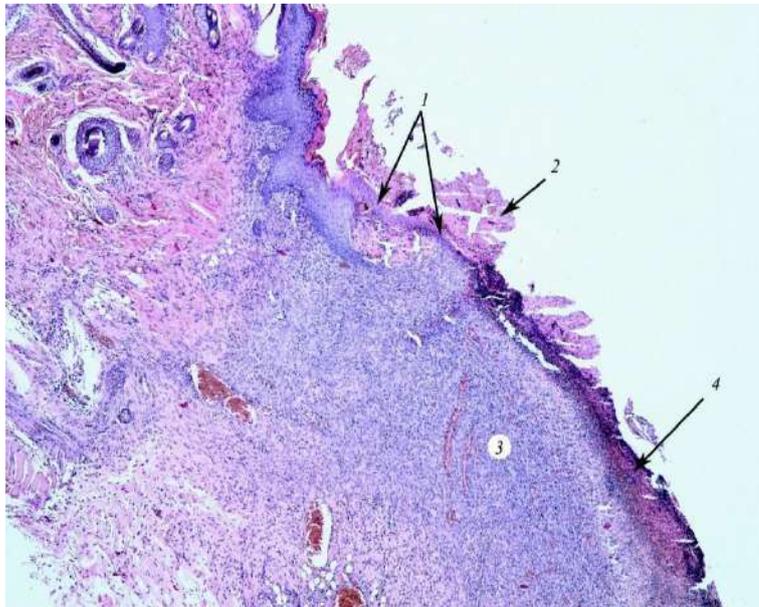


Рис. 3.13. Морфологічні зміни тканин у крайовій зоні ранового дефекту. IV група. 7 доба: новоутворений з боку країв рани епітелій (1) під струпом (2), зріла грануляційна тканина в дні рани (3), її поверхневий лейкоцитарно-некротичний шар (4). Забарвлення гематоксилином та еозином. Ок. 10. Об. 4.

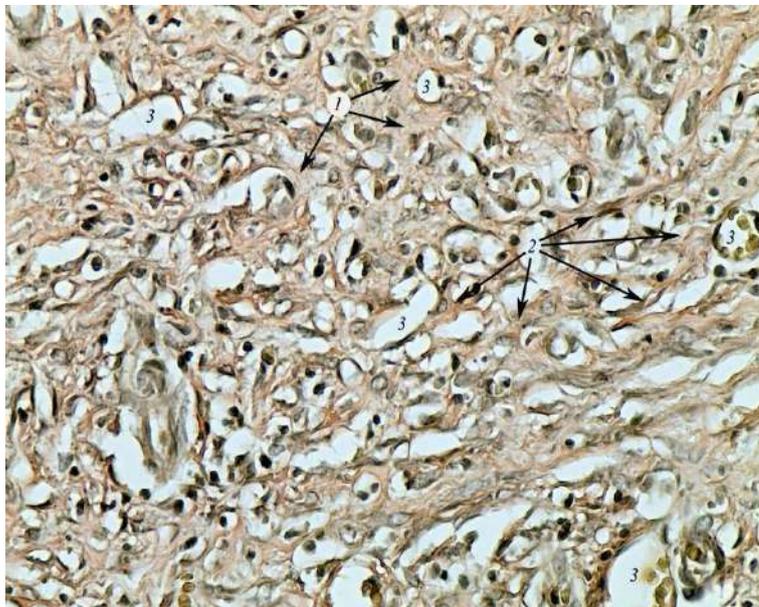


Рис. 3.14. Морфологічні зміни грануляційної тканини в центральній зоні ранового дефекту. IV група. 7-а доба. Слабо чутливі до пікрофуксину безструктурні ділянки (1), різноспрямовані тонкі волокнисті структури колагенового типу (2) між численними капілярами (3). Забарвлення за Ван

Гізон. Ок. 10. Об. 40.

Таким чином, на 7 добу від початку експерименту у всіх групах тварин виявлялися різного ступеня вираженості морфологічні ознаки завершення запальної фази загоєння ран, прояви фази проліферації (фіброплазія, ангиогенез, реепітелізація, синтез екстрацелюлярного матриксу) і, одночасно, ознаки фази ремоделювання (формування і дозрівання грануляційної тканини, початкова трансформація її в рубець).

Разом з тим, слід підкреслити, що названі процеси найбільш повноцінно протікали у тварин II дослідної групи. У II групі спостерігалася швидша епітелізація ранового дефекту, що проявлялося тим, що епітеліальний шар покривав суттєво більше поверхню грануляційної тканини, а не розташовувався лише з боку країв рани.

На 10 добу експериментального дослідження у тварин контрольної групи не спостерігалася повного загоєння ран, зберігався великий поверхневий рановий дефект. Дно ранового дефекту було вибухаючим за рахунок контракції, представлене зрілою грануляційною тканиною з тонким поверхневим лейкоцитарно-некротичним шаром, покритою на більшій частині рановою «кірочкою» (утвореною фрагментами некротизованих тканин, лейкоцитарно-еритроцитарними елементами, багатою на білок еозинофільною рідиною), під якою по краях ран розташовувався новоутворений пласт плоского епітелію різної довжини і товщини. Запальна клітинна інфільтрація була не менш вираженою, ніж у попередні терміни, представлена, в основному, лімфо-гістіоцитарними елементами (рис. 3.15). Кількість фібробластів, порівняно з попередньою, значно зменшилася (рис. 3.16).

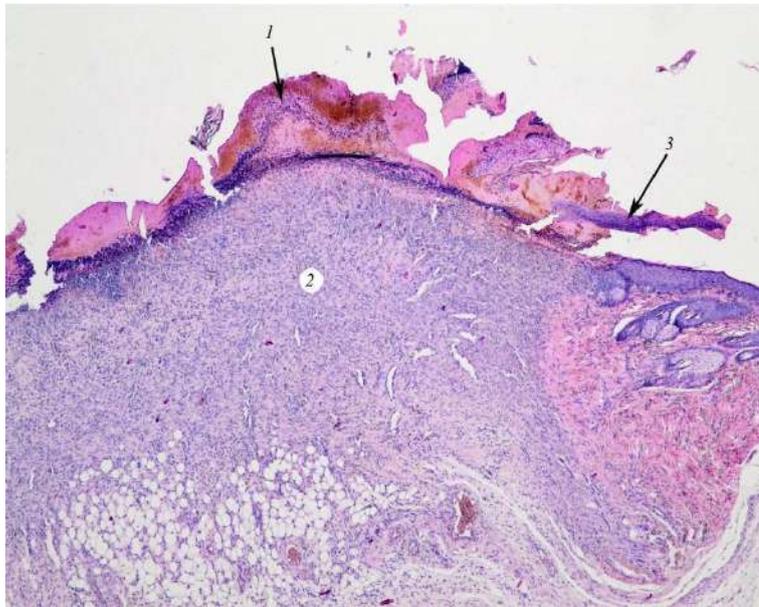


Рис. 3.15. Морфологічні зміни тканин у крайовій зоні ранового дефекту. Контрольна група. 10 доба: масивні нашарування некротизованих тканин (1), зріла грануляційна тканина в дні рани (2), відшарований новоутворений з боку країв рани епітелій (3). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4.

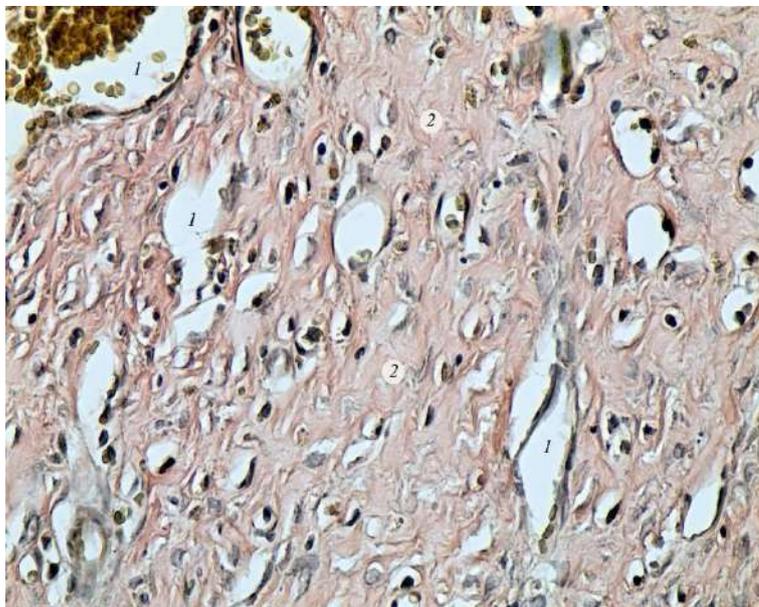


Рис. 3.16. Морфологічні зміни грануляційної тканини в центральній зоні ранового дефекту. Контрольна група. 10 доба. Численні судини гемомікроциркуляції (1), оточені добре розвиненим, слабо чутливим до пікрофуксину і слабо структурованим екстрацелюлярним матриксом (2).

Забарвлення за Ван Гізон. Ок. 10. Об 40.

У II групі на 10 добу рани у всіх тварин були повністю реепітелізовані. Морфологічно визначалося завершення стратифікації, наявність надлишкового кератинового шару у потовщеному новоутвореному епітеліальному пласті, ремоделювання рубцевої тканини (рис. 3.17).

У складі рубця виявлялися численні пікрофуксин-позитивні, переважно односпрямовані, щільно розташовані колагенові волокна. Вони розділялися на більш тонкі гілки, які, об'єднуючись з іншими колагеновими волокнами, утворювали нові волокна, створюючи, таким чином, єдиний волокнистий каркас рубця (рис. 3.18).

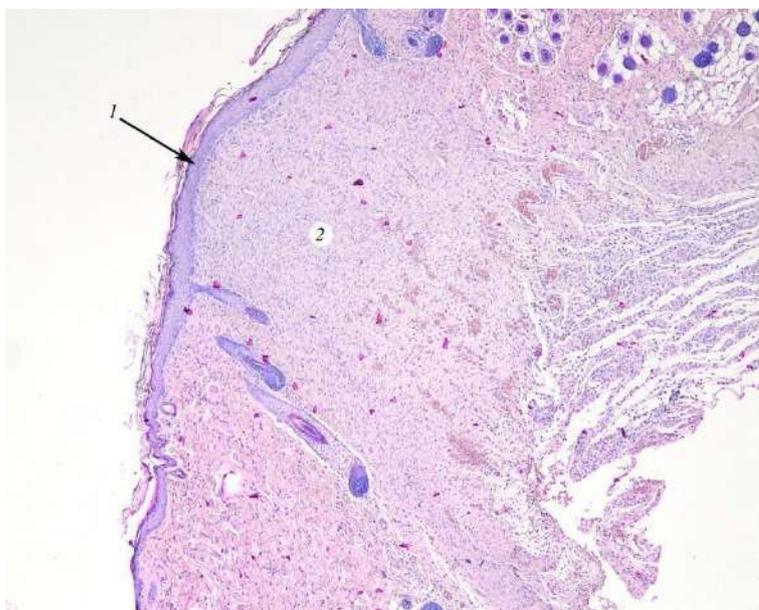


Рис. 3.17. Морфологічні зміни тканин у зоні наявного ранового дефекту. II група. 10 доба. Новоутворений багат шаровий плоский епітелій (1) на поверхні «молодого» рубця (2). Фарбування гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4.

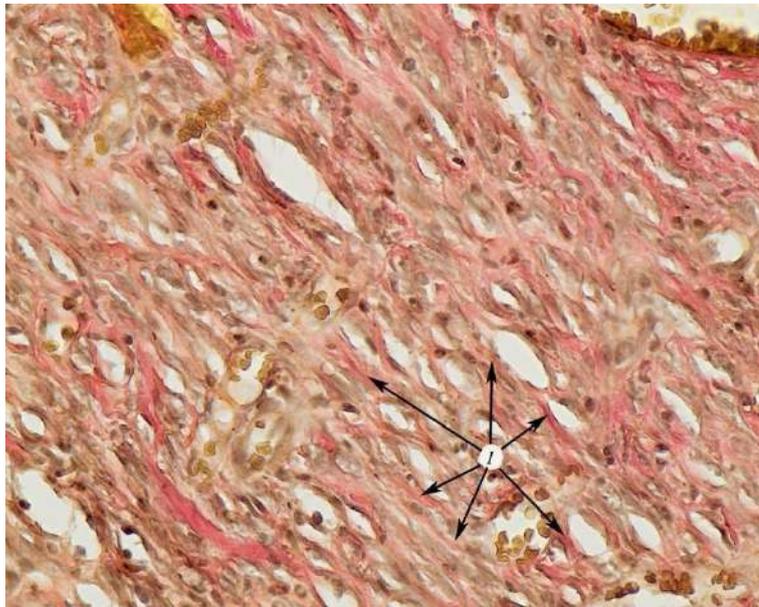


Рис. 3.18. Морфологічні зміни грануляційної тканини в крайовій зоні ранового дефекту. II група. 10 доба. Численні пікрофуксин-позитивні, переважно односпрямовані, розгалужені волокнисті структури колагенового типу (1). Забарвлення за Ван Гізон. Ок. 10. Об. 40.

У III дослідній групі відмічалось неповне загоєння ран: у місці раніше наявного ранового дефекту зберігалися ділянки зрілої грануляційної тканини, переривчасто покритої тонким (у 2-3 шари клітин) новоутвореним плоским епітелієм, з щільно зафіксованою на ньому рановою «кірочкою». За межами цих ділянок виявлялася рубцева тканина різного ступеня ремоделювання (рис. 3.19).

Також мали місце численні, але слабо сприймаючі пікрофуксин, переважно односпрямовані, розгалужені волокнисті структури і більше поширені, ніж у II групі ділянки неструктурованого утворення колагену екстрацелюлярного матриксу (рис. 3.20).

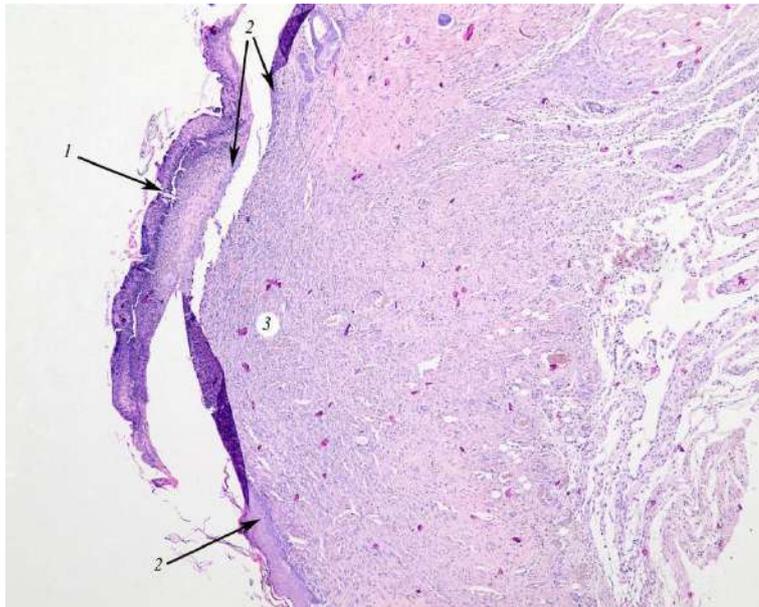


Рис. 3.19. Морфологічні зміни тканин у зоні ранового дефекту. III група. 10 доба. "Кірочка" з лейкоцитарно-детритних мас (1), новоутворений епітелій (2), зріла грануляційна тканина (3) з розсіяною запальною клітинною інфільтрацією. Забарвлення гематоксилином та еозином. Ок. 10. Об 4.

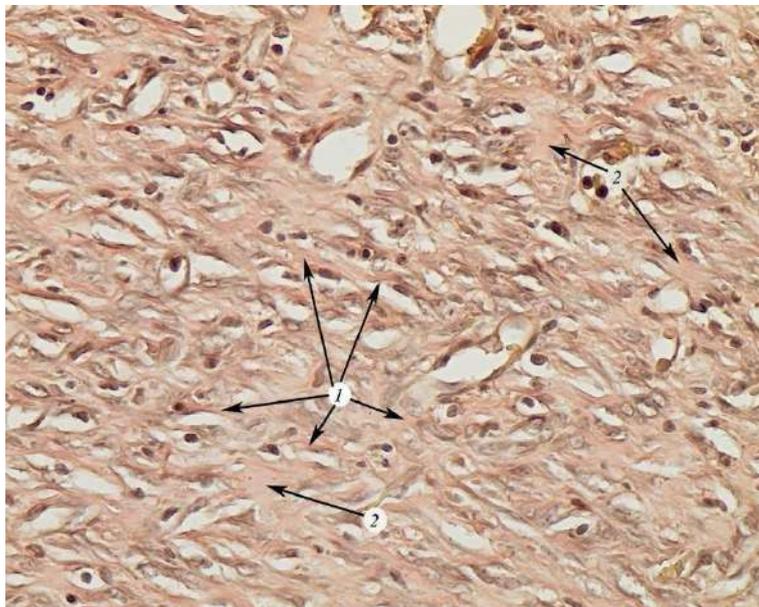


Рис. 3.20. Морфологічні зміни грануляційної тканини в крайовій зоні ранового дефекту. III група. 10 доба. Численні, слабо пікрофуксин-позитивні, переважно односпрямовані, розгалужені волокнисті структури (1) і неструктуровані ділянки (2) екстрацелюлярного матриксу. Забарвлення за Ван Гізон. Ок.10. Об. 40.

У IV групі, як і в III дослідній та групі контролю, не відбулося повного загоєння ран. Рановий дефект зберігався, дно його представлене зрілою грануляційною тканиною із зоною вертикальних судин, без лейкоцитарно-некротичного шару. Перифокально розташовувалася «молода» рубцева тканина з помірно сприймаючими пікрофуксин, різноспрямованими тонкими, місцями розгалуженими, волокнистими структурами, покрита новоутвореним, різної товщини, багат шаровим плоским епітелієм. Останній по краях був прикритий рановою «кірочкою».

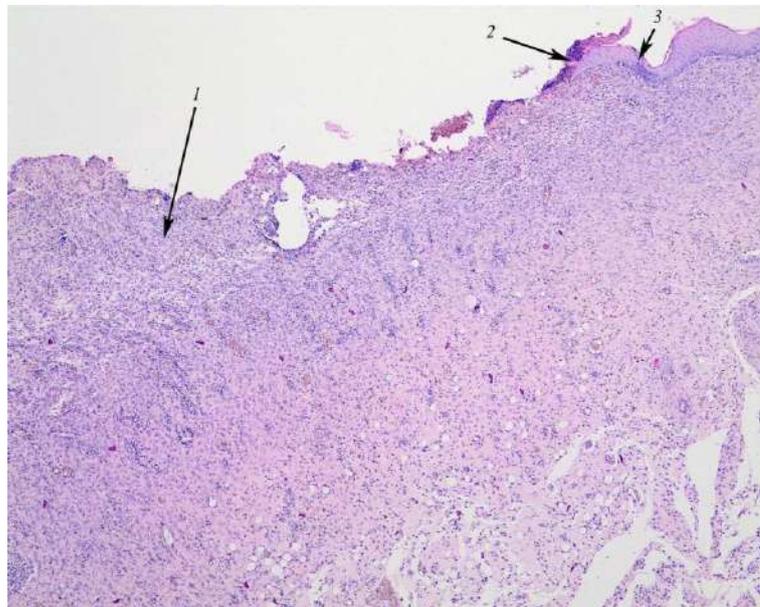


Рис. 3.21. Морфологічні зміни тканин у крайовій зоні ранового дефекту. IV група. 10 доба: зріла грануляційна тканина в дні рани (1), залишки струпу (2), під який підростає з боку країв рани новоутворений епітелій (3). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4.

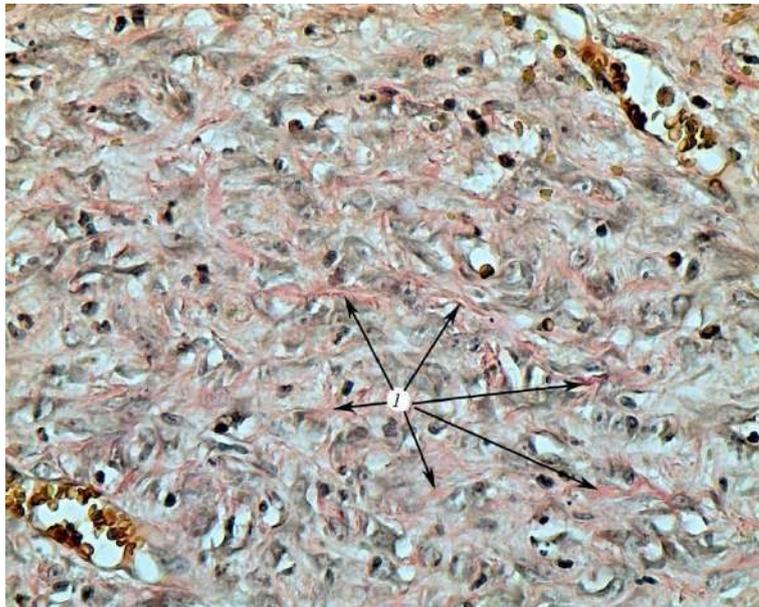


Рис. 3.22. Морфологічні зміни грануляційної тканини в центральній зоні ранового дефекту. IV група. 10 доба. Помірно сприймають пікрофуксин, різноспрямовані тонкі, місцями розгалужені, волокнисті структури колагенового типу (1). Забарвлення за Ван Гізон. Ок. 10. Об. 40.

Отже, аналіз результатів гістологічних досліджень на 10 добу експерименту свідчить, що лише у тварин II групи були виявлені переважаючі морфологічні ознаки третьої фази загоєння рани – ремоделювання, з повною реепітелізацією і заміщенням грануляційної тканини рубцем.

В інших дослідних групах не відзначалося переважання таких ознак – в різній мірі зберігалися прояви як проліферативної, так і запальної фаз, грануляційна тканина складалася в основному з проліферуючих фібробластів і капілярів, неоформленого матриксу з колагену. Також не відбулося повного відновлення епітеліального покриву. Найбільш виражені ознаки запальної фази мали місце в контрольній групі, найімовірніше, внаслідок вторинного інфікування ран.

На момент завершення експерименту, тобто на 14 добу у тварин контрольної групи рановий дефект був заповнений рубцевою тканиною з

великою кількістю функціонуючих судин, розсіяною, переважно лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією. Рубцева тканина покрита, за винятком невеликих ділянок, новоутвореним багатошаровим плоским епітелієм. У місцях, де реепітелізація не відбулася, поверхнево зберігалися ділянки зрілої грануляційної тканини з некротично-лейкоцитарним шаром (різного ступеня виразності), прикритої рановою «кірочкою» (рис. 3.23).

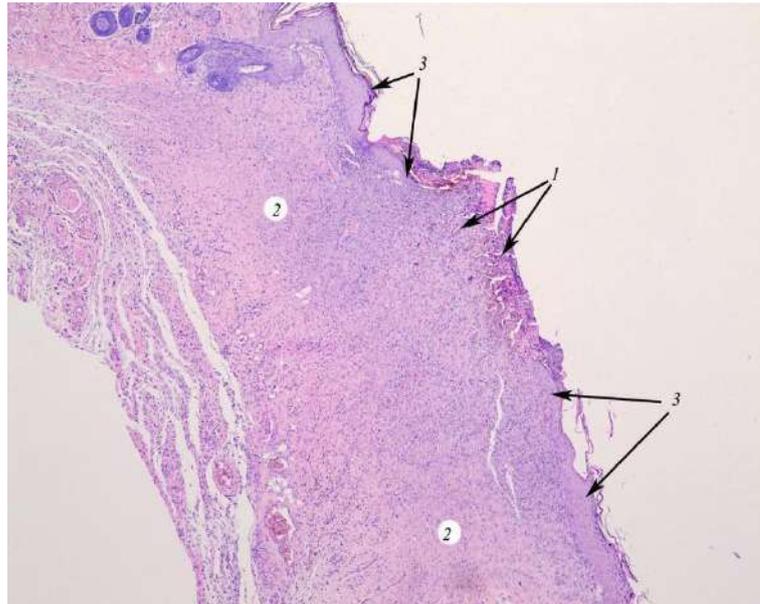


Рис. 3.23. Морфологічні зміни тканин у зоні ранового дефекту. Контрольна група. 14 доба. Невелика ділянка зрілої грануляційної тканини з некротично-лейкоцитарним поверхневим шаром і прикрита рановою «кірочкою» (1), рубцева тканина (2) з розсіяною запальною клітинною інфільтрацією, новоутворений з боку країв рани епітелій (3). Фарбування гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4.

У II дослідній групі на 14 добу (рис. 3.24) в плоскому епітелії, який покривав рубець, спостерігалась наявність сосочкових виростів, стратифікації, характерних для епідермісу. У самій рубцевій тканині компактно розташовані пучки колагенових волокон мали впорядковану спрямованість паралельно поверхні шкіри.

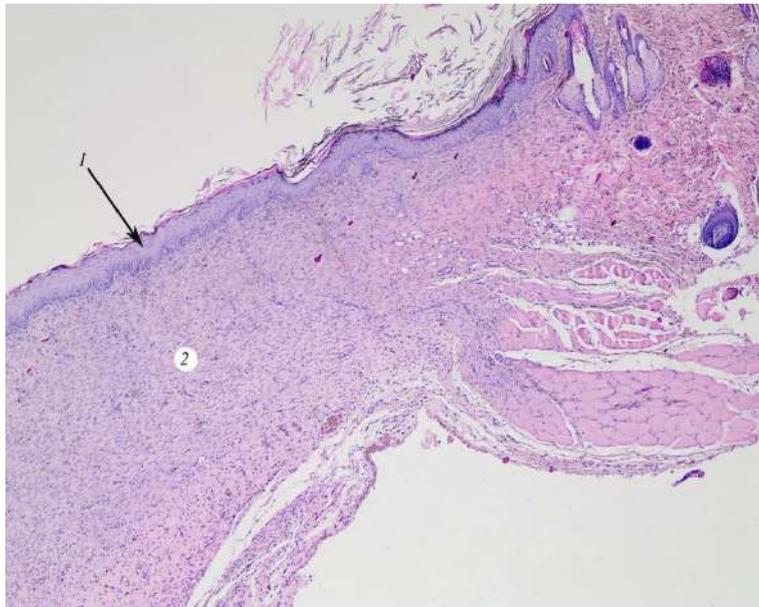


Рис. 3.24. Морфологічні зміни тканин у зоні наявного ранового дефекту. II група. 14 доба. Новоутворений епідерміс (1) на поверхні рубця (2). Фарбування гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 4.

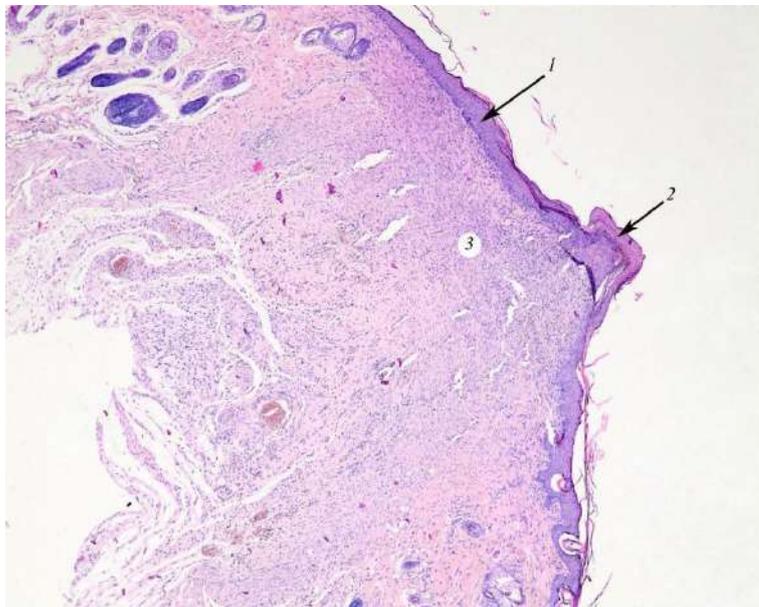


Рис. 3.25. Морфологічні зміни тканин у зоні наявного ранового дефекту. III група. 14 доба. Новоутворений епітелій (1) під збереженим струпом (2), рубцева тканина (3) з розсіяною запальною клітинною інфільтрацією. Фарбування гематоксиліном і еозином. Ок. 10. Об. 4.

У тварин III групи на 14 добу експерименту рани були епітелізовані. Морфологічно визначалося завершення стратифікації епітеліального шару, ремоделювання рубця. При цьому на новоутвореному епітелії місцями зберігалися невеликі ділянки накладення ранової «кірочки» (рис. 3.25).

У тварин IV дослідної групи до зазначеного терміну вся поверхня на місці ран була покрита різної товщини новоутвореним епітелієм. У крайових зонах епітелій був значно потовщений, утворював акантотичні вирости. Під епітелієм розташовувалася зріла грануляційна тканина з ознаками трансформації у фіброзну (рубцеву) (рис. 3. 26).

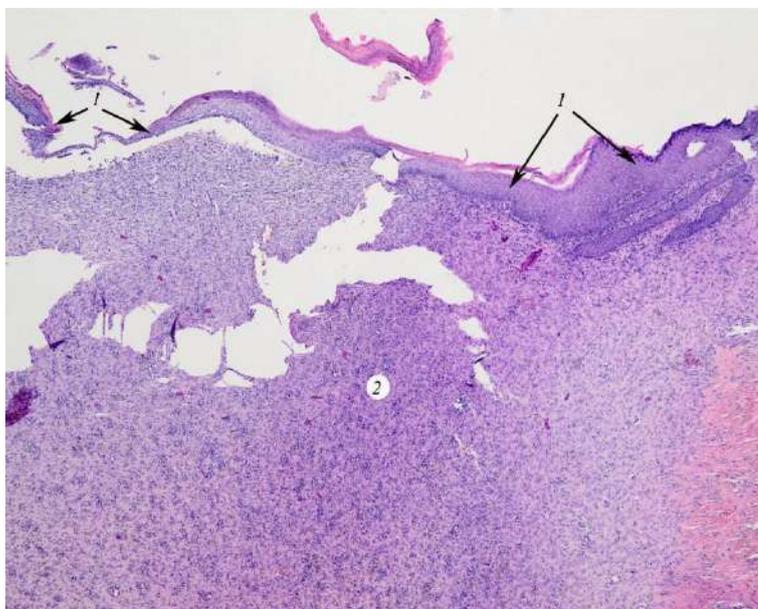


Рис. 3.26. Морфологічні зміни тканин у зоні наявного ранового дефекту. IV група. 14 доба. Новоутворений потовщений епітелій (1), що покриває зрілу грануляційну тканину (2) з розсіяною запальною клітинною інфільтрацією. Фарбування гематоксиліном і еозином. Ок. 10. Об. 4.

Як впливає з наведених даних, до 14 доби експерименту лише у тварин контрольної групи ще зберігався рановий дефект під рановою «кірочкою». У всіх інших тварин відмічено загоєння ран з відновленням епітеліального покриву і утворенням рубця різного ступеня перебудови.

При цьому слід відмітити, що у тварин II дослідної групи, де використовувався топічно препарат з колагеназою, реепітелізація завершилася повною епідермальною модифікацією. У решти тварин (III і IV групи) у регенеруючому епітелії перебудова і диференціація клітин залишалися до кінця незавершеними.

Узагальнюючи отримані нами результати морфологічних досліджень експериментальних ран у щурів, можна сказати, що перебіг ранового процесу у всіх групах мав запальну фазу, проліферативну (новоутворення сполучної (грануляційної) тканини та регенерації епітелію), а також фазу ремодуляції (формування та перебудови рубця), які у часовому аспекті накладалися одна на одну. Але результати досліджень демонструють певні відмінності у процесі загоєння модельованих гнійних ран у щурів контрольної і дослідних груп, а також при порівнянні дослідних груп між собою. Відмінності перебігу ранового процесу у тварин в різних групах полягали в загальній швидкості загоєння, тривалості окремих фаз, ступені розвитку грануляційної тканини і запалення, повноти регенерації.

Найбільш несприятливо рановий процес протікав у тварин контрольної групи, тобто без терапевтичного впливу на рани. У них більша за щільністю і більш тривала в часі запальна клітинна інфільтрація значно гальмувала розвиток грануляційної тканини, а отже і повноцінну реепітелізацію поверхні рани. Так, до завершального дня експерименту лише у тварин цієї групи рановий дефект не був повністю закритий новоутвореним епітелієм.

Водночас застосування мазі Іруксан у тварин II дослідної групи найбільше сприяло очищенню поверхні рани (демаркації та відторгненню некротичних мас), зменшенню ступеня вираженості запальної клітинної реакції, прискоренню розвитку і дозрівання грануляційної тканини (з відповідним складом матриксу і активністю цитокінів, що виділяються фібробластами і макрофагами в ранове середовище), що, в свою чергу, дозволило вже до 10-денного терміну сформувати на місці ранового дефекту рубець, з повністю завершеною епітелізацією його поверхні.

Реепітелізація ран у тварин III та IV дослідних груп (із застосуванням мазей левомеколь та мірамістин відповідно) відбулася лише на 14-й день від початку експерименту.

3.2. Морфометрична оцінка динаміки ранового процесу експериментальних гнійно-некротичних ран в залежності від лікування антисептичними засобами та колагеназою

У експериментальній частині роботи проводилось морфологічне дослідження препаратів з тканин дна ранового дефекту у тварин усіх груп і оцінювалися наступні морфометричні показники: щільність (кількість на 1 мм^2) кровоносних судин і щільність (кількість на 1 мм^2) елементів запальноклітинного інфільтрату (сегментоядерних лейкоцитів, плазматичних клітин, макрофагальних елементів), а також щільність клітин фібробластичного ряду.

Аналіз кількісних результатів цих досліджень, що представлені у таблиці 3.1, свідчить про наступне. На 3 добу експерименту кількість кровоносних судин в дні ранового дефекту у тварин II групи, при лікуванні яких застосовувався препарат з колагеназою, становить 526 ± 64 і вона достовірно вища, ніж в I групі, де визначено їх тільки у кількості 376 ± 40 ($p=0,001$) та III групі, де їх було нараховано 436 ± 76 ($p=0,015$). При цьому достовірної різниці при порівнянні даних II та IV груп не виявлено (табл. 3.1).

Підрахунок лейкоцитарних елементів у дні ранового дефекту щурів на 3 добу виявив їх найнижчу щільність у II групі (358 ± 51) (табл. 3.2) порівняно з іншими ($p<0,001$), що повністю корелює з даними гістологічного дослідження (табл. 3.2).

Таблиця 3.1.

Щільність (кількість в 1 мм²) кровоносних судин та лейкоцитарних елементів запальної клітинної інфільтрації в тканинах дна ранового дефекту

Термін спостереження (доба)	Група							
	I (контроль)		II		III		IV	
	M±m/Me (Q25-Q75)		M±m/Me (Q25-Q75)		M±m/Me (Q25-Q75)		M±m/Me (Q25-Q75)	
	суд.	лейк.	суд.	лейк.	суд.	лейк.	суд.	лейк.
3	376±40/3 73 (356-404)	616±76/6 32 (553-672)	526±64/5 50 (486-566)	358±51/3 62 (312-405)	436±76/4 05 (375-515)	946±95/9 66 (870-1021)	471±72/4 91 (418-511)	522±80/ 522 (467-569)
7	528±99/5 32 (451-609)	368±47/3 69 (322-393)	824±85/8 43 (757-887)	148±48/1 43 (111-191)	962±80/9 74 (909-1025)	644±100/6 40 (580-708)	667±62/6 42 (633-711)	179±36/ 174 (152-201)
10	284±42/2 92 (254-314)	629±78/6 24 (570-689)	*	*	433±73/4 20 (373-494)	445±57/4 47 (403-487)	422±120/3 98 (341-503)	149±41/ 149 (115-184)

Примітки: суд. - кровоносні судини; лейк. - лейкоцитарні елементи; * - рана загоїлась, вимірювання не проводилось.

Таблиця 3.2.

Порівняння статистичної значущості (p) щільності кровоносних судин та лейкоцитарних елементів в тканинах дна ранового дефекту між II та іншими групами

Ознака	Рівень статистичної значущості (p)		
	II та I група	II та III група	II та IV група
3-тя доба експерименту			
Кровоносні судини	0,001	0,015	0,105
Лейкоцитарні елементи	0,000	0,000	0,000
7-ма доба експерименту			

Кровоносні судини	0,000	0,007	0,002
Лейкоцитарні елементи	0,000	0,000	0,161

Примітки: відмінності статистично достовірні при $p < 0,05$.

Отримані морфометричні показники на 7 добу експерименту відповідали такому етапу перебігу ранового процесу, коли зменшується виразність запальної клітинної інфільтрації. Найбільший судинний компонент визначався в III групі (962 ± 80), що можливо пов'язано з вираженою місцевою реакцією тканин на перенесене бактеріальне запалення. У II групі кількість нових судин у тканинах дна рани зберігалася вищою у порівнянні з I та IV групами (824 ± 85) проти (528 ± 99) та (667 ± 62) відповідно ($p < 0,001$). Формування нових кровоносних судин є одним із важливих компонентів нормального загоєння рани. Процес репарації судинної системи є досить складним послідовним набором клітинних і гуморальних реакцій, які відбуваються у дні рани. Завдяки васкуляризації грануляційної тканини відбувається перфузія рани і міграція імунних клітин, забезпечуються метаболічні потреби проліферуючої тканини.

На 7 добу дослідження продовжувалася тенденція до зменшення щільності лейкоцитарних елементів у II групі (148 ± 48) порівняно з I і III групами ($p < 0,001$). При порівнянні результатів з IV групою достовірної різниці не відзначено ($p = 0,161$). На нашу думку, значне зменшення кількості лейкоцитів, а отже і виразності бактеріального запалення в рані у IV групі пов'язане з використанням антисептику мірамістину у концентрації 5000 мкг/мл у складі мазі, який є досить ефективним для бактеріальної санації.

При цьому важливо відмітити, що результати II і IV групи співставні, незважаючи на те, що концентрація мірамістину у складі іруксану (що використовувався у II групі) становить 2000 мкг/мл значно менша, ніж у мазі з мірамістином.

Як було сказано вище, на 10-ту добу дослідження у II групі спостерігалась уже повна епітелізація ранового дефекту, що відповідає фінальному етапу загоєння рани. Враховуючи наявність повного закриття ранового дефекту із формуванням молодого рубця подальше визначення щільності лейкоцитарних та судинних компонентів в рані було недоцільним. Варто зазначити, що кількість лейкоцитарних елементів в дні ранового дефекту у IV групі на 10 добу дослідження була найменшою у порівнянні з іншими (149 ± 41).

Окрему увагу варто звернути на щільність клітин фібробластичного ряду в дні ранового дефекту. Клітини фібробластичного ряду (фібробласти, фіброцити, міофібробласти) відіграють важливу роль у репаративному процесі загоєння ран і відповідають за синтез та ремоделювання колагенових волокон, що викликає особливий інтерес, адже колагеназа безпосередньо впливає на ремоделювання колагену шляхом його розщеплення у некротичних та пошкоджених тканинах.

При аналізі даних на 3 добу експериментального дослідження, представлених у таблиці 3.3, бачимо картину, яка відповідає запальній фазі ранового процесу в модельованій рані, а саме початку міграції фібробластів до вогнища запалення. Кількість фібробластів ще незначна, але у тварин II групи, у лікуванні яких застосовувався препарат з колагеназою, становить 208 ± 32 і вона достовірно вища, ніж в I групі – (95 ± 15) ($p < 0.001$), III групі – (123 ± 29) ($p = 0,001$) та в IV групі – (175 ± 15) ($p = 0,028$) (табл. 3.4).

Підрахунок фібробластів у дні ранового дефекту щурів на 7 добу виявив їх найбільшу щільність також у II групі (3875 ± 101) (табл. 3.3) порівняно з іншими дослідними групами ($p < 0,001$) (табл. 3.4). Ці дані повністю корелюють із зростанням щільності судин та зменшенням кількості клітин запальної клітинної інфільтрації і даними гістологічного дослідження, де в цей час відмічались сформовані колагенові волокна та екстрацелюлярний матрикс. Для прикладу, в IV групі, де застосовувався

аналогічний протимікробний засіб, проте була відсутня колагеназа, щільність фібробластів складала 2940 ± 102 .

На 10 добу дослідження в групі контролю спостерігається найвища щільність фібробластів в тканинах ранового дефекту (728 ± 68) (табл. 3.3). Однак для цього терміну загоєння рани характерним є зменшення кількості клітин фібробластичного ряду, адже інтенсивна васкуляризація сповільнюється, непотрібні судини починають регресувати і відбувається заміщення колагену III типу на колаген I типу, їх фібрили упорядковуються та формують рубцеву тканину. Така висока щільність клітин в групі контролю свідчить про більш пізній початок фази проліферації, що в свою чергу є результатом більш тривалої фази запалення в цій групі.

У всіх дослідних групах на 10 добу спостерігалось зниження щільності клітин фібробластичного ряду: 409 ± 94 у III та 341 ± 23 у IV групі відповідно, однак найнижча їх щільність відмічена в II дослідній групі (282 ± 35) (табл. 3.3). В обох випадках різниця була статистично значуща ($p < 0,001$) при порівнянні II та III груп і у випадку порівняння II та IV дослідних груп ($p = 0,002$) (табл. 3.4). У той самий час характеристики морфологічних змін в дні ранового дефекту відповідали терміну загоєння рани та відображали початок процесу ремоделювання рубцевої тканини.

Результати аналізу морфометричних показників щільності клітин фібробластичного ряду на 14 добу зберігали загальну тенденцію, яка відмічалась на 10 добу експерименту. Кількість фібробластів прогресивно знижувалася, відбувалося ущільнення рубця та організація колагенових волокон. В II групі щільність складає 178 ± 36 , що статистично значущо нижче, ніж I групі (521 ± 80) ($p < 0,001$) та III групі (304 ± 21) ($p < 0,001$) (табл. 3.3, табл. 3.4). При порівнянні II і IV дослідної групи статистично значущої різниці в щільності клітин фібробластично ряду на 14 добу не відмічалось (178 ± 36) і (212 ± 19) відповідно ($p = 0,194$) (табл. 3.3, табл. 3.4).

**Щільність (кількість в 1 мм кв.) клітин фібробластичного ряду в
тканинах дна ранового дефекту**

Термін спостере ження (доба)	Розподіл по групах			
	I група контроль	II група Іруксан	III група Левомеколь	IV група Мірамістин
	M±m/Me (Q25-Q75)	M±m/Me (Q25- Q75)	M±m/Me (Q25- Q75)	M±m/Me (Q25-Q75)
3	95±15/92(86- 105)	208±32/209(186 -229)	123±29/117(102- 142)	175±15/178(16 0-187)
7	1978±96/1959 (1898-2062)	3875±101/3859(3817-3964)	2073±96/2046(19 97-2149)	2940±102/295 9(2857-3008)
10	728±68/744(6 73-761)	282±35/285(258 -311)	409±94/398(341- 453)	341±23/340(32 1-361)
14	521±80/522(4 67-569)	178±36/174(152 -201)	304±21/305(285- 316)	212±19/213(19 8-226)

Порівняння щільності клітин фібробластичного ряду в тканинах дна ранового дефекту між II групою та іншими дослідними групами

Ознака	Рівень статистичної значущості (p)		
	II та I група	II та III група	II та IV група
3-я доба експерименту			
Клітини фібробластичного ряду	0.000	0.001	0.028
7-ма доба експерименту			
Клітини фібробластичного ряду	0.000	0.000	0.000
10-а доба експерименту			
Клітини фібробластичного ряду	0.000	0.001	0.002
14-а доба експерименту			
Клітини фібробластичного ряду	0.000	0.000	0.194

Примітки: відмінності статистично достовірні при $p < 0,05$.

Отже, за результатами морфометричних досліджень виявлено, що як комбінований препарат на основі колагенази, так і препарат на основі мірамістину, ефективно впливають на зменшення виразності запальної інфільтрації, про що свідчить швидке зменшення щільності лейкоцитарних елементів.

Крім того, важливо відмітити при цьому динаміку кількості клітин фібробластичного ряду під впливом цих двох препаратів, яка відповідала морфологічним характеристикам дна ранового дефекту і терміну загоєння рани. Достовірно менша щільність фібробластів у II групі уже на 10 добу лікування препаратом на основі колагенази, відповідала гістологічним ознакам прискороного переходу до третьої фази загоєння рани – ремоделювання, з заміщенням грануляційної тканини рубцем.

Водночас дані гістологічних досліджень засвідчують швидшу динаміку загоєння рани і досягнення повного закриття ранового дефекту саме при використанні препарату з ферментом колагеназою, на відміну від груп тварин, яких лікували іншими засобами без колагенази. Це підтверджує нашу думку про переваги і ефективність застосування колагенази у лікуванні гнійних ран не лише у якості ферментативного дебридменту, а як препарату впливу на важливі аспекти у першій і другій фазі ранового процесу. Адже для своєчасного загоєння рани, особливо гнійної, у якій наявність бактеріальної інфекції передусім подовжує фазу запалення і перешкоджає нормальному перебігу ранового процесу, необхідно досягти балансу між різними його компонентами.

Матеріали розділу опубліковані у наступних наукових працях автора: [60, 145, 147].

РОЗДІЛ 4.

МІКРОБІОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ СУМІШІ НА ОСНОВІ КОЛЕГАЗИ

4.1. Мікробіологічне обґрунтування доцільності застосування лікарської суміші на основі колегази для лікування ран

Важливим компонентом ранозагоювальної дії багатокомпонентних препаратів, що використовуються для лікування інфікованих ран, є протимікробний ефект. Адже розмноження і вегетація будь-яких мікроорганізмів у рані чинить прямий пошкоджуючий ефект за рахунок мікробних ферментів і токсинів, веде до посилення запалення і розвитку альтеративних реакцій, що істотно уповільнює репаративні процеси, а обмеження кількості бактерій у рані, навпаки, створює сприятливі умови для відновлюючих процесів і розкриття потенціалу тих компонент лікарського засобу, які посилюють регенерацію.

З метою скринінгового якісного визначення наявності у досліджуваних препаратів протимікробного впливу на клінічні стійкі до антибіотиків штами мікроорганізмів було проведено дослідження методом «колодязів» щодо клінічного штаму метицилінрезистентних *S. aureus* № 72. Одержані результати ілюструє рисунок 4.1.



Рис. 4.1. Протимікробна активність препаратів іруксан (1), мірамістин-дарниця (2) та левомеколь (3) на штам *S. aureus* № 72.

На рис. 4.1 видно, що однакові зони затримки росту діаметром близько 2,6 мм, культура клінічного штаму золотистих стафілококів утворила навколо лунок, заповнених мазями мірамістин-дарниця та іруксан. Це свідчить про наявність протимікробної дії у згаданих препаратів. Біля лунки з левомеколем зона затримки росту менше 1 мм від краю отвору, що демонструє відсутність інгібуючої дії на ріст тестової культури бактерій.

Формоутворюючою основою усіх досліджуваних препаратів є суміш поліетиленгліколів різних молекулярних мас. У складі левомеколю додатково міститься ще одна діюча речовина метилурацил. До складу мірамістину-дарниця включені допоміжні речовини динатрію етілендіамінтетраацетат та поллоксамер, а до складу іруксану – цетилстеариловий спирт. Ці речовини можуть впливати на протимікробну активність комплексного препарату. З метою кількісного визначення рівня протимікробної активності кожного з досліджуваних препаратів нами встановлені середні значення мінімальних бактеріостатичних (МБСК) та бактерицидних концентрацій (МБЦК) не лише для трьох клінічних антибіотикостійких штамів стафілококів, але й для трьох штамів відомого

резистентністю до хімічних впливів ранового патогена *P. aeruginosa*. Для порівняння і виявлення можливих впливів допоміжних речовин на протимікробну активність основної діючої антибактеріальної компоненти паралельно визначена протимікробна активність щодо тих самих штамів водних розчинів левоміцетину і мірамістину. Результати узагальнені у таблиці 1, концентрації наведені у мкг/мл у розрахунку на вміст діючої протимікробної речовини у готовій лікарській формі.

Слід звернути увагу на те, що використані у дослідженні штами бактерій були зовсім нечутливими до левоміцетину і бактеріостатичного ефекту не спостерігалось при максимальній дослідженій концентрації препарату (5000 мкг/мл). Мірамістин пригнічував розмноження стафілококів у концентрації $4,1 \pm 1,1$ мкг/мл, проте палички синьо-зеленого гною для пригнічення росту потребували значно вищої концентрації ($>500,0$ мкг/мл).

Таблиця 4.1.

Характеристика рівня протимікробної активності досліджуваних препаратів щодо клінічних штамів стафілококів і псевдомонад

Досліджуваний препарат	Вид бактерій			
	<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
Мірамістин (розчин)	$4,1 \pm 1,1$	$26,0 \pm 8,7$	$>500,0$	$>500,0$
Мірамістин (мазь)	$10,4 \pm 3,5$	$65,1 \pm 21,7$	$416,7 \pm 138,9$	$1041,7 \pm 277,8$
Іруксан	$10,4 \pm 3,5$	$52,1 \pm 17,4$	н/в*	$2000,0 \pm 0,0$
Левоміцетин (розчин)	$>5000,0$	$>5000,0$	$>5000,0$	$>5000,0$
Левомеколь	$104,2 \pm 27,8$	$>3750,0$	н/в*	$>3750,0$

Примітки: н/в – не визначалось.

Порівняльне дослідження готових мазевих лікарських форм показало наявність протистафілокової активності в усіх досліджених мазях. При цьому, мазі, що містили у своєму складі мірамістин зупиняли вегетацію стафілококів при концентрації основної діючої протимікробної речовини $10,4 \pm 3,5$ мкг/мл, бактерицидного ефекту у розведеннях мазі мірамістин-дарниця досягали при концентрації $65,1 \pm 21,7$ мкг/мл, а іруксан – ще меншій ($52,1 \pm 17,4$ мкг/мл). Навіть у розведеннях левомеколю спостерігали бактериостатичний ефект щодо стафілококів у концентрації левоміцетину $104,2 \pm 27,8$ мкг/мл, що можна пояснити комплексним впливом на бактерії основної діючої та допоміжних складових препарату. Треба зазначити, що бактерицидної дії мазь левомеколь на стафілококи не чинила, навіть у першому розведенні препарату у поживному середовищі у співвідношенні 1:1 (концентрація левоміцетину – $3750,0$ мкг/мл).

Протимікробна активність досліджених мазей щодо *P. aeruginosa* була значно нижчою. Бактериостатичну дію іруксану визначити було неможливо в зв'язку з тим, що у перших розведеннях помутніння середовища обумовлене складовими препарату. Бактерицидний ефект на псевдомонади був досяжним тільки у цілісному (не розведеному) препараті (концентрація мірамістину – $2000,0$ мкг/мл). Мірамістинова мазь гальмувала розмноження *P. aeruginosa* при концентрації антисептика $416,7 \pm 138,9$ мкг/мл, а бактерицидна дія досягала у концентрації основної діючої речовини $1041,7 \pm 277,8$ мкг/мл. Враховуючи, що концентрація мірамістину у складі мазі мірамістин-дарниця становить 5000 мкг/мл, а у складі іруксану – 2000 мкг/мл, слід очікувати при використанні обох препаратів досягнення протимікробного ефекту щодо клінічних полірезистентних до антибіотиків штамів стафілококів і псевдомонад.

Показники МБсК та МБцК дають можливість визначити наявність у готового лікарського препарату згубного впливу на збудників гнійно-запальних процесів та максимальне розведення засобу, у якому бажаний

ефект досягається. Для порівняльної оцінки швидкості досягнення сануючого ефекту досліджуваними препаратами в умовах їх використання на інфікованих біологічних об'єктах нами проведено дослідження знезаражування інфікованих клінічними штамами стафілококів і псевдомонад шматочків свинячої шкіри цілісними (нерозведеними) левомеколем, іруксаном та маззю мірамістину. Свиняча шкіра була обраною у якості тест-об'єкта в зв'язку із найбільшою схожістю за здатністю адсорбувати бактерії з поверхневими тканинами організму людини. Швидкість знезаражування штучно інфікованих тест-об'єктів сумішшю стафілококів і псевдомонад досліджуваними препаратами ілюструє таблиця 4.2.

Аналіз наведених у табл. 4.2 даних свідчить про високий рівень знезаражуючих властивостей у мазі мірамістину, адже уже після 2-х годинного перебування інфікованого тест-об'єкту у цьому препараті життєздатні бактерії на його поверхні були відсутніми. Відсутність знезаражуючої дії щодо клінічних штамів бактерій встановлено у мазі левомеколь: навіть після 72-х годинного занурення у препарат ефекту повного знезаражування тест-об'єкту не досягнуто. Мазь іруксан виявила помірні знезаражуючі властивості. Життєздатні клітини стафілококів і псевдомонад виявлялись після 12-ти годинного занурення інфікованого тест-об'єкта у препарат. Однак після добової експозиції впливу іруксану було досягнуто повного знищення мікроорганізмів на поверхні тест-об'єктів.

Швидкість повного знезаражування інфікованих стафілококами і псевдомонадами тест-об'єктів іруксаном, левомеколем та маззю мірамістину

Час занурення у препарат (год.)	Препарат		
	Іруксан	Левомеколь	Мірамістин
1	+	+	+
2	+	+	-
4	+	+	-
8	+	+	-
12	+	+	-
24	-	+	-
48	-	+	-
72	-	+	-

Примітки: «+» – наявність росту бактерій; «-» – відсутність росту бактерій.

Таким чином, результати дослідження протимікробної активності мазей мірамістин, іруксан та левомеколь щодо клінічних антибіотикорезистентних штамів найбільш частих ранових патогенів стафілококів і псевдомонад *in vitro* дозволяють прогнозувати досягнення належного сануючого ефекту у клінічних умовах для препаратів мазь мірамістин та іруксан. Слід зазначити, що іруксан характеризується зниженими, у порівнянні з маззю мірамістину показниками швидкості знезаражування біологічної поверхні. Однак, це переконливо пояснюється у 2,5 рази меншою концентрацією антисептика мірамістину у цьому препараті.

В умовах клінічного застосування ще одна діюча речовина іруксану – протеолітичний фермент колагеназа, яка забезпечує відшарування некротичних елементів і сприяє механічному очищенню ранової поверхні, може компенсувати малу концентрацію антисептика у складі препарату.

4.2. Бактеріологічний контроль загоєння експериментальних ран

Бактеріологічний контроль процесу загоєння ран, результати якого наведено в табл. 4.3, продемонстрував прискорений темп вивільнення поверхні експериментальних ран від мікроорганізмів у тварин дослідних групи, у порівнянні з контрольною.

Таблиця 4.3

Характеристика швидкості санації експериментальних ран від бактеріальної мікрофлори у тварин, пролікованих різними засобами

Термін спостереження (доба)	Використаний препарат							
	Контрольна група		Іруксан		Левомеколь		Мірамістин	
	Вид і кількість (lg КУО/мл) бактерій							
	<i>P.a</i>	<i>S.a</i>	<i>P.a</i>	<i>S.a</i>	<i>P.a</i>	<i>S.a</i>	<i>P.a</i>	<i>S.a</i>
1	6,6±0,1	6,9±0,1	6,6±0,1	6,8±0,1	6,6±0,1	6,7±0,1	6,7±0,1	6,7±0,1
3	5,2±0,3	5,5±0,2	4,6±0,1	4,9±0,2	6,2±0,2	5,6±0,3	4,8±0,1	4,7±0,2
7	4,7±0,6	5,7±0,2	2,3±0,6	4,8±0,2	5,1±0,4	4,9±0,1	3,5±0,4	4,8±0,1
10	4,5±0,5	4,6±0,1	2,3±0,2	2,9±0,2	3,4±0,4	3,6±0,3	3,1±0,2	3,6±0,1
14	4,2±0,3	6,5±0,2	0	0	3,1±0,3	3,3±0,1	0	0

Примітки: *P.a* – *Pseudomonas aeruginosa*; *S.a* – *Staphylococcus aureus*.

Штучна контамінація поверхні експериментальної рани проводилась сумішшю бактерій *S. aureus* та *P. aeruginosa*, що містила 1×10^7 КУО/мл

кожного виду мікроорганізмів. Через добу після інфікування ран у піддослідних тварин усіх груп кількість тест-мікроорганізмів обох видів у вмісті ран була приблизно однаковою ($6,6 \pm 0,1$ – $6,9 \pm 0,1$ lg КУО/мл). Динаміка очищення поверхні ран від мікроорганізмів зображено графічно (рис. 4.2, рис. 4.3).

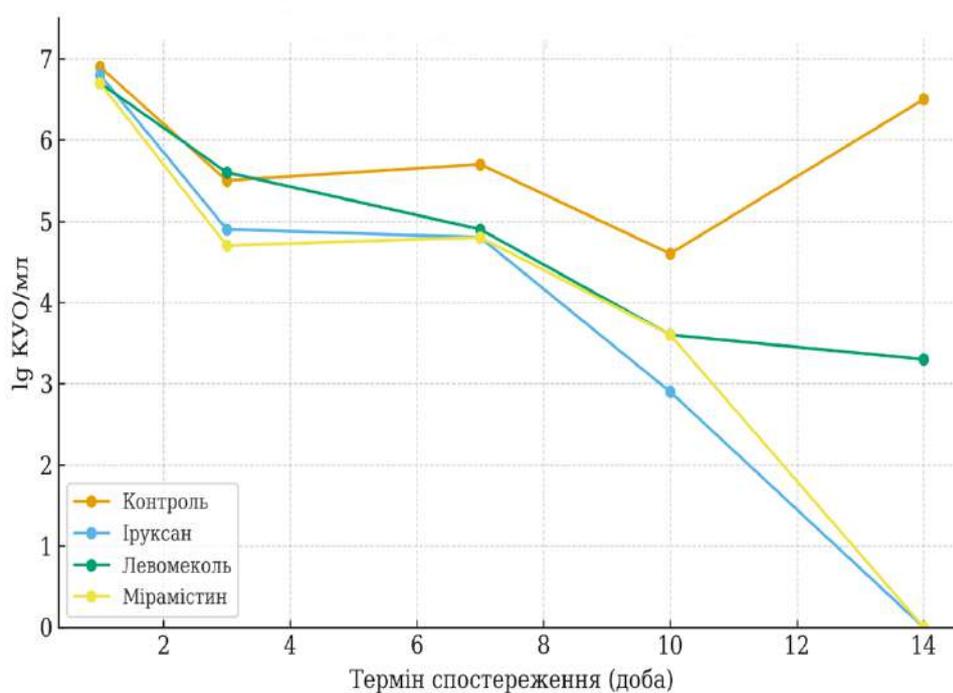


Рис. 4.2. Динаміка очищення поверхні ран від *S. aureus*.

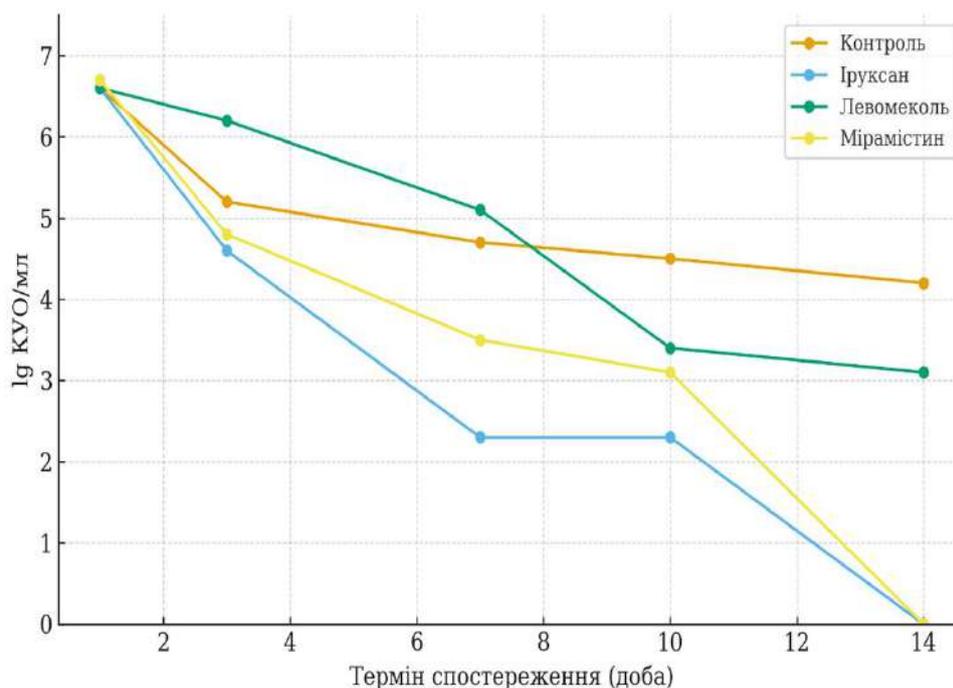


Рис. 4.3. Динаміка очищення поверхні ран від *P. aeruginosa*.

На 3 добу від початку лікування спостерігали тенденцію до зменшення кількості стафілококів і псевдомонад у групах тварин, яких лікували із застосуванням мазей мірамістину й іруксану, у порівнянні з тваринами контрольної групи. Однак, ця різниця була статистично не достовірною ($p > 0,05$). У групі тварин, пролікованих левомеколем, у той же термін спостереження кількість клітин *P. aeruginosa* статистично достовірно ($p < 0,05$) зросла.

На 7 добу спостереження помітно знизилась кількість тест-мікроорганізмів, у порівнянні з початковою, навіть у контрольній групі. В групах тварин, що лікувалися мірамістином й іруксаном кількість стафілококів і псевдомонад була статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчою, ніж у контрольній групі. При цьому, елімінація псевдомонад із вмісту рани відбувалась швидше, ніж стафілококів. Наприклад, у групі тварин, пролікованих маззю мірамістину, кількість синьогнійних паличок з $6,7 \pm 0,1$ lg КУО/мл у перший день спостереження зменшилась до $3,5 \pm 0,4$ lg КУО/мл, тоді як кількість стафілококів з $6,7 \pm 0,1$ lg КУО/мл лише до $4,8 \pm 0,1$ lg КУО/мл. У

групі тварин, пролікованих левомеколем, кількість стафілококів до 7-го дня спостереження теж зменшилась майже на 2 lg, кількість псевдомонад почала падати, проте, залишалась вищою, ніж у той же термін у тварин контрольної групи.

На 10 день спостереження ефект санації вмісту ран від тест-мікроорганізмів спостерігався у тварин усіх дослідних груп, адже незалежно від використаного засобу топічного лікування, кількість стафілококів і псевдомонад у тварин дослідних груп була статистично достовірно ($p < 0,05$) меншою, ніж у тварин контрольної групи.

На 14-й день спостереження кількість бактерій у вмісті ран тварин контрольної групи була меншою, ніж на початку моделювання, однак залишалась на достатньо високому рівні. Кількість псевдомонад продовжувала зменшуватись, а кількість стафілококів, навіть, зросла, у порівнянні з 10 днем спостереження. У групі тварин, пролікованих левомеколем, до 14 дня кількість стафілококів і псевдомонад у вмісті ран зменшилась понад у 1000 разів у порівнянні з початковою. Однак, повної санації від тест-бактерій не відбулось і кількість бактерій кожного виду була близькою до 3 lg КУО/мл. У групах тварин, пролікованих мазями мірамістину та іруксаном на 14 день спостереження поверхня ран була вільною від штучно внесених на поверхню мікроорганізмів.

Узагальнюючи результати бактеріологічного контролю процесу загоювання ран, штучно контамінованих стійкими до антибіотиків штамми стафілококів і псевдомонад, слід зробити наступні висновки:

Комбінована лікарська суміш на основі колагенази “Іруксан”, а також інші досліджувані мазі показали виражений протимікробний вплив стосовно клінічних метицилінрезистентних штамів *S. aureus* та значно нижчу активність відносно клінічних штамів *P. aeruginosa*.

Показники середніх мінімальних бактеріостатичних та бактерицидних концентрацій, швидкості повного знезаражування інфікованих стафілококами і псевдомонадами тест-об’єктів *in vitro* демонструють ефективність

мірамістину та іруксану. Хоча іруксан характеризується зниженими, у порівнянні з маззю мірамістину показниками швидкості знезаражування біологічної поверхні, однак це пояснюється у 2,5 рази меншою концентрацією антисептика мірамістину у цьому препараті.

Разом з тим, в умовах експериментального дослідження зі штучно контамінованими стійкими до антибіотиків штамами стафілококів і псевдомонад ран у щурів антисептик мірамістин, за бактеріологічними показниками швидкості санації є достатньо ефективними і має істотні переваги, у порівнянні з маззю левомеколь на основі хлорамфеніколу. Мазь іруксан, незважаючи на нижчу концентрацію у складі антисептика мірамістину (2000 мкг/мл), не поступається за санаційною ефективністю мазі мірамістину, концентрація антисептика у якої становить 5000 мкг/мл. Очевидно, що даний ефект реалізується за рахунок ще однієї діючої речовини іруксану – протеолітичного ферменту колагенази, який здійснює лізис некротичних елементів і сприяє механічному очищенню ранової поверхні, і, таким чином, компенсуючи меншу концентрацію антисептика у складі препарату.

Матеріали розділу опубліковані у наступних наукових працях автора:
[146].

РОЗДІЛ 5.

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ МАЗІ З КОЛАГЕНАЗОЮ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ М'ЯКИХ ТКАНИН

5.1. Результати лікування хворих з гнійно-некротичними процесами м'яких тканин традиційними засобами

Аналіз перебігу ранового процесу та результатів лікування хворих з гнійно-некротичними процесами м'яких тканин з використанням традиційних засобів проводився у 41 хворого, які склали групу порівняння (таблиця 5.1).

Таблиця 5.1.

Розподіл хворих групи порівняння за нозологією та характером патологічного процесу

Вид нозології	Кількість хворих	%
Абсцес, в т.ч. абсцедивний фурункул, карбункул, абсцедивний гідраденіт	27	65,85
Флегмона	7	17,07
Інфіковані рани, в т.ч. нагноєні післяопераційні рани	7	17,07
Разом:	41	100,0

Як видно із таблиці 5.1, група порівняння були сформована із пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин та гнійно-некротичними ранами. В цілому розподіл пацієнтів групи порівняння за нозологічною характеристикою суттєво не відрізнявся від даних загального масиву хворих.

За локалізацією гнійного процесу пацієнти були розподілені наступним чином (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2.

Розподіл хворих групи порівняння за локалізацією патологічного процесу

Анатомічна ділянка	Кількість хворих	%
Сідниці та промежина	22	53,6
Передня черевна стінка	7	17,1
Нижня кінцівка	7	17,1
Пахвова ділянка	2	4,9
Спина	2	4,9
Голова та шия	1	2,4
Разом:	41	100,0

Отже, як було вже сказано у розділі 2, лікування проводили за загальноприйнятою методикою. В усіх хворих проводили хірургічну обробку гнійного вогнища з ліквідацією гною та некротичних тканин. Рани промивали 3% розчином перекису водню, інших антисептиків та проводили дренажування (гумовий випускник, ПХВ-трубки з боковими отворами). В подальшому застосовувалась мазь на основі хлорамфеніколу (Левомеколь).

В 28 (68,3 %) випадках хворі отримували антибіотики. Не проводили антибактеріальну терапію у 13 пацієнтів (31,7 %). Антибіотики системно призначали лише при обтяжливих ознаках та ризиках пролонгації інфекції згідно стандартів лікування.

Перебіг ранового процесу оцінювали на підставі клінічних даних: темпи очищення рани від змертвілих тканин, фібрину та гною, темпи появу

грануляцій, темпи регресії болю та набряку тканин навколо рани, початок периферійної епітелізації, відновлення функції ураженої ділянки.

Впродовж першої фази ранового процесу ексудат у хворих даної групи був густим, в'язким, що утруднювало його відтік (дренування). Запальні явища вщухали на 5-12-й день. Загальний стан хворих в цілому був задовільний чи середнього ступеню важкості. Динаміку симптоматики, що характеризують цей процес, представлено у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3.

Динаміка зміни симптомів ранового процесу у хворих групи порівняння

Симптоми ранового процесу	Термін, дні (в середньому)
Зникнення больових відчуттів	5,0±1,7
Очищення рани від змертвілих тканин	5,9±1,9
Поява грануляцій	6,1±1,5
Початок епітелізації	8,4±1,3

Як видно із таблиці 5.3, у хворих групи порівняння зникнення больових відчуттів спостерігалось через 5,0±1,7 днів, очищення рани від змертвілих тканин в середньому тривало 5,9±1,9 днів, поява грануляцій відмічалась в середньому на 6,1±1,5 добу, а початок епітелізації – через 8,4±1,3 доби.

У пацієнтів даної групи ПЛТІІ коливався в межах близько 2,6±1,4 у.о., що свідчило про наявність інтоксикаційного синдрому від легкого до помірного ступеню важкості.

У 32 хворих із 41 (78 %) було ідентифіковано мікробного збудника із вогнища запалення. У хворих групи порівняння мікрофлора була

представлена наступними видами: *St. aureus* – 19 (59,4 %), *St. haemolyticus* – 7 (21,9 %), *Ps. aeruginosa* – 4 (12,5 %), *E. coli* – 2 (6,3 %) (рис. 5.1).

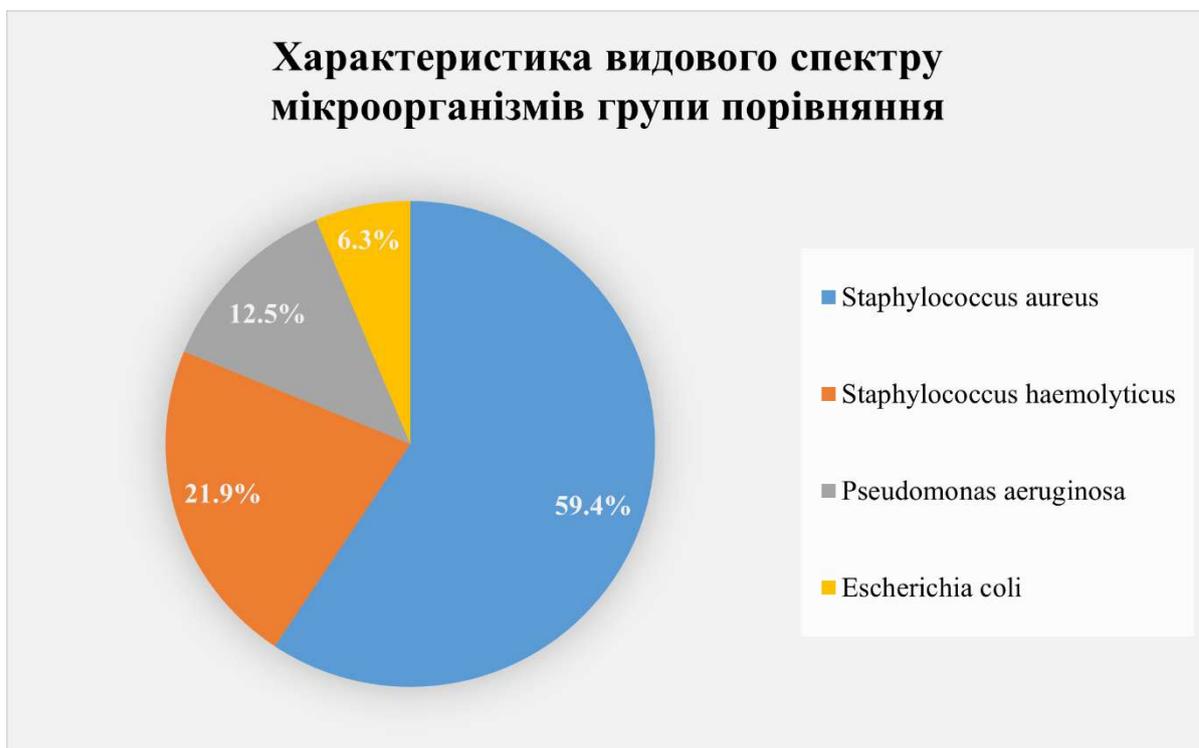


Рис. 5.1. Характеристика видового спектру мікроорганізмів, що були ідентифіковані у групі порівняння.

Слід відмітити й те, що в процесі лікування навіть на 5-6 й день у пацієнтів даної групи зберігались ознаки деструктивно-запального характеру із залишками гнійно-некротичного вмісту та неструктурованих мас (тканинний детрит).

В цілому тривалість лікування у хворих групи порівняння становила в середньому $9,3 \pm 3,6$ діб.

Таким чином, аналізуючи наведені дані, можна зробити висновок про те, що у пацієнтів групи порівняння перебіг ранового процесу характеризувався в цілому порівняно повільним очищенням рани від некротичних тканин, дещо повільним регресом запальних явищ та зміною катаболічних процесів анаболічними.

5.2. Особливості перебігу ранового процесу та результати комплексного лікування хворих з гнійно-некротичними процесами м'яких тканин з використанням суміші на основі колагенази (Іруксану)

З урахуванням аналізу літературних даних, результатів власних експериментальних досліджень та результатів лікування хворих групи порівняння, нами була розроблена методика комплексного лікування хворих з гнійно-запальних захворювань м'яких тканин з використанням лікувальної суміші на основі колагенази (гелю Іруксан). Даний препарат був застосований в комплексному лікуванні у 37 хворих, які лікувались у хірургічному відділенні КНП ВМКЛ №1 та у хірургічному відділенні Університетської лікарні ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Як вже вказувалось у розділі 2, базовим елементом лікування є етапна хірургічна обробка гнійної рани або ж гнійника, видалення гнійно-некротичного вмісту та дренивання. З метою підвищення ефективності хірургічної обробки, особливо у випадках неможливості виконати повну некректомію, рану (порожнину гнійника) промивали 3% розчином перекису водню чи іншого антисептика та 0,9 % розчином хлориду натрію до чистих промивних вод. В середньому використовували до 10 мл 3 % розчину перекису водню та до 30 мл 0,9 % розчину хлориду натрію. Після цього по дренажам, через контрапертури шприцем з насадкою вводили гель Іруксан в кількості від 2 до 10 мл (в залежності від об'єму та конфігурації порожнини. На доступні ділянки ранової поверхні наносили його в кількості 2-4 см³.

Під час наступних перев'язок проводили туалет рани. В глибокі відділи вводили Іруксан в об'ємі 2-10 мл. На доступні ділянки поверхні рани наносили Іруксан в об'ємі 2-4 мл. Велике значення надавали оцінці стану шкіри навколо рани: обов'язково проводили туалет шкіри навколо рани. Ці заходи передували перев'язці. Перев'язки виконували щодня. Курс лікування тривав зазвичай 3-7 днів. В міру очищення рани від нежиттєздатних тканин, появи грануляцій, тобто переходу ранового процесу у другу фазу, Іруксан

відміняли і застосовували мазі на жировій основі (перев'язки проводили один раз на 2-3 дні), накладали ранні вторинні шви. При необхідності, у випадку наявності великого ранового дефекту застосовували VAC-систему.

До складу основної групи, як і до групи порівняння, увійшли хворі з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин та різними гнійно-некротичними ранами (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4.

Розподіл хворих основної групи за характером патологічного процесу

Вид нозології	Кількість хворих	%
Абсцес, в т.ч. абсцедивний фурункул, карбункул, абсцедивний гідраденіт	24	64,9
Флегмона	5	13,5
Інфіковані рани, в т. ч. нагноєні післяопераційні рани	8	21,6
Разом:	37	100,0

Як видно із таблиці 5.4, в основну групу, як і у групу порівняння увійшли хворі з типовими гнійними та гнійно-некротичними процесами м'яких тканин. Переважну більшість хворих становили пацієнти із обмеженими гнійними скупченнями. Аналогічно, як і у групі порівняння (таблиця 5.1), у осіб основної групи також переважали абсцеси різної локалізації.

За локалізацією гнійного процесу пацієнти основної групи були розподілені наступним чином (таблиця 5.5).

Розподіл хворих основної групи за локалізацією патологічного процесу

Анатомічна ділянка	Кількість хворих	%
Сідниці та промежина	13	35,1
Передня черевна стінка	8	21,6
Нижня кінцівка	5	13,5
Пахвова ділянка	5	13,5
Спина	4	10,8
Голова та шия	2	5,4
Разом:	37	100,0

Як видно з наведених у таблиці 5.5 даних, відмічається тенденція до локалізації патологічного процесу в ділянці тазового поясу та нижніх кінцівок. Частка таких хворих становила майже 54 %. Таким чином розподіл хворих основної групи за нозологічною ознакою та за локалізацією в основному співпадав із таким, що спостерігали серед хворих групи порівняння.

Під час оцінки пульсо-лейкоцитарно-температурного індексу інтоксикації більшість пацієнтів характеризувались як пацієнти із легкими ознаками інтоксикації або взагалі без загальних проявів інтоксикаційного синдрому. ПЛТІ склав в середньому $2,3 \pm 1,1$ у.о. Очевидним є прямий кореляційний зв'язок між підвищеним ПЛТІ та часом від початку захворювання до звернення до стаціонару, об'ємом гнійного вмісту та термінами лікування.

У 24 випадках хворі отримували антибіотики. Не проводили антибактеріальну терапію у 13 пацієнтів. Антибіотики системно призначали

лише при обтяжливих ознаках та ризиках пролонгації інфекції згідно стандартів лікування.

Знову ж таки оцінка перебігу ранового процесу здійснювалася на підставі клінічних даних: темпи очищення рани від змертвілих тканин, фібрину та гною, темпи появу грануляцій, темпи регресії болю та набряку тканин навколо рани, початок периферичної епітелізації, відновлення функції ураженої ділянки.

Упродовж першої фази ранового процесу ексудат у хворих основної групи був плинним, «рухливим», добре дрениувався. Запальні явища зменшувалися на 3-7-й день. Динаміку симптомів, що характеризують цей процес, наведено у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6.

Динаміка зміни симптомів ранового процесу у хворих основної групи

Симптоми ранового процесу	Термін, дні (в середньому)
Зникнення больових відчуттів	4,2±1,2
Очищення рани від змертвілих тканин	4,1±1,7
Поява грануляцій	5,4±1,8
Початок епітелізації	7,8±2,1

Як видно із таблиці 5.6, зникнення больових відчуттів у пацієнтів цієї групи фіксували в середньому через 4,2±1,2 дні. Очищення рани від змертвілих тканин відбувалось в середньому через 4,1±1,7 дні, поява грануляцій спостерігалась вже через 5,4±1,8 дні, а початок епітелізації – через 7,8±2,1 дні. Як свідчать наведені дані, у хворих основної групи відзначався сприятливий, динамічний перебіг ранового процесу.

В цілому спостерігалася досить швидка регресія запальних явищ, очищення рани від змертвілих тканин, поява грануляцій. Завдяки швидкому

очищенню від змертвілих тканин, раніше виникали умови для повноцінної епітелізації рани. «Перехідний» період (період впродовж якого вже з'явилися грануляції, але не відбулось повне очищення рани від змертвілих тканин, гною та фібрину) у хворих цієї групи становив в середньому 1,5 дні.

У 30 хворих із 37 (81,1 %) було ідентифіковано мікробного збудника із вогнища запалення.

У хворих основної групи мікрофлора була представлена наступними видами: *St. aureus* – у 14 осіб (46,7 %), *St. haemolyticus* – у 6 (20,0 %), мультирезистентний стафілокок (MRSA) – у 5 (16,7 %), *E. coli* – у 4 (13,3 %), *Kl. pneumoniae* – у 1 (3,3 %) (рис. 5.2).

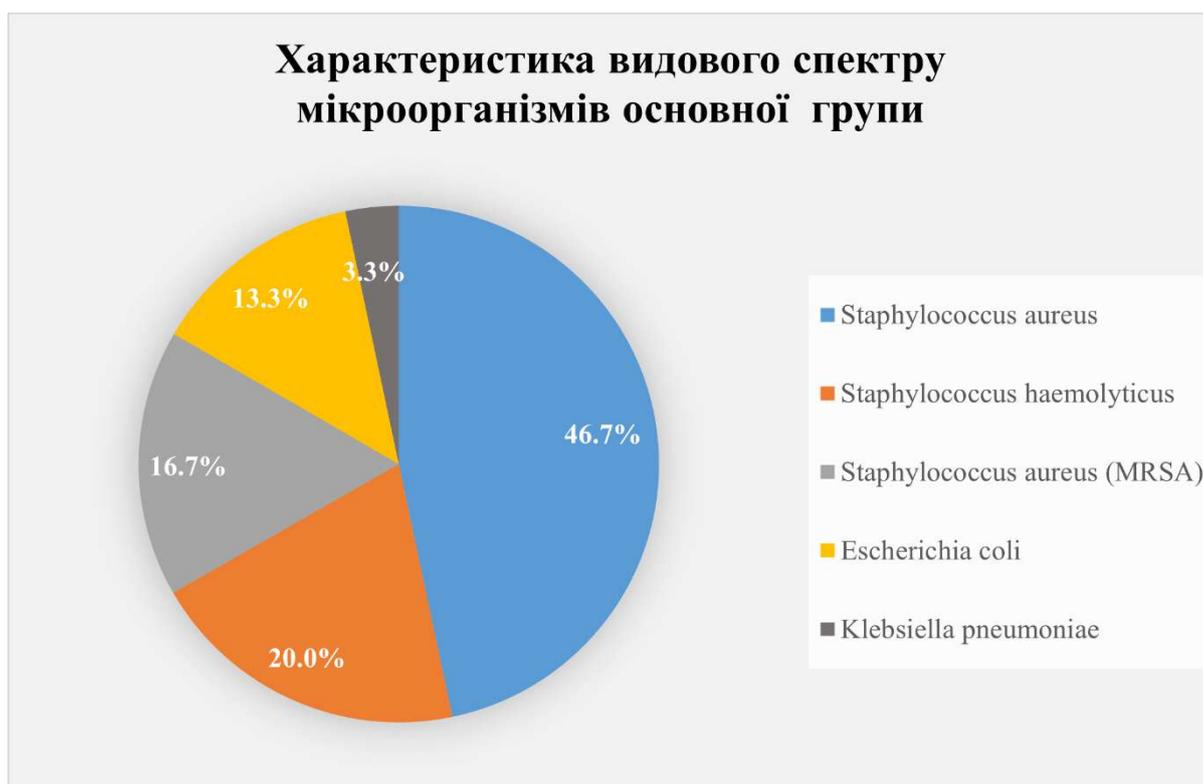


Рис. 5.2. Характеристика видового спектру мікроорганізмів, що були ідентифіковані в основній групі.

Слід зазначити те, що виділена мікрофлора характеризувалась ознаками резистентності до лікарських засобів. Всі виділені штами були нечутливі мінімум до трьох антибіотиків.

Макроскопічна картина на 7-9 й день була притаманна регенераторно-запальному типу з відсутністю неструктурованих мас (тканинний детрит). Тривалість лікування у хворих основної групи становила у середньому $6,6 \pm 4,7$ діб. Привертає увагу й те, що у пацієнтів основної групи, які отримували комплексне лікування з використанням Іруксану, який містить фермент колагеназу, відмічався сприятливий перебіг ранового процесу. Він характеризується досить швидким регресом запальних явищ та очищенням рани від змертвілих тканин, швидким зменшенням мікробного обсіменіння рани, нетривалою перевагою катаболічних процесів, які швидко поступались процесу анаболізму.

5.3. Порівняльний аналіз результатів комплексного лікування хворих з гнійно-некротичними процесами м'яких тканин та гнійно-запальних захворювань різними місцевими засобами

Проведення порівняльного аналізу результатів лікування з використанням препаратів для місцевого лікування гнійних та гнійно-некротичних ран (Левомеколь та комплексного препарату Іруксан) було розпочато зі співставлення та визначення ідентичності обох груп хворих: основної, де лікування проводили з використанням препарату із колагеназою та порівняння, де лікування ґрунтувалось на використанні мазі із хлорамфеніколом (Левомеколь).

На початку було вивчено ідентичність груп за характером патологічного процесу (таблиця 5.7).

**Порівняльні дані розподілу хворих основної групи та групи порівняння
за характером патологічного процесу**

Вид патології	Основна група		Група порівняння	
	кількість хворих	%	кількість хворих	%
Абсцес, в т. ч. абсцедивний фурункул, карбункул, абсцедивний гідраденіт.	24	64,9	27	66
Флегмона	5	13,5	7	17
Інфіковані рани, в т. ч. Нагноєні післяопераційні рани	8	21,6	7	17
Разом:	37	100,0	41	100,0

Як видно із даних таблиці 5.7, за характером патологічного процесу та кількісними показниками групи були співставними. Розрахунком статистичної достовірності з використанням кутового переутворювача Фішера відмінностей не було виявленого в жодному випадку.

Порівняймо тепер групи за локалізацією патологічного процесу (таблиця 5.8).

**Розподіл хворих основної та групи порівняння за локалізацією
патологічного процесу**

Анатомічна ділянка	Основна група		Група порівняння	
	кількість хворих	%	кількість хворих	%
Сідниці та промежина	13	35,1	22	53,6
Передня черевна стінка	8	21,6	7	17,1
Нижня кінцівка	5	13,5	7	17,1
Пахвова ділянка	5	13,5	2	4,9
Спина	4	10,8	2	4,9
Голова та шия	2	5,4	1	2,4
Разом:	37	100	41	100

Як видно із даних, що наведені у таблиці 5.8, локалізація патологічного процесу серед хворих обох груп в цілому була практично співставною. І хоча у групі порівняння дещо більший відсоток локалізації патологічного вогнища зустрічався в ділянці сідниць та промежини (53,6 % проти 35,1 %) та дещо менший відсоток локалізації в паховій ділянці (4,9 %) і спині (4,9 %) проти 13,5 % та 10,8 % відповідно до кількості пацієнтів основної групи, все ж відмінності були не суттєвими та жодного разу не були статистично достовірними ($p \geq 0,05$).

З клінічної точки зору у пацієнтів обох груп відмічався відносно незначний інтоксикаційний синдром та лише у деяких випадках показники відповідали вираженим ознакам інтоксикації. Обидві групи однорідні, статистично значущої різниці між ними не відмічено ($p=0.5218$). Разом з тим, порівняльна характеристика пульсо-лейкоцитарно-температурного індексу інтоксикації наведено на діаграмі, яка представлена на рис. 5.3.

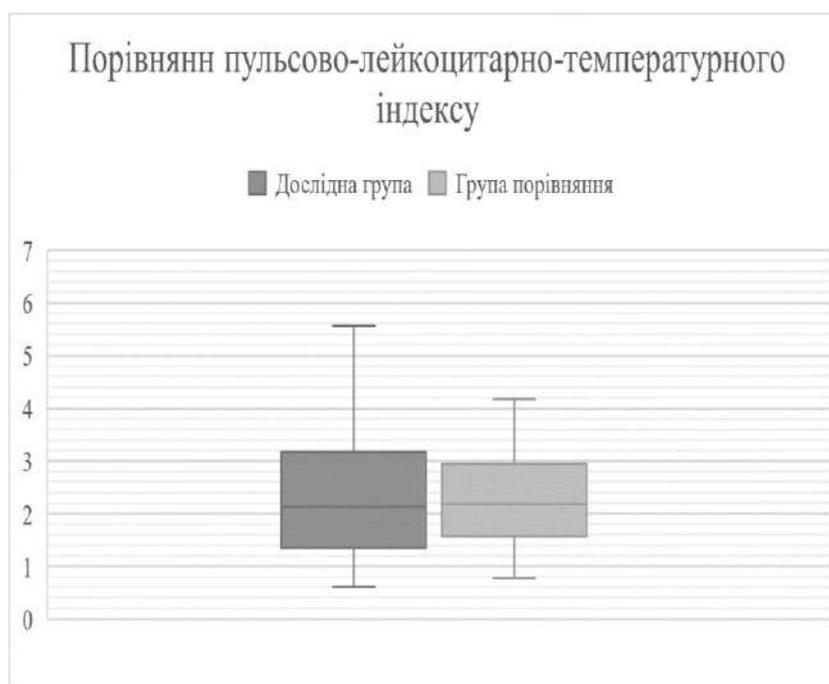


Рис. 5.3. Графічне відображення порівняння рівня ПЛТІ в обох групах.

Як вже було сказано раніше, у пацієнтів групи порівняння пульсо-лейкоцитарно-температурний індекс інтоксикації (ПЛТІ) коливався в межах близько $2,6 \pm 1,4$ у.о., що свідчило про наявність інтоксикаційного синдрому від легкого до помірного ступеню важкості, в той час як ПЛТІ у групі дослідження склав в середньому $2,3 \pm 1,1$ у.о. ($p \geq 0,05$). І хоча зменшення ПЛТІ в основній групі супроводжувалось невеликими показниками, все ж прослідковується тенденція про взаємозв'язок між клінічними ознаками зменшення інтоксикації та ПЛТІ. До того ж на більш швидке зменшення показників ПЛТІ вірогідно також впливає швидкість очищення ранового процесу.

Привертає увагу те, що при клінічному спостереженні у хворих основної групи відмічали більш рухливий, «плинний» і менш в'язкий рановий випіт, що покращувало «дренажні можливості» цілого ранового процесу. Перебіг ранового процесу у хворих основної групи був більш сприятливим (таблиця 5.9).

**Порівняльна характеристика симптомів ранового процесу у хворих
основної та групи порівняння, дні**

Симптоми ранового процесу	Основна група M±m/Me (Q25-Q75)	Група порівняння M±m/Me (Q25-Q75)	Рівень статистичної значущості (p)
Зникнення болю	4,2±1,2/4 (2-6)	5,0±1,7/5 (4-6)	0.094
Очищення рани від змертвілих тканин	4,1±1,7/4 (3-5)	5,9±1,9/6 (4-7)	0.00012
Поява грануляцій	5,4±1,8/5 (4-6)	6,1±1,5/6 (5-7)	0.065
Початок епітелізації	7,8±2,1/7 (6-9)	8,4±1,3/9 (7-9)	0.0187

***Примітки:** відмінності статистично достовірні при $p < 0,05$.*

Відомо, що одним із найважливіших клінічних симптомів та ознак якості життя є наявність (відсутність) больового синдрому, рівень якого залежить, наприклад, від величини ушкодження чи ступеню запальних процесів. Як видно із таблиці 5.9, зникнення больового синдрому в основній групі було зареєстровано в середньому через 4,2±1,2 дні, а у групі порівняння – через 5,0±1,7 днів. І хоча різниця тут не є статистично достовірною ($p=0.094$), все ж скорочення «больової присутності» у групі дослідження є позитивною тенденцією.

На нашу думку, чи не найважливіше значення в усьому рановому процесі має термін очищення рани від змертвілих тканин. Використання комплексного препарату з колагеназою дозволило очистити рану вже через 4,1±1,7 дні, коли у групі порівняння цей показник становив 5,9±1,9 дні ($p=0.00012$). Відповідно в подальшому це сприяло тенденції щодо більш ранньої появи грануляцій (5,4±1,8 дні в основній групі проти 6,1±1,5 днів у групі порівняння, при $p=0.065$) та статистично достовірній різниці ($p=0.0187$)

більш ранньої епітелізації ран у пацієнтів основної групи ($7,8 \pm 2,1$ дні) у порівнянні із пацієнтами групи порівняння ($8,4 \pm 1,3$ дні). Зміни основних симптомів ранового процесу в процесі спостереження відображені на рисунку 5.4.

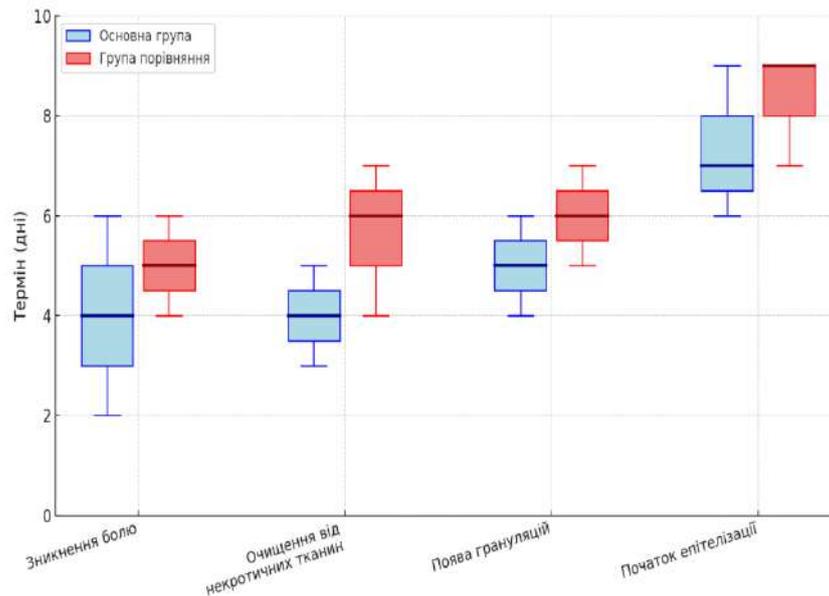


Рис. 5.4 Динамічні зміни клінічних показників ранового процесу обох груп.

5.4. Клінічні випадки

Для ілюстрації та в якості прикладу перебігу ранового процесу наведемо клінічні приклади:

Клінічний випадок № 1. Пацієнт В., 53 років. Захворів близько 6-7 днів тому після гоління волосся. Самостійно лікувався Левомеколем близько 3 днів, без ефекту. З анамнезу відомо, що хворіє на цукровий діабет, II тип, стадія субкомпенсації. Отримує замісну інсулінотерапію. Загальна кількість лейкоцитів в крові $14.1 \times 10^9/\text{л}$. При поступленні встановлено діагноз – гострий гідраденіт лівої підпахвинної ділянки. Виконано розкриття, санація та дренивання під внутрішньовенною анестезією. Видалено 15 мл гнійно-некротичного вмісту. При бактеріологічному дослідженні виявлено *Staphylococcus aureus* 10^6 КУО/мл.

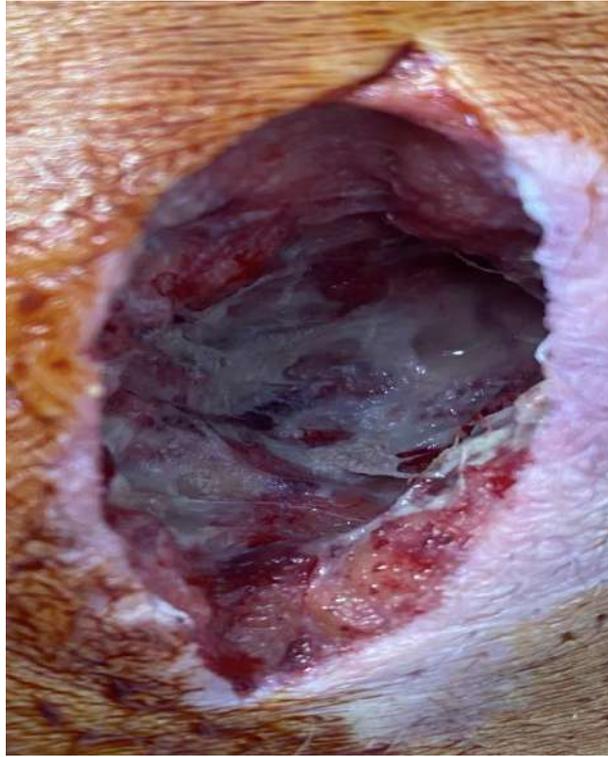


Рис. 5.5. Хворий В., 53 роки. 1 доба після оперативного втручання. Наявні щільні гнійно-некротичні нашарування. Іруксан введено в рану.



Рис. 5.6. Хворий В., 53 роки. 2 доба після оперативного втручання. Некротичні тканини менш щільні, легше відділяються від навколишніх тканин, краще евакуюються. Іруксан введено в рану.

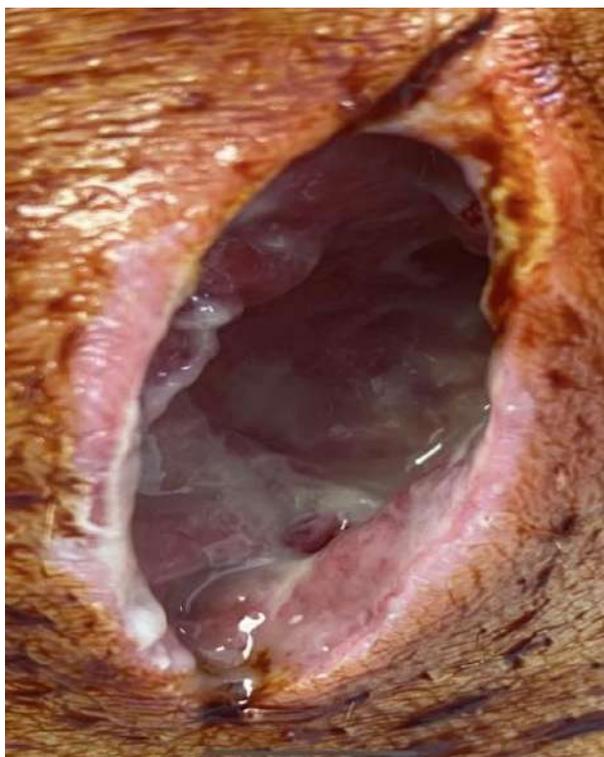


Рис. 5.7. Хворий В., 53 роки. 3 доба після оперативного втручання. Залишки гнійних нашарувань на стінках та на дні рани. Іруксан введено в рану.

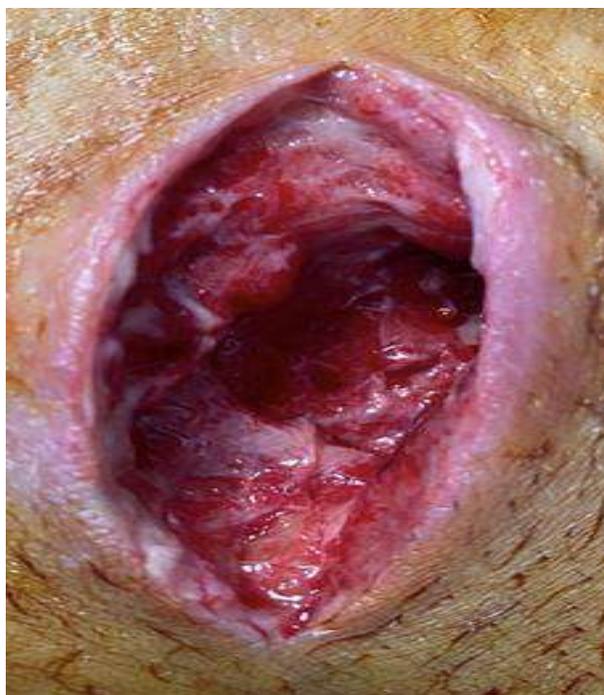


Рис. 5.8. Хворий В., 53 роки. 5 доба після оперативного втручання. Рана чиста, гнійні виділення та некротичні тканини відсутні, рана із рожевою грануляційною тканиною та явищами контактної кровотечі при ревізії.



Рис. 5.9. Хворий В., 53 роки. 7 доба лікування після оперативного втручання та лікування із застосуванням Іруксану. Фаза активної грануляції та виповнення ранового дефекту.

Клінічний випадок № 2. Пацієнт М., 65 років. Хворіє близько 8-10 днів. Самостійно не лікувався. Супутня патологія – ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба II ст. 2 ст. без серцевої недостатності. Загальна кількість лейкоцитів – $12,7 \times 10^9/\text{л}$. Встановлено діагноз – карбункул спини. Під внутрішньовенною анестезією виконано розкриття, часткова некректомія та дронування. При бактеріологічному дослідженні виявлено *Staphylococcus aureus* 10^5 КУО/мл.



Рис. 5.10. Хворий М., 65 років 1 після доба після оперативного втручання. Дно та стінки рани вистелені щільними гнійно-некротичними нашаруваннями. Часткова некректомія, Іруксан введено в рану.



Рис. 5.11. Хворий М., 65 років. 3 доба після оперативного втручання. Наявні залишки некротичних тканин, сліди нашарувань на стінках рани, помірний перифокальний набряк.



Рис. 5.12. Хворий М., 65 років. 5 доба після оперативного лікування. набряк та синюшність навколо рани відсутні. Некротичні тканини та гнійні нашарування лізовано.

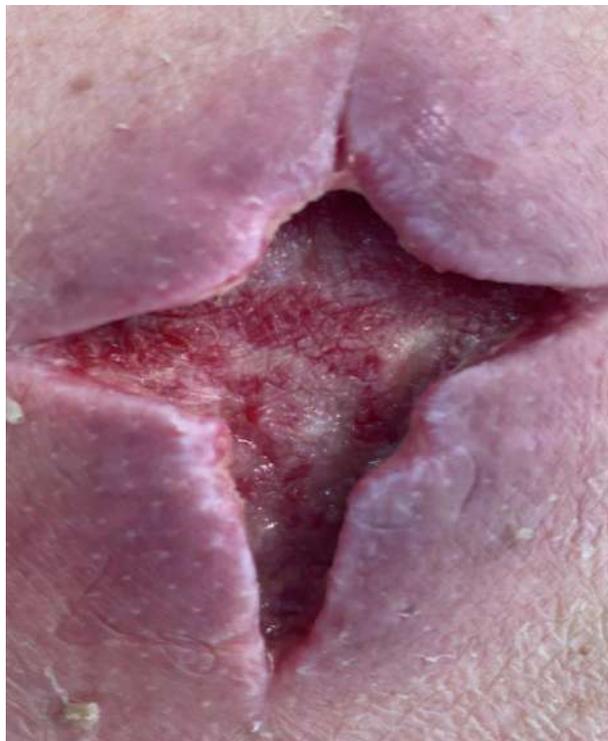


Рис. 5.13. Хворий М., 65 років. 7 доба після оперативного втручання та місцевого лікування. Рана активно гранулює та виповнює дефект, відмічається крайова епітелізація з усіх сторін.

Таким чином, застосування Іруксану дає можливість досить швидко ліквідувати і попереджати подальший розвиток запальних і деструктивних процесів в рані і створює умови сприятливі для регенерації. Зокрема нами помічено, що коли вже починалась друга фаза ранового процесу в основній групі, у групі порівняння не повністю була завершена ще перша фаза ранового процесу, в якій ще спостерігались деструктивні зміни тканин та нагноєння. У групі, де досліджувався препарат на основі колагенази, швидше відбувалось очищення ран, поява грануляцій та крайової епітелізації ранового дефекту. У хворих основної групи деструктивні процеси раніше змінювались на регенеративні.

Отже, Іруксан, що містить у своєму складі фермент колагеназу, проявляє значний позитивний ефект при лікуванні пацієнтів з гнійно-некротичними процесами м'яких тканин у вигляді біологічної антисептики. Він є безпечним препаратом та може бути застосованим при лікуванні гнійно-некротичних процесів м'яких тканин під час першої та другої фази ранового процесу, не тільки в якості ферментативного дебридменту та стимуляція розвитку грануляційної тканин, а й для пришвидшення епітелізації ранового дефекту.

Комплексне лікування пацієнтів основної групи в середньому становило $6,6 \pm 4,7$ днів, тоді як у групі порівняння – $9,3 \pm 3,6$ дні ($p < 0,01$), тобто термін лікування за умови використання препарату з колагеназою скоротився більш, ніж на 2,5 доби.

Матеріали розділу опубліковані у наступних наукових працях автора: [144, 154, 156].

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Незважаючи на сучасний розвиток медицини все ж таки актуальною проблемою хірургії є лікування ран різного походження (спричинених механічною травмою, хімічними чи термічними чинниками), різного характеру, ран з інфекційними ускладненнями, зокрема, інфікованих післяопераційних ран, поширеність яких в останні роки не зменшується [79, 143, 77, 78].

Інфекційний чинник має важливий несприятливий вплив на загоєння рани, оскільки у випадку інфікованих, гнійних процесів м'яких тканин фізіологічний перебіг ранового процесу порушується і ускладнюється. Так, частота виникнення гнійно-запальних ускладнень післяопераційних ран суттєво вища у випадку контамінованих ран, порівняно з умовно-чистими [22]. За даними мультицентрового, міжнародного дослідження у пацієнтів, які перенесли операції на шлунково-кишковому тракті, розвиток гнійно-запальних процесів спостерігався в середньому у 12,3 % випадків у всьому світі, досягнувши при цьому показника 39,8 % у пацієнтів, які перенесли «брудні» операції у країнах з низьким індексом економічного розвитку.

Звісно, внаслідок таких післяопераційних ускладнень стаціонарне лікування пацієнтів збільшується втричі, на відміну від тих, у кого післяопераційні рани не були інфіковані [39]. Це вимагає використання більшого об'єму лікування й медикаментозних засобів різної дії і все це означає ріст економічних витрат для системи охорони здоров'я [42, 43]. Тому питання вибору найбільш оптимальної і ефективної тактики лікування ран і для науковців, і для лікарів-хірургів на сьогоднішній день є актуальним. Для цього необхідні знання про етіологію, патогенез ран, клінічні прояви ранового процесу і особливо закономірності тих фізіологічних змін, які відбуваються безпосередньо в тканинах у процесі загоєння рани.

Науковий погляд на стратегію лікування ран ґрунтується на сучасних знаннях про складні біологічні механізми ранового процесу і враховує всі

зміни, які відбуваються в різних його фазах (запалення, проліферації та ремоделювання). На практиці це означає концепцію багатоетапного підходу, які забезпечують видалення нежиттєздатних тканин і забруднень в рановому дефекті, контроль запалення та інфекції, підтримку необхідного балансу вологості для нормального процесу загоєння і створення сприятливих умов для реепітелізації дефекту тканин [70, 116].

Стосовно гнійних ран зберігається аналогічний патогенетичний підхід до лікування, що також передбачає урахування особливостей фаз ранового процесу [142]. У сучасній хірургії фундаментальними принципами лікування інфікованих і гнійних ран є комбінація хірургічних та медикаментозних методів. При цьому важливе місце в лікуванні ран м'яких тканин належить препаратам для місцевого застосування, вибір яких залежить від фази перебігу ранового процесу. У зв'язку з цим виникають проблеми, пов'язані з недостатньою ефективністю монокомпонентних препаратів і одночасною необхідністю лікувального впливу на різні патогенетичні чинники, тобто перевагою було б застосування багатоконпонентних засобів. Це дозволить забезпечити максимальну концентрацію активних речовин у вогнищі запалення та мати позитивний вплив на репаративні процеси [161].

Сьогодні визнано, що у процесі лікування ран обов'язковим і ключовим етапом є адекватна первинна хірургічна обробка рани або дебридмент, який є основою для процесу реепітелізації й відновлення тканин [47, 130]. Одним із сучасних видів дебридменту є ферментативний, який здійснюється за допомогою протеаз і має доведену ефективність [3, 11, 31, 37, 131]. Перевагою застосування протеаз у ранах є їхня участь не лише в очищенні рани, але й позитивний вплив на клітинну міграцію, як необхідну умову епітелізації [70], а також висока їх ефективність навіть при нетривалому застосуванні [134].

Великий інтерес з цієї точки зору представляє фермент колагеназа. Результати клінічних і експериментальних досліджень, присвячені вивченню ролі колагенази у загоєнні ран, свідчать, що її використання дозволяє

зменшити кількість процедур хірургічної обробки ран і відповідно тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі [3, 58, 75, 127]. Суттєвою перевагою колагенази у впливі на рановий процес встановлена її здатність видаляти некротизовані тканини без пошкоджуючої дії на грануляційну тканину [81].

Окрім ефективної ролі у дебридменті рани, деякі автори виявили дуже важливий феномен, що колагеназа здатна посилювати проліферацію, ангиогенез та міграцію ендотеліальних клітин і кератиноцитів, тобто впливати на фундаментальні механізми ранового процесу [3, 36]. Також відомо, що для ремоделювання у ЕЦМ необхідний тонкий баланс між синтезом і деградацією колагену. Це повинно забезпечуватися за рахунок секреції протизапальними макрофагами, фібробластами та кератиноцитами необхідних колагеназ і їх впливу в певний час, адже саме вони у процесі репарації руйнують нативні спіралеподібні структури колагену.

Враховуючи наведені дані літератури і практичні спостереження, нами була сформована гіпотеза щодо доцільності й ефективності місцевого застосування ферменту колагенази для лікування гнійних ран і гнійно-некротичних процесів м'яких тканин не лише з метою дебридменту у фазі запалення, але й як засобу впливу на інші фази ранового процесу.

Основною метою дослідження стало покращення результатів лікування гнійних ран та гнійно-некротичних процесів м'яких тканин шляхом застосування комплексної суміші на основі колагенази.

Для досягнення названої мети нами було вирішено провести експериментальні дослідження й клінічні спостереження. Отже, робота базується на огляді літературних джерел, клінічних спостереженнях за пацієнтами з гнійно-некротичними процесами м'яких тканин, у лікуванні яких застосовувався комбінований засіб з ферментом колагеназою у порівнянні з традиційними на сьогоднішній день засобами, експериментальному дослідженні на щурах з модельованими гнійними ранами, у яких проводились мікробіологічні й морфологічні (гістологічні,

морфометричні) дослідження для оцінки динаміки морфологічних змін у рановому процесі під впливом лікування.

Було розроблено дизайн дослідження, виконано етичну експертну оцінку запланованих досліджень. Експеримент проведено на 64 білих лабораторних тваринах (щурах). В міжлопатковій ділянці моделювали стандартизовану рану розміром 1.5x1.5 см з висіченням шкіри, підшкірної клітковини та поверхневої фасції. Для відтворення ранової інфекції рану контамінували патогенним штамом *S. aureus* у комбінації з *P. aeruginosa* в концентрації 1 млрд. мікробних тіл в 1 мл рідини. У дослідженні використовували 6 клінічних штамів бактерій (3 штами *S. aureus* і 3 штами *P. aeruginosa*), що зберігаються у музеї живих культур кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Попередньо з метою кількісного визначення рівня протимікробної активності кожного з досліджуваних препаратів нами встановлені середні значення мінімальних бактеріостатичних (МБсК) і бактерицидних концентрацій (МБцК) не лише для трьох клінічних антибіотикостійких штамів стафілококів, але й для трьох штамів відомого резистентністю до хімічних впливів ранового патогена *P. aeruginosa*.

Мазь мірамістину гальмувала розмноження *P. aeruginosa* при концентрації антисептика 416,7±138,9 мкг/мл, а бактерицидна дія досягала у концентрації 1041,7±277,8 мкг/мл, тому можна зробити висновок, що оскільки концентрація мірамістину у складі мазі мірамістин-дарниця становить 5000 мкг/мл, а у складі іруксану – 2000 мкг/мл, слід очікувати від обох препаратів протимікробного ефекту щодо клінічних полірезистентних до антибіотиків штамів стафілококів і псевдомонад.

Для проведення експериментального дослідження щурі були розподілені на 4 групи по 16 тварин у кожній: I – контрольна група (без лікування); II – для лікування використовувався гель “Іруксан”, до складу якого входить колагеназа (виробник: ДП «Ензим», Україна; серія 010922); III – мазь “Левомеколь” (виробник: ПрАТ Фармацевтична фабрика Віола,

Україна; серія 070923); IV – мазь “Мірамістин” (виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна; серія MZ10123).

Бактеріологічний контроль процесу загоєння ран у ході експерименту продемонстрував прискорений темп очищення поверхні ран від мікроорганізмів у тварин дослідних групи, у порівнянні з контрольною. Слід відмітити, що у тварин усіх груп через добу після інфікування кількість тест-мікроорганізмів обох видів у вмісті ран була приблизно однаковою ($6,6 \pm 0,1$ – $6,9 \pm 0,1$ lg КУО/мл). На 3 добу від початку лікування спостерігалось зменшення кількості мікроорганізмів у II і IV групах тварин, яких лікували із застосуванням мірамістину й іруксану, у порівнянні з контрольною групою, однак, статистично не достовірне ($p > 0,05$). При цьому у III групі тварин з використанням левомеколю, кількість клітин *P. aeruginosa* статистично достовірно ($p < 0,05$) зросла.

На 7 добу спостереження у II і IV групах кількість стафілококів і псевдомонад була уже статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчою, ніж у контрольній групі. У тварин, пролікованих левомеколем, кількість стафілококів до 7-го дня спостереження теж зменшилась майже на 2 lg, кількість псевдомонад почала падати, проте, була вищою, ніж у тварин контрольної групи.

На 10 день експериментального дослідження спостерігалася санація вмісту ран від мікроорганізмів у всіх дослідних групах ($p < 0,05$) у порівнянні з тваринами контрольної групи.

На 14 день спостереження у групі тварин, пролікованих левомеколем, повної санації не відбулось і кількість бактерій кожного виду була близькою до 3 lg КУО/мл, на відміну від тварин, пролікованих двома іншими мазями, у яких поверхня ран була вільною від тест-мікроорганізмів.

Отже, з результатів бактеріологічного контролю процесу загоєння експериментальних ран, випливає висновок, що обидві мазі, які містять у своєму складі антисептик мірамістин, за бактеріологічними показниками швидкості санації є достатньо ефективними і мають істотні переваги у

порівнянні з маззю левомеколь на основі хлорамфеніколу. При цьому мазь іруксан, незважаючи на нижчу концентрацію у складі антисептика мірамістину (2000 мкг/мл), не поступається за санаційною ефективністю мазі мірамістин (з концентрацією антисептика 5000 мкг/мл). На нашу думку, наявність в складі іруксану протеолітичного фермента колагенази може компенсувати малу концентрацію антисептика у препараті за рахунок лізису бактеріальної стінки і очищення ранової поверхні від некротичних елементів.

З метою оцінки морфологічних змін тканин у процесі загоєння ранового дефекту на 3, 7, 10 та 14 добу проводили гістологічне дослідження висічених зразків, результати яких представлені і описані у розділі 3.

На 3 добу у контрольній, III та IV групах переважала картина гострого запалення: товстий лейкоцитарно-некротичний шар, масивна інфільтрація, набряк і повнокров'я судин. Некротичні маси зберігались, що перешкоджувало ранньому очищенню дна дефекту.

У II групі ці зміни були менш вираженими: некротичний шар тонший, ділянки лізису вже чітко простежувались. Помітне зменшення запальних проявів у II групі очевидно пов'язане з дією колагенази на некротичні тканини і клітинну стінку мікроорганізмів, що сприяє фактичному очищенню поверхні рани. Аналогічну думку щодо ефективності колагенази при її використанні у ранах з мікробним навантаженням висловили й інші дослідники [81], які у своєму дослідженні встановили у ранах, оброблених колагеназою, швидше зменшення кількості бактерій у грамі тканини і відповідно загоєння рани протягом коротшого часу.

Судини в цей час орієнтувались переважно вертикально, що відображало початок ангиогенезу. Колагенові волокна були ще тонкі, але з'являлись перші впорядковані фібрили.

На 7 добу у контрольній, III та IV групах відмічалась молода грануляційна тканина з масивним лейкоцитарно-некротичним шаром на поверхні, що свідчило про неповне очищення рани; епітелізація

обмежувалася тільки краями. Колаген залишався хаотичним, у вигляді тонких розпорошених волокон.

У II групі, навпаки, некротичні маси практично відсутні, що вказувало на ефективний лізис під дією ферменту. На поверхні дефекту значна частина була вже вкрита новоутвореним епітелієм, грануляційна тканина ставала зрілою: судини численні, стінки тонкі. Відомо, що процес реепітелізації розпочинається з країв ранового дефекту: активовані кератиноцити починають мігрувати латерально через рану для відновлення епідермального шару. У новому епідермісі вони продукують ММП (до сімейства яких відноситься колагеназа), що є вкрай важливими для здійснення їхньої міграції, а за допомогою інтегринових рецепторів кератиноцити взаємодіють зі структурними білками попереднього фібринового матриксу у дні рани. Колагенові волокна організовувались у впорядковані пучки, що відображало інтенсивний синтез. Таким чином, колагеназа одночасно прискорювала очищення рани та стимулювала перехід до фази проліферації.

На 10 добу у контрольній, III та IV групах зберігались залишки некротичного шару та грануляції з ознаками хронізації процесу; епітелізація була неповною. Колаген розташовувався неорганізовано, волокна — тонкі та різноспрямовані.

У II групі некрозу вже не виявляли — дно та краї дефекту були повністю очищені. Усі рани реепітелізувались: епітелій мав завершену стратифікацію та потовщений кератиновий шар. Колагенові волокна формували щільні односпрямовані пучки, які розгалужувались і з'єднувались, утворюючи міцний каркас. На наш погляд, такий результат пов'язаний зі здатністю колагенази не лише швидше і ефективніше очищати рану від некротичних тканин, а й з її позитивним впливом на процес міграції кератиноцитів і ангіогенез. Аналогічну думку висловлювали й інші дослідники за результатами експериментальних досліджень [3, 45]. Це свідчить про перехід грануляційної тканини у зрілий рубець.

До завершення експерименту на 14 добу за винятком контрольної

групи, у всіх тварин дослідних груп відмічено загоєння ран з відновленням епітеліального покриву і утворенням рубця різного ступеня перебудови. Але важливо підкреслити, що у тварин III і IV групи у регенеруючому епітелії перебудова і диференціація клітин залишалися до кінця незавершеними.

Перевагою у загоєнні ран тварин II групи, де використовувався топічний препарат з колагеназою, було морфологічно доведене завершення реепітелізації з повною епідермальною модифікацією. Тобто завершилася органоспецифічна перебудова новоутвореного епітелію в епідерміс типової гістологічної будови.

Також у експериментальній частині роботи оцінювалися наступні морфометричні показники у препаратах тканин дна ранового дефекту: щільність (кількість на 1 мм^2) кровоносних судин і щільність елементів запальноклітинного інфільтрату (сегментоядерних лейкоцитів, плазматичних клітин, макрофагальних елементів), а також клітин фібробластичного ряду.

На 3 добу виявлено достовірне зростання кількості судин у II групі (526 ± 64), що було вище, ніж в контрольній (376 ± 40 ; $p=0,001$) та III групі (436 ± 76 ; $p=0,015$). Водночас щільність лейкоцитів у цій групі була найнижчою (358 ± 51 ; $p < 0,001$ порівняно з іншими), що корелювало з гістологічними даними. Кількість фібробластів також достовірно перевищувала показники I (95 ± 15 ; $p < 0,001$), III (123 ± 29 ; $p=0,001$) та IV групи (175 ± 15 ; $p=0,028$), становлячи 208 ± 32 . Таким чином, у II групі поєднувались активний ангиогенез, зниження запалення та рання активація фібробластів.

На 7 добу максимальна кількість судин спостерігалась у III групі (962 ± 80), проте у II групі показники залишались високими (824 ± 85) і достовірно перевищували результати I (528 ± 99 ; $p < 0,001$) та IV групи (667 ± 62 ; $p < 0,001$). Щільність лейкоцитів у II групі зменшилась до 148 ± 48 і була нижчою за I та III групи ($p < 0,001$), тоді як відмінності з IV групою (149 ± 41) не досягли статистичної значущості ($p=0,161$). Найвища щільність фібробластів також відзначена у II групі (3875 ± 101 ; $p < 0,001$), що також підтверджує ранню активацію репаративних процесів.

На 10 добу у II групі відзначалась повна епітелізація ранового дефекту, тому судинний і лейкоцитарний компонент не оцінювався. Водночас щільність фібробластів тут знизилась до 282 ± 35 , що було достовірно нижче за III групу (409 ± 94 ; $p < 0,001$) та IV групу (341 ± 23 ; $p = 0,002$). Це свідчило про швидший початок фази ремоделювання з регресом надлишкових клітин і судин та організацією рубцевої тканини.

На 14 добу тенденція зберігалась: кількість фібробластів у II групі (178 ± 36) була достовірно нижчою порівняно з I групою (521 ± 80 ; $p < 0,001$) та III групою (304 ± 21 ; $p < 0,001$). Порівняння з IV групою (212 ± 19) не виявило статистично значущих відмінностей ($p = 0,194$). Це відображало ущільнення рубця та організацію колагенових волокон.

Отже, можна стверджувати за результатами морфометричних досліджень, що обидва препарати (комбінований препарат на основі колагенази і препарат на основі мірамістину), ефективно впливають на зменшення виразності запальної інфільтрації, про що свідчить швидке зменшення щільності лейкоцитарних елементів. Враховуючи меншу концентрацію антисептика мірамістину у комбінованому препараті з колагеназою, очевидним стає той факт, що протеолітичний фермент колагеназа посилює ефект антисептика за рахунок лізису некротичних елементів і бактеріальних клітин, сприяючи механічному очищенню ранової поверхні.

Крім того, важливо відмітити при цьому динаміку кількості клітин фібробластичного ряду під впливом цих двох препаратів, яка відповідала морфологічним характеристикам дна ранового дефекту і терміну загоєння рани. Достовірно менша щільність фібробластів у II групі уже на 10 добу лікування препаратом на основі колагенази відповідала гістологічним ознакам прискороного переходу до третьої фази загоєння рани – ремоделювання, з заміщенням грануляційної тканини рубцем.

Клінічні дослідження були проведені на основі спостереження за 78 хворими з різноманітними гнійно-некротичними захворюваннями м'яких

тканин і ранами. В залежності від препарату для місцевого лікування рани, усіх хворих методом рандомізації було поділено на дві групи, які співставні за віком, статтю та основними клінічними параметрами.

Пацієнти були розподілені на дві групи: основна група (37 хворих) – в комплексному лікуванні яких локально застосовувалася лікувальний засіб на основі колагенази (використовувався гель для зовнішнього застосування “Труксан”, виробництва ДП «Ензим», м. Ладижин, Україна); група порівняння (41 хворий) – отримували комплексне лікування з локальним застосуванням традиційних засобів (мазі “Левомеколь”, виробник: ПрАТ Фармацевтична фабрика Віола, Україна).

У групі порівняння переважали пацієнти з абсцесами різної локалізації, флегмонами та інфікованими ранами, серед яких найбільш частими були ураження сідниць і промежини, далі — передньої черевної стінки та нижніх кінцівок. В основній групі структура патологічних процесів була подібною: домінували абсцеси, далі інфіковані рани та флегмони. За локалізацією також переважали ураження сідниць і промежини, але з більш рівномірним розподілом між іншими анатомічними ділянками (передня черевна стінка, нижні кінцівки, пахвова ділянка, спина, голова та шия). Попри деякі відмінності у відсотковому співвідношенні між групами (зокрема, щодо уражень сідниць і промежини), вони не мали статистичної значущості ($p \geq 0,05$).

Як було вже описано у розділі 2, лікування пацієнтів обох груп, включених у дослідження, проводили згідно стандартів надання медичної допомоги. У групі порівняння середнє значення ПЛТІ становило близько $2,6 \pm 1,4$ у.о., що відповідало інтоксикаційному синдрому легкого–помірного ступеня. В основній групі ПЛТІ був нижчим ($2,3 \pm 1,1$ у.о.), що свідчило про переважання легких проявів інтоксикації або їх відсутність. Хоча відмінності між групами не досягали статистичної значущості ($p \geq 0,05$), простежувалась тенденція до менш вираженої інтоксикації у пацієнтів з швидшим очищенням рани. Як свідчать отримані результати бактеріологічного

дослідження ранового вмісту, у переважній більшості випадків серед обстежених пацієнтів виявлено два види стафілокока (*S. aureus* і *S. haemoliticus*) і штамп MRSA, *P. aeruginosa*, що є типовими етіологічними агентами ранових інфекцій [98, 99], що дозволяє нам робити висновки щодо використаних топічних засобів для лікування гнійних ран.

Перебіг ранового процесу оцінювали на підставі клінічних даних, результати оцінки яких для пацієнтів обох груп представлено у розділі 5.3.

Слід зауважити, що у пацієнтів з групи порівняння навіть на 5-6-й день зберігались ознаки деструктивно-запального характеру із залишками гнійно-некротичного вмісту та неструктурованих мас (тканинний детрит).

У хворих основної групи, як видно з наведених даних, спостерігався сприятливий, динамічний перебіг ранового процесу: досить швидка регресія запальних явищ, очищення рани від змертвілих тканин, поява грануляцій. Завдяки цьому раніше виникали умови для повноцінної епітелізації рани.

Макроскопічна картина на 7-9 день була притаманна регенераторно-запальному типу з відсутністю неструктурованих мас (тканинний детрит).

На нашу думку, чи не найважливіше значення в усьому рановому процесі має термін очищення рани від змертвілих тканин. Використання комплексного препарату з колагеназою дозволило досягти очищення рани вже через $4,1 \pm 1,7$ дні, на відміну від групи порівняння, де цей показник становив $5,9 \pm 1,9$ дні ($p=0.00012$). Відповідно в подальшому це сприяло тенденції щодо більш ранньої появи грануляцій ($5,4 \pm 1,8$ дні в основній групі проти $6,1 \pm 1,5$ днів у групі порівняння, при $p=0.065$) та статистично достовірній ($p=0.0187$) більш ранній епітелізації ран у пацієнтів основної групи ($7,8 \pm 2,1$ дні) у порівнянні із пацієнтами групи порівняння ($8,4 \pm 1,3$ дні). Отримані нами результати корелюють з даними інших дослідників [37, 70, 73, 87, 88, 101].

Середня тривалість лікування пацієнтів основної групи становила $6,6 \pm 4,7$ днів, в той час, як у групі порівняння – $9,3 \pm 3,6$ дні ($p < 0,01$), тобто

термін лікування за умови використання препарату з колагеназою скоротився більш, ніж на 2,5 доби.

Отже, на підставі клінічних спостережень за динамікою ранового процесу можна зробити висновок, що у групі, де досліджувався препарат на основі колагенази, швидше відбувалось очищення ран, поява грануляцій та епітелізації ранового дефекту. Морфологічні результати оцінки перебігу ранового процесу під час лікування гнійних ран препаратом на основі колагенази доводять швидше зменшення проявів запальної фази, прискорений розвиток реепітелізації з повною епідермальною модифікацією і раніший перехід до процесів ремоделювання. Мікробіологічна характеристика досліджуваного препарату *in vitro* та *in vivo* демонструє виражений протимікробний вплив стосовно клінічних метицилінрезистентних штамів *S. aureus* та *P. aeruginosa* та швидшу їх елімінацію з ранової поверхні в порівнянні з іншими засобами, що пояснюється наявністю протеолітичного ферменту колагенази в його складі.

Таким чином, узагальнюючи отримані морфологічні, мікробіологічні і клінічні дані щодо впливу лікувальної суміші на основі колагенази на перебіг ранового процесу у лікуванні гнійних ран (гнійно-некротичних процесів м'яких тканин) слід зробити висновок про здатність такого засобу швидше ліквідувати розвиток запальних процесів в рані і сприяти розвитку регенерації тканин.

Матеріали розділу опубліковані у наступних наукових працях автора:
[157].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і наукове обґрунтування використання лікувальної суміші на основі колагенази для місцевого лікування гнійно-некротичних процесів м'яких тканин.

1. Результати морфологічних досліджень свідчать про значно швидшу динаміку загоєння рани і досягнення повної епітелізації ранового дефекту на 10 добу експерименту у щурів, пролікованих препаратом з колагеназою, а також про прискорення розвитку і дозрівання грануляційної тканини на відміну від груп тварин, яких лікували іншими засобами. Це свідчить про переваги і ефективність застосування колагенази у лікуванні гнійних ран не лише у якості ферментативного дебридменту, а як препарату впливу на важливі аспекти у першій і другій фазі ранового процесу.

2. Під час лікування експериментальних ран, контамінованих стійкими до антибіотиків штамами *S. aureus* і *P. aeruginosa*, за морфометричними показниками виявлено аналогічний швидкий і ефективний вплив на зменшення щільності лейкоцитів, а отже і вираженості бактеріального запалення в рані, двох препаратів – комбінованого препарату колагенази з мірамістином і мазі на основі тільки мірамістину. На 7 добу дослідження зменшення щільності лейкоцитарних елементів досягло (148 ± 48) у II групі і було співставно з результатом (179 ± 36) у IV групі ($p=0,161$), що достовірно менше порівняно з I і III групами ($p < 0,001$). При цьому кількість фібробластів на 1 мм^2 у тканинах ранового дефекту щурів, пролікованих препаратом на основі колагенази, уже на 3 добу експерименту достовірно перевищувала показники всіх інших груп (208 ± 32) , а до 10 доби вона була достовірно найменша (282 ± 35) . Це свідчить, що під впливом колагенази відбувались рання активація фібробластів і також прискорений перехід до третьої фази загоєння рани – ремоделювання, з заміщенням грануляційної тканини рубцем, що корелює з гістологічними даними.

3. Встановлено, що препарат Іруксан, незважаючи на нижчу концентрацію у складі антисептика мірамістину (2000 мкг/мл), не поступається за санаційною ефективністю мазі мірамістину з концентрацією антисептика 5000 мкг/мл в процесі лікування експериментальних ран, контамінованих стійкими до антибіотиків штамми *S. aureus* і *P. aeruginosa*. Очевидно, що даний ефект реалізується за рахунок іншої діючої речовини іруксану – протеолітичного ферменту колагенази, який здійснює видалення некротичних елементів і лізис бактеріальної стінки, сприяючи механічному очищенню ранової поверхні, і таким чином може компенсувати малу концентрацію антисептика у складі препарату.

4. В клінічних умовах використання комбінованого препарату з колагеназою дозволило очистити рану у пацієнтів уже через $4,1 \pm 1,7$ дні, проти $5,9 \pm 1,9$ дні ($p=0.00012$) у групі порівняння. Відповідно в подальшому це сприяло більш ранній появі грануляцій ($5,4 \pm 1,8$ дні проти $6,1 \pm 1,5$ днів у групі порівняння ($p=0.065$) та статистично достовірній ($p=0.0187$) більш ранній епітелізації ран у пацієнтів основної групи ($7,8 \pm 2,1$ дні) у порівнянні із пацієнтами групи порівняння ($8,4 \pm 1,3$ дні).

5. Проведені дослідження свідчать, що комбінований препарат Іруксан, що містить у своєму складі фермент колагеназу, проявляє значний позитивний ефект при лікуванні пацієнтів з гнійно-некротичними процесами м'яких тканин під час першої та другої фази ранового процесу не тільки в якості ферментативного дебридменту, а й для стимуляції епітелізації й розвитку грануляційної тканини.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У лікуванні пацієнтів із гнійно-некротичними захворюваннями м'яких тканин та післяопераційними рановими ускладненнями доцільно застосовувати комплексну лікарську суміш, що містить фермент колагеназу у першій та другій фазах ранового процесу. Виконуючи роль біологічної антисептики колагеназа пришвидшує лізис некротичних тканин в осередку запалення, пришвидшує очищення рани та стимулює грануляційну тканину в рановому дефекті.

Ферментативний дебридмент може розглядатися як альтернатива хірургічному при лікуванні складних або поширених гнійно-некротичних уражень м'яких тканин. Поєднання терапії колагеназою з механічною некретомією забезпечує більш повне та щадне видалення некротичних тканин, зменшує травматизацію ранової поверхні та створює оптимальні умови для подальшого загоєння.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2009). *Biologia molecolare della cellula* (pp. 1172–1177). Zanichelli.
2. Alhajj, M., Bansal, P., & Goyal, A. (2021). Physiology, granulation tissue. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555946>
3. Alipour, H., Raz, A., Zakeri, S., & Djadid, N. D. (2016). Therapeutic applications of collagenase (metalloproteases): A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(11), 975–981.
<https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.07.017>
4. Alman, J., & Falanga, V. (2007). The science of wound bed preparation. *Clinics in Plastic Surgery*, 34(4), 621–632.
<https://doi.org/10.1016/j.cps.2007.07.003>
5. Almine, J. F., Wise, S. G., & Weiss, A. S. (2012). Elastin signaling in wound repair. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 96(3), 248–257. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21016>
6. Amadeu, T. P., Braune, A. S., Porto, L. C., Desmoulière, A., & Costa, A. M. (2004). Fibrillin-1 and elastin are differentially expressed in hypertrophic scars and keloids. *Wound Repair and Regeneration*, 12(2), 169–174. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.012209.x>
7. American Hospital Association. (2016). Utilization and volume. In *Trends affecting hospitals and health systems* (Chap. 3). Retrieved from www.aha.org/research/reports/tw/chartbook/ch3.shtml
8. Aşcı, R., Sarıkaya, Ş., Büyükalpelli, R., Yılmaz, A., & Yildiz, S. (1998). Fournier's gangrene: Risk assessment and enzymatic debridement with lyophilized collagenase application. *European Urology*, 34(5), 411–418.
9. Atkin, L. (2019). Chronic wounds: The challenges of appropriate management. *Community Wound Care*, 13(5), S26–S32.

10. Attinger, C. E., Janis, J. E., Steinberg, J., et al. (2006). Clinical approach to wounds: Debridement and wound bed preparation including the use of dressings and wound-healing adjuvants. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *117*(7 Suppl.), 72S–109S.
<https://doi.org/10.1097/01.prs.0000225436.16830.61>
11. Avila-Rodríguez, M. I., Meléndez-Martínez, D., Licona-Cassani, C., et al. (2020). Practical context of enzymatic treatment for wound healing: A secreted protease approach. *Biomedical Reports*, *13*(1), 3–14.
<https://doi.org/10.3892/br.2020.1300>
12. Ayello, E. A., & Cuddigan, J. E. (2004). Debridement: Controlling the necrotic/cellular burden. *Advances in Skin & Wound Care*, *17*(2), 66–75.
<https://doi.org/10.1097/00129334-200403000-00012>
13. Barnes, L. A., Marshall, C. D., Leavitt, T., Hu, M. S., Moore, A. L., Gonzalez, J. G., & Gurtner, G. C. (2018). Mechanical forces in cutaneous wound healing. Retrieved from
<https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/wound.2016.0709>
14. Baum, C. L., & Arpey, C. J. (2005). Normal cutaneous wound healing: Clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatologic Surgery*, *31*(6), 674–686. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31612.x>
15. Ben-Porath, I., & Weinberg, R. A. (2005). The signals and pathways activating cellular senescence. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *37*(5), 961–976.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.10.013>
16. Bingöl, A. (2014). *BASICS plastische und ästhetische Chirurgie*. Urban & Fischer Verlag; Elsevier GmbH.
17. Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D. S., Weinrauch, Y., & Zychlinsky, A. (2004). Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, *303*(5663), 1532–1535.
<https://doi.org/10.1126/science.1092385>

18. Brocke, T., & Barr, J. (2020). The history of wound healing. *Surgical Clinics of North America*, 100(5), 787–806.
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.06.001>
19. Broughton, G. II, Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). Wound healing: An overview. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(7 Suppl.), 1e–32e.
<https://doi.org/10.1097/01.prs.0000222562.73962.3b>
20. Buckley, C. D., et al. (2006). Identification of a phenotypically and functionally distinct population of long-lived neutrophils in a model of reverse endothelial migration. *Journal of Leukocyte Biology*, 79(2), 303–311. <https://doi.org/10.1189/jlb.0905496>
21. Cardona, A. F., & Wilson, S. E. (2015). Skin and soft-tissue infections: A critical review and the role of telavancin in their treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 61(Suppl. 2), S69–S78.
<https://doi.org/10.1093/cid/civ528>
22. Carvalho, R. L. R., Campos, C. C., Franco, L. M. C., Rocha, A. M., & Ercole, F. F. (2017). Incidence and risk factors for surgical site infection in general surgeries. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 25, e2848. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.1502.2848>
23. Chen, L., & DiPietro, L. A. (2017). Toll-like receptor function in acute wounds. *Advances in Wound Care*, 6(8), 344–355.
<https://doi.org/10.1089/wound.2017.0734>
24. Chen, L., Guo, S., Ranzer, M. J., & DiPietro, L. A. (2013). Toll-like receptor 4 has an essential role in early skin wound healing. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(1), 258–267.
<https://doi.org/10.1038/jid.2012.366>
25. Cognasse, F., Hamzeh, H., Chavarin, P., Acquart, S., Genin, C., & Garraud, O. (2005). Evidence of Toll-like receptor molecules on human platelets. *Immunology and Cell Biology*, 83(2), 196–198.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1711.2005.01314.x>

26. Darby, I. A., Laverdet, B., Bonté, F., & Desmoulière, A. (2014). Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 7, 301–311.
<https://doi.org/10.2147/CCID.S50046>
27. Delavary, B. M., van der Veer, W. M., van Egmond, M., Niessen, F. B., & Beelen, R. H. (2011). Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology*, 216(8), 753–762.
<https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.01.001>
28. Di Pasquale, R., Vaccaro, S., Caputo, M., et al. (2019). Collagenase-assisted wound bed preparation: An in vitro comparison between *Vibrio alginolyticus* and *Clostridium histolyticum* collagenases on substrate specificity. *International Wound Journal*, 16(2), 379–386.
<https://doi.org/10.1111/iwj.13148>
29. Ellis, S., Lin, E. J., & Tartar, D. (2018). Immunology of wound healing. *Current Dermatology Reports*, 7(4), 350–358.
<https://doi.org/10.1007/s13671-018-0234-9>
30. Esposito, S., Noviello, S., & Leone, S. (2016). The epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 29(2), 109–115.
<https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000239>
31. Falabella, A. F. (2006). Debridement and wound bed preparation. *Dermatologic Therapy*, 19(5), 317–325. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2006.00090.x>
32. Falanga, V., Brem, H., Ennis, W. J., Wolcott, R., Gould, L. J., & Ayello, E. A. (2008). Maintenance debridement in the treatment of difficult-to-heal chronic wounds: Recommendations of an expert panel. *Ostomy Wound Management, Suppl.*, 2–13.
33. Falcone, M., De Angelis, B., Pea, F., Scalise, A., Stefani, S., Tasinato, R., Zanetti, O., & Dalla Paola, L. (2021). Challenges in the management

- of chronic wound infections. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 26, 140–147. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.05.010>
34. Ferrara, N., & Alitalo, K. (2002). Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. *Nature Medicine*, 8(6), 679–689. <https://doi.org/10.1038/nm0602-679>
35. Fischer, M. A., Davies, M. L., Reider, I. E., et al. (2011). CD11b+, Ly6G+ cells produce type I interferon and exhibit tissue-protective properties following peripheral virus infection. *PLoS Pathogens*, 7(e1002374). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002374>
36. Frederick, R. E., Bearden, R., Jovanovic, A., Jacobson, N., Sood, R., & Dhall, S. (2021). Clostridium collagenase impact on zone of stasis stabilization and transition to healthy tissue in burns. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8643. <https://doi.org/10.3390/ijms22168643>
37. Fu, X., Wang, S., Li, L., & Zhou, L. (2000). The clinical evaluation of the effects of a new collagenase ointment (IruXol mono) on debridement and wound healing in burn wounds. *Chinese Medical Sciences Journal*, 15(4), 200.
38. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: A systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*, 404(10459), 1199–1226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1)
39. GlobalSurg Collaborative. (2018). Surgical site infection after gastrointestinal surgery in high-income, middle-income, and low-income countries: A prospective, international, multicentre cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(5), 516–525. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30101-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30101-4)
40. Gould, L., Abadir, P., Brem, H., et al. (2015). Chronic wound repair and healing in older adults: Current status and future research. *Journal of the*

American Geriatrics Society, 63(2), 427–438.

<https://doi.org/10.1111/jgs.13332>

41. Gregorio, J., Meller, S., Conrad, C., et al. (2010). Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons. *Journal of Experimental Medicine*, 207(13), 2921–2930. <https://doi.org/10.1084/jem.20101023>
42. Guest, J. F., Fuller, G. W., & Vowden, P. (2020). Cohort study evaluating the burden of wounds to the UK's National Health Service in 2017/2018. Retrieved from <https://www.example.com>
43. Guest, J. F., Vowden, K., & Vowden, P. (2017). The health economic burden that acute and chronic wounds impose on an average clinical commissioning group/health board in the UK. *Journal of Wound Care*, 26(6), 292–299. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.6.292>
44. Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, 453(7193), 314–321. <https://doi.org/10.1038/nature07039>
45. Gushiken, L. F. S., Beserra, F. P., Bastos, J. K., Jackson, C. J., & Pellizzon, C. H. (2021). Cutaneous wound healing: An update from physiopathology to current therapies. *Life*, 11(7), 665. <https://doi.org/10.3390/life11070665>
46. Halim, A. S., Khoo, T. L., & Mat Saad, A. Z. (2012). Wound bed preparation from a clinical perspective. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 45(2), 193–202. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.101277>
47. Han, G., & Ceilley, R. (2017). Chronic wound healing: A review of current management and treatments. *Advances in Therapy*, 34(3), 599–610. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0505-0>
48. Harats, M., Haik, J., Cleary, M., Vashurin, I., Aviv, U., & Kornhaber, R. (2020). A retrospective review of an off-label bromelain-based selective enzymatic debridement (Nexobrid®) in the treatment of deep,

- partial, and full thickness burns and hard to heal wounds. *Israel Medical Association Journal*, 22(2), 83–88.
49. Harries, R. L., Bosanquet, D. C., & Harding, K. G. (2016). Wound bed preparation: TIME for an update. *International Wound Journal*, 13(Suppl. 3), 8–14. <https://doi.org/10.1111/iwj.12662>
 50. Heal, C. F., Banks, J. L., Lepper, P. D., Kontopantelis, E., & van Driel, M. L. (2016). Topical antibiotics for preventing surgical site infection in wounds healing by primary intention. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(7), CD011426. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011426.pub2>
 51. Herman, T. F., & Bordoni, B. (2023). Wound classification. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554456/>
 52. Hess, C. T., & Kirsner, R. S. (2003). Orchestrating wound healing: Assessing and preparing the wound bed. *Advances in Skin & Wound Care*, 16(5), 246–249. <https://doi.org/10.1097/00129334-200309000-00015>
 53. Honnegowda, T. M., Kumar, P., Udupa, E., Kumar, S., Kumar, U., & Rao, P. (2015). Role of angiogenesis and angiogenic factors in acute and chronic wound healing. *Plastic and Aesthetic Research*, 2(4), 243–249. <https://doi.org/10.4103/2347-9264.165438>
 54. Hughes, M. A. (2016). The role of macrophages in acute and chronic wound healing and tissue regeneration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 10(3), 99–109. <https://doi.org/10.1002/term.2772>
 55. Hunt, T. K., Hopf, H., & Hussain, Z. (2000). Physiology of wound healing. *Advances in Skin & Wound Care*, 13(1), 6–11. <https://doi.org/10.1097/00129334-200001000-00002>
 56. James, G. A., Swogger, E., Wolcott, R., Pulcini, E., deLancey, Secor, P., Sestrich, J., & Stewart, P. S. (2008). Biofilms in chronic wounds.

- Wound Repair and Regeneration*, 16(1), 37–44.
<https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x>
57. Järbrink, K., Ni, G., Sonnergren, H., et al. (2017). The humanistic and economic burden of chronic wounds: A protocol for a systematic review. *Systematic Reviews*, 6(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0400-8>
58. Kahramanca, Ş., Kaya, O., Özgehan, G., İrem, B., Dural, İ., & Küçükpınar, T., et al. (2014). Are neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as effective as Fournier's gangrene severity index for predicting the number of debridements in Fournier's gangrene? *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*, 20(2), 107–112.
<https://doi.org/10.5505/tjtes.2014.77702>
59. Karppinen, S.-M., et al. (2019). Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Research*, 8, 787.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.16792.1>
60. Khimich, S. D., & Rautskis, V. P. (2023). Morphological reasoning of the efficiency of application "Iruksan" in the experiment. Reports of Morphology, 29(3), 32–38. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29\(3\)-05](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29(3)-05).
61. Kim, J., Lee, K., Han, S. H., Ko, E. A., Yoon, D. S., Park, I. K., Shin, H., Park, K. H., & Lee, J. W. (2021). Development of stabilized dual growth factor-loaded hyaluronate collagen dressing matrix. *Journal of Tissue Engineering*, 12, 2041731421999750.
<https://doi.org/10.1177/2041731421999750>
62. Kingsley, K., Huff, J. L., Rust, W. L., Carroll, K., Martinez, A. M., Fitchmun, M., & Plopper, G. E. (2002). ERK1/2 mediates PDGF-BB-stimulated vascular smooth muscle cell proliferation and migration on laminin-5. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 293(3), 1000–1006. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00331-5](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00331-5)

63. Lateef, Z., Stuart, G., Jones, N., Mercer, A., Fleming, S., & Wise, L. (2019). The cutaneous inflammatory response to thermal burn injury in a murine model. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 538. <https://doi.org/10.3390/ijms20030538>
64. Lee, C. K., & Hansen, S. L. (2009). Management of acute wounds. *Surgical Clinics of North America*, 89(4), 659–676. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2009.03.005>
65. Lee, H. J., & Jang, Y. J. (2018). Recent understandings of biology and molecular mechanisms of scars. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 711. <https://doi.org/10.3390/ijms19030711>
66. Madhok, B. M., Vowden, K., & Vowden, P. (2013). New techniques for wound debridement. *International Wound Journal*, 10(3), 247–251. <https://doi.org/10.1111/iwj.12045>
67. Maguire, M., & Maguire, G. (2017). The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health. *Archives of Dermatological Research*, 309(6), 411–421. <https://doi.org/10.1007/s00403-017-1745-9>
68. Maheswary, T., Nurul, A. A., & Fauzi, M. B. (2021). The insights of microbes' roles in wound healing: A comprehensive review. *Pharmaceutics*, 13(7), 981. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070981>
69. Martins, V. L., Caley, M., & O'Toole, E. A. (2013). Matrix metalloproteinases and epidermal wound repair. *Cell and Tissue Research*, 351(2), 255–268. <https://doi.org/10.1007/s00441-012-1410-z>
70. McCallon, S. K., Weir, D., & Lantis, J. C. II. (2015). Optimizing wound bed preparation with collagenase enzymatic debridement. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*, 6(1–2), 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.jccw.2015.08.003>
71. McCourt, M., Wang, J. H., Sookhai, S., & Redmond, H. P. (2001). Activated human neutrophils release hepatocyte growth factor/scatter

- factor. *European Journal of Surgical Oncology*, 27(4), 396–400.
<https://doi.org/10.1053/ejso.2000.1044>
72. Michel, J.-P. (2015). *WHO world report on ageing 2015*.
<https://doi.org/10.13140/RG.2.1.5058.8245>
73. Milne, C. (2009). Comparison of collagenase and hydrogel in debridement of necrotic tissue and support of maintenance debridement. *Symposium on Advanced Wound Care and Wound Healing Society Meeting: Abstracts* (Dallas, USA, April 26–29, 2009), CS062:S64.
74. Monavarian, M., Kader, S., Moeinzadeh, S., & Jabbari, E. (2019). Regenerative scar-free skin wound healing. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 25(4), 294–311. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2018.0335>
75. Motley, T. A., Lange, D. L., Dickerson, J. E. Jr., & Slade, H. B. (2014). Clinical outcomes associated with serial sharp debridement of diabetic foot ulcers with and without clostridial collagenase ointment. *Wounds*, 26(3), 57–64.
76. Newell, K. A. (2007). Wound closure. In R. W. Dehn & D. P. Asprey (Eds.), *Essential clinical procedures* (pp. 313–341). Saunders.
77. Nosbaum, A., Prevel, N., Truong, H. A., et al. (2016). Cutting edge: Regulatory T cells facilitate cutaneous wound healing. *Journal of Immunology*, 196(5), 2010–2014.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502139>
78. Nussbaum, S. R., Carter, M. J., Fife, C. E., et al. (2018). An economic evaluation of the impact, cost, and Medicare policy implications of chronic nonhealing wounds. *Value in Health*, 21(1), 27–32.
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.07.007>
79. Olsson, M., Järbrink, K., Divakar, U., Bajpai, R., Upton, Z., Schmidtchen, A., & Car, J. (2019). The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair and Regeneration*, 27(1), 114–125. <https://doi.org/10.1111/wrr.12683>

80. Onesti, M. G., Fioramonti, P., Fino, P., Sorvillo, V., Carella, S., & Scuderi, N. (2016). Effect of enzymatic debridement with two different collagenases versus mechanical debridement on chronic hard-to-heal wounds. *International Wound Journal*, *13*(6), 1111–1115.
<https://doi.org/10.1111/iwj.12421>
81. Patry, J., & Blanchette, V. (2017). Enzymatic debridement with collagenase in wounds and ulcers: A systematic review and meta-analysis. *International Wound Journal*, *14*(6), 1055–1065.
<https://doi.org/10.1111/iwj.12760>
82. Peng, J., Zhao, H., Tu, C., Xu, Z., Ye, L., Zhao, L., Gu, Z., Zhao, D., Zhang, J., & Feng, Z. (2020). In situ hydrogel dressing loaded with heparin and basic fibroblast growth factor for accelerating wound healing in rat. *Materials Science and Engineering: C*, *116*, 111169.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111169>
83. Petri, R. M., Hackel, A., Hahnel, K., et al. (2017). Activated tissue-resident mesenchymal stromal cells regulate natural killer cell immune and tissue-regenerative function. *Stem Cell Reports*, *9*(3), 985–998.
<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.08.004>
84. Plichta, J. K., Gao, X., Lin, H., et al. (2017). Cutaneous burn injury promotes shifts in the bacterial microbiome in autologous donor skin: Implications for skin grafting outcomes. *Shock*, *48*(4), 441–448.
<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000874>
85. Powers, J. G., Higham, C., Broussard, K., & Phillips, T. J. (2016). Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *74*(4), 607–625. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.070>
86. Raju, N. R., Silina, E., Stupin, V., Manturova, N., Chidambaram, S. B., & Achar, R. R. (2022). Multifunctional and smart wound dressings: A review on recent research advancements in skin regenerative medicine.

Pharmaceutics, 14(8), 1574.

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081574>

87. Ramundo, J., & Gray, M. (2008). Enzymatic wound debridement. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*, 35(3), 273–280. <https://doi.org/10.1097/01.WON.0000319120.38324.f2>
88. Ramundo, J., & Gray, M. (2009). Collagenase for enzymatic debridement: A systematic review. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*, 36(6 Suppl.), S4–S11. <https://doi.org/10.1097/WON.0b013e3181bfdf83>
89. Riley, K. N., & Herman, I. M. (2005). Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing in vivo. *Journal of Burns and Wounds*, 4, e8. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC/>
90. Rittié, L., Sachs, D. L., Orringer, J. S., Voorhees, J. J., & Fisher, G. J. (2013). Eccrine sweat glands are major contributors to reepithelialization of human wounds. *American Journal of Pathology*, 182(1), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.09.024>
91. Rousselle, P., Braye, F., & Dayan, G. (2019). Re-epithelialization of adult skin wounds: Cellular mechanisms and therapeutic strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 146, 344–365. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.06.019>
92. Samoszuk, M., Corwin, M., & Hazen, S. L. (2003). Effects of human mast cell tryptase and eosinophil granule proteins on the kinetics of blood clotting. *American Journal of Hematology*, 73(1), 18–25. <https://doi.org/10.1002/ajh.10323>
93. Sarabahi, S. (2012). Recent advances in topical wound care. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 45(2), 379–387. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.101321>
94. Schenkel, J. M., Kubasiak, J. C., Dolubzino, H., et al. (2017). Therapeutic NKG2D ligation facilitates improved wound healing.

- Journal of Immunology*, 198(1), 218–231.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601394>
95. Schultz, G. S., & Wysocki, A. (2009). Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 17(2), 153–162. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00466.x>
96. Schulz, A., Fuchs, P. C., Hans, N., Opländer, C., Valdez, L. B., & Schiefer, J. L. (2018). Inhibition of bromelain activity during enzymatic debridement of burn wounds pretreated with frequently used products. *Journal of Burn Care & Research*, 39(4), 413–422.
<https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000609>
97. Segel, G. B., Halterman, M. W., & Lichtman, M. A. (2011). The paradox of the neutrophil's role in tissue injury. *Journal of Leukocyte Biology*, 89(3), 359–372. <https://doi.org/10.1189/jlb.0910538>
98. Sen, C. K. (2023). Human wound and its burden: Updated 2022 compendium of estimates. *Advances in Wound Care*, 12(12), 745–759.
<https://doi.org/10.1089/wound.2023.0150>
99. Sen, C. K., Roy, S., & Gordillo, G. (2017). Wound healing. In *Neligan plastic surgery* (Vol. 1, pp. 240–292). Elsevier.
100. Shaw, T. J., & Martin, P. (2016). Wound repair: A showcase for cell plasticity and migration. *Current Opinion in Cell Biology*, 42, 29–37.
<https://doi.org/10.1016/j.ceb.2016.04.001>
101. Shi, L., Ermis, R., & Aust, D. (2009). Potential effect of wound dressings on the activity of a collagenase wound debriding agent. *Symposium on Advanced Wound Care: Abstracts* (Dallas, USA, April 2009).
102. Shiraki, R., Inoue, N., Kawasaki, S., Takei, A., Kadotani, M., Ohnishi, Y., et al. (2004). Expression of Toll-like receptors on human platelets. *Thrombosis Research*, 113(4), 379–385.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.03.023>

103. Shmatenko, O., Pidlisny, O., Prykhodko, T., Solomennyi, A., Pritula, R., Semenchenko, G., & Takhtaulova, N. (2020). Technological aspects of creating soft dosage forms for the treatment of purulent wounds. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, *1*(1), 50–63. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-050](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-050)
104. Sibbald, R. G., Orsted, H., Schultz, G. S., Coutts, P., & Keast, D. (2003). Preparing the wound bed 2003: Focus on infection and inflammation. *Ostomy Wound Management*, *49*(7), 24–51.
105. Singer, A. J. (2022). Healing mechanisms in cutaneous wounds. *Wound Repair and Regeneration*, *30*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/wrr.13056>
106. Singer, A. J. (2023). Healing mechanisms in cutaneous wounds. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554456/>
107. Singer, A. J., & Clark, R. A. F. (1999). Cutaneous wound healing. *New England Journal of Medicine*, *341*(10), 738–746. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411006>
108. Smith, F., Dryburgh, N., Donaldson, J., & Mitchell, M. (2013). Debridement for surgical wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2013*(9), CD006214. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006214.pub4>
109. Sorg, H., Tilkorn, D. J., et al. (2017). Skin wound healing: An update on the current knowledge. *European Surgical Research*, *58*(1–2), 81–94. <https://doi.org/10.1159/000454919>
110. Steed, D. L. (2004). Debridement. *American Journal of Surgery*, *187*(5 Suppl.), 71S–74S. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(03\)00307-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(03)00307-6)
111. Strbo, N., Yin, N., & Stojadinovic, O. (2014). Innate and adaptive immune responses in wound epithelialization. *Advances in Wound Care (New Rochelle)*, *3*(7), 492–501. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0435>

112. Takeo, M., Lee, W., & Ito, M. (2015). Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(1), a023267. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023267>
113. Tang, Y. Q., Yeaman, M. R., & Selsted, M. E. (2002). Antimicrobial peptides from human platelets. *Infection and Immunity*, 70(12), 6524–6533. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.12.6524-6533.2002>
114. Thomas, D. C., Chong, L. T., Nain, R. A., et al. (2021). The role of debridement in wound bed preparation in chronic wound: A narrative review. *Annals of Medicine and Surgery*, 71, 102876. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102876>
115. Tort, S., Demiröz, F. T., Coşkun Cevher, Ş., Saribaş, S., Özoğul, C., & Acartürk, F. (2020). The effect of a new wound dressing on wound healing: Biochemical and histopathological evaluation. *Burns*, 46(1), 143–155. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.05.012>
116. Tottoli, E. M., Dorati, R., Genta, I., Chiesa, E., Pisani, S., & Conti, B. (2020). Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics*, 12(8), 735. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080735>
117. U.S. Census Bureau. (2019). Older people projected to outnumber children for first time in U.S. history. Retrieved from <https://www.census.gov/newsroom/press-releases/2018/cb18-41-population-projections>
118. Velnar, T., & Bailey, T. (2009). The wound healing process: An overview. *International Journal of Medical Sciences*, 6(1), 45–54. <https://doi.org/10.7150/ijms.6.45>
119. Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009). An overview of the wound healing process. *Journal of International Medical Research*, 37(5), 1528–1542. <https://doi.org/10.1177/147323000903700531>

120. Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W. M., Levi, M., & Reitsma, P. H. (2013). New fundamentals in hemostasis. *Physiological Reviews*, *93*(1), 327–358. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011>
121. Vestweber, D. (2015). How leukocytes cross the vascular endothelium. *Nature Reviews Immunology*, *15*(11), 692–704. <https://doi.org/10.1038/nri3908>
122. Vowden, K. R., & Vowden, P. (2011). Debridement made easy. *Wounds UK*, *7*(4), 1–4. Retrieved from <https://www.wounds-uk.com/resources/details/debridement-made-easy>
123. Vyas, K., & Vasconez, H. C. (2014). Wound healing: Biologics, skin substitutes, biomembranes and scaffolds. *Healthcare*, *2*(4), 356–400. <https://doi.org/10.3390/healthcare2030356>
124. Wager, L. J., & Leavesley, D. I. (2015). MicroRNA regulation of epithelial-to-mesenchymal transition during re-epithelialisation: Assessing an open wound. *Wound Practice and Research*, *23*(3), 132–142.
125. Wang, P.-H., Huang, B.-S., Horng, H.-C., Yeh, C.-C., & Chen, Y.-J. (2018). Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*, *81*(2), 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>
126. Watanabe, K. (2004). Collagenolytic proteases from bacteria. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *63*(5), 520–526. <https://doi.org/10.1007/s00253-003-1530-5>
127. Waycaster, C., & Milne, C. T. (2013). Clinical and economic benefit of enzymatic debridement of pressure ulcers compared to autolytic debridement with a hydrogel dressing. *Journal of Medical Economics*, *16*(7), 976–986. <https://doi.org/10.3111/13696998.2013.807268>
128. Weller, K., Foitzik, K., Paus, R., Syska, W., & Maurer, M. (2006). Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice. *FASEB Journal*, *20*(13), 2366–2368. <https://doi.org/10.1096/fj.06-5837fje>

129. Werner, S., & Grose, R. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews*, 83(3), 835–870.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2002>
130. White, R. (2015). The costs of wound debridement and exudate management. *British Journal of Health Care Management*, 21(4), 172–175. <https://doi.org/10.12968/bjhc.2015.21.4.172>
131. Wilcox, J. R., Carter, M. J., & Covington, S. (2013). Frequency of debridements and time to heal: A retrospective cohort study of 312,744 wounds. *JAMA Dermatology*, 149(9), 1050–1058.
<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.4960>
132. Wilkinson, H. N., & Hardman, M. J. (2020). Wound healing: Cellular mechanisms. *Open Biology*, 10(9), 200223.
<https://doi.org/10.1098/rsob.200223>
133. Witte, M. B., & Barbul, A. (1997). General principles of wound healing. *Surgical Clinics of North America*, 77(3), 509–528.
[https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70566-1](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70566-1)
134. Woo, K. Y., Keast, D., Parsons, N., Sibbald, R. G., & Mittmann, N. (2015). The cost of wound debridement: A Canadian perspective. *International Wound Journal*, 12(4), 402–407.
<https://doi.org/10.1111/iwj.12122>
135. Xue, M., & Jackson, C. J. (2015). Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Advances in Wound Care*, 4(3), 119–136. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0485>
136. Yang, Y., Huang, J., Zeng, A., Long, X., Yu, N., & Wang, X. (2024). The role of the skin microbiome in wound healing. *Burns & Trauma*, 12, tkad059. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkad059>
137. Young, A., & McNaught, C.-E. (2011). The physiology of wound healing. *Surgery*, 29(8), 475–479.
<https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2011.06.011>

138. Zhu, Z., Ding, J., & Tredget, E. E. (2016). The molecular basis of hypertrophic scars. *Burns & Trauma*, 4(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s41038-015-0026-4>
139. Ziegler, B., Hundeshagen, G., Cordts, T., Kneser, U., & Hirche, C. (2018). State of the art in enzymatic debridement. *Plastic and Aesthetic Research*, 5(1), 33. <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2018.06>
140. Даценко, Б. М. (2005). Клініко-морфологічні аспекти патогенезу гнійної рани. *Клінічна хірургія*, 11, 19.
141. Даценко, Б. М., Бєлов, С. Г., & Тамм, Т. І. (1995). *Гнійна рана*. Здоров'я.
142. Підлісний, О. В. (2020). Сучасні підходи до комплексного лікування гнійних ран (огляд літератури). *Здоров'я суспільства*, 9(2), 46–51.
143. Проценко, О. С., Шаповал, О. В., Тесленко, Г. О., & Родіонов, М. О. (2019). Методи оцінки перебігу ранового процесу. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 4, 45–56.
144. Рауцкіс, В. П. (2025). Клінічна оцінка ефективності місцевого застосування колагенази у лікуванні гнійно-некротичних процесів м'яких тканин. У *Наукова конференція молодих вчених ВНМУ (19-20 травня, 2025)* (сс. 1–3). Вінниця.
145. Рауцкіс, В. П., & Хіміч, С. Д. (2024). Морфофункціональні особливості ранового процесу під час лікування гнійно-некротичних ран у щурів сучасними антисептичними засобами та колагеназою. *Хірургія дитячого віку*, (3) (84), 22–30. [https://doi.org/10.15574/PS.2024.3\(84\).2230](https://doi.org/10.15574/PS.2024.3(84).2230)
146. Рауцкіс, В. П., & Хіміч, С. Д. (2024). Роль протимікробної активності лікувальної суміші на основі колагенази при лікуванні інфікованих ран в експерименті. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 28(3), 383–388. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(3\)-03](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-03).

147. Рауцкіс, В. П., Бабій, Н. В., Дем'янюк, А. С., & Шевчук, Д. М. (2024). Порівняльна оцінка застосування протеолітичних ферментів при лікуванні гнійно-некротичних ран у щурів в експерименті. У *XXI студентська наукова конференція з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2024» (18-19 квітня, 2024)* (с. 589). Вінниця.
148. Рауцкіс, В. П., Хіміч, О. С., Кривонос, М. І., & Хіміч, С. Д. (2023). Роль адекватного знеболення в об'єктивному вивченні ранового процесу в експерименті. У *VII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році» (6-7 жовтня, 2023)* (с. 56–57). Вінниця.
149. Семеняка, В. І. (2021). *Фізіологія системи гемостазу* (рр. 1–6). Ужгород: УМЧ.
150. Хіміч, О. С., Рауцкіс, В. П., & Кривонос, М. І. (2023). Санітарно-гігієнічні, деонтологічні та медико-правові засади успішної організації проведення експериментальної роботи на тваринах. *Public Health Journal*, (4), 77–81.
<https://doi.org/10.32782/pub.health.2023.4.11>
151. Хіміч, С. Д. (1992). Пульсово-лейкоцитарно-температурний індекс інтоксикації. *Клінічна хірургія*, 12, 51–53.
152. Хіміч, С. Д., Дениско, Т. В., Хіміч, О. С., Рауцкіс, В. П., & Кривонос, М. І. (2024). Немедичні проблеми в організації проведення експериментальних досліджень на тваринах в умовах сьогодення. У *V міжнародна науково-практична конференція «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)» (28-29 лютого, 2024)* (сс. 79–80). Запоріжжя.
153. Хіміч, С. Д., Превар, А. П., Рауцкіс, В. П., Кателян, О. В., Фуніков, А. В., & Кривонос, М. І. (2022). Післяін'єкційні гнійні

- захворювання: стан проблеми та хірургічне лікування. *Українські медичні вісті*, 14(3–4 [92–93]), *Матеріали XIX Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (27-28 жовтня, 2022)* (сс. 107–108). Ужгород.
154. Хіміч, С. Д., Рауцкіс, В. П., Малишевський, І. О., Кателян, О. В., & Превар, А. П. (2025). Роль біологічної антисептики в лікувальних заходах при гнійно-некротичних ускладненнях м'яких тканин після хірургічних утручань на органах черевної порожнини в осіб з ожирінням. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 29(2), 292–296. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-20](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-20)
155. Хіміч, С. Д., Рауцкіс, В. П., Хіміч, О. С., & Кривонос, М. І. (2023). Проблеми лікування інфікованих та гнійних ран в сучасних умовах. У *XIX з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства, науково-практична конференція «Нове в медицині» Українські медичні вісті*, 14(1), Додаток (16-17 листопада, 2023) (с. 76). Острог.
156. Хіміч, С. Д., Рауцкіс, В. П., Малишевський, І. О., Превар, А. П., & Кривонос, М. І. (2025). Місце біологічної антисептики в лікувальних заходах при інфекційних та гнійно-некротичних ускладненнях м'яких тканин після хірургічних втручань на органах черевної порожнини у пацієнтів з ожирінням. У *Збірник наукових робіт XXV З'їзду хірургів України (18-19 вересня, 2025)* (сс. 165-166). Київ.
157. Хіміч, С. Д., Малишевський, І. О., Хіміч, О. С., Рауцкіс, В. П., & Кривонос, М. І. (2025). Нові підходи до лікування хворих з інфікованими та гнійними процесами м'яких тканин. У *Матеріали XX З'їзду Всеукраїнського лікарського товариства, науково-практична конференція «Нове в медицині» Українські медичні вісті*, 17(1-2), (Додаток) (3-4 жовтня, 2025) (сс. 52-53). Кременець.
158. Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC). (2022). *Surgical site infection (SSI) event — National Healthcare Safety*

Network (NHSN) patient safety component manual, January 2022.

Retrieved from

https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/validation/2022/pcsmanual_2022_508.pdf

159. Шаповал, С. Д. (2007). *Гнійно-септична хірургія*. Орбіта-Ю.
160. Шапринський, В. О., Скальський, С. С., Паламарчук, С. В., & Шапринський, Є. В. (2015). Сучасні підходи до лікування гнійних ран. Невирішені проблеми. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, 3, 70–73. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2015.3.5034>
161. Штанюк, Є. А., Мінухін, В. В., Ляпунов, М. О., Безугла, О. П., & Пуртов, О. В. (2015). Сучасні проблеми та перспективи профілактики та лікування інфекційних ранових ускладнень (огляд літератури). *Експериментальна і клінічна медицина*, 1(66), 68–72.

Додаток А
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Khimich, S.D., & Rautskis, V.P. (2023). Morphological reasoning of the efficiency of application "Iruksan" in the experiment. *Reports of Morphology*, 29(3), 32–38. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29\(3\)-05](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29(3)-05)

Khimich S.D. – брав участь в концептуалізації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження.

2. Рауцкіс, В.П., & Хіміч, С.Д. (2024). Роль протимікробної активності лікувальної суміші на основі колагенази при лікуванні інфікованих ран в експерименті. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 28(3), 383–388. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(3\)-03](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-03)

Хіміч С.Д. – брав участь в організації ресурсів дослідження, програмному забезпеченні дослідження.

3. Рауцкіс, В.П., & Хіміч, С.Д. (2024). Морфофункціональні особливості ранового процесу під час лікування гнійно-некротичних ран у щурів сучасними антисептичними засобами та колагеназою. *Хірургія дитячого віку*, 3(84), 22–30. [https://doi.org/10.15574/PS.2024.3\(84\).2230](https://doi.org/10.15574/PS.2024.3(84).2230)

Хіміч С.Д. – приймав участь в адмініструванні проекту.

4. Хіміч, С.Д., Рауцкіс, В.П., Малишевський, І.О., Кателян, О.В., & Превар, А.П. (2025). Роль біологічної антисептики в лікувальних заходах при гнійно-некротичних ускладненнях м'яких тканин після хірургічних утручань на органах черевної порожнини в осіб з ожирінням. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 29(2), 292–296. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-20](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-20)

Хіміч С.Д. – приймав участь в адмініструванні проекту

Малишевський І.О. – брав участь в організації методології дослідження.

Кателян О.В. – брала участь в візуалізації даних дослідження.

Превар А.П. – брав участь в формальному аналізі і перевірці даних дослідження.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. Хіміч, О.С., Рауцкіс, В.П., & Кривонос, М.І. (2023). Санітарно-гігієнічні, деонтологічні та медико-правові засади успішної організації проведення експериментальної роботи на тваринах. *Public Health Journal*, (4), 77–81. <https://doi.org/10.32782/pub.health.2023.4.11>

Хіміч О.С. – брав участь в організації ресурсів дослідження.

Кривонос М.І. – брав участь в адмініструванні проекту.

6. Літературний письмовий твір наукового характеру «Спосіб вивчення лікування інфікованих ран в експерименті». Свідоцтво № 124910 від 19 березня 2014 р. Рауцкіс Віктор Повіласович, Хіміч Олексій Сергійович, Кривонос Максим Іванович.

Хіміч О.С. – брав участь в адмініструванні проекту.

Кривонос М.І. – брав участь в організації ресурсів дослідження.

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації:

7. Рауцкіс, В.П., Хіміч, О.С., Кривонос, М.І., & Хіміч, С.Д. (2023). Роль адекватного знеболення в об'єктивному вивченні ранового процесу в експерименті. *VII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році»* (6-7 жовтня, 2023) (С. 56–57). Вінниця.

Хіміч О.С. – брав участь в адмініструванні проекту.

Кривонос М.І. – брав участь в візуалізації даних дослідження.

Хіміч С.Д. – брав участь в організації методології дослідження.

8. Хіміч, С.Д., Превар, А.П., Рауцкіс, В.П., Кателян, О.В., Фуніков, А.В., & Кривонос, М.І. (2022). Післяін'єкційні гнійні захворювання: стан проблеми та хірургічне лікування. *Українські медичні вісті*, 14(3–4 [92–93]), *Матеріали XIX Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ)* (27-28 жовтня, 2022) (С. 107–108). Ужгород.

Хіміч С.Д. – брав участь в організації методології дослідження, написанні тез.

Превар А.П. – брав участь в організації ресурсів дослідження.

Кателян О.В. – брала участь в концептуалізації дослідження.

Фуніков А.В. – брав участь в формальному аналізі і перевірці даних дослідження.

Кривонос М.І. – брав участь в візуалізації даних дослідження.

9. Хіміч, С.Д., Рауцкіс, В.П., Хіміч, О.С., & Кривонос, М.І. (2023). Проблеми лікування інфікованих та гнійних ран в сучасних умовах. *XIX з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства, науково-практична конференція «Нове в медицині» Українські медичні вісті*, 14(1), *Додаток* (16-17 листопада, 2023) (С. 76). Острог.

Хіміч С.Д. – брав участь в концептуалізації дослідження.

Хіміч О.С. – брав участь в організації ресурсів дослідження.

Кривонос М.І. – брав участь в формальному аналізі і перевірці даних дослідження, написанні тез.

10. Рауцкіс, В.П., Бабій, Н.В., Дем'янюк, А.С., & Шевчук, Д.М. (2024). Порівняльна оцінка застосування протеолітичних ферментів при лікуванні гнійно-некротичних ран у щурів в експерименті. *XXI студентська наукова конференція з міжнародною участю «Перший крок в науку — 2024»* (18-19 квітня, 2024) (С. 589). Вінниця.

Бабій Н.В. – брав участь в організації ресурсів дослідження.

Дем'янюк А.С. – брала участь в організації ресурсів дослідження.

Шевчук Д.М. – брав участь в формальному аналізі та написанні тез.

11. Рауцкіс, В.П. (2025). Клінічна оцінка ефективності місцевого застосування колагенази у лікуванні гнійно-некротичних процесів м'яких тканин. *Наукова конференція молодих вчених ВНМУ (19-20 травня, 2025)* (С. 1–3). Вінниця.

12. Хіміч, С.Д., Дениско, Т.В., Хіміч, О.С., Рауцкіс, В.П., & Кривонос, М.І. (2024). Немедичні проблеми в організації проведення експериментальних досліджень на тваринах в умовах сьогодення. *V міжнародна науково-практична конференція «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)» (28-29 лютого, 2024)* (С. 79–80). Запоріжжя.

Хіміч С.Д. – брав участь в формальному аналізі та написанні тез.

Дениско Т.В. – брала участь в концептуалізації дослідження.

Хіміч О.С. – брав участь в організації ресурсів дослідження.

Кривонос М.І. – брав участь в візуалізації даних дослідження.

13. Хіміч, С.Д., Рауцкіс, В.П., Малишевський, І.О., Превар, А.П., & Кривонос, М.І. (2025). Місце біологічної антисептики в лікувальних заходах при інфекційних та гнійно-некротичних ускладненнях м'яких тканин після хірургічних втручань на органах черевної порожнини у пацієнтів з ожирінням. *Збірник наукових робіт XXV З'їзду хірургів України (18-19 вересня, 2025)* (С. 165–166). Київ.

Хіміч С.Д. – брав участь в адмініструванні проекту.

Малишевський І.О. – брав участь в написанні тез.

Превар А.П. – брав участь в візуалізації даних дослідження.

Кривонос М.І. – брав участь в організації ресурсів дослідження.

14. Хіміч, С.Д., Малишевський, І.О., Хіміч, О.С., Рауцкіс, В.П., & Кривонос, М.І. (2025). Нові підходи до лікування хворих з інфікованими та гнійними процесами м'яких тканин. *Матеріали XX З'їзду Всеукраїнського лікарського товариства, науково-практична конференція «Нове в медицині» Українські медичні вісті, 17(1-2), (Додаток) (3-4 жовтня, 2025)* (С. 52–53). Кременець.

Хіміч С.Д. – брав участь в концептуалізації дослідження.

Малишевський І.О. – брав участь в адмініструванні проекту.

Хіміч О.С. – брав участь в організації ресурсів дослідження, програмному забезпеченні дослідження.

Кривонос М.І. – брав участь в формальному аналізі та написанні тез.

Апробація результатів дисертації:

- XIX Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (Ужгород, 2022) – усна доповідь, публікація тез;
- VII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології у 2023 році» (Вінниця, 2023) – усна доповідь, публікація тез;
- XIX з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства, науково-практична конференція «Нове в медицині» (Острог, 2023) – усна доповідь, публікація тез;
- Міждисциплінарна конференція «Хірургія, травматологія, офтальмологія в мирний та воєнний час», присвячена 100-річчю від дня народження О. Я. Фіщенка (Вінниця, 2024) – усна доповідь;
- V міжнародна науково-практична конференція «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини (немедичні проблеми в медицині)» (Запоріжжя, 2024) – усна доповідь, публікація тез;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання хірургії в умовах воєнного стану» (Львів, 2024) – усна доповідь;
- VIII Міжнародний медичний науково-практичний конгрес «Медицина України – європейський вибір» (Татарів, 2024) – усна доповідь;

- Наукова конференція молодих вчених ВНМУ (Вінниця, 2025) – усна доповідь, публікація тез;
- Науково-практична конференція «Нове в медицині» (XX Зїзд ВУЛТ, 3-4 жовтня 2025р. (Кременець, 2025)) - усна доповідь, публікація тез;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «XX Скліфосовські читання. Актуальні питання абдомінальної, дитячої хірургії, урології, нейрохірургії, проктології, онкохірургії. Ювілейне засідання, присвячене 50-річчю кафедри хірургії № 2 ПДМУ» (Полтава, 2025) - усна доповідь.

Додаток Б

Затверджую

Медичний директор

Олександр БАНАХ

12 2024 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** Використання лікувальної суміші на основі колагенази для лікування гнійно-некротичних ран м'яких тканин.
- Ким запропоновано:** Рауцкіс В. П. – аспірант кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.
- Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.
- Джерело інформації:** Morphological reasoning of the efficiency of application "Iruksan" in the experiment. DOI: 10.31393/morphology-journal-2023-29(3)-05 Reports of Morphology, Vol. 29, №3, Pages 32-38.
Роль протимікробної активності лікувальної суміші на основі Колагенази при лікуванні інфікованих ран в експерименті. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-03
- Актуальність дослідження:** методика розроблена з метою покращення результатів лікування пацієнтів із гнійно-некротичними процесами м'яких тканин.
- Де і коли впроваджено:** КНП ВМКЛ №1, клінічне хірургічне відділення з малоінвазивними технологіями.
- Період впровадження:** з 01.01.2024 по 30.12.2024
- Летальність та інші показники:** без особливостей.
- Зауваження, пропозиції:** Доцільно впровадити у хірургічних відділеннях міста та області.
- Соціально-економічний ефект:** пришвидшений лізис некротичних тканин та фібринових нашарувань у вогнищі запалення, ефективніша евакуація детриту, ранній початок крайової епітелізації, зменшення термінів стаціонарного лікування.

Відповідальний за впровадження
Завідувач клінічного хірургічного відділення
з малоінвазивними технологіями

Ігор ПУСТОВИЙ

Погоджено
Проректор ЗВО з науково-педагогічної та лікувальної роботи,
професор


Василь ПОГОРІЛИЙ
(підпис) (Ім'я Прізвище)



Затверджую
Проректор ЗВО з науково-педагогічної та навчальної роботи,
професор

Інна АНДРУШКО
(підпис) (Ім'я Прізвище)

« 23 » травня 2025 р. « 23 » травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

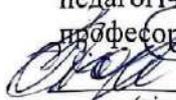
- Назва роботи:** Санітарно-гігієнічні, деонтологічні та медико-правові засади успішної організації проведення експериментальної роботи на тваринах.
- Автор:** Рауцкіс Віктор Повіласович – аспірант кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.
- Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вулиця Пирогова, 56, Вінниця, Вінницька область, 21018.
- Джерела інформації:** САНІТАРНО-ГІГІЄНІЧНІ, ДЕОНТОЛОГІЧНІ ТА МЕДИКО-ПРАВОВІ ЗАСАДИ УСПІШНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРОВЕДЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ РОБОТИ НА ТВАРИНАХ. Public Health Journal. 2023-12-26. 77-81. УДК 636.028:612.08DOI <https://doi.org/10.32782/pub.health.2023.4.11>
- Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження:** кафедра мікробіології, вірусології та імунології ВНМУ ім. М. І. Пирогова МОЗ України.
- Актуальність дослідження:** В сучасних умовах без експериментальних досліджень на тваринах не може обійтись ні медицина, ні фармацевтика ні біологія. Оскільки такі дослідження мають широкомасштабний характер, то й виникає безліч санітарно-гігієнічних, організаційних та медико-правових питань щодо виконання таких експериментальних робіт.
- Форма впровадження:** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри мікробіології, вірусології та імунології ВНМУ ім. М. І. Пирогова.
- Суть впровадження:** Використання результатів науково дослідження у науково-педагогічному процесі дозволить розширити знання студентів щодо санітарно-гігієнічних, деонтологічних та медико-правових засад успішної організації проведення експериментальної роботи на тваринах та дозволить удосконалити процес виконання наукових досліджень на тваринах.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри:** витяг з протоколу кафедри № 13 від 28 травня 2025
- Початок впровадження:** травень 2025
- Зауваження та пропозиції:** Не вносились
- Соціально-економічний ефект:** Скорочення фінансових витрат на проведення дослідження та його відповідність міжнародним деонтологічним та медико-правовим стандартам.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології
д. мед. наук, професор


Валентин Ковальчук

Погоджено
Проректор ЗВО з науково-педагогічної та лікувальної роботи,
професор


Василь ПОГОРІЛИЙ
(підпис) (Ім'я Прізвище)

«29» травня 2025 р.



Затверджую

Проректор ЗВО з науково-педагогічної та навчальної роботи,
професор


Інна АНДРУШКО
(Ім'я Прізвище)

«29» травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва роботи:** Спосіб вивчення лікування інфікованих ран в експерименті
- Автор:** Рауцкіс Віктор Повіласович – аспірант кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.
- Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вулиця Пирогова, 56, Вінниця, Вінницька область, 21018.
- Джерела інформації:** Літературний письмовий твір наукового характеру «СПОСІБ ВИВЧЕННЯ ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ РАН В ЕКСПЕРИМЕНТІ» свідоцтво № 124910 від 19.03.2024р.
- Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження:** кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії ВНМУ ім. М. І. Пирогова МОЗ України.
- Актуальність дослідження:** Вивчення ранового процесу в умовах експерименту є важливим етапом проведення будь-якого клінічного дослідження. Організація та проведення експериментального дослідження із симуляцією гнійних ран для подальшого дослідження ранового процесу є невід'ємною складовою сучасної медицини.
- Форма впровадження:** Матеріали використовуються в навчальному та науковому процесі кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії ВНМУ ім. М. І. Пирогова МОЗ України.
- Суть впровадження:** Використання літературного письмового твору наукового характеру у науково-педагогічному процесі дозволить розширити знання студентів щодо вивчення лікування інфікованих ран в експерименті та дозволить використовувати дану методику під час виконання наукових досліджень.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри:** витяг з протоколу кафедри № 6 від 28 травня 2025 року
- Початок впровадження:** травень 2025 рік
- Зауваження та пропозиції:** не вносились
- Соціально-економічний ефект:** Реалізація гуманного та об'єктивного методу вивчення ранового процесу в експерименті, скорочення фінансових витрат на проведення експериментального дослідження.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач навчальною частиною
кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії
к. мед. наук, доцент



Микола БУРКОВ

Погоджено
Проректор ЗВО з науково-педагогічної та лікувальної роботи,
професор

Василь ПОГОРІЛИЙ

(підпис)

(Ім'я Прізвище)



Затверджую

Проректор ЗВО з науково-педагогічної та післядипломної освіти, професор

Александр НАЗАРЧУК

(Ім'я Прізвище)

«6» листопада 2025 р.

«6» листопада 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва роботи:** Роль біологічної антисептики в лікувальних заходах при гнійно-некротичних ускладненнях м'яких тканин після хірургічних втручань на органах черевної порожнини в осіб з ожирінням.
- Автор:** Рауцкіс Віктор Повіласович – аспірант кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.
- Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вулиця Пирогова, 56, Вінниця, Вінницька область, 21018.
- Джерела інформації:** Хімич, С. Д., Рауцкіс, В. П., Малишевський, І. О., Кателян, О. В., & Превар, А. П. (2025). Роль біологічної антисептики в лікувальних заходах при гнійно-некротичних ускладненнях м'яких тканин після хірургічних втручань на органах черевної порожнини в осіб з ожирінням. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 29(2), 292–296. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-20](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-20)
- Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження:** кафедра загальної хірургії ВНМУ ім. М. І. Пирогова МОЗ України.
- Актуальність дослідження:** Велика кількість оперативних втручань на органах черевної порожнини та передньої черевної стінки супроводжується появою післяопераційних ранових ускладнень та є великим викликом для сучасних хірургів. Покращення темпів загоєння рани та цілеспрямований вплив на перебіг фаз ранового процесу дозволяє розширити можливості лікування та пришвидшити їх загоєння шляхом використання біологічної антисептики в комплексному лікуванні цих пацієнтів.
- Форма впровадження:** Матеріали використовуються в навчальному, науковому та лікувальному процесі кафедри загальної хірургії ВНМУ ім. М. І. Пирогова МОЗ України.
- Суть впровадження:** Використання даних публікації у науково-педагогічному та лікувальному процесі дозволить розширити знання студентів щодо вивчення методів лікування інфікованих та гнійних ран, післяопераційних ранових ускладнень, створить можливість для подальшого дослідження біологічної антисептики та дозволить покращити результати лікування пацієнтів в хірургічних стаціонарах шляхом використання даної методики.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри:** витяг з протоколу кафедри № 3 від 4 листопада 2025 року
- Початок впровадження:** січень 2025

11. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується для впровадження в науково-педагогічному та лікувальному процесі кафедри загальної хірургії ВНМУ ім. М. І. Пирогова МОЗ України.
12. **Соціально-економічний ефект:** Покращення результатів лікування пацієнтів із гнійно-некротичними ускладненнями м'яких тканин після перенесених оперативних втручань на органах черевної порожнини.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри загальної хірургії
д. мед. наук, професор



Сергій ХІМІЧ



Затверджую

Медичний директор
Університетської клініки ВНМУ

ім. М. І. Пирогова

Олександр СТОПНЧУК

«5» лютого 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Використання лікувальної суміші на основі колагенази для лікування гнійно-некротичних ускладнень м'яких тканин після оперативних втручань на органах черевної порожнини.
2. **Автор:** Рауцкіс В. П. – аспірант кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.
3. **Установа розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.
4. **Джерело інформації:** Хімич, С. Д., Рауцкіс, В. П., Малишевський, І. О., Кателян, О. В., & Превар, А. П. (2025). Роль біологічного антисептика в лікуванні гнійно-некротичних ускладнень м'яких тканин після абдомінальних операцій у пацієнтів з ожирінням. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 29(2), 292–296. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(2\)-20](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(2)-20)
5. **Актуальність дослідження:** методика розроблена з метою покращення результатів лікування пацієнтів із гнійно-некротичними ускладненнями м'яких тканин після оперативних втручань на органах черевної порожнини.
6. **Форма впровадження:** Матеріали використовуються в навчальному, науковому та лікувальному процесі кафедри загальної хірургії ВНМУ ім. М. І. Пирогова МОЗ України.
7. **Суть впровадження:** Використання даних публікації у науково-педагогічному та лікувальному процесі дозволить розширити знання студентів щодо вивчення методів лікування інфікованих та гнійних ран, післяопераційних ранових ускладнень, створить можливість для подальшого дослідження біологічної антисептики та дозволить покращити

результати лікування пацієнтів в хірургічних стаціонарах шляхом використання даної методики.

8. **Де і коли впроваджено:** “Університетська клініка Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова”, хірургічне відділення.
9. **Початок впровадження:** січень 2025
10. **Зауваження, пропозиції:** Доцільно впровадити у хірургічних відділеннях міста та області.
11. **Соціально-економічний ефект:** пришвидшений лізис некротичних тканин та фібринових нашарувань у вогнищі запалення, ефективніша евакуація детриту, ранній початок крайової епітелізації, зменшення термінів стаціонарного лікування у хворих.

Відповідальний за впровадження
Завідувач хірургічного відділення



Геннадій ТУЛЬЧИНСЬКИЙ

Додаток В

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 124910

Літературний письмовий твір наукового характеру «СПОСІБ ВИВЧЕННЯ ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ РАН В ЕКСПЕРИМЕНТІ»

(вид, назва твору)

Автор (співавтори) **Рауцкіс Віктор Повіласович, Хіміч Олексій Сергійович, Кривонос Максим Іванович**

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності), псевдонім (за наявності))

Авторські майнові права належать спільно **Рауцкіс Віктор Повіласович, вул. Келецька, 45-В, м. Вінниця, 21021; Хіміч Олексій Сергійович, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018; Кривонос Максим Іванович, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018**

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи / найменування юридичної особи, адреса)

Дата реєстрації 19 березня 2024 р.

Директор Державної організації
«Український національний
офіс інтелектуальної власності
та інновацій»


Олена ОРЛЮК

