

О.Я. Попадюк, Е.О. Кіндратів, К.Б. Кіршак, А.М. Яворський

Івано-Франківський національний медичний університет, Комунальне некомерційне підприємство «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАГОЄННЯ ОПІКОВИХ РАН ТА ЗАПОБІГАННЯ ЇХ УСКЛАДНЕНЬ ПІД ВПЛИВОМ НАНОВМІСНИХ БІОДЕГРАДУЮЧИХ ПОЛІМЕРНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Резюме. Опікові рани викликають високий рівень захворюваності та смертності в усьому світі. Неправильне початкове лікування або затримка початкового лікування може чинити несприятливі наслідки для подальшого загоєння ран. Мета – вивчити вплив біодеградуючих полімерних плівок «біодеп-нано» на загоєння опікових ран шкірних покривів та профілактику ускладнень. Завдання – дослідити вплив розробленої нами біодеградуючої полімерної плівки «біодеп-нано», що додатково насичена гідратованим фуллереном C_{60} на загоєння тяжких нагноєних опіків в експерименті на тваринах та ефективність застосування цієї плівки у профілактиці вторинного інфікування у хворих з легкими ступенями опіків шкірних покривів. Матеріал та методи. Моделювання опіку шкірних покривів проводили на 50 дорослих білих щурах лінії «Вістар» середньою вагою 300,0 г, під струп вводили *St.Aureus*, через 3 доби струп видаляли хірургічно та очищували рану з накладанням плівки «біодеп-нано», заміну матеріалу проводили кожні 2 доби з планіметричним, мікробіологічним та патоморфологічним дослідженням на 3-тю, 7-му, 14-ту та 21-шу добу. В умовах опікового відділення Івано-Франківської ОКЛ застосовували впроваджені у виробництво біодеградууючу полімерну плівку «біодеп-нано» для запобігання вторинного інфікування опікових ран. Результати. При застосуванні розробленої нами плівки площа зменшувалась на 21,6 % на 3-тю добу, на 44,5 % – на 7-му добу, на 67,8 % – на 14-ту добу. До 21-ї доби було повне закриття ранового дефекту. Результати мікробіологічного дослідження вказують, що рівень забруднення опікових ран після застосування досліджуваної плівки з наноксидом цинку зменшувався в процесі лікування та вже на 3-тю добу до $(4,3 \pm 3,3) * 10^5$ КОЕ/мл, а це рівень бактерій, що не є патогенним. Після 14-ї доби збудник не висівався, і рани добре загоювались. Отримані дані продемонстрували, що у групі I, де застосовувалась плівка, вторинне інфікування було на 11 % нижчим, що, у свою чергу, показало менший час загоєння ран, який на 2 доби менший порівняно з групою II. Висновки. Розроблений нами біодеградууючий матеріал надійно захищає опікові рани від вторинного інфікування, є безпечним, еластичним, а у експериментальному дослідженні продемонстрував високі лікувальні властивості по відношенню до нагноєних опікових ран III б ст.

Ключові слова: полімерна плівка, опік, лікування, профілактика, інфікування.

Опікові рани викликають високий рівень захворюваності та смертності в усьому світі. Люди з опіками особливо вразливі до інфекцій; понад 75 % усіх смертей від опіку (після початкової реанімації) є наслідком зараження. Для запобігання росту мікроорганізмів з метою запобігання зараженню та сприяння загоєнню опікових ран застосовується широкий спектр антисептиків та рано-загоюючих засобів [1].

Незначні опіки можуть загоюватись при локальному лікуванні, але помірні та тяжкі опіки потребують системного підходу. Неправильне початкове лікування або затримка початкового лікування може чинити несприятливі наслідки для подальшого загоєння ран [2].

Стандарт догляду за опіковими ранами склада-

ється з очищення та обробки поверхні ран з подальшим використанням перев'язок різного типу та, за необхідності, хірургічної трансплантації шкірних покривів. Більшість пов'язок, які використовуються при опікових ранах, потрібно міняти з певною частотою, а це зазвичай болісна процедура, що є великою проблемою, викликає страх і ще більше впливає на складний психологічний статус цих пацієнтів [3].

Опікові травми можна класифікувати за глибиною опіку: опіки першого ступеня (поверхневі), зачіпають лише епідерміс. Опіки другого ступеня (часткової товщини), залучають епідерміс та частину дерми. Опіки третього ступеня (повна товщина), руйнують епідерміс і дерму і можуть заглиблюватися в підшкірну клітковину. У ділянці

опіку третього ступеня немає відчуття, оскільки нервові закінчення руйнуються [4].

Мета дослідження: дослідити вплив біодеградуючих полімерних плівок «біодеп-нано» на загоєння опікових ран шкірних покривів та профілактику ускладнень.

Матеріал і методи. У експериментальній частині дослідження використовували розроблену нами біодеградууючу полімерну плівку «біодеп-нано» (Пат. №110594 Україна, МПК 2016.01). Моделювання опіку шкірних покривів проводили на 50 дорослих білих щурах лінії «Вістар» середньою вагою 300,0 г, в операційній клініко-біологічній бази Івано-Франківського національного медичного університету. Дослідження проводили з дотриманням санітарно-гігієнічних норм (Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними, 2002), відповідно до вимог «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», схвалених І Національним конгресом з біоетики (20.09.2004 р., м. Київ, Україна), узгодженими з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України і Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» №2120-VIII (2120-19) від 22.06.2017 р. та правилами Європейської конвенції про захист хребетних тварин (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. – Strasburg, 1986) [5].

Моделювання опікової рани IIIб ступеня проводили під загальним знеболенням оксибутирату натрію за допомогою електричного паяльника, що додатково оснащений металевою пластиною, яку нагрівали до 250°C та прикладали до підготовленої ділянки шкірних покривів по верхньо-боковій поверхні спини протягом 5 с.

Тварини розподілялись на групи залежно від виду плівки у лікуванні та окремо виділена інтактна група.

Нагноєння опіку викликали шляхом введення під опіковий струн 0,5 мл фізіологічного розчину із патогенним збудником *Staphylococcus aureus* – концентрація по $2,0 \cdot 10^8$ КОЕ/мл.

Через 72 години хірургічно видаляли гнійний вміст та некротичні тканини з ділянки рани та вкладали фрагмент розробленої плівки «біодеп-нано» товщиною 2,0 мм, а для порівняння застосовували плівки Curasorb Zn (Covidien®, USA). Заміну матеріалу проводили кожні 2 доби та планіметричне дослідження проводили на 3-тю, 7-му, 14-ту та 21-шу добу способом за допомогою програми UTHSCSA ImageTool 2.0 [6].

Морфологічні дослідження проводили на базі кафедри патоморфології та судової медицини

Івано-Франківського національного медичного університету. Препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином і аналізували їх на мікроскопі Carl ZEISS Axiostar plus (MicroImaging, Німеччина).

В умовах опікового відділення Івано-Франківської ОКЛ застосовували впроваджену у виробництво від 01.07.2019 року згідно ТУ У 20.4-2950221612-001:2017, розроблену нами полімерну плівку «біодеп-нано» як додатковий засіб зовнішньої профілактики вторинного інфікування опіків шкірних покривів.

Загалом у опіковому відділенні Івано-Франківської ОКЛ за період 2019-2020 років обстежено 126 хворих віком від 25 до 76 (59 жінок, 77 чоловіків) з опіками I та IIб ступенів. Середній вік пацієнтів становив $52,1 \pm 15,7$ років. Сформовано дві групи: до основної групи (група I), де застосовувалась розроблена плівка, входило 59 хворих, з них 36 чоловіків та 23 жінок. У контрольній групі (група II) було 67 хворих, з них 26 жінок і 41 чоловіків, котрим використовували при перев'язці традиційні марлеві вологовисихаючі пов'язки з розчином декасану.

Проводили оцінку ефективності застосування полімерних матеріалів у профілактиці вторинного інфікування опікових ран шляхом проведення бактеріологічних досліджень з виявленням збудників у ранах та шляхом оцінки термінів загоєння опіків з оцінкою площі ран у процесі лікування.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінності середніх вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95 % ($p \leq 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Площі ранових дефектів у тварин, рани яких інфіковані стафілококом при застосуванні плівки порівняння, зменшились на 6,4 % на 3-тю добу, на 29 % на 7-му та на 50 % на 14-ту добу. При застосуванні розробленої нами плівки площа зменшувалась на 21,6 % на 3-тю добу, на 44,5 % на 7-му добу, на 67,8 % на 14-ту добу. До 21-ї доби було повне закриття ранового дефекту.

Результати мікробіологічного дослідження вказують, що рівень забруднення опікових ран після застосування досліджуваної плівки з наноксид цинку зменшувався в процесі лікування та вже на 3-тю добу до $(4,3 \pm 3,3) \cdot 10^5$ КОЕ/мл, а це рівень бактерій, що не є патогенним. Після 14-ї доби збудник не висівався і рани добре загоювались.

Патоморфологічні дослідження у тварин, інфікованих культурою *St. Aureus* при застосуванні покривельного матеріалу Curasorb Zn, на 3-тю добу продемонстрували наявність ділянки нек-

розу м'яких тканин з набряком та масивними ділянками запальної інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами, на 7-му добу виявлені дрібні вогнища некрозу, набряк, тромбування капілярів і венул, уже на 14-ту добу було розростання грануляційної тканини та формування поодиноких сполучнотканинних волокон на фоні помірного набряку та інфільтрації лімфоцитами на відміну від підгрупи тварин, де застосовувалась розроблена нами плівка, уже на 14-ту добу проявлялась часткова епітелізація опікової рани з вогнищевою лімфоцитарною інфільтрацією та наявністю виразково-некротичного детриту на її поверхні. На 21-шу добу спостерігалась повна епітелізація опікового дефекту утворенням сполучнотканинного рубця, відновленням волосяних фолікулів та ділянками гіпертрофії покривного епітелію.

Результати клінічного вивчення показали, що опіком I ст. був у 21 хворого групи I та 30 хворих групи II. Відповідно опік II ст. був у 38 хворих групи I та 37 хворих групи II. Плівки застосовували у хворих, починаючи з 2-ї доби у групі I та з 9-ї доби у групі II.

За результатами бактеріологічних досліджень видно, що у 3 пацієнтів (5 %) у групі I рівень бактерій був небезпечним вище $16 \cdot 10^5$ КУО/мл, у 1 хворого з I ст. опіку та у 2 хворих з II ст. опіку. У решти хворих цієї групи концентрація *St. Aureus* була ($< 10^5$ КУО/мл), що є безпечним показником.

У 11 хворих (16 %) групи II порівняння, рівень бактеріального забруднення був вище значення 10^5 КУО/мл, що показує наявність вторинного інфікування опікової ділянки, зокрема у 6 хворих з опіком I ст., та у 5 хворих з опіком II ст.

Загоєння опіку I ст. в основній групі відбувалось на $8,2 \pm 0,7$ добу, а у контрольній групі, де було вторинне інфікування, на $10,5 \pm 1,4$ добу. У хворих з II стадією опіку загоєння відбувалось на $16,4 \pm 1,8$ добу, а у контрольній групі – на $18,7 \pm 1,6$ добу.

Отримані дані продемонстрували, що у групі I, де застосовувалась плівка, вторинне інфікування було на 11 % нижчим, що у свою чергу показало менший час загоєння ран, що був на 2 доби меншим, порівняно з групою II.

Опікові травми є насущною критичною проблемою після автомобільних аварій та утоплень; опіки є найчастішою, зокрема дитячою травмою, що призводить до смерті [7].

На сьогодні однією з сучасних тенденцій у лікуванні опікових ран є ведення таких ран вологим способом, що і забезпечує розроблена нами полімерна плівка. Застосування таких покривельних матеріалів, наприклад, як розроблена нами плівка, дає змогу утримувати вологе середовище, що так само сприяє загоєнню ран, забезпечує потрібний

рівень дренивання та сприяє утворенню рубців без надмірного їх розростання [8].

На сьогодні у світовій практиці доведено ефективність застосування покривельних засобів, виготовлених з альгілату, який, порівняно з традиційними пов'язками, викликає менший ризик зараження, головним чином завдяки герметично закритому матеріалу, сприяє локальній гіперплазії кровоносних судин і збільшує кровопостачання, тому поліпшується ефект лікування [9].

Ще одним фактором, що стає на сторону ефективності застосування полімерних плівок, зокрема плівки «біодеп-нано», є високий ранозагоєвальний ефект, який продемонстрували результати планіметричних, бактеріологічних і цитологічних методів дослідження, що повністю підтверджують ефективність сучасних ранових покриттів, виготовлених на основі гідрогелю [10], перев'язувальні засоби на основі м'яких форм у вигляді мембран з доброю еластичністю та вологопроникністю насичені іонами срібла з високою протимікробною активністю [11].

Проведені нами дослідження вказують на безпечність та високу ефективність запропонованої плівки. Зокрема розроблена плівка зберігає достатнє вологе середовище рани, має сорбційний ефект, еластична, забезпечує протимікробний захист. У клінічних умовах плівка продемонструвала високі захисні властивості та надійно захищала рани від вторинного інфікування, а експериментальне дослідження продемонструвало, що, крім описаних властивостей, плівка є високоефективним протимікробним засобом, знищує гнійноутворюючу флору та сприяє швидкому загоєнню глибоких опіків, ускладнених гнійною інфекцією, окрім того, засвідчує відсутність болю та підвищення комфорту пацієнтів при перев'язках.

Висновки. 1. Розроблена нами полімерна плівка в експериментальному дослідженні на тваринах продемонструвала високі протимікробні властивості по відношенню до гнійноутворюючого штаму *St. Aureus* та ранозагоєючі властивості нагноєних інфікованих опікових ран II ст. 2. Застосування біодеградуючої полімерної плівки «біодеп-нано» у клінічних умовах продемонструвало її високу ефективність у профілактиці вторинного інфікування опіків I та II ступеня та забезпечує безболісну, комфортну перев'язку у хворих та зменшує час загоєння опікових ран. 3. Розроблена нами біодеградуюча плівка потребує подальшого клінічного та експериментального дослідження у лікуванні ран різного генезу та ефективності стосовно до гнійноутворюючих штамів мікроорганізмів.

Перспективи подальших досліджень. Проведені експериментальні дослідження продемон-

стрували високу ефективність застосування розробленої плівки у лікуванні нагноєних опіків III стадії, що зі свого боку є перспективним у подальшому дослідженні таких плівок як у експериме-

нті, так і у клініці та дасть можливість покращити лікування й полегшить перев'язки у хворих з тяжкими ступенями опікового ураження та зменшить час загоєння ран.

References

1. Norman G, Christie J, Liu Z, et al. Antiseptics for burns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD011821.
2. Yoshino Y, Ohtsuka M, Kawaguchi M, et al. The wound/burn guidelines – 6: Guidelines for the management of burns. *J Dermatol*. 2016;43:989.
3. Giancarlo delli Santi Alessandro Borgognone. *Burns Open*. 2019;3(3):103-7.
4. Kagan RJ, Peck MD, Ahrenholz DH, Hickerson WL, et al. Surgical management of the burn wound and use of skin substitutes: an expert panel white paper. *J Burn Care Res*. 2013;34:60-79. 10.1097/BCR.0b013e31827039a6
5. Popadyuk OYa. Patomorfologichni osoblyvosti vidnovlennya poshkodzhenych myakych tkanyn iz zastosovannam biorozchynnoyi polimernoyi plivky v eksperymenti. [Pathomorphological features of restoration of damaged soft tissues with the use of biosoluble polymer film in the experiment]. *Ukrainian Journal of Surgery*, 2013;4(23):67-72.
6. UTHSCSA ImageTool 2.0, The University of Texas Health ScienceCenter in San Antonio, ©1995-1996.- Режим доступу: <http://ddsdx.uthscsa.edu/>.
7. Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H. Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD006478.
8. Wang F, Su Q. Comparative treatment of degree II burn with moist dressings. *CRTER*. 2013;17(8):1513-20.
9. Liu Wei. The application of moist dressing in treating burn wound *Open Med (Wars)*. 2015;10(1):452-6. doi: 10.1515/med-2015-0078.
10. Risman BV, Ivanov GG, Mustakimov DN. Ranevye pokrytiya i sindrom diabeticheskoy stopy [Wound coverings and diabetic foot syndrome]. *Wounds and wound infections magazine them. prof. b. m. Kostutchenko*. 2017;4(2):18-23.
11. Vinnik YS, Markelova NM, Shishatskaya EI, Kuznetsov MN, et al. K voprosu o vybore ranevykh pokrytij v lechenii gnojnykh ran [On the question of the choice of wound dressings in the treatment of purulent wounds]. *Basic research*. 2015;1-5:1061-4.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОЖОГОВЫХ РАН И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ НАНОВМЕЩАЕМЫХ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Резюме. Ожоговые раны вызывают высокий уровень заболеваемости и смертности во всем мире. Неправильно начальное лечение или задержка начального лечения может оказать неблагоприятные последствия для дальнейшего заживления ран. Цель – изучить влияние биodeградируемых полимерных пленок «биодеп-нано» на заживление ожоговых ран кожных покровов и профилактику осложнений. Задачей исследования было изучить влияние разработанной нами биоразлагаемые полимерной пленки «биодеп-нано», что дополнительно насыщена гидратированным фуллереном C₆₀ на заживление тяжелых нагноений ожогов в эксперименте на животных и эффективность применения данной пленки в профилактике вторичного инфицирования у больных с легкими степенями ожогов кожных покровов. Материалы и методы. Моделирование ожога кожных покровов проводили на 50 взрослых белых крысах линии «Вистар» средним весом 300,0 г, под струп вводили St. Aureus, через 3 суток струп удаляли хирургически и очищали рану с наложением пленки «биодеп-нано», замену материала проводили каждые 2 суток с планиметрическим, микробиологическим и патоморфологическим исследованием на 3-ю, 7-ю, 14-ю и 21 дней. В условиях ожогового отделения Ивано-Франковской ОКБ применяли внедрены в производство биоразлагаемую полимерную пленку «биодеп-нано» для предупреждения вторичного инфицирования ожоговых ран. Результаты. При применении разработанной нами пленки площадь уменьшалась на 21,6 % на 3-и сутки, на 44,5 % – на 7-е сутки, на 67,8 % – на 14-е сутки. До 21 суток было полное закрытие раневого дефекта. Результаты микробиологического исследования указывают, что уровень загрязнения ожоговых ран после применения исследуемой пленки с наноксидов цинка уменьшался в процессе лечения и уже на 3-и сутки до (4,3±3,3)*10⁵ КОЕ/мл, а это уровень бактерий, не является патогенным. После 14-го дня возбудитель не высевался и раны хорошо заживали. Полученные данные показали, что в группе II, где применялась пленка, вторичное инфицирование

было на 11 % ниже, что, в свою очередь, показало меньшее время заживления ран, был на 2 суток меньше по сравнению с группой II в. Выводы. Разработанный нами биоразлагаемый материал надежно защищает ожоговые раны от вторичного инфицирования, является безопасным, эластичным, а в экспериментальном исследовании продемонстрировал высокие лечебные свойства по отношению к нагноившим ожоговым ранам IIIб ст.

Ключевые слова: полимерная пленка, ожог, лечение, профилактика, инфицирования.

THE RESULTS OF EXPERIMENTAL-CLINICAL STUDY OF HEALING OF BURN WOUNDS AND PREVENTION OF THEIR COMPLICATIONS UNDER THE INFLUENCE OF NANO-CONTAINING BIODEGRADABLE POLYMER TECHNOLOGIES

Abstract. Burns cause high rates of morbidity and mortality worldwide. Improper initial treatment or delayed initial treatment can have adverse consequences for further wound healing. Goal. To study the effect of biodegradable polymer films «biodep-nano» on the healing of burns of the skin and prevention of complications. The aim of the study was to investigate the effect of our developed biodegradable polymer film «biodep-nano», which is additionally saturated with hydrated fullerene C₆₀ on the healing of severe suppurative burns in animal experiments and the effectiveness of this film in the prevention of secondary infection in patients with mild burns. Material and methods. Simulation of skin burns was performed on 50 adult white Wistar rats weighing an average of 300.0 g. St.Aureus was injected under the scab, after 3 days the scab was removed surgically and the wound was cleaned with a biodep-nano film, the material was replaced every 2 days. with planimetric, microbiological and pathomorphological examination on the 3rd, 7th, 14th and 21st day. In the conditions of the burn department of Ivano-Frankivsk OKL, the biodegradable polymer film “biodep nano” introduced into production was used to prevent secondary infection of burn wounds. Results. When using the film developed by us, the area decreased by 21.6 % on the 3rd day, by 44.5 % on the 7th day, by 67.8 % on the 14th day. By 21 days there was a complete closure of the wound defect. The results of the microbiological study indicate that the level of contamination of burn wounds after application of the studied film of zinc nanooxide decreased during treatment and on the 3rd day to $(4.3 \pm 3.3) \cdot 10^5$ CFU/ml, which is the level of bacteria that is not pathogenic. After the 14th day, the pathogen was not sown and the wounds healed well. The obtained data showed that in group I where the film was used, the secondary infection was 11 % lower, which in turn showed a shorter wound healing time, which was 2 days less than in group II. Conclusions. The biodegradable material developed by us reliably protects burn wounds from accidental infection, is safetyless, elastic, and in experimental research demonstrated high medical properties in relation to the purulent burn wounds of IIIb century.

Key words: polymer film, burns, treatment, prevention, infection.

Відомості про авторів:

Попадюк Олег Ярославович – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

Кіндратів Ельвіра Олександрівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедрою патологічної морфології Івано-Франківського національного медичного університету.

Кіршак Константин Богданович – завідувач опікового відділення комунальне некомерційне підприємство «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

Яворський Андрій Михайлович – медичний директор комунальне некомерційне підприємство «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

Information about the authors:

Popadyuk Oleg Ya. – Associate Professor Ph.D., Department of General Surgery Ivano-Frankivsk National Medical University;

Kindrativ Elvira O. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Morphology, Ivano-Frankivsk National Medical University;

Kirshak Konstyantyn B. – Head of the cremation department of the municipal non-profit enterprise «Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council»;

Yavorsky Andriy M. – Medical director of the municipal non-profit enterprise «Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council».

Надійшла 17.12.2012 р.

Рецензент – проф. Польовий В.П. (Чернівці)