МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

На правах рукопису

Гуда Наталія Володимирівна

УДК 617-001. 17-0.05.38033.1-089,844: 615.462

Обґрунтування використання фотомодифікованих ксенодермотрансплантатів у комплексному лікуванні опікових хворих

Д и с е р т а ц і я
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук
14.01.03 - хірургія

Науковий керівник:
Ковальчук Леонід Якимович,
член-кореспондент АМН України,
доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2006

ЗМІСТ

стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 4

ВСТУП 5

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Характеристика опікової рани 10

1.2. Тактика місцевого лікування опечених хворих.....12

1.3. Використання замінників шкіри.....16

1.4. Роль кисню в біоенергетиці клітин 18

РОЗДІЛ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТА КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ, МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1.Характеристика об’єкту експериментальних досліджень.....25

2.2. Характеристика об’єкту клінічних спостережень 26

2.3. Методи дослідження 32

2.4. Принцип роботи пристрою для фотомодифікації ксенодермотрансплантатів 37

2.5. Будова пристрою для передопераційної фотомодифікації ксенодермотрансплантатів та методика його використання 39

РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ФОТОМОДИФІКОВАНИХ КСЕНОТРАНСПЛАНТАТІВ У ДОСЛІДЖЕННІ ПОЗА ОРГАНІЗМОМ

3.1. Адсорбційні властивості фотомодифікованих ксенотрансплантатів 43

3.2. Антимікробні властивості фотомодифікованих ксенотрансплантатів 45

РОЗДІЛ 4. МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РАН ПРИ ВИКОРИСТАННІ ФОТОМОДИФІКОВАНИХ КСЕНОТРАНСПЛАНТАТІВ ПРИ ОПІКАХ ІІІБ-IV СТ. В ЕКСПЕРИМЕНТІ

4.1. Морфологічний стан опікової рани при лікуванні без ранньої некректомії 47

4.2. Морфологічний стан опікової рани при застосуванні некректомії та ліофілізованих ксенотрансплантатів 52

4.3. Морфологічний стан опікової рани при використанні некректомії та фотомодифікованих ксенотрансплантатів.....60

РОЗДІЛ 5. ВИКОРИСТАННЯ ФОТОМОДИФІКОВАНИХ КСЕНОТРАНСПЛАНТАТІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ОПІКОВИХ ХВОРИХ

5.1 Клініко – морфологічна характеристика хворих з ІТУ до 30 од., місцеве лікування яких проводили традиційним методом 67

5.2 Клініко – морфологічна характеристика хворих з ІТУ до 30 од., місцеве лікування яких проводили з використанням некректомії та ксенопластики 73

5.3 Клініко – морфологічна характеристика хворих з ІТУ понад 30 од., місцеве лікування яких проводили традиційним методом 79

5.4 Клініко – морфологічна характеристика хворих з ІТУ понад 30 од., лікування яких проводили з використанням некректомії та ксенопластики 85

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 96

ВИСНОВКИ 109

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 112

ДОДАТКИ 137

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

ІТУ – індекс тяжкості ураження

ЛК – ліофілізовані ксенодермотрансплантати

ОХ – опікова хвороба

ОЦБ – об’єм циркулюючого білка

ОЦК – об’єм циркулюючої крові

ОЦП – об’єм циркулюючої плазми

РН – рання некректомія

ФК – фотомодифіковані ксенодермотрансплантати

ЦВТ – центральний венозний тиск

ЦРЛ – центральна районна лікарня

ЧД – частота дихання

ВСТУП

Актуальність теми.

Проблема місцевого лікування опікових ран до сьогодні залишається однією з найбільш актуальних у сучасній комбустіології.

В останні роки досягнуто певних успіхів у вивченні патогенезу опікової хвороби і вдосконаленні лікування опечених. Однак багато питань, пов'язаних з патогенезом і лікуванням, потребують подальшого вирішення [44, 91, 166, 176].

До цього часу невирішеною залишається проблема відновлення шкірного покриву при великих за площею і глибоких опіках. Навіть при сприятливому перебігу опікової хвороби цей процес триває не менше 1-2 місяців з часу отримання травми. Протягом усього цього часу через опікову рану втрачаються рідина, білки, електроліти, а сама рана залишається основною рушійною силою патологічних змін, що відбуваються в організмі внаслідок опікової травми [62, 86, 116, 125].

Для відновлення цілісності шкірних покривів використовують різні модифікації аутодермопластики [72, 110, 157], а для тимчасового закриття опікових ран застосовують синтетичні замінники шкіри [6, 92, 106, 221, 234], алотрансплантати [4, 179, 196], ксенотрансплантати [1, 100, 171, 239], дермальні еквіваленти [45, 63, 159, 208].

В останні роки в лікуванні опіків все ширше застосовують ксенотрансплантати шкіри свині [14, 24, 83, 90]. В опікових відділеннях України в рік використовують понад 1 млн квадратних сантиметрів ліофілізованих ксенодермотрансплантатів (ЛК), виготовлених за спеціальною технологією при Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського.

Ефективність ЛК доведена в наукових публікаціях [15, 25, 81, 87, 89] та на практиці (Державним департаментом МОЗ України видано свідоцтво про державну реєстрацію за № 1067/ 2003, яким ЛК дозволені до застосування в медичній практиці). Проте існує потреба в удосконаленні їх лікувальних якостей. Перспективним є використання в комплексному лікуванні опікових

хворих фотомодифікованих ксенодермотрансплантатів (ФК), збагачених активними формами кисню, а саме синглетним збудженим, молекулярним, атомарним і озоном [5, 36, 80, 149]. Водночас існує необхідність вивчення впливу фотомодифікації клаптів ксеношкіри на їх адсорбційні, антимікробні властивості, репаративні процеси в рані, перебіг опікової хвороби. Слід обгрунтувати можливості використання ФК в комплексному лікуванні опікових хворих.

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

Робота є фрагментом планової наукової міжкафедральної теми Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського "Зміни в ксенодермотрансплантатах при впливі на них фізичних чинників та ефективність їх використання у хворих з опіковою травмою", № держреєстрації 0105U004112. При її виконанні дисертантом проведені дослідження стосовно обґрунтування використання фотомодифікованих ксенотрансплантатів у комплексному лікуванні опікових хворих. Тема дисертації затверджена на засіданні Проблемної комісії „Хірургія" 08.09.2005 р. (протокол № 10).

Мета дослідження – покращити результати хірургічного лікування опечених хворих шляхом використання фотомодифікованих ксенодермотрансплантатів, створених на основі технології збагачення їх активними формами кисню.

Завдання дослідження:

1. Розробити методику фотомодифікації ксенотрансплантатів на основі збагачення їх активними формами кисню під дією енергії оптичного випромінювання в ультрафіолетовій ділянці спектра.

2. Дослідити антитоксичні, антимікробні властивості фотомодифікованих ксенотрансплантатів.

3. Дослідити морфологічні зміни в опіковій рані при глибоких опіках з проведенням некректомії та використанням фотомодифікованих ксенотрансплантатів в експерименті.

4. Розробити методику визначення ендотоксемії та дослідити вплив фотомодифікованих ксенотрансплантатів на динаміку її параметрів.

5. Обґрунтувати можливості використання фотомодифікованих ксеноклаптів у комплексному лікуванні хворих з опіками.

6. Провести морфологічні дослідження біоптатів ран опікових хворих і встановити перебіг репаративних процесів при використанні фотомодифікованих ксенотрансплантатів.

7. Розробити практичні рекомендації щодо застосування фотомодифікованих ксеноклаптів у комплексному лікуванні опечених хворих.

Об'єкт дослідження: опечені хворі, опікові рани.

Предмет дослідження: фотомодифіковані ксенотрансплантати, їх адсорбційні, антитоксичні й антимікробні властивості та вплив на перебіг опікової хвороби і репаративних процесів у ранах.

Методи дослідження: загальноклінічні дослідження для спостереження за перебігом опікової хвороби та її ускладнень, показниками гемодинаміки, станом опікової рани, оптимальним часом і обсягом ксено- й аутодермопластики, характером приживлення дермотрансплантатів; визначення рівня ендотоксемії біологічним методом та дослідженням характеру деструктивного впливу токсинів плазми крові на клітинні мембрани у тестовій пробі на кислотну резистентність еритроцитів; біологічні та мікробіологічні дослідження, спрямовані на виявлення позитивних щодо лікувального процесу змін у фотомодифікованих ксенотрансплантатах; морфологічні дослідження біоптатів рани в експерименті й клініці для спостереження за перебігом регенераторного процесу при використанні різних методів місцевого лікування; традиційні методи математико-статистичного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше: розроблено й апробовано методику фотомодифікації на основі використання апарату для обробки клаптів ксеношкіри енергією оптичного випромінювання в ультрафіолетовій ділянці спектра; досліджено антитоксичні та антимікробні властивості фотомодифікованих ксеноклаптів; виявлено морфологічні зміни в ранах при опіках ІІІБ-IV ст. при застосуванні

фотомодифікованих ксенотрансплантатів у експерименті; встановлено можливості й оцінено результати використання фотомодифікованих ксенотрансплантатів в комплексному лікуванні опікових хворих; проведено порівняльний аналіз результатів лікування опечених хворих із використанням фотомодифікованих ксенотрансплантатів та без їх застосування.

Практичне значення одержаних результатів

Полягає в розробці методики фотомодифікації ксенодермотрансплантатів перед ксенопластикою і пристрою для її здійснення (патент України № 62943); нового способу виготовлення ксенотрансплантатів (патент на винахід № 66353); обґрунтуванні використання фотомодифікованих ксеноклаптів при лікуванні опіків II-IIIA ст., що призводить до зменшення у потерпілих запальної реакції і сприяє швидшій епітелізації ран, скорочує терміни стаціонарного лікування на 3 доби; методики використання фотомодифікованих ксеноклаптів при лікуванні опіків IIIАБ–IV ст. після проведення ранньої некректомії, що сприяє покращанню загального стану хворих, легшому перебігу опікової хвороби, активації репаративних процесів у ранах, скороченню термінів стаціонарного лікування на 7 діб порівняно з використанням ліофілізованих ксенотрансплантатів.

Розроблено інформативний метод контролю за процесами інтоксикації організму хворого з опіковим ураженням шляхом модифікованої методики реакції кислотного гемолізу (Деклараційний патент на винахід 7217).

Видано методичні рекомендації ”Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів в комбустіології” (2003). Результати досліджень впроваджено в опікових відділеннях Львова, Івано-Франківська, Вінниці, Рівного, Тернополя.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено аналіз літературних джерел. Автором виконано експериментальну частину роботи. Дисертант відпрацювала методику обстеження і самостійно провела клінічні й

спеціальні дослідження. Морфологічні дослідження виконала на кафедрі гістології, ембріології та цитології за консультативної допомоги д-ра біол. наук, проф. К.С. Волкова, лабораторні - в університетській науковій лабораторії (атестаційний № 001484). Автор самостійно пролікувала 69 % із обстежених хворих. У лікуванні решти хворих брала участь разом із комбустіологами Тернопільського обласного опікового відділення. Автором самостійно проведено обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, сформульовано висновки і практичні рекомендації, написано всі розділи дисертації. У публікаціях, виданих у співавторстві, основні ідеї і матеріал належать дисертанту. В тій частині актів впроваджень, що стосується науково-практичної новизни, викладено результати досліджень автора.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації оприлюднені на XX з'їзді хірургів України (Тернопіль, 2002); XLV та XLVII підсумкових науково-практичних конференціях **"**Здобутки клінічної та експериментальної медицини" (Тернопіль, 2002, 2004); науково-практичній конференції **"**Створення, виробництво, стандартизація, фармако-економіка лікарських засобів та біологічно активних добавок" (Тернопіль, 2004); VIII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених (Тернопіль, 2004); VI Національному з'їзді фармацевтів України "Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України" (Харків, 2005); XXI з'їзді хірургів України (Запоріжжя, 2005); Міжнародній науково-практичній конференції **"**Современные вопросы лечения термических поражений и их последствий**"** (Донецьк, 2005).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 22 наукових праці, з яких 6 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 11 – у матеріалах конгресів, з'їздів, конференцій, 2 патенти України на винахід, 1 деклараційний патент на винахід та 1 деклараційний патент на корисну модель. Видано методичні рекомендації.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Характеристика опікової рани

Проблема лікування ран, тимчасового відновлення шкірного покриву при великих за площею глибоких опіках до сьогодні залишається одним із найбільш актуальних питань сучасної комбустіології.

В організмі опікових хворих при термічних ушкодженнях відбуваються морфо-функціональні зміни у ділянці опіку [35, 51, 87] та здійснюється вплив продуктів розпаду опечених тканин та життєдіяльності мікроорганізмів на органи і системи організму [74, 75, 79, 96, 203].

При великих за площею і глибоких опіках відбувається порушення діяльності багатьох систем, розлад різних видів обміну, функціональні дезінтеграції на клітинному, субклітинному, тканинному і органному рівнях [3, 8, 77, 87]. Порушення гомеостазу зберігається в більшості випадків і у стадії токсемії і септикотоксемії, тому що залишається основний фактор розвитку опікової хвороби – опікова рана [60, 71, 120, 127, 216].

При опіковій травмі більше 80 % потерпілих мають локальні опіки, але це не позбавляє їх від страждань, які переносять при цьому виді захворювань. Вони також часто потребують тривалого лікування. В зв’язку з цим при виборі стратегії і тактики інтенсивної терапії, місцевого консервативного і оперативного лікування опечених суттєве значення має патофізіологічне обгрунтування корекції порушень різних ланок гомеостазу і впливу на протікання ранового процесу [97, 102, 189].

В основі патогенезу важких опіків лежать зміни життєво важливих функцій організму. Протягом перших годин ці зміни прогресують і стають небезпечними для життя, тому необхідне застосування методів і засобів інтенсивної терапії. Отже, серйозність проблеми опіків пояснюється фундаментальними змінами патофізіології практично всіх органів і систем організму, які об’єднуються під назвою “поліорганна недостатність” [31, 134, 222, 225].

У розвитку опікової рани виділяють п'ять періодів [34]: коагуляція тканин, демаркація і відторгнення некротичних тканин, період чистої рани, яка гранулюється, рани, яка довго не загоюється, період рубцевих деформацій.

Опікова рана клініко-морфологічно має ряд відмінностей від ран іншої етіології: великий за площею некроз тканин, пролонгований перебіг альтеративно-ексудативної фази запалення, вторинне поглиблення ран, мікробне розповсюдження, затримка в часі регенераторно-репаративних процесів, порушення процесів контракції і епітелізації [9, 38, 39, 61, 133].

Безпосередня дія термічного агента викликає первинний некроз тканин. Вторинне поглиблення опікової рани проходить у результаті мікротромбозу, що розвивається в судинах некробіотичної зони [2, 7, 122]. Формування некрозу починається з моменту травми і триває від 3 до 7 діб [34, 115, 118].

Термічна травма спричиняє розвиток у зоні ураження значної запальної реакції, що супроводжується утворенням біологічно активних речовин, продуктів розпаду тканин, специфічних і неспецифічних токсинів, що є пусковим механізмом опікової інтоксикації [143, 101, 91,94]. Аутоінтоксикація, головним чином гістіогенного походження, починається вже з перших годин після опіку і супроводжує всі стадії опікової хвороби [11, 53, 43].

Опікова рана є основним джерелом та місцем проникнення інфекції в організм потерпілого [28, 29, 52, 58]. Інвазія ранової мікрофлори в кров викликає бактеріемію і бактеріальну інтоксикацію, а виділення опікових ран - ідеальне середовище для росту мікроорганізмів.

Рановий інфекційний процес і токсемія бактеріального і гістіогенного походження є основними патогенними факторами в розвитку загальних і місцевих гемокоагуляційних і гемоциркуляторних порушень у стадії септикотоксемії опікової хвороби [13, 70, 73, 150, 152].

При морфологічному дослідженні можна виявити, що частина клітин у зоні опіку некротизується, частина знаходиться в нестійкому стані дистрофії і в умовах порушення кровобігу або під дією гідролітичних ферментів поступово

переходить у некробіоз і некроз. Внаслідок прогресуючого мікротромбозу і інтоксикаційних впливів відбувається вторинна некротизація тканин опікової рани [12,153,151].

Прогноз лікування хворих з термічними травмами значною мірою залежить від площі ураження і розвитку інфекційно-запального процесу в місці пошкодження [76, 112, 132], від того, наскільки швидко і ефективно буде досягнуто заживлення опікової рани.

1.2. Тактика місцевого лікування опечених хворих

Основу місцевого лікування опіків складає система лікування, спрямована на антибактеріальний захист опікової рани і відновлення мікроциркуляції в ній. Перше з цих завдань реалізується за допомогою засобів і методів місцевого лікування, друге – шляхом проведення загального лікування, ведуча роль в якому належить трансфузійній терапії. На кожному етапі евакуації й лікування опечених проводиться місцеве лікування опікових ран. При цьому на всіх етапах необхідне дотримання єдиних принципів такого лікування.

Поверхневі опіки I-II, III А ступенів, при яких в опіковій рані залишається життєздатний епітелій, епітелізуються шляхом епітелізації не стільки з країв рани, скільки з її дна. Поверхневі опіки заживають самостійно протягом 2-3 тижнів. При ураженнях II, III А ступеня до 10% в більшості випадків використовують місцеве медикаментозне лікування [38].

Терміни загоєння опіків II-IIIA ступенів залежать не тільки від адекватного місцевого лікування, але й від загальної терапії, ступеня відновлення мікроциркуляції, розвитку нагноєння, що може привести до вторинного поглиблення опікових ран [148].

Тактика місцевого лікування глибоких опіків визначається фазою протікання ранового процесу. В некротичній фазі основним методом є оперативний, який завершується відновленням дефекту шкірного покриву і

епітелізацією донорських ран. Якщо ж стан хворого чи інші причини не дозволяють провести радикальну некректомію з одномоментною або відстроченою аутодермопластикою, то в дегенеративно-запальній фазі протікання раневого процесу приступають до поетапного видалення некротичних тканин з допомогою хімічного некролізу, етапних некректомій. Одночасно під час перев'язок використовують розчини антисептиків [10, 104, 142], антимікробні мазі [32, 59, 209], біозаміники шкіри [158, 184, 201, 204], пов'язки з сорбційними матеріалами [75, 111, 138].

Першим найбільш раннім методом оперативного лікування глибоких циркулярних опіків є некротомія, яка проводиться для усунення здавлюючої дії опікового струпа, що призводить до грубих порушень периферичного кровообігу кінцівок і викликає порушення дихання при опіках грудної клітки, шиї.

Інші оперативні втручання превентивної хірургії глибоких опіків це некректомії. Вони спрямовані на раннє оперативне видалення нежиттєздатних тканин і підготовку ран до пересадки шкіри з наступним використанням різних методів трансплантації шкіри для закриття ранового дефекту.

При невеликих за площею глибоких опіках (до 2-4 %) некректомія може виконуватися в 1-2 добу після травми [65, 107, 145].

Видалення некротичних тканин проводять за допомогою скальпеля, дерматома, електроножа (табл. 1.1).

При площі глибокого опіку до 5-10 % виникає необхідність адекватного поповнення інтраопераційної крововтрати, об'єм якої коливається в межах 40-60 мл на кожен 1 % висіченого некрозу. Крім того, рання некректомія на таких площах погано переноситься хворими похилого і старечого віку, через те деякі хірурги в подібній ситуації надають перевагу консервативному лікуванню [103,188, 214].

Таблиця 1.1.

Методи і техніка раннього оперативного видалення нежиттєздатних тканин при глибоких опіках

№ пп/	Метод ранньої оперативної некректомії	Техніка некректомії
1.	Скальпельна ексцізія	Скальпелем проводять розрізи на глибину некрозу (в межах дерми, до фасції або м'язів). Краї кожного сегменту послідовно беруть на зажими, припіднімають і посегментарно проводиться ексцізія всього масиву змертвілих тканин. Зупинка кровотечі реалізується шляхом лігування, прошивання або електрокоагуляції кровоточивих судин.
2.	Електроножо-ва ексцізія	Електроножем проводять видалення некрозу на всю глибину (в межах дерми, до фасції або м'язів). Краї кожного сегменту беруться на зажими і припіднімаються. Наступна ексцизія некрозу проводиться електроножем, скальпелем або ножицями.
3.	Тангенціальна ексцізія	Електродерматомом з дисковим ножем (роторного типу) з встановленням зазору на товщину зрізу тканин 0,3-1,0 мм або некротомом (типу ножа Гамбі) з установкою зазору на товщину тканин 0,2-1,0 мм і обмежувачем ширини зрізу 5-10 см проводять пошарове (пластами) видалення некротичних тканин (в межах дерми, до фасції або м'язів) до візуально здорових тканин, про що свідчить поява точкової кровотечі. Для зупинки кровотечі використовують методи електрокоагуляції, прошивання і лігування судин, гемостатичну губку. При операціях на кінцівках для зменшення кровотечі накладають джгути.

В основі консервативного очищення опікових ран від некротичних тканин, закладені методи некролітичної терапії і етапних некректомій. В клінічній практиці отримали широке застосування саліцилова, молочна, бензойна кислоти. Нанесені на поверхню опікового струпу вони проникають через нього. Струп відділяється від нижчележачих тканин внаслідок розплавлення ферментами лейкоцитів нижніх шарів некрозу. Подібна методика отримала назву хімічного некролізу і виконується наступним чином. На сформований до 8-12 доби після травми сухий опіковий струп наносять 40 % саліцилову мазь або некрохімічну мазь. Потім накладають суху або помірно вологу пов'язку з антисептичним розчином, яку не знімають 48-72 години. В залежності від площі некрозу наступну перев'язку проводять під наркозом або після достатньої премедикації. Під час перев'язки струп видаляють практично безкровно. Для цього ножиці з тупими кінцями вводять під струп в місці де починається його відшарування і розводячи ножиці струп відділяють, насікаючи нечисельні десмоїди, які прилягають до струпа. Хімічний некроз в зв'язку з можливою токсичною дією саліцилової кислоти проводять на площі до 10 % і повторюють по мірі очищення ран від некротичних тканин.

Далі по мірі очищення ран проводиться їх аутодермопластика, часто з ксенопластикою ран, які залишилися не закритими аутоклаптями.

При проведенні ранньої некректомії (РН) закриття ран, що утворилися, проводять шляхом одномоментної або відстроченої дерматомної аутодермопластики. Використовують пластику сітчатими аутодермотрансплантатами [157, 192], які забезпечують добрий дренаж рани і краще дотикання її з пов'язками або покриттями, що містять розчини антисептиків або антимікробні мазі для профілактики розвитку патогенної мікрофлори. Крім цього широко використовується вільна пластика розщепленими шкірними клаптями, марочна шкірна пластика і комбінована алло- з аутодермопластикою [163, 172, 173, 178, 190, 205] або ксено-аутодермопластика [119, 170, 171, 182, 191].

1.3. Використання замінників шкіри

Відновлення шкірного покриву – одна з найскладніших проблем при лікуванні потерпілих з великими за площею та глибокими опіками, тому що навіть при сприятливому перебігу опікової хвороби процес відновлення цілісності шкірного покриву триває не менше 1-2 місяців з часу отримання травми. Протягом цього періоду через опікову рану постійно втрачаються рідина і білки, а сама рана залишається основним джерелом інфекції та інтоксикації організму хворого. У зв'язку з цим поряд з удосконаленням методів інтенсивної терапії та хірургічного лікування важкоопечених хворих, важливе місце в системі лікувальних заходів має застосування місцевого захисного покриву ран.

Оскільки резерви донорської аутошкіри обмежені, особливо при значних за площею глибоких опіках, то виправданою є та увага, що приділяється способам тимчасового покриття ран [93, 162, 166, 179, 218, 235]. Постійно йде пошук замінника шкіри, який за своїми властивостями був би максимально наближений до аутошкіри. Він повинен бути еластичним і міцним, щільно приклеюватись до ранової поверхні, зменшувати втрату тепла, води, електролітів і білків, утворювати бар'єр для мікроорганізмів, мати антисептичні і гемостатичні властивості, бути нетоксичним і стійким до дії ферментів, зменшувати біль і рубцеутворення, скорочувати час лікування хворих. На жаль, замінників, які мали б усі ці властивості, на сьогодні не існує.

Для закриття опікових ран застосовують пересадку шкіри від донора і трупа [99, 109, 123, 130, 136, 178].

Шкіра, взята у трупів, не може бути негайно використаною з ряду причин. По-перше, забір проводять до розтину трупа і проведення реакції Вассермана. По-друге, взяття шкіри не завжди співпадає в часі з виникненням потреби в її використанні. Тому шкіру потрібно зберігати в умовах, що забезпечують підтримку її життєздатності [128, 144, 167, 226].

До алодермопластики звертаються в різні періоди опікової хвороби. У перші дні її використовують для тимчасового закриття ранового дефекту після первинної або відкладеної некректомії [121, 129]. Із збільшенням масштабів висічення нежиттєздатних тканин покази до алодермопластики розширюються Вона чи інший спосіб тимчасового закриття опікових ран практично неминучі при глибоких опіках, що перевищують 15-20% поверхні тіла [68, 69, 221, 234].

Використання тимчасового закриття ран виключає необхідність негайного, після некректомії, аутопластичного закриття рани, тим самим зменшує ризик операції і значною мірою усуває синдром „відкритої рани", перетворюючи її на деякий час в закриту [16, 169, 198].

При проведенні РН поліпшуються результати лікування опечених як у дорослих [168, 202, 197], так і у дітей [147, 174]. РН призводить до покращення гомеостазу [46, 155, 161, 186, 210, 231], нормалізує параметри імунного статусу [183, 238].

Останнім часом з метою тимчасового закриття опікових ран все ширше почали використовувати ксенотрансплантати шкіри свині [66, 105, 137, 141].

На сучасному етапі розвитку комбустіології існують такі покази до застосування ксенопластичного покриття ран: недостатня готовність ран до закриття аутодермотрансплантатами, неможливість одномоментного закривання великих за площею опікових ран, важкість загального стану хворого, що виключає додаткову травму, пов'язану з висіченням аутоклаптів, необхідність захисту пересаджених аутотрансплантатів шкіри від висихання при відкритому способі лікування.

Досвід показав, що трансплантати шкіри свині легко накладати на рани. Вони щільно прилягають до грануляцій, повторюючи рельєф рани, протягом усього періоду перебування на рані зберігають дренуючі властивості, при необхідності легко знімаються.

Поповнення арсеналу способів лікування опечених свинячою шкірою дозволило покращити стан грануляційної тканини, зменшити прояви опікової

хвороби, збільшити виживання хворих, скоротити терміни лікування і час підготовки ран до аутопластичного закриття [1, 126].

При відсутності ало- і ксенотрансплантатів оправдане застосування синтетичних матеріалів [98, 124, 164, 165, 185, 219] для тимчасового закриття опікових ран. Проте останні погано фіксуються на рановій поверхні, як правило, мають погані дренажні властивості, що нерідко приводить до нагноєння ран, потребують частої заміни, переважно не впливають на регенеративні процеси.

Аналіз наукової літератури, що відображає напрямки лікування опіків, показує можливості поліпшення результатів лікування потерпілих за рахунок використання біологічних покривів із ксеногенної очеревини [131, 204], оболонок плода людини [218], мазевих пов'язок [41, 88], кріотерапії [66], використання вирощених клітин шкіри [95, 117, 135, 199].

Беручи до уваги властивості ксенодермотрансплантатів шкіри свині, можна стверджувати, що вони найбільше відповідають тим вимогам, котрі ставлять спеціалісти до засобів тимчасового покриття опікових ран [139, 81, 78].

1.4. Роль кисню в біоенергетиці клітини

Виходячи з розуміння фундаментальної ролі кисню в забезпеченні життєвих процесів, як організму в цілому, так і його окремих клітин, цілком очевидним є використання особливостей системи клітинного дихання для управління біотичними процесами як у свіжо виготовленому, так і консервованому біотрансплантаті.

Усе розмаїття процесів, що відбувається за участю кисню, за сучасними поглядами, зводиться до кількох типів:

а) оксидазні реакції, які каталізуються ферментами, розташованими на внутрішній мембрані мітохрондрій;

б) реакції оксигеназного типу, пов'язані з електронно-транспортною схемою ендоплазматичного ретикулуму , використовуючи кисень з плазматичною метою;

в) пероксидне окислення ненасичених кислот – потужний вільнорадикальний процес, який може ініціюватись у будь-яких білково-ліпідних мембранах клітини;

г) оксидазні реакції різних субклітинних структур, пов'язаних з утворенням гідро пероксидів, у тому числі — пероксиду водню.

З наведених вище перші два типи реакцій виступають у ролі головних конкурентів за кисень.

В останні роки інтерес дослідників сконцентрований на процесах утворення і використання біосистемами синглетного кисню. Про існування синглетного стану молекули кисню вперше було зазначено ще в 1928 р. в теоретичних роботах Р. Малікена. Пізніше було експериментально доведено, що синглетний кисень бере участь в фотохімічних реакціях окислення в хімічних системах, і що саме цій формі активного кисню належить важлива роль у різноманітних біологічних процесах.

Так, відомо, що синглетний кисень (O_2*) бере участь у процесах фотодинамічних пошкоджень клітин, фототаксису і фототропізму, біохемілюмінесценції, фагоцитозу, пероксидазних реакціях, а також світлолікувальних ефектах при лікуванні раку, жовтяниці новонароджених, шкірних хвороб і багатьох інших процесах. Саме тому аналіз активізації кисню шляхом заселення його зовнішньої орбіти збудженими електронами в даний час посідає центральне місце в дослідженнях процесів біологічної активації кисню й цілого ряду прикладних медико-біологічних проблем. Однією з них є проблема оптимізації біотичних процесів на етапі передтрансплантаційної підготовки консервованих біотрансплантатів.

З позицій сучасних поглядів на біоенергетику живої клітини, реакція високоорганізованого багатоклітинного організму на пошкодження реалізуєть-

ся активацією кисневозалежного внутрішньоклітинного метаболізму у вигляді так званого респіраторного вибуху. Ця фундаментальна властивість організму викликає все глибший інтерес лікарів-клініцистів, оскільки, розуміння особливостей внутрішньоклітинного дихання в умовах фізіологічної норми та патології відкриває реальні шляхи управління процесами адаптації організму до впливу патогенного фактору екзогенного і ендогенного походження.

Однією з важливих особливостей респіраторного вибуху в клітині, що зазнала впливу чинника, є утворення біооксидантів у вигляді вільних радикалів, пероксиду водню та активних форм кисню, здатних стримувати або посилювати основний патологічний процес. З іншого боку, у відповідь на збільшення вмісту в клітинному мікрооточенні вищезгаданих біооксидантів формується процес мобілізації антиоксидантних систем, спрямованих на відновлення внутрішньоклітинного енергетичного гомеостазу або запобігання його небажаним порушенням.

Як уже було зазначено, енергія для забезпечення необхідного рівня адаптивних процесів в організмі в процесі життєдіяльності отримується в результаті окислювального фосфорилювання з використанням кисню як кінцевого акцептора електронів. Не випадково процес еволюційного розвитку живого на Землі визначився ступенями ефективності використання кисню в обміні речовиною з довкіллям. Тому не буде перебільшенням зазначити, що одним із найважливіших результатів еволюційного процесу стало форсування транспорту кисню до клітин і тканин.

При існуючих відмінностях зазначених вище типів метаболічних реакцій у головному їх об’єднує утворення і участь у подальших метаболічних перетвореннях активних алоформ кисню.

Так, гідропероксиди та пероксид водню можуть утворюватись в результаті реакції двохелектронного відновлення кисню в дихальному ланцюгу мітохондрій:

$$O_2 + 2H^+ + 2e^- = H_2O_2$$

При одноелектронному відновленні кисню утворюється вільний радикал - супероксид аніон (O_2^-), характерною особливістю якого є наявність додаткового електрону

$$O_2 + e^- = O_2^-$$

У процесі взаємодії супероксиду аніону з пероксидом водню утворюється високоактивний гідроксил-радикал (OH^-)

$$H_2O_2 + O_2^- = {}^-OH + HO^- + O_2$$

Найбільш імовірною є поява в живій клітині двох видів проміжних продуктів відновлення кисню - пероксиду водню і супероксиду-аніону, який до того ж є попередником пероксиду водню в клітині

$$2\ O_2^- + 2H^+ \xrightarrow{\textbf{супероксиддисмутаза}} H_2O_2 + O_2$$

В результаті неферментативної дисмутації пероксиду-аніону може утворюватися синглентний збуджений кисень (O_2*) , який відрізняється від інших активних форм кисню тим, що для його отримання потрібне лише поглинання енергії без хімічної модифікації кисневих молекул

$$2\ O_2^- + 2H^+ = H_2O_2 + O_2*$$

Слід підкреслити, що пероксидне окислення ліпідів ініціюється супероксидним радикалом або створюваним ним же синглетним киснем.

Особливої уваги слід надати біофізіологічній ролі в метаболічних процесах пероксиду водню, стаціонарна концентрація якого в клітинах складає від 10^{-3} до 10^{-7} моль/л. Хімічні реакції з утворенням пероксиду водню є потужними споживачами кисню в клітині. Так, наприклад, в печінці до 10-15 % споживаного нею кисню йде на утворення пероксиду водню.

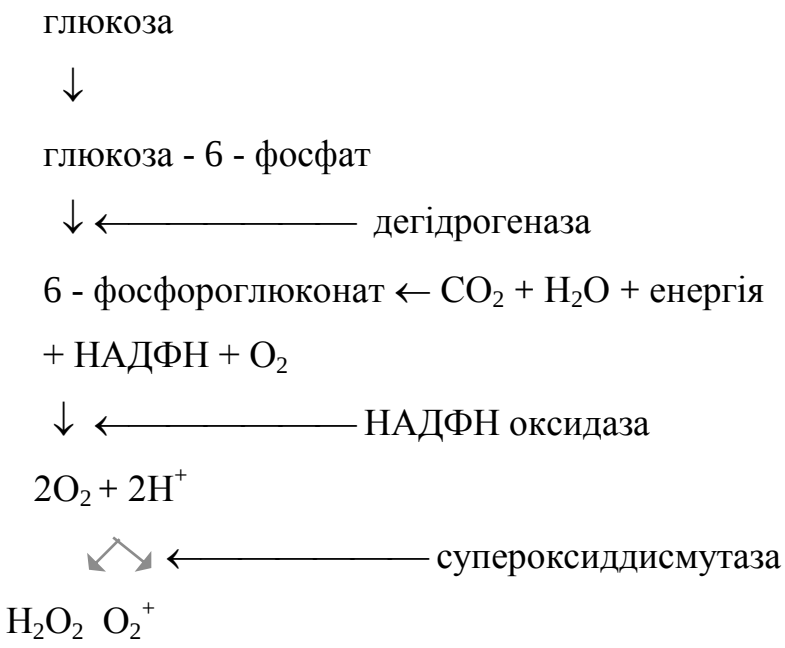
Не менш важливі дані про участь пероксиду водню в регуляції активності дихального ланцюга, в окислювальному дезамінуванні моноамінів, таких, зокрема, як норадреналін, адреналін, серотонін та інші. Крім мітохондрій, пероксид водню утворюється в пероксисомах і ендоплазматичному ретикулумі клітин.

Враховуючи короткотривалий період існування іонізованих молекул кисню, в тому числі синглетного чи атомарного, цілком очевидною є неможливість довготривалого існування в організмі механізмів накопичення активних форм кисню. Разом з тим перспектива практичного використання активного кисню в медичній практиці привертає все більший інтерес дослідників і клініцистів, особливо, з огляду на ріст захворювань, у в яких основною патогенетичною ланкою виступає порушення дихальної функції клітин.

Так аналіз сигналів електронного парамагнітного резонансу ізольованої крові засвідчив, що в нативній крові реєструються не тільки ВР, але і активні форми кисню. Зазначимо, що на фізіологічну активність іонізованих молекул кисню вказував ще О.Л. Чижевський (1960 р.), спостерігаючи порівняно більш швидку загибель тварин при відсутності в повітрі іонізованого кисню.

В аспекті використання збуджених молекул кисню і ВР особливої уваги заслуговують дані про те, що , і ВР, і активні форми кисню слід розглядати не тільки як етіологічні і патогенетичні чинники, але й з позицій їх здатності мобілізувати потужні ендогенні актиоксидантні системи організму, спрямовані на нейтралізацію радикалів з високим реакційним потенціалом.

На основі співставлення динаміки змін ВР і показників антиоксидантної системи крові (відновлений глютатіон, глютатіон-редуктаза та глютатіон-пероксидаза) був зроблений висновок про те, що саме високоактивним радикалам як надзвичайно потужним окислювачам по відношенню до біологічних структур належить провідна роль в патогенезі ішемічної хвороби серця. Це узгоджується з сучасними поглядами на біоенергетичні процеси в ключових клітинах імунокомпетентної системи. Так, в результаті імунного стимулу в нейтрофілах різко збільшуються витрати глюкози в реакціях гексозомонофосфатного шунтування (ГМФШ), що супроводжується значним зростанням споживання кисню і утворенням при цьому біооксидантів – пероксиду водню, супероксидного аніону, гідроксильного радикалу і синглетного кисню:



Наведені реакції кисневозалежного метаболізму у вигляді так званого респіраторного вибуху клітин, в основі якого лежать зміни швидкості процесів одноелектронного перенесення енергії, спрямовані на виконання ефекторних клітинних функцій у боротьбі з мікроорганізмами та іншими пошкоджуючими факторами. Навпаки, за даними лабораторії імунології Маямського університету (США), нейтралізація респіраторного вибуху, наприклад іонами трьохвалентного заліза супроводжується надмірним підвищенням активності каталази і блокуванням виходу активних форм кисню, що приводить до різкого зниження імунної опірності організму та загибелі експериментальних тварин [80].

Таким чином, утворені в результаті внутрішньоклітинного респіраторного вибуху активні форми кисню можуть викликати як позитивні, так і негативні ефекти. Кількісні і якісні прояви останніх у зазначеній мірі залежать від концентрації активних форм кисню і вільних радикалів, їх реакційної здатності та контролюються механізмами антиоксидантних систем на рівні окремих клітин так і всього організму [36].

Основні позитивні ефекти дії на організм активних форм кисню полягають в:

- потенціюванні цитотоксичних (бактерицидних) ефекторних систем клітин імунокомпетентної системи;
- посиленні здатності клітинно-гуморальних тканинних структур організму окислювати і інактивувати токсичні і отруйні речовини екзогенного і ендогенного походження;
- активації власних антиоксидантних систем організму, які здатні запобігати деструктивному впливові ВР з високим реакційним потенціалом.

З наведених вище даних літератури випливає наступне:

- комплексне лікування опікової травми повинно включати використання замінників шкіри;

- існуючі методи для тимчасового покриття опікових ран потребують удосконалення;

- активні форм кисню при дії на біологічні об’єкти змінюють їх властивості.

Тому необхідно дослідити зміни у ліофілізованих ксенодермотрансплантатах після фотомодифікації з метою обгрунтування їх використання в комплексному лікування опікових хворих.

РОЗДІЛ 2
ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ І КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика об'єкту експериментальних досліджень

Експерименти проведено на 52 статевозрілих морських свинках-самцях, які є найбільш придатними для таких досліджень. Маса тіла тварин становила 550-600 г. При проведенні дослідів дотримувались "Правил використання лабораторних тварин", 1984.

Опікову травму відтворювали згідно методики, розробленої на кафедрах біохімії та гістології Тернопільської державного медичного університету [37а]. Опік наносили під загальним ефірним наркозом водяною парою при температурі 96-97 ^{0}С на епільовану поверхню шкіри спини протягом 60 секунд. Розміри ділянки ураження визначали за спеціальною таблицею [72] і вони становили 18-20 % поверхні тіла тварин. Результати візуальних спостережень пошкодженої ділянки шкіри тварин засвідчили глибокі ураження з формуванням струпу, що відповідає опіку ІІІБ-IV ступеня.

Піддослідні тварини були розділені на такі групи: тварини з некорегованою опіковою патологією; морські свинки з опіковою травмою, яким після некректомії рани покривали ЛК; тварини з опіковою травмою, яким після некректомії рани покривали ФК.

Тварини всіх груп утримувались на загальноприйнятому раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету. При щоденному огляді контролювали загальний стан, ступінь прояву місцевих змін в ділянці опікової рани, масу тіла і летальність морських свинок.

Об'єктом дослідження була опікова рана, її центральна та крайові ділянки. Для дослідження морфофункціональних змін в ділянці пошкодження у динаміці опікової хвороби проводили забір біоптатів під ефірним рауш-наркозом в строки, що згідно сучасних уявлень [24], відповідають стадіям опікової хвороби: 7, 14 і 21 доби (відповідно – стадії ранньої і пізньої токсемії

та септикотоксемії). Перед забором матеріалу оглядали опікову поверхню, відзначали стан опікового струпа і наявність чи відсутність гнійних ускладнень в ділянці рани. Після проведення некректомії та накладання ЛК чи ФК звертали увагу на щільність прилягання, терміни фіксації, вимірювали розміри рани.

2.2. Характеристика об'єкту клінічних досліджень

У період з 2003 по 2006 рр. в Тернопільському обласному опіковому відділенні під нашим спостереженням знаходилось 116 опечених хворих з поверхневими і глибокими опіками від 9 до 64 % поверхні тіла. Обстежених пацієнтів було поділено на 2 групи. Перша група - хворі з індексом тяжкості ураження (ІТУ) до 30 од – 64 опечених хворих і 2 група - опечені з ІТУ понад 30 од – 52 хворих. Кожну групу в залежності від методу місцевого лікування було поділено на 3 підгрупи: традиційний метод лікування (підгрупа А) і використання ксенодермотрансплантатів (підгрупи Б, С) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих в залежності від характеру опікового ураження і методів лікування

Серія спостережень (клінічні підгрупи хворих)	Кількісний розподіл опечених		
	загальне число хворих	з ІТУ до 30 од	з ІТУ понад 30 од.
Лікування з використанням некректомії та ФК	38	20	18
Лікування з використанням некректомії та ЛК	42	24	18
Лікування традиційними методами	36	20	16
Разом	116	64	52

Серед обстежених хворих було 68 осіб (58,6 %) чоловічої, та 48 (41,4 %) жіночої статі віком від 2 до 68 років (табл. 2.2).

Причиною опіків (табл. 2.3.) у 61 хворого (52,6 %) були гарячі рідини, у 39 (33,6 %) - полум'я.

Таблиця 2.2

Вікові межі обстежуваних хворих

Вікові межі, повних років	Кількість хворих	%
2 – 14	26	22,4
15 – 60	56	48,3
61 і старше	34	29,3

З наведених у таблиці 2.2 даних видно, що більшість опечених становили люди працездатного віку – 56 чол. (48,3%), ще 34 хворих (29,3 %) мали похилий вік, тобто старші 60 років.

Таблиця 2.3

Характеристика опечених хворих за причинним фактором

Причинний фактор	Кількість хворих	%
Конктакт з гарячими рідинами	61	52,6
Полум’я	39	33,6
Електричний струм	6	5,2
Інші	10	8,6

Опечені хворі - мешканці м. Тернополя та ближніх районів поступали в опікове відділення після термічної травми. Частина потерпілих після ураження знаходилась на лікуванні в хірургічному та травматологічному відділеннях центральних районних лікарень області (ЦРЛ), звідки після виведення із стадії шоку переводилися до обласного опікового відділення. Більшість із цих хворих консультувалися комбустіологами опікового відділення, що забезпечувало дотримання послідовності в тактиці лікування.

Загальне лікування опечених здійснювали за принципом компенсації порушених гомеостатичних функцій організму та загоєння опікових ран. Так, у гострому періоді ОХ (шок, токсемія) до переліку основних лікувальних заходів входили:

- протишокова інфузійно-трансфузійна терапія, спрямована на відновлення об’єму циркулюючої крові (ОЦК), об’єму циркулюючої плазми (ОЦП), об’єму циркулюючого білка (ОЦБ);

- дезінтоксикаційна терапія за принципом гемодилюції з сеансами форсованого діурезу;
- імуно- та антибіотикотерапія, як системні заходи мобілізації імунологічної резистентності ;
- корекція метаболічних порушень, стабілізація клітинних мембран, спрямована на відновлення функцій трансмембранного обміну і окисно-відновного потенціалу;
- парентеральне і ентеральне зондове харчування;
- превентивна профілактика внутрішньолікарняної суперінфекції (забезпечення абактеріального середовища на основі застосування елементів коригування чинниками замкненого довкілля, зокрема, шляхом застосування генераторів інфрачервоного і ультрафіолетового випромінювання, негативних аероіонів та ін.).

Об'єм рідини для здійснення протишокової інфузійної терапії визначали, користуючись формулою:

$$V = 3,5 \cdot S_w \cdot M_b \qquad (2.1)$$

де S_w – доля опеченої поверхні тіла, %; M_b - маса тіла хворого, кг; V – добовий об'єм рідини для трансфузії, мл. Половину добової дози вводили в перші 8 годин.

Хворим з легким опіковим шоком замісну інфузійну терапію проводили з використанням кристалоїдних розчинів, зокрема Рінгера, дісоль, ацесоль, лактасоль і безсолевих (0,125 % новокаїну, 5-10 % глюкози) розчинів у співвідношенні 1:1, або шляхом застосування всередину відповідних об'ємів названих рідин.

При опіковому шоці середньої важкості співвідношення колоїдних, електролітних і безсолевих розчинів складало 0,5:1:1, при важковому опіковому шоці – 1:1:1, а при дуже важкому шоці - 1,5:1:1. У цих хворих одночасно з колоїдними плазмозамінниками використовували ізогенні білкові препарати.

На 2-3 добу, до ліквідації клінічних проявів шоку, об'єм трансфузій складав не менше 2\3 розрахункової дози перших діб з урахуванням втрати рідини через ранову поверхню, неушкоджену шкіру, з сечею і перспірацією [24, 149].

У стадії токсемії трансфузійну терапію проводили за принципом гемодилюції в об'ємі 22-25 мл/кг маси тіла у опечених із шоком легкого ступеня, 30-45мл/кг з шоком важкого ступеня і 45-60 мл/кг — у опечених із шоком вкрай важкого ступеня.

До інфузійних програм вводили нейролептики (дроперідол), антикоагулянти прямої дії, антиагреганти (трентал, троксевазин, курантил), інгібітори протеаз (контрікал, гордокс), кортикостероїди (гідрокортизон, преднізолон), антигістамінні препарати, серцеві засоби, вітаміни, сечогінні (лазикс,еуфілін), аналгетики.

Антибіотики широкого спектру застосовували в перші дні у хворих з глибокими опіками, особливо, у опечених з опіками дихальних шляхів.

Впровадження нових технологій лікування опечених хворих (рання хірургічна некректомія з використанням ліофілізованих ксенолоскутів та аутодермотрансплантатів, інтенсивна корекція порушень метаболізму) вимагає нових тактичних прийомів у сфері антибіотикопрофілактики і цілеспрямованої антибіотикотерапії при лікуванні хворих як поверхневиими, так і глибокими опіками. На основі попередньо проведеного аналізу мікрофлори опікових ран – власного [47] і за даними літератури [24], було встановлено, що в більшості випадків мікрофлора у рані однакова як при значних поверхневих опіках (більше 15 %), так і при глибоких опіках незалежно від етапу лікувального процесу, а саме: як в доопераційному, так і післяопераційному періодах.

Враховуючи, що виділені з опікової рани мікроорганізми в більшості випадків мають підвищену резистентність до таких препаратів як ампіцилін, гентаміцин, ампіокс, як стартові засоби при лікуванні хворих призначали цефалоспорини III і антибіотики IV покоління.

У наступний період антибіотикотерапію здійснювали відповідно до результатів мікробіологічних досліджень і антибіотикограм з використанням цефалоспоринів III-IV поколінь, захищених пеніцілінів, аміноглікозидів.

Беручи до уваги те, що при лікуванні опечених використовували ранню поверхневу (IIIA ст.) та тангенціальну некректомії (IIIБ-IV ст.) та застосовували ксенодермотрансплантати для тимчасового закривання ран з наступною аутопластикою саме з метою зниження ризику виникнення інфекційних ускладнень, у потерпілих з опіками II-IIIA ступенів (до 15 %) і опіками IIIБ-IV ст.(до 5 % поверхні тіла) антибіотики призначали не в усіх випадках. Крім цього нами розроблено спосіб потенціювання антимікробної активності ліофілізованого ксенотрансплантату, що полягає в просоченні препарату розчином антибіотика на одному з технологічних етапів його виготовлення, а саме безпосередньо перед хірургічною пластикою інкубують у розчині нативної крові при 18-24 С впродовж 45-60 хвилин [55].

Таким чином, використовувати антибіотики слід у хворих з опіками II-IIIA ступеня більше 15 %, а IIIБ-IV ст. більше 5% поверхні тіла, у хворих з опіками дихальних шляхів, супутніми захворюваннями (пневмонія, цукровий діабет та інші), імунодифіцитними станами.

У стадії токсемії трансфузійна терапія у хворих з ІТУ до 30 од проводилася через день, а у хворих з ІТУ понад 30 од трансфузійну терапію призначали щодня до 8-10 доби включно, а потім через день, з використанням парентерального і ентерального харчування.

На стадії септикотоксемії проводили компонентну трансфузійну терапію, об’єм, характер і періодичність якої залежали від площі гранулюючих ран, загального стану хворих, наявності і особливостей ускладнень. При розвитку септичного стану трансфузійна терапія проводилася кожного дня з розрахунку 40-60 мл\кг маси тіла опеченого.

Головні принципи місцевого лікування опікових ран полягали у відновленні регіонарної мікроциркуляції, мобілізації системи антибактерійного захисту, створенні умов для оптимального перебігу репаративних процесів.

Після госпіталізації у відділення хворих поміщали під джерело інфрачервоного випромінювання і створювали горизонтальну течію теплого повітря уздовж тіла за допомогою фенів. Хворих з ураженнями задньої поверхні тіла поміщали на спеціально сконструйовані ліжка у вигляді сіток, що дозволяло попередити перенасичення вологою ран і розвиток пролежнів.

Після поліпшення загального стану хворого здійснювали туалет опікових ран в 1-2 добу після травми накладали ЛК або ФК.

При наявності серозно-гнійних виділень з ран, для посилення бактерицидної дії та стимуляції регенераторного впливу на пошкоджені тканини використовували апарат „Амфора” [84].

Для тимчасового закриття опікових ран використовували ксенотрансплантати шкіри свині. Взяття біологічного субстрату, кріоконсервування і ліофілізацію проводили за методикою, розробленою В.В.Бігуняком, П.І.Лучанко [16а]. Державним департаментом МОЗ України видано свідоцтво про державну реєстрацію за № 1067/ 2003, яким ЛК дозволені до застосування в медичній практиці.

Крім цього, розроблено новий спосіб виготовлення ксенодермо-трансплантатів [17]. Основою винаходу являється удосконалення способу виготовленні ЛК за рахунок введення додаткових технологічних операцій, в результаті досягається підвищення життездатності ксенодермотрансплантату і зменшення ризику його передчасного відторгнення.

Поставлене завдання вирішують тим, що у відомому способі виготовлення ЛК, який включає кріогенну обробку ксеноклаптів та наступну їх ліофілізацію, у відповідності до винаходу після етапу кріоконсервування розморожений тканинний субстрат обробляють енергією оптичного випромінювання, після чого проводять процес ліофілізації. Тканинний субстрат піддають обробці енергією

оптичного випромінювання при енергетичному опроміненні 2,5 Втм^2, опромінення здійснюють протягом 10-15 хвилин, після чого проводять операцію ліофілізації.

В подальшому після ліофілізації ксеноклапті пакують в стерильні упаковки, а перед використанням їх фотомодифікують.

Ксено- і аутопластику проводили під загальним знечуленням [108]. При оперативних втручаннях на кінцівках дорослих хворих, особливо у опечених похилого і старечого віку перевагу надавали провідниковій та спинномозковій анестезії. Загальне знеболення вважали базовим при проведенні раннього оперативного лікування у дітей та локалізації опіку на голові, тулубі у дорослих, причому при довготривалих операція використовували інтубаційний наркоз.

2.3. Методи дослідження

Обґрунтування використання ФК оцінювали за характером перебігу ОХ та динамікою репаративних процесів у ранах опечених, підтверджуючи їх об’єктивними показниками клініко-лабораторних, біологічних, морфологічних методів дослідження.

Клініко-лабораторні дослідження хворих включали суб’єктивні дані (скарги, оцінка самопочуття) і об’єктивні показники: загальний стан, свідомість, частота серцевих скорочень і дихання, артеріальний і центральний венозний тиск, діурез, температура тіла, кількість лейкоцитів і лімфоцитів, терміни лікування. Кожному потерпілому визначали ІТУ, що служило головним показником для розподілу хворих на групи [24].

Визначали стан шкірних покривів і ранової поверхні в динаміці (наявність поверхневих і глибоких опіків, характер перебігу ранового процесу, чутливість раневої мікрофлори до антибіотиків, початок епітелізації і дозрівання грануляцій). Співставляли площу опіків при поступленні з площею гранулюючих ран, утворених у процесі лікування. Дані заносили в карти площі та глибини опіків.

Під особливим контролем знаходилася динаміка процесу інтоксикації і ендотоксемії як патогенетично значимих системних реакцій, реалізація яких здійснюється в ураженому організмі на всіх рівнях його структурної організації. Системний характер токсичного ураження організму при опіковій травмі визначається самою сутністю останньої, коли глибинні деструктивні процеси в тканинах виступають не стільки в ролі джерела токсичних продуктів, але й ініціюють лавиноподібний процес подальших, згубних для організму фізико-хімічних зсувів та процесів біохімічної деградації тканин. За умов неефективної терапії на ранньому етапі термічної травми вказані патологічні процеси формують основу незворотних змін в системі регуляції гомеостазу організму. Виходячи з наведених міркувань, як високоточний і інформативний метод контролю за процесом інтоксикації організму хворого з опіковим ураженням у роботі застосована методика реакції кислотного гемолізу, модифікована відповідно до поставлених конкретних завдань.

Принциповим моментом даної клініко-лабораторної методики є застосування гемолітичної системи для виявлення токсичного чинника і кількісної оцінки його впливу. Підгрунтям доцільності застосування гемолітичної системи є низка переваг методологічного і методичного характеру, серед яких слід назвати наступні:

- в силу того, що мембрани еритроцитів є сумарним уособленням цитомембранного апарату організму як цілого [57, 113] усі процеси що відбуваються на їх поверхні, зокрема такі, як реакції антиген-антитіло, зв’язування комплементу, взаємодія з детермінантними групами інших макромолекул та ін. [114] здатні суттєво вплинути на мембранну резистентність, інформація про що характеризуватиме резистентність цитомембранного організму як такого;

- індуковані у такий спосіб (у даному випадку - під впливом токсину) розлади мембранної резистентності суттєво вплинуть на динаміку стандартизованого гемолітичного процесу, іншими словами — токсичний

чинник виступає в ролі молекулярного (токсичного) модулятора стандартної гемолітичної системи;

- залежно від завдання дослідження методика дозволяє визначити інтоксикацію, як пов'язану з токсинами, що попередньо вже адсорбувалися на поверхні власних еритроцитів хворого, так і тими токсинами, що знаходяться в рідинному середовищі певного компартменту, наприклад, у плазмі крові, лімфі, спинно-мозковій рідині, слині, секреті потових залоз та ін., коли використовують гемолітичну систему з еритроцитів барана;

- автоматизований характер реєстрації гемолітичної реакції фотометричним способом і розроблений нами програмний метод оцінки результатів клініко-лабораторної проби з графічним відображенням кількісної оцінки на основі інтегрального індексу резистентності мембран еритроцитів [26, 49, 56].

Існують дві модифікації даної методики в залежності від мети дослідження. Зокрема, першою є методика визначення резистентності еритроцитів крові пацієнта як діагностичний тест структурно-функціонального статусу цитомембранного апарату хворого організму. Вона полягає в тому, що готують робочу суспензію еритроцитів крові хворого у ізотонічному розчині натрію хлориду в розведенні 1: 100, доводячи до стандартної концентрації клітин за фотометричним показником екстинкції на рівні 0,70 при зеленому світлофільтрі. До 1,0 мл суспензії еритроцитів в фотометричній кюветі вносять 1,0 мл стандартного гемолітика – розчину HCl в концентрації $2 \cdot 10^{-3}$ М на ізотонічному розчині натрію хлориду і реєструють процес гемолізу на стрічці самописця - мілівольтметра. Висновок про структурно-функціональний статус цитомембранного апарату хворого організму формулюють за інтегральним індексом резистентності еритроцитарних мембран [33], який визначають за формулою:

$$IR_m = \frac{(E_2-E_1)\cdot (E_3-E_2)\cdot (E_4-E_3) \ldots (E_n-E_{n-1})}{(n-1)}, \quad (2.2)$$

де $(E_2-E_1)\cdot (E_3-E_2)\cdot (E_4-E_3)$ … (E_n-E_{n-1}) — ряд послідовних значень різниць екстинкцій суспнензії еритроцитів у кюветі послідовно за кожну хвилину РКГ у відсотках за умови $E_n-E_1) = 100$ %;

n – число похвилинних кроків реєстрації РКГ;

IRm - індекс резистентності мембран еритроцитів.

Для зручності, оперативності і підвищення точності дослідження усі обчислювальні операції здійснювали за допомогою розробленої комп'ютерної програми з можливістю цифрового і графічного відтворення результатів.

Другою є методика визначення резистентності еритроцитів крові барана як діагностичний тест ендотоксемії, яка власне і була використана нами для контролю за динамікою рівня ендотоксемії опечених хворих [18]. Якщо наведена вище методика дозволяє оцінити резистентність мембран власних еритроцитів як відображення структурно-функціонального статусу мембранного апарату цілісного організму, то для визначення рівня токсичності рідинного середовища, зокрема, плазми крові, в результаті термічного ураження організму цілком очевидною є доцільність введення в гемолітичну тест-систему інтактних еритроцитів. З метою усунення впливу на результати діагностичної реакції імуногенетичних факторів, пов'язаних з груповими антигенними системами, притаманних клітинам крові людини, в діагностичній тест-системі нами використані відмиті еритроцити барана. Як і в попередній методиці до фотометричної кювети вносять 1,0 мл суспензії відмитих і стандартизованих еритроцитів барана, але на наступному етапі туди вносять 0,2 мл дослідної плазми (сироватки), витримують суміш при кімнатній температурі впродовж 30 хв, після чого до кювети вносять 1,2 мл стандартного гемолітика – розчину HCl у концентрації $2\cdot 10^{-3}$ М на ізотонічному розчині натрію хлориду та реєструють процес гемолізу на стрічці самописця-мілівольтметра. Висновок про рівень токсичності дослідної плазми крові хворого організму, як і в попередній методиці, роблять за інтегральним індексом резистентності еритроцитарних мембран, користуючись формулою 2.2.

Крім того, токсичність сироватки крові вивчали біологічним методом за впливом на біологічні тест-об’єкти - парамеції.

Для вивчення впливу ксенотрансплантатів на регенераторні процеси в ранах опечених хворих, використано морфологічні методи дослідження. Оскільки процес заживлення ран тісно пов’язаний з особливостями загального стану потерпілого і перебігом опікової хвороби, то гістологічні і електронно-мікроскопічні дослідження біоптатів ранового вогнища посідають важливе місце в вивченні ефективності застосування ксенотрансплантатів у комплексному лікуванні опечених. Обстеження здійснювали з використанням біоптатів з опікових ран, які брали на 2-3, 6-7, 11-12, 17-18 доби після травми у всіх підгрупах та додатково на 23-24 добу у хворих з ІТУ понад 30 од, лікованих традиційними методами.

Для світлооптичних та електоронномікроскопічних досліджень матеріал забирали з опікової рани і обробляли його згідно загальноприйнятих методик.

Для гістологічного дослідження біоптати з ран фіксували в 10 % нейтральному формаліні з наступною заливкою в парафін. Отримані на санному мікротомі зрізи фарбували гематоксиліном та еозином [127а], досліджували в світлооптичному мікроскопі і документували за допомогою мікроскопа МБД-6. Ці методи дають можливість вивчати структуру тканин у нормі, а також характер і глибину морфологічних змін у динаміці на різних етапах виготовлення і в різні терміни зберігання.

Для електронномікроскопічних досліджень біоптати з ран попередньо фіксували в 2,5 % розчині глутаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,3-7,4, приготовленому на фосфатному буфері Міллоніга [127а]. Фіксований матеріал через 50-60 хвилин переносили в буферний розчин і промивали протягом 20-30 хв. Постфіксацію біоптатів здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили їх дегідратацію в спиртах і ацетоні та заливали в епоксидні смоли згідно з загальноприйнятою методикою [127а]. Для вибору місця дослідження

та орієнтації матеріалу робили напівтонкі зрізи, які фарбували метиленовим синім. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі УМПТ-7, забарвлювали 1 % водним розчином уранілацетату, контрастували цитратом свинцю згідно з методом Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ЕМВ-100ЛМ.

Усі цифрові результати обробляли методом варіаційного математико-статистичного аналізу за Фішером-Стьюдентом.

2.4. Принцип роботи пристрою для фотомодифікації ліофілізованих ксенодермотрансплантатів

Виходячи з розуміння біофізіологічних особливостей ізольованих клаптів трансплантатів біологічного походження і біоенергетичних потреб їх в умовах переживання на біологічному субстраті тканин макроорганізму, особливо, в перший післятрансплантаційний період, було сформульовано завдання даного технічного проекту: розробити пристрій для проведення передопераційної підготовки консервованих ксенотрансплантатів шкіри. Поставлена задача витікає з недоліків існуючих способів і технічних засобів передопераційної підготовки тканинних клаптів, що підлягали трансплантації. Найголовнішим недоліком залишається недостатня активність приживлення трансплантованої тканини, зумовлена недостатнім рівнем активності біотичних процесів в клітинах консервованого біотрансплантату.

Передопераційна підготовка консервованих ксенодермотрансплантатів виходить далеко за межі проблеми хірургічної пластики дефектів шкіри. Більше того, вона посідає важливе місце в технології трансплантаційної медицини в цілому, оскільки під час консервування нативного біосубстрату, яким є ксеногенна шкіра, в консервованій тканині відбуваються складні біофізичні процеси, біологічна сутність яких полягає у зануренні живої тканини в анабіотичний стан. Не зупиняючись на аналізі механізмів цього

багатокомпонентного і складного процесу, слід зазначити, що від ефективності зворотного введення біосубстрату до біоактивного стану залежить результат приживлення трансплантату в умовах цілісного організму, а отже – остаточний результат трансплантаційного лікування в цілому.

Одним із напрямків мобілізації біохімічних процесів і активації біофізичних властивостей консервованого ксенодермотрансплантату є просочення препарату у вигляді клаптя сухої шкіри ізотонічним розчином хлориду натрію перед ксенопластикою. Проте одним тільки просоченням вдається лише започаткувати активацію загальмованих в процесі консервування біотичних процесів, а подальша мобілізація біотичних процесів у зволоженому трансплантаті здійснюється впродовж тривалого часу.

Одним із активаторів біологічної спроможності ксеногенної шкіри є енергія ультрафіолетового випромінювання, механізм дії якої, очевидно, не в останню чергу, пов’язаний з утворенням активних форм кисню, активацією детермінантних груп макромолекул білкового субстрату шкіри і посиленням її сорбційно-детоксикаційних властивостей [30, 64, 67].

В реакції фотолізу молекул води під впливом УФ променів утворюються іони водню, гідроксилу та гідроксил-радикалу, перекис водню атомарний і молекулярний кисень:

$H_2O \xrightarrow{h\nu} H + OH$

$OH + OH — H_2O_2$

$H_2O_2 — O + H_2O$

$O + O — O_2$

При наявності каталази або пероксидази реакція розкладу пероксиду водню протікає в дещо інший спосіб:

$2\,H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$

Як виявилось, енергія квантів УФ випромінювання з довжиною хвилі 253,7 нм достатня для розриву хімічного зв’язку і ініціації фотополімеризації

кисню з утворенням активних форм кисню: синглетного збудженого і атомарного та озону:

$$2O_2 \rightarrow O_2 + O_2^* \rightarrow O + O_3$$

Перебування ксенотрансплантантів у водно-сольовому середовищі, збагаченому активним киснем, супроводжується імітацією внутрішньоклітинного респіраторного вибуху (про який говорилося вище), активуючи в такий спосіб процеси внутрішньоклітинного метаболізму та міжклітинного обміну речовин, підвищуючи стійкість клітин до токсичних і мікробних факторів. Компенсація дефіциту кисню в субстраті консервованого ксенотрансплантату спрямована на подолання клітинної гіпоксії викликаної процесом консервації та прискорений перехід клітин від анабіозу до гіпобіозу. А гіпобіотичний стан, очевидно, слід розглядати як найбільш оптимальний, особливо, з огляду на умови недостатнього мікроциркуляторного забезпечення пересадженої тканини.

Таким чином в конструкції пристрою для передопераційної підготовки консервованих біотрансплантатів слід передбачити: кювету з рідким середовищем для зволоження сухих клаптів тканин біотрансплантату, джерело УФ випромінювання, пристрій для періодичного занурення клаптя трансплантату, а також засоби для його фіксації, нарешті необхідно передбачити регулювання температури в межах 4-37 ^{0}C. При цьому пристрій повинен бути виготовлений з корозієстійкого матеріалу.

2.5. Будова пристрою для передопераційної фотомодифікації ксенотрансплантатів та методика його використання

На курсі комбустіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського розроблений і випробуваний в експерименті і клініці пристрій (рис. 2.1) для фотомодифікації біосубстратів взагалі, а для передопераційної підготовки консервованих ксенодермотрансплантатів - зокрема [22].

ОКСИПЛАНТ – пристрій для передопераційної підготовки ксенодермотрансплантатів

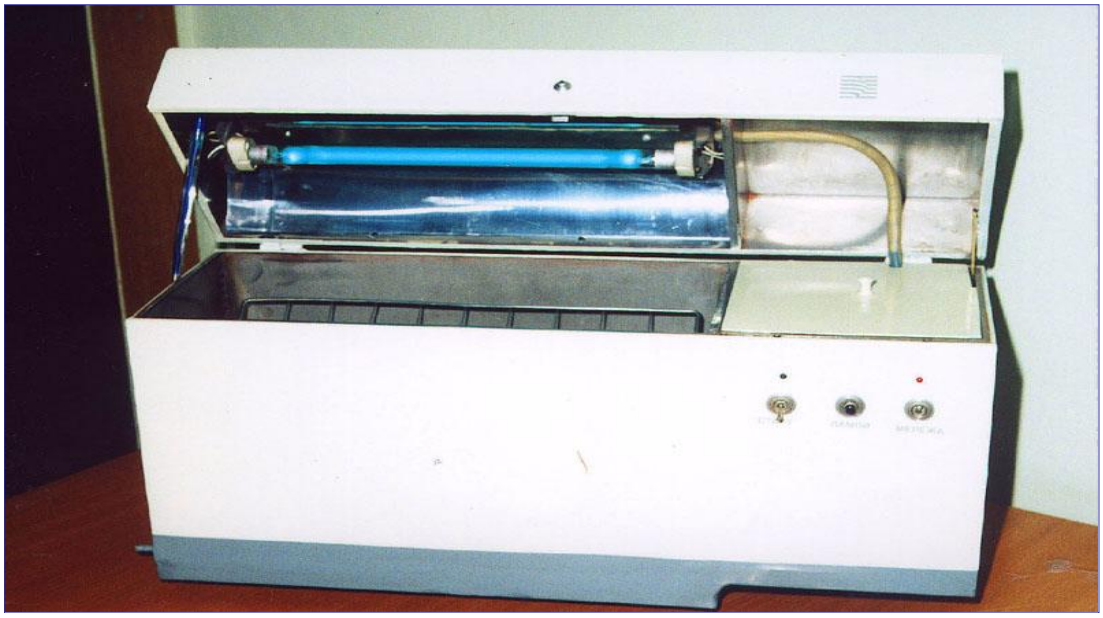


Рис.2.1.

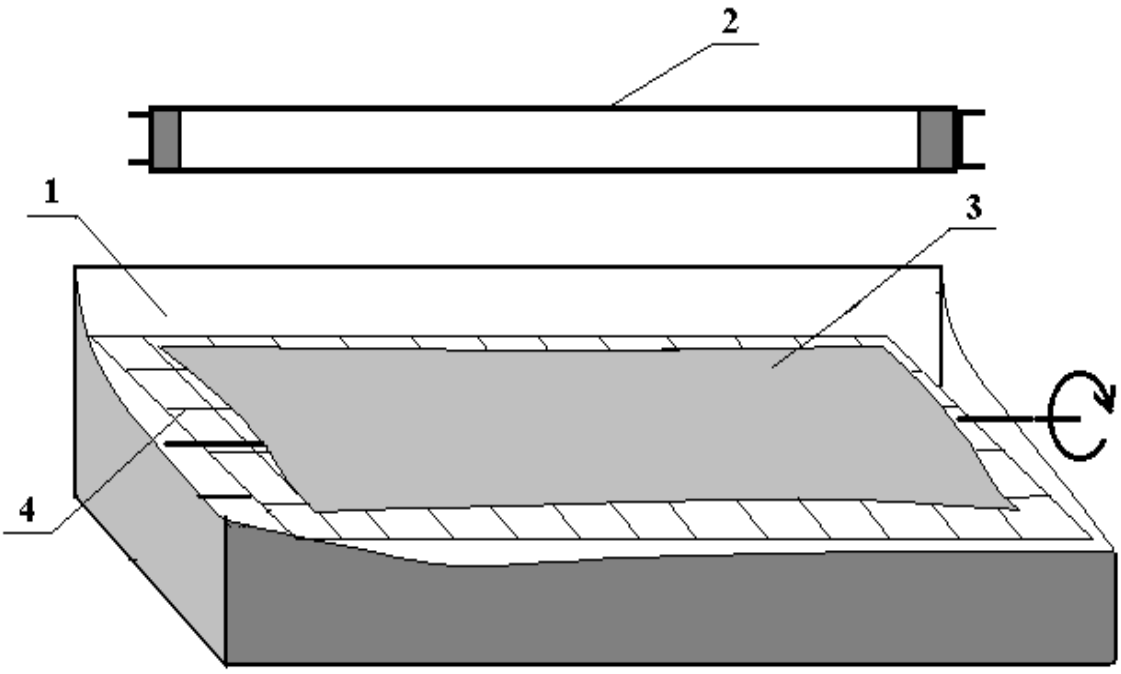
В основу винаходу поставлено завдання удосконалити пристрій для передопераційної підготовки консервованих біотрансплантатів, в якому шляхом введення пристосування для періодичного занурювання клаптів консервованих біотрансплантатів у водне середовище в кюветі, індуктора активного кисню у вигляді джерела ультрафіолетових променів та пристрою для термостабілізації середовища в кюветі досягають прискорення біотичних процесів в клітинах консервованих тканин, ефективного знезараження їх та підвищення ефективності приживлення трансплантованих клаптів до тканин макроорганізму.

Поставлене завдання вирішено наступним чином. Пристрій для передопераційної підготовки консервованих біотрансплантатів складається з зволожувальної кювети (у відповідності до винаходу кювета виконана у вигляді ізольованого відсіку в корпусі з листової нержавіючої сталі і має площину для періодичного занурення у водне середовище прикріплених до неї клаптів консервованих біотрансплантатів), виконаної у вигляді решітки з нержавіючого

дроту, жорстко прикріпленої до вісі обертання, яка співвісно насаджена на вал ротора електричного двигуна, кришки, на якій встановлено індуктор активного кисню, виконаний у вигляді газорозрядної лампи низького тиску з випромінюванням в ділянці спектру 254 нм, причому розрядна лампа має захисний кожух, виконаний з непрозорого для ультрафіолетових променів матеріалу у вигляді засуву, а пристрій має ізольовану герметичну ємність, виконану з листової нержавіючої сталі з вхідним і вихідним штуцерами для під'єднання до контуру термостатуючої системи і принаймні одна із стінок ємності межує із зволожувальною кюветою.

Рис. 2.2. Схема фотооксигенації клаптя консервованої шкіри в апараті

Методика



Опромінювальну камеру 1 апарату для фотомодифікації біосубстратів попередньо зсередини протирають спиртом, просушують і опромінюють ультрафіолетовими променями від вмонтованого джерела – розрядної лампи 2 (ДРБ-8) впродовж 5-6- хв, після чого на дно камери вливають 80-100 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду. Зволожені клапті

консервованої шкіри 3 у розпластаному вигляді розміщують на металічній решітці 4 фотомодифікаційного пристрою, після чого включають механізм обертання решітки в ультрафіолетових променях лампи.

Процес фотомодифікації здійснюють упродовж 4-7 хв, після чого клапті виймають з камери і використовують для лікування.

Результати досліджень опубліковані в наукових публікаціях [23, 84, 108, 19, 54, 22].

РОЗДІЛ 3
ХАРАКТЕРИСТИКА ФОТОМОДИФІКОВАНИХ КСЕНОТРАНСПЛАНТАТІВ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ПОЗА ОРГАНІЗМОМ

Особливості технології виготовлення ксенодермотрансплантатів на основі біосубстрату, яким є шкіра свині, а саме її кріоконсервування та ліофілізація дозволили отримати продукт – виріб медичного призначення з принципово новими властивостями, які ще далеко не повністю розкриті і стали надбанням практичного втілення. Саме це спонукало нас до подальшого вивчення властивостей отриманих ЛК і пошуку шляхів їх вдосконалення. Вивчення змін в ксеношкірі проводили після її фотомодифікації. Збагачення ксеноклаптів шкіри активними формами кисню, а саме синглетним збудженим, молекулярним, атомарним і озоном здійснювали шляхом ультрафіолетового опромінювання (з довжиною хвилі 253,7 нм) ЛК у закритій камері виготовленого нами пристрою.

3.1. Антитоксичні властивості фотомодифікованих ксенодермотрансплантатів

Найбільшу увагу викликали такі властивості ксеношкіри як адсорбційна спроможність, антитоксична здатність і антимікробна активність. Слід зазначити, що в клінічному відношенні адсорбційна та пов’язана з нею антитоксична здатність ксеношкіри має особливо важливе значення. Так, накладені на рани ЛК забезпечують не лише зменшення втрати води, білків, електролітів та інфікування ран, але й адсорбцію з них токсинів. Це сприяє елімінації токсинів з плазми крові, покращує перебіг ОХ.

Вивчення антитоксичної здатності та антимікробної активності ліофілізованих ксенотрансплантатів (ЛК) і ФК проводили in vitro, використовуючи як субстрат токсичну плазму, отриману після плазмаферезу. Попередньо стандар-

тизовані клапті 2х3 см ЛК і ФК інкубували в 10 мл взятої на дослідження плазми.

Антитоксичну здатність ФК вивчали за їх впливом на біологічні тест-об'єкти (парамеції) та з використанням тестової проби на резистентність клітинних мембран у модифікованій нами реакції кислотного гемолізу.

При дослідженні впливу фотомодифікованої ксеношкіри в дослідах з парамеціями виявлено, що при взаємодії живих тест-клітин з токсичною плазмою після інкубації в ній ЛК тривалість життя одноклітинних організмів зросла в середньому на 28,3 %, порівняно з контролем, та на 36,2 % після інкубації в плазмі ФК, що вказує на те, що і ЛК, і ФК притаманна антитоксична властивість (рис. 3.1.).

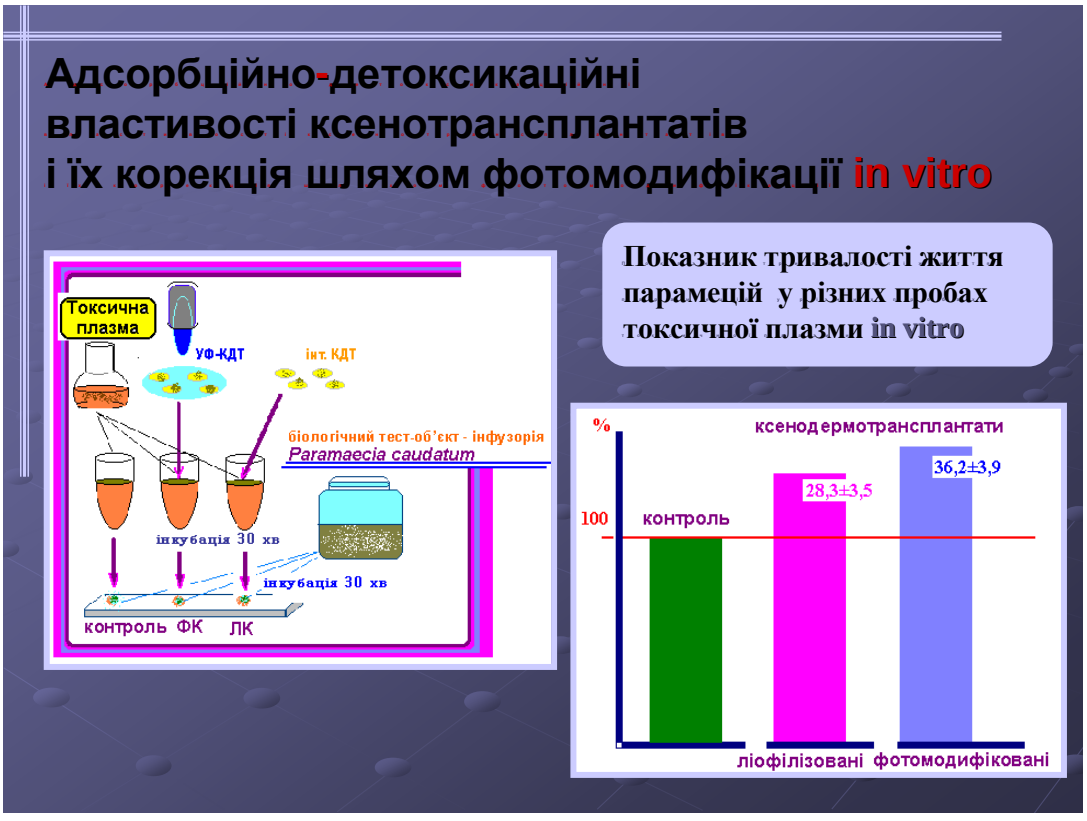


Рис.3.1

На зростання антитоксичного потенціалу ксенотрансплантатів після їх фотомодифікації вказують результати дослідження за тестом на кислотну ре-

зистентність еритроцитів. Так, якщо індекс кислотної резистентності інкубованих в токсичній плазмі еритроцитів складав в середньому 18,6±3,8, то при попередній інкубації в токсичній плазмі ЛК і ФК гемолітична (цитотоксична) активність суттєво знижувалася, про що свідчить підвищення індексу резистентності еритроцитів, а саме 66,3±4,7 для ЛК і 89,7±3,0 од. для ФК ($p<0,05$).

3.2. Антимікробні властивості фотомодифікованих ксенодермотрансплантатів

На стійкий і виражений антимікробний ефект вказують експериментальні дослідження, в яких клапті ФК і ЛК інкубували в стандартизованій мікробній суспензії. Результати оцінювали за кількістю колоній мікроорганізмів, зокрема золотистого стафілококу, при посіві на тверде живильне середовище мікробної суспензії з попередньою інкубацією в ній фотомодифікованих і інтактних клаптів ксеношкіри.

Так, при інкубації в мікробній суспензії клаптиків інтактних ЛК на живильному середовищі проростало в середньому 413±27 колоній, то інкубація в мікробній суспензії попередньо фотомодифікованих ксенолоскутів супроводжувалася помітним (в 2,5 рази !) гальмуванням росту колоній: 184± 16 ($p<0,05$).

Отримані дані свідчать, що фотомодифікація ксенотрансплантатів значно покращує їх антитоксичні та антимікробні властивості. Це обґрунтовує необхідність проведення досліджень в експерименті.

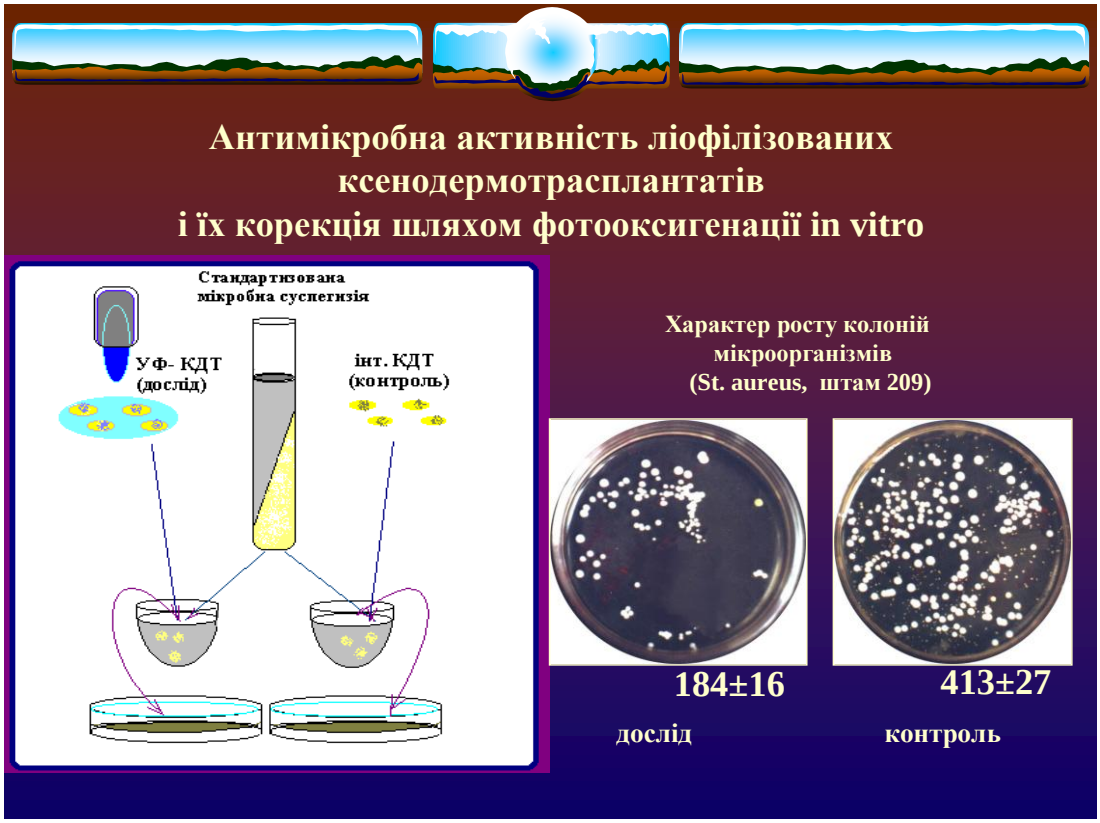


Рис.3.2

Дані опубліковані в наукових публікаціях [27, 47, 50, 55].

РОЗДІЛ 4
МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ОПІКОВОЇ РАНИ ІІІБ-IV СТУПЕНЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ФОТОМОДИФІКОВАНИХ КСЕНОДЕРМОТРАНС-ПЛАНТАТІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

4.1. Морфологічна характеристика опікової рани без використання некректомії та ксенотрансплантації в різні терміни експерименту

При термічних опіках ІІІБ – IV ст. в шкірі експериментальних тварин виникає коагуляційний некроз епідермісу, дерми і її придатків. Ділянки глибокого ураження з дистрофічними некробіотичними змінами оточує зона опіку II-IIIA ступеня.

Гістологічно на 7 добу після опікової травми чітко визначається різниця між крайовими і центральними ділянками рани. В цей період відмічається глибокий некроз дерми (рис. 4.1).

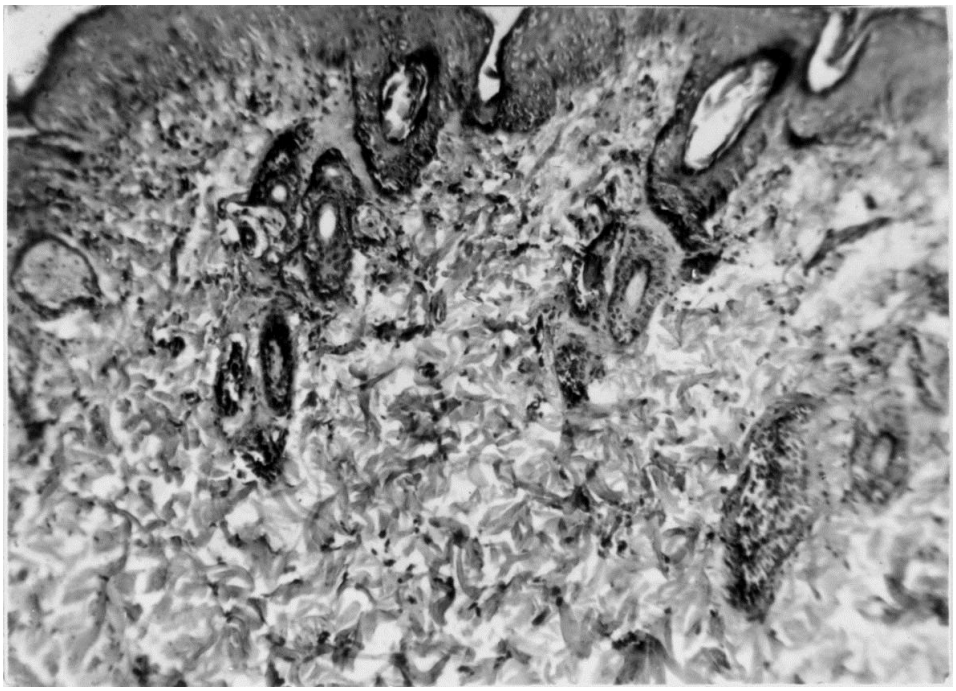


Рис. 4.1. Структурні пошкодження епідермісу і дерми тварини на 7 добу після опіку. Некроліз компонентів сполучної тканини, зруйновані кровоносні судини, крововиливи і лейкоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 100

Разом із сполучною тканиною руйнуються мікросудини, багато з них тромбуються і гинуть. Пошкодження стінки судин в опіковій рані супроводжується значними крововиливами, а порушення проникності гемокапілярів супроводжується набряком дерми, лейкоцитарною інфільтрацією сполучної тканини.

Ближче до периферії рани ендотелій окремих гемокапілярів проліферує і формує широкі, з тонкою стінкою судини, які утворюють основу майбутньої грануляційної тканини. В центральній частині опікової рани наявні глибокі пошкодження тканин і судин, тому репаративні процеси на 7 добу досліду значно пригнічені. Цьому сприяють глибока деструкція фібробластів, фіброцитів, макрофагів, адвентиційних клітин сполучної тканини.

Візуальні спостереження пошкодженої ділянки показали, що на місці опікової травми на 14 добу зберігався сухий щільний струп (рис. 4.2). Під струпом відмічаються ділянки нагноєння.

Рис. 4.2. Ділянка опікової травми у тварини на 14 добу експерименту. Опіковий струп щільно фіксований на рані.

Гістологічні дослідження показали, що молода грануляційна тканина має невелику товщину, бідна клітинами фібробластичного ряду, лейкоцитами і кровоносними судинами. Повільно протікають крайова епітелізація і

формування базальної мембрани між епітеліальним регенератом і незрілою грануляційною тканиною. Центральна і парацентральна частини опікової рани містять набряклу, багату на фібрин молоду сполучну тканину, в якій містяться клітини гематогенного походження (рис. 4.3).

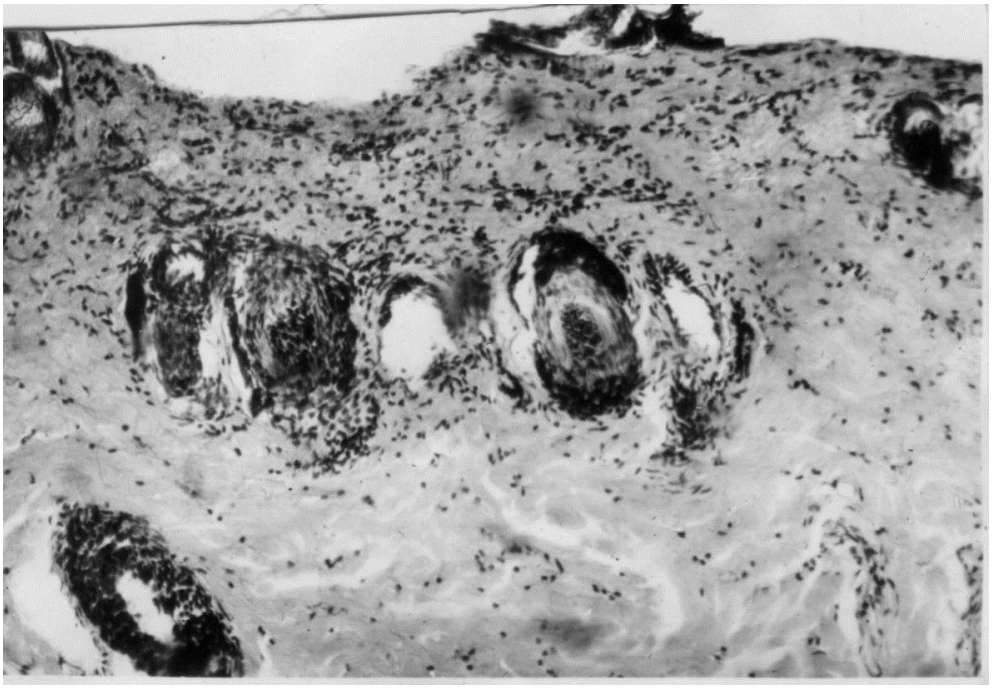


Рис. 4.3. Фрагмент шкіри на 14 добу після термічної травми. Погано розвинена грануляційна тканина, набрякла, багата на фібрин сполучна тканина х 100

Встановлені гістологічні зміни значною мірою зумовлені тим, що в опіковій рані зазнають глибокої деструкції судини мікроциркуляторного русла. В багатьох випадках в мікросудинах пошкоджена базальна мембрана, порушені зв'язки між ендотеліоцитами, утворюються значні проміжки в пошкодженому ендотеліальному шарі. Суттєво змінюються також фібробласти та фіброцити сполучної тканини дерми. Альтерація плазматичних мембран, органел і ядерних структур свідчать про глибокі пошкодження та низьку функціональну активність цих клітин. Змінюється ультраструктура макрофагів в опіковій рані. В їх гіалоплазмі зменшується кількість первинних лізосом, зрідка зустрічаються ауто- і гетерофагосоми, відмічається нагромадження залишкових тілець.

Електронномікроскопічні дослідження свідчать також про значну дегрануляцію, пошкодження гіалоплазми і деструкцію мембран багатьох

нейтрофілів і тканинних базофілів. Відмічені зміни мікросудин і клітин гістіогенного і гематогенного походження запобігають процесам регенерації, порушують очищення опікової рани від некротичних мас і зумовлюють таким чином повільний розвиток аморфної речовини і волокнистих структур сполучної тканини (рис. 4.4).

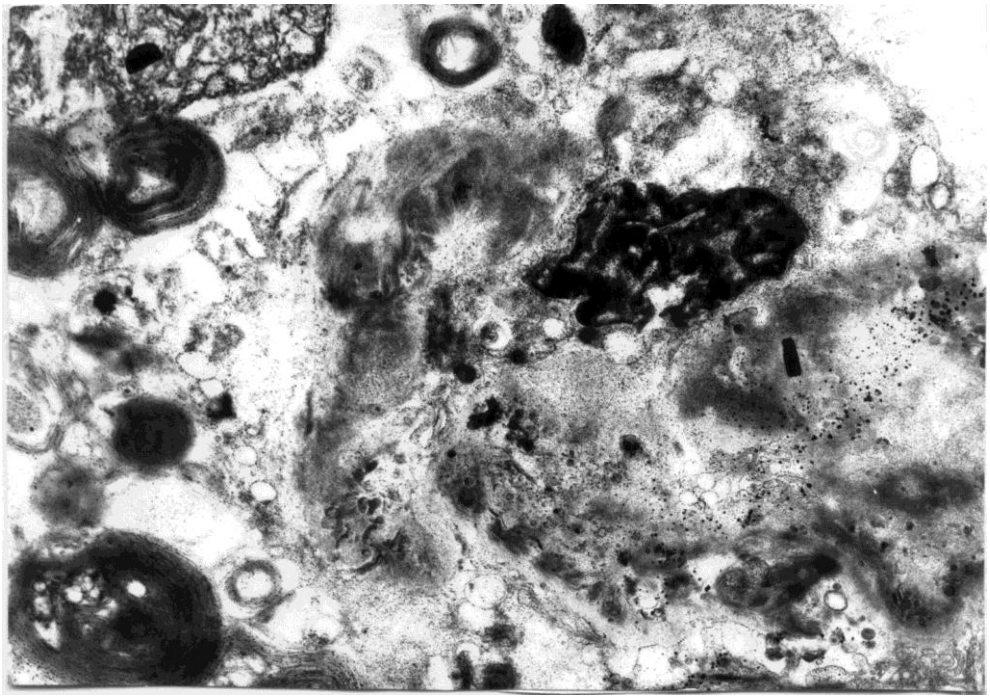


Рис. 4.4. Фрагмент шкіри на 14 добу після тяжкої опікової травми. Глибока деструкція клітин і компонентів міжклітинної речовини сполучної тканини шкіри. Альтерація плазматичних, ядерних і органоїдних мембран. х 15 000

Це сприяло тому, що в рановому вогнищі завжди багато неструктурованої гомогеної маси, яка містить фрагменти зруйнованих клітин, осміофільні структури, витончені і фрагментовані колагенові та еластичні волокна.

В кінці третього тижня наступає відшарування струпа. Ранова поверхня в більшості випадків вкрита тонким шаром гною. Як і в попередні терміни спостережень, в опіковій рані відмічається значне порушення мікроциркуляції, що значно збільшує гіпоксію, погіршує трофіку і пригнічує регенерацію тканин. Це підтверджується даними електронномікроскопічних досліджень (рис. 4.5.)

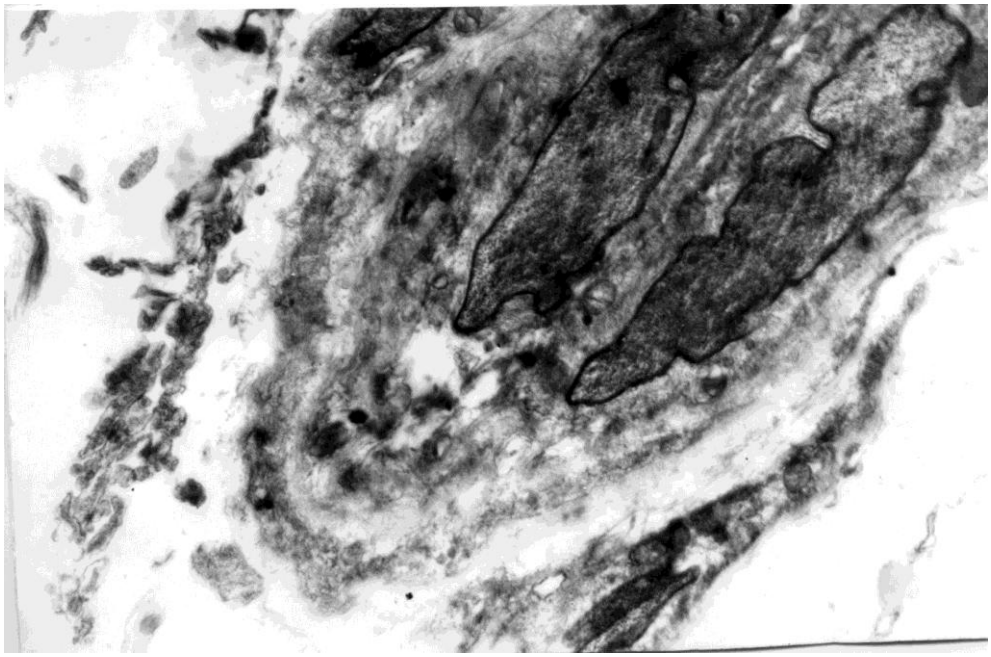


Рис 4.5. Глибокі субмікоскопічні зміни епідермісу і дерми на 21 добу після опікової травми. Деструкція гемокапілярів, набряк і руйнування волокнистих структур міжклітинної речовини. х 15 000

Повільний розвиток і дозрівання грануляцій в раневому вогнищі співпадає з пошкодженням ультраструктури не тільки фібробластів, але й інших клітин сполучної тканини, а саме фіброцитів, макрофагів, тканинних базофілів, адвентиційних і плазматичних клітин. Сильне пошкодження апарату білкового синтезу та енергозабезпечення зазначених клітин не дає змоги їм нормально кооперуватися між собою і утворювати повноцінну сполучну тканину в опіковій рані.

На 21 добу в крайовій зоні опікової рани спостерігається повільна епітелізація. Нешироκий епітеліальний регенерат насувається на погано сформовану грануляційну тканину. В останній, як і в попередні терміни, відмічається, мало кровоносних капілярів, функціонально активних фібробластів та лейкоцитів. Разом з тим в крайовій зоні починають формуватися вузький сосочковий шар і дерма шкіри (рис. 4.6).

Відсутність добре розвиненої сполучної тканини гальмує проліферацію клітин епітеліального регенерату. В останньому погано виражені межі між клітинами, цитоплазма забарвлюється оксифільно. Електронномікроскопічно в епітеліоцитах росткового шару спостерігаються ознаки пригнічення внутріш-

ньоклітинної ренерації, зміни мембран, набряк і просвітлення цито- і нуклеоплазми.

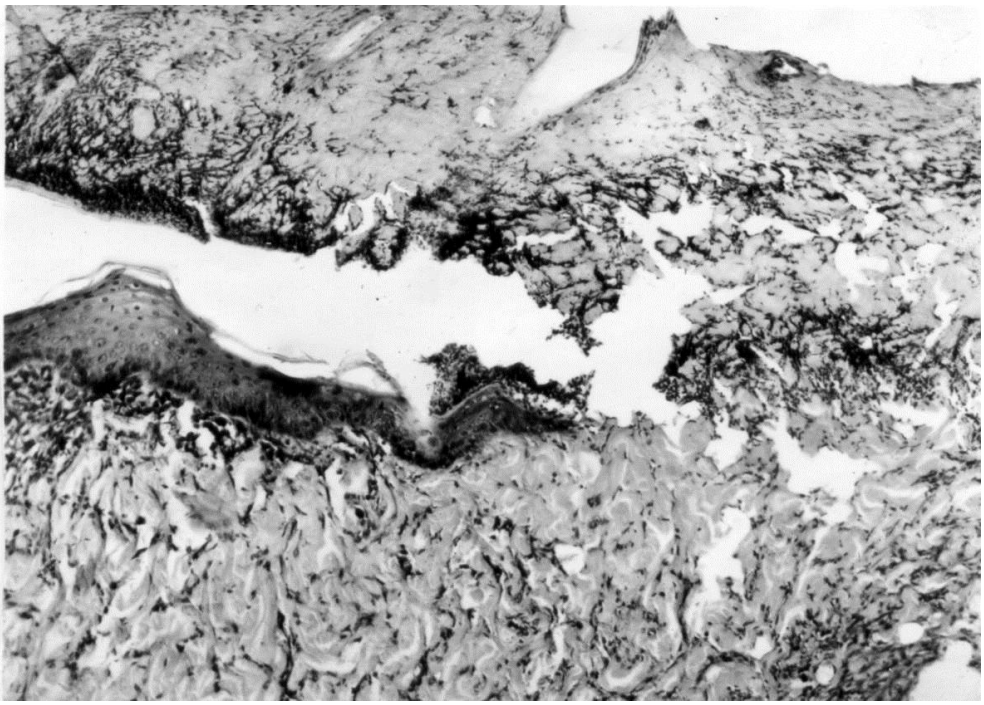


Рис. 4.6. Гістологічний стан крайової зони опікової рани на 21 добу досліду. Відшарування струпа, погано виражений епідермальний регенерат і сосочковий шар дерми. Забарвлення гематоксиліном еозином. ×100

Таким чином, проведені гістологічні дослідження свідчать про те, що при експериментальних опіках IIIБ-IV ст. розвиток молодої грануляційної тканини, її дозрівання, формування і перетворення в сполучну тканину, а також епітелізація ранової поверхні відбуваються повільно, протягом усіх спостережень домінують деструктивні і некробіотичні процеси.

4.2. Морфологічний стан опікової рани після некректомії при застосуванні ліофілізованих ксенодермотрансплантатів

Після експериментального опіку IIIБ-IV ст. через одну добу дерматомом проведена некректомія пошкоджених тканин (рис. 4.7).

Видалено уражені опіком структури до життєздатних тканин. Після цього проведено гемостаз і рани закриті ЛК (рис. 4.8), які шовковими нитками фіксуються по краях рани (рис. 4.9) і додатково - марлевими серветками (рис. 4.10).

Рис. 4.7. Проведення некректомії ушкодженої ділянки шкіри через одну добу після нанесення опіку ІІІБ-IV ст.

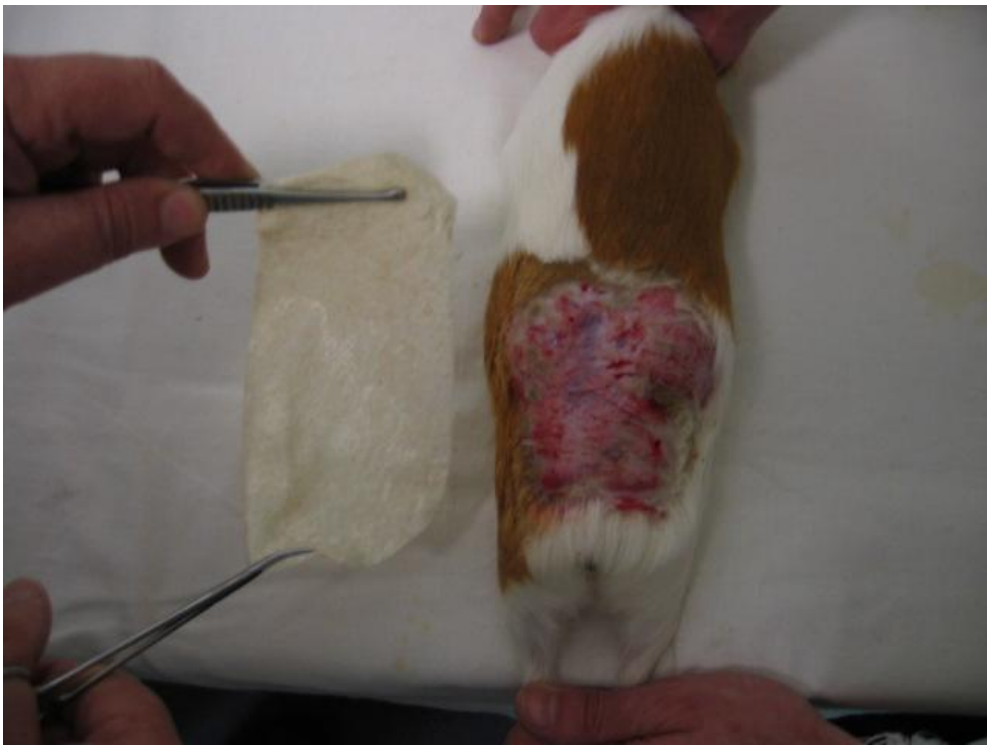


Рис. 4.8. ЛК перед накладанням на рани після проведення некректомії ушкоджених тканин термічним опіком ІІІБ-IVст.

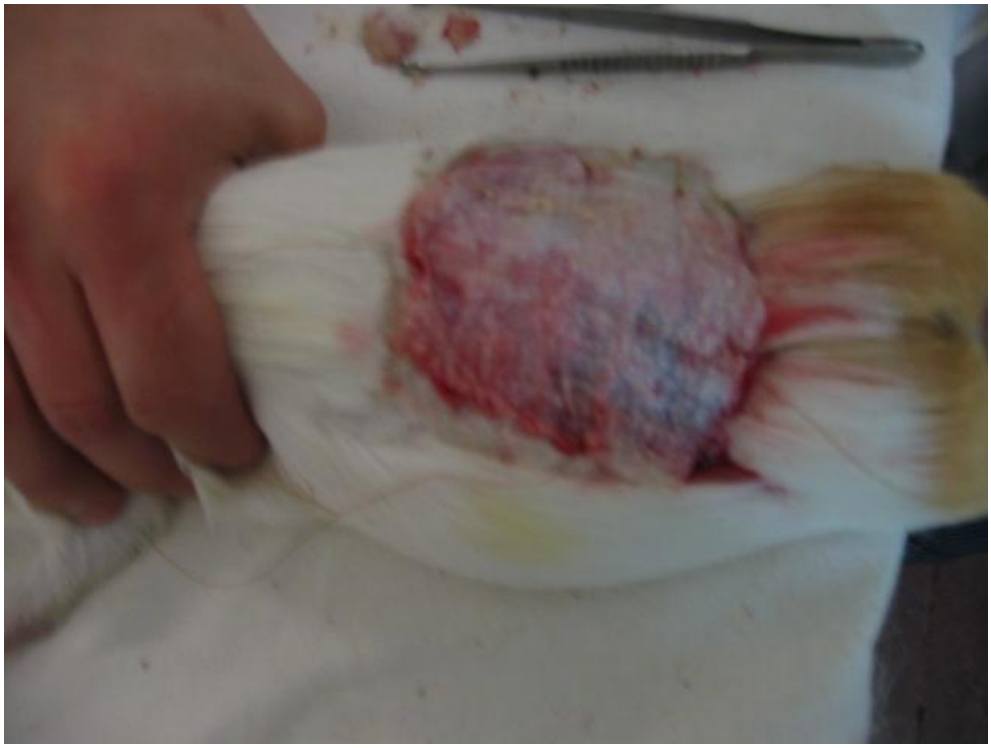


Рис. 4.9. ЛК фіксований на рані після проведення некректомії уражених тканин опіком ІІІБ-IVст.

Рис. 4.10. Додаткова фіксація марлевими серветками ксенодермо-трансплантата на опіковій рані.

Поверх накладеної і фіксованої серветки накладено марлеву пов’язку, яка також фіксує ЛК (рис. 4.11).

Рис. 4.11. Додаткова фіксація марлевими пов′язками ксеношкіри на опіковій рані в морських свинок.

При огляді уражених ділянок на 7 добу експерименту ЛК були щільно фіксовані на ранах. Іноді по краях рани наявні незначні серозні виділення. Частково залишені некротичні тканини розсмоктуються. В деяких ділянках на місці, де залишалися некротичні тканини, відмічено серозно - гнійні виділення, які відшаровують ксенодермотрансплантат.

Дослідження морфологічного стану опікової рани після проведення ранньої некректомії при застосуванні ЛК на 7 добу свідчить про позитивний вплив на розвиток репаративних процесів у вогнищі ураження шкіри. При мікроскопічному вивчені матеріалу із парацентральної зони опікової рани відмічаємо ознаки ексудативного компоненту запалення і альтеративних змін волокнистих структур всіх шарів дерми. Відбувається формування демаркаційного валу, який відокремлює зону первинного прямого некрозу від нижче розміщеного шару дерми.

Електронномікроскопічне вивчення рани показало що проходить утворення нових гемокапілярів, навколо яких поруч з клітинами гематогенного походження завжди знаходяться в невеликій кількості фібробласти, ультраструктура яких відображає їх підвищену функцію.

В крайовій зоні опікової рани на 7 добу експерименту при використанні ЛК морфологічні зміни свідчать про підвищену проліферацію епітеліального регенерату (рис. 4.12).

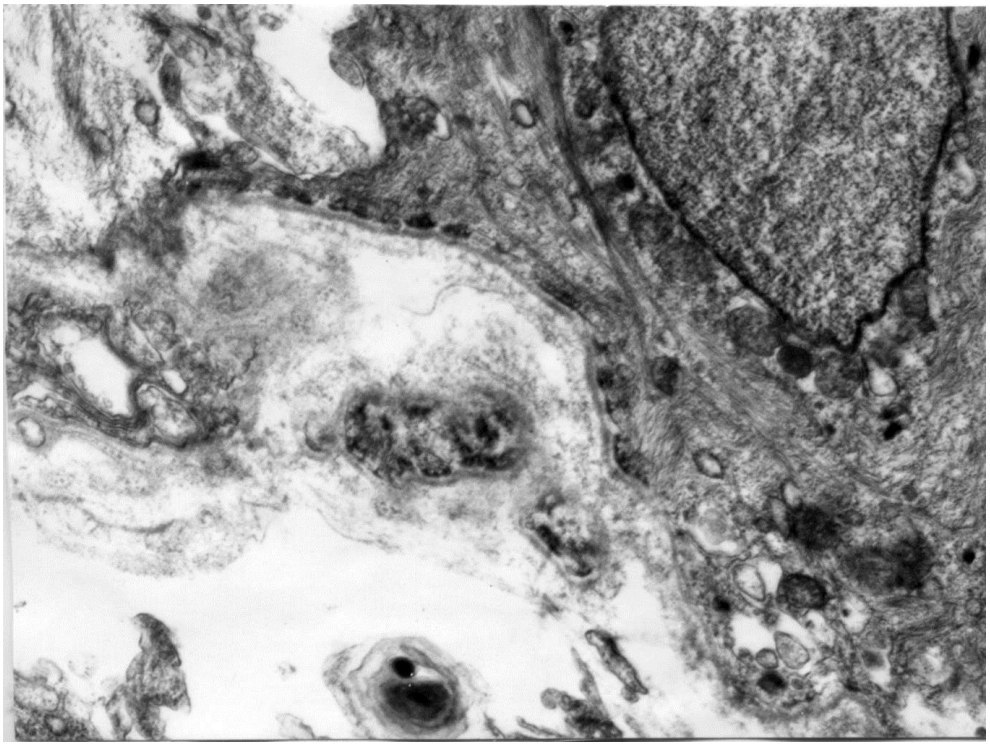


Рис. 4.12. Фрагмент епідермісу крайової зони опікової рани на 7 добу при використанні ксеношкіри. Молоді епітеліоцити регенерату х 12 000

Характерно те, що в проліферативних процесах беруть участь не тільки епітеліальні, а і клітини фібробластичного ряду. Від них в напрямку щільного струпа вростають клітинні тяжі. Ультраструктура епітеліоцитів свідчить про гіперпластичні процеси ядерного апарату і ознаки каріо- і цитокінезу.

При огляді ураженої ділянки на 14 добу експерименту ЛК відшаровуються, залишаючись частково фіксованими на ранах в центральних ділянках. По краях рани відмічаємо значні серозні, а місцями і серозно-гнійні виділення (рис. 4.13).

Рис. 4.13. Відшарування на 14 добу після травми морської свинки ЛК від рани. Частина ксенодермотрансплантатів некротично змінена, по краях гнійні виділення.

Ще більш помітно рання некректомія і закриття рани ксенотрансплантатами впливає на морфологічний стан опікової рани на 14 добу досліду - спостерігаються грануляції поверхні рани і ділянки крайової її епітелізації.

Гістологічно встановлено, що розвиток грануляцій проходить з малодиференційованих клітин гістіогенного і гематогенного походження, які проникають в зруйновану сполучну тканину разом з проростаючими кровоносними капілярами. Фібробласти активно синтезують волокнисті структури і аморфну речовину, які формують основний компонент грануляційної тканини (рис. 4.14).

Покращення мікроциркуляції в некробіотичних зонах опікової рани запобігає розвитку вторинного некрозу дерми. Тільки в окремих випадках спостерігається заживлення опікової рани з утворенням вторинного демаркаційного валу.

Рис. 4.14. Гістологічний стан опікової рани тварини на 14 добу після травми при застосуванні ліофілізованої ксеношкіри. Епідермальний шар, під яким молода сполучна тканина. Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 200

Позитивно впливає рання некректомія і закриття ран ксеношкірою на розвиток демаркаційного валу. Він є широким з великою питомою вагою нейтрофілів і макрофагів. На поверхні грануляцій лише в деяких ділянках відмічаємо ознаки ексудативного і гнійного запалення. В різних ділянках регенеруючої тканини відмічаємо проростання епітеліальних тяжів із збережених додатків шкіри до поверхні опікової рани і утворення епітеліальних острівців. Дуже часто вони поєднуються з проростаючим краєвим епідермальним регенератом.

Субмікроскопічно в грануляційній тканині фібробласти мають добре розвинену гранулярну ендоплазматичну сітку і комплекс Гольджі, менш зруйновані мітохондрії. Навколо таких клітин знаходяться колагенові волокна (рис. 4.15).

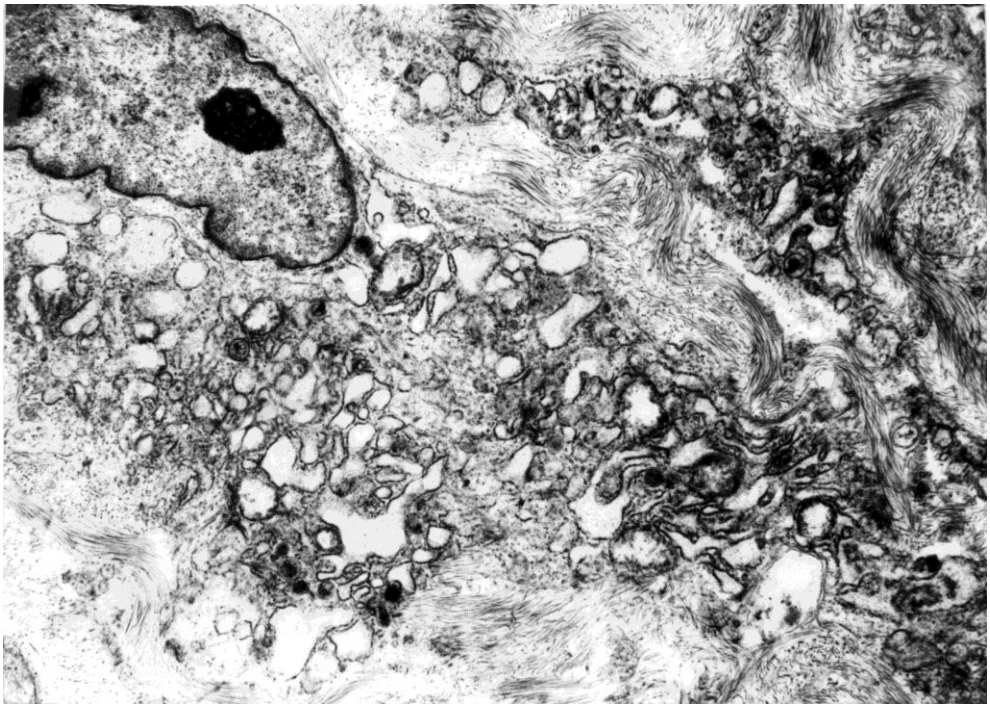


Рис. 4.15. Фрагмент грануляційної тканини опікової рани на 14 добу при застосуванні ксеношкіри. Фібробласт з добре розвинутою гранулярною сіткою, комплексом Гольджі і мітохондріями, формування волокон міжклітинної речовини. х 9 000.

При видалені ЛК з ран на 21 добу відмічаємо серозно-гнійні виділення по краях ран (рис. 4.16), ксенолоскута фіксований лише в центральній частині рани. При порівнянні розмірів рани після некректомії з розмірами рани після зняття ЛК відмічаємо зменшення рани на 22% за рахунок крайової та острівцевої епітелізації. Поверхня рани частково готова до аутодермопластики.

Одержані дані свідчать, що застосування ранньої некректомії і покриття ран ЛК позитивно впливає на перебіг раневого процесу – головної патогенетичної ланки ОХ.

Рис. 4.16. 21 доба після опіку. Видалення з рани ксенотрансплантату. Встановлено зменшення рани на 22% за рахунок крайової епітелізації. Рани з гнійними виділеннями. В нижніх ділянках рани вторинний некроз. Рана частково готова до аутодермопластики.

4.3. Морфологічний стан опікової рани після некректомії при застосуванні фотомодифікованих ксенодермотрансплантатів

Після експериментального опіку IIIБ-IV ст. через добу дерматомом проведена некректомія. Видалено уражені структури до життєздатних тканин. Проведено гемостаз рани. ЛК фотомодифіковані у виготовленому нами апараті і фіксовані шовковими нитками до країв рани після проведеної некректомії (рис.4.17).

Поверх ФК накладена марлева серветка, що фіксована шовковими нитками (рис.4.18).

Рис. 4.17. ФК перед накладанням на рану.

Рис. 4.18. Додаткова фіксація ФК марлевими серветками

При огляді ран на 7 добу після експерименту ФК щільно фіксовані на ранах. Серозно-гнійних виділень не виявлено. Частково залишені некротичні тканини розсмоктуються. При дослідженні морфологічного стану опікової рани на 7 добу досліду після проведеної ранньої некректомії і використання ФК виявляються активні репаративні процеси у вогнищі ураження. При мікроскопічному вивченні матеріалу із парацентральної зони опікової рани ознак ексудативного компоненту запалення і альтеративних змін волокнистих структур всіх шарів дерми не відмічено. Помітно краще відбувається формування демаркаційного валу, який відокремлює зону первинного прямого некрозу від нижче розміщеного шару дерми (рис. 4.19). Демаркаційний вал рани складається з щільно розташованих клітин, серед яких виявляються гранулоцити, макрофаги та лімфоцити. У більшості випадків проникнення мікрофлори в глибші шари пошкодженої дерми не спостерігається.

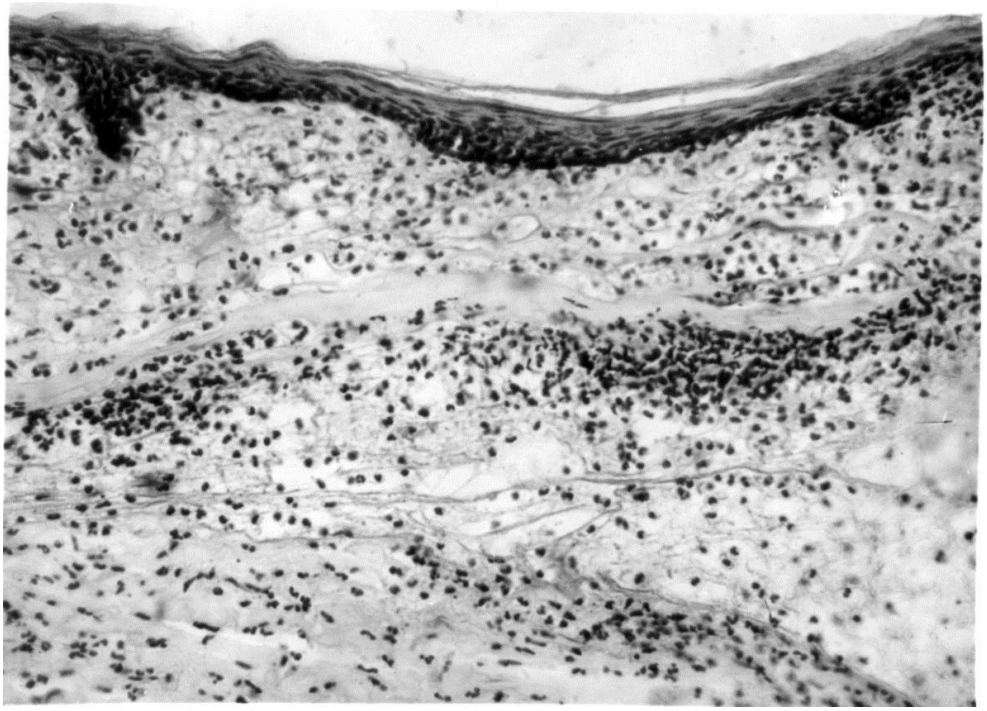


Рис. 4.19. Морфологічний стан опікової рани у тварин при застосуванні ФК на 7 добу експерименту. Формування грануляційної тканини, окремі крововиливи і лейкоцитарна інфільтрація дерми. Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 100

Електронномікроскопічне вивчення рани показало, що помітно активніше, ніж при використанні ЛК, проходить утворення нових гемокапілярів.

Ультраструктура фібробластів відображає їх підвищену функцію.

Гістологічно у крайовій зоні опікової рани, для лікування якої використано ФК на 7 добу відмічено вищу проліферацію епітеліального регенерату, в порівнянні з попередньою групою тварин. Часто під епітеліальним регенератом зустрічаються фібробласти з розширеними канальцями гранулярної ендоплазматичної сітки та елементів комплексу Гольджі. Поруч з такими клітинами розташовано багато дрібних колагенових фібрил, що свідчить про початкові ознаки формування дерми. Покращення судинно-тканинних взаємовідносин сприяє активній регенерації міжклітинної речовини сполучної тканини.

На 14 добу досліду ксеношкіра залишається щільно фіксованою до ран. По краях ран, де проходить відторгнення ксеноклаптів, серозно-гнійних виділень немає. Мікроскопічно наявні добре виражені грануляції і ділянки крайової епітелізації, які за площею помітно більші порівняно з групою тварин , де використовували для закриття ран ЛК. ФК в некробіотичних зонах запобігають розвитку вторинного некрозу дерми. Не відмічено утворення вторинного демаркаційного валу.

Субмікроскопічно в грануляційній тканині фібробласти мають добре розвинену гранулярну ендоплазматичну сітку і комплекс Гольджі, менш зруйновані мітохондрії. Навколо таких клітин відмічено значну кількість колагенових волокон. В грануляційній тканині наявна більша кількість фібробластів, макрофагів, тканинних базофілів, порівняно з попередніми групами. На поверхні грануляцій відсутні ознаки ексудативного і гнійного запалення. В різних ділянках регенеруючої тканини проходить активне проростання епітеліальних тяжів із збережених додатків шкіри до поверхні опікової рани і утворення епітеліальних острівців. Дуже часто вони поєднуються з проростаючим краєвим епідермальним регенератом.

У піддослідних тварин, в яких використовували ФК в різних ділянках рани в сформованій дермі спостерігаються капіляри, структура яких свідчить про високу функціональну активність (рис. 4. 20). Поновлення васкуляризації рани

покращує перебіг репаративних процесів, розвиток і дозрівання грануляцій не тільки в краєвій зоні, але і в парацентральній частині опікової рани.

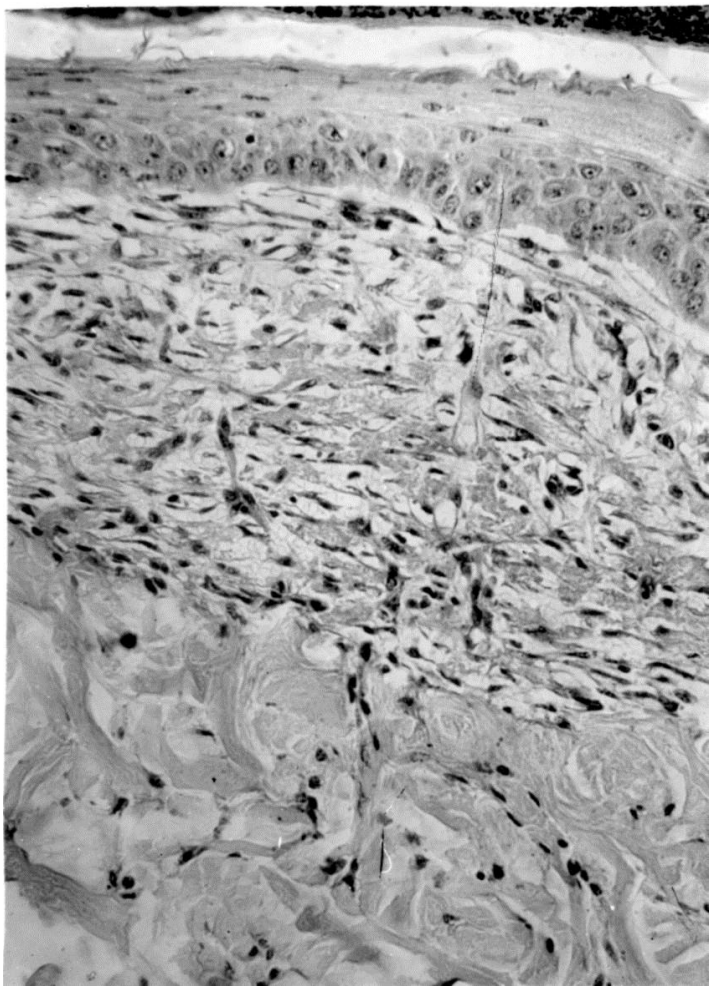


Рис. 4.20. Фрагмент опікової рани морської свинки на 14 добу при застосуванні ксеношкіри. Сформована сполучна тканина, ранева поверхня вкрита суцільним шаром епітеліального регенерата. Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 100

При огляді рани на 14 добу експерименту відмічаємо щільну фіксацію ФК до раневої поверхні (рис. 4.21.). Серозно – гнійних виділень немає.

На 21 добу після проведеного експерименту ФК видалено з ран (рис.4.22). Серозно-гнійних виділень немає. При порівнянні розмірів рани після некректомії і після видалення ФК відмічаємо її зменшення на 28%. Рани чисті, готові до аутодермопластики.

Рис 4.21. 14 доба експерименту. ФК щільно фіксовані на ранах. Серозно-гнійних виділень немає.

Рис. 4.22. 21 доба після опіку. Рана після видалення ФК.

Таким чином, ФК, маючи високі адсорбційно-антитоксичні та антимікробні властивості, значно покращують загоєння опікових ран. Їх використання для лікування опіків IIIБ-IV ст. після проведення ранньої некректомії призводить до довшої фіксації ксенотрансплантатів на ранах, відсутності серозно-гнійних виділень з ран, активізації репаративних процесів, що значно зменшує раневу площу.

Отримані результати експерименту підтверджують необхідність проведення досліджень фотомодифікованих ксенотрансплантаів з метою обгрунтування доцільності їх використання в клініці.

Матеріал опублікований в наукових публікаціях [36, 37, 48, 80].

РОЗДІЛ 5
ВИКОРИСТАННЯ ФОТОМОДИФІКОВАНИХ КСЕНОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ОПІКОВИХ ХВОРИХ

Під нашим спостереженням знаходилось 116 опечених хворих з опіками від 9 до 64 % поверхні тіла. Обстежених пацієнтів було поділено на 2 групи. Перша група – хворі з індексом тяжкості ураження (ІТУ) до 30 од – 64 опечених і 2 група – з ІТУ понад 30 од – 52 хворих. Кожну групу в залежності від методу місцевого лікування було поділено на 3 підгрупи: традиційний метод лікування (підгрупа А) і використання ксенодермотрансплантатів (підгрупи В, С).

5.1. Клініко-морфологічна характеристика хворих з індексом тяжкості ураження до 30 од, місцеве лікування ран яких проводили традиційним методом

Під спостереженням знаходилося – 20 хворих з ІТУ до 30 од, яким проводилось лікування традиційними методами (підгрупа 1А).

Проведені дослідження мали на меті простежити клінічні прояви протікання опікової хвороби, репаративні процеси в опіковій рані.

Хворі при поступленні в опікове відділення скаржились на біль у ділянці ран, озноб, нудоту, загальну слабість. Гемодинамічні зміни характеризувалися тахікардією до 110-120 ударів за 1 хв, частотою дихання 20-24 за 1 хв; зміни артеріального тиску в більшості хворих були незначними. Температура тіла підвищувалася до 37,6-38,5^{o}С. Зміни формули крові: лейкоцитоз і зсув лейкоцитарної формули вліво спостерігалися наступного дня після травми**.**

При поступленні відмічали, що опікова поверхня була гіперемована, набрякла, з наявністю великої кількості пухирів із прозорою рідиною. Дно ран у місцях відшарування епідермісу було рожевого кольору, блискуче, з

вираженою болючістю. Місцями були великі товстостінні пухирі з жовтуватим рідким вмістом, при цьому дно ран було яскраво-рожевого кольору. Такі рани II-IIIA ст. ми спостерігали, в основному, при ураженні гарячими рідинами. При опіках полум'ям виникали рани IIIA ст. – утворювався світло-сірий або світло-коричневий струп.

На 3-4 добу клінічний перебіг опікової хвороби ставав важчим: наростали явища інтоксикації, хворі були дещо загальмованими, млявими, гемодинаміка залишалася стабільною, лейкоцитоз в середньому становив - до $12,2x10^9$ / л.

Хворим цієї підгрупи на рани накладали волого-висихаючі пов’язки, підсушували рани фенами і інфрачервоними лампами.

У ході гістологічних досліджень ураженої ділянки шкіри хворих підгрупи 1А на 3 добу після травми виявлено глибокі пошкодження епідермісу, набряк субепітеліального шару дерми, судинні розлади у вигляді кровонаповнення, стазу. У пухкій сполучній тканині сосочкового шару дерми колагенові і еластичні волокна втрачають чіткість, стають гіалінізованими або некротизуються. Внаслідок пошкоджуючої дії термічного чинника міжклітинна речовина на значних ділянках виглядає безструктурною масою.

При електронномікроскопічних дослідженнях в дермі виявляються значно змінені гемокапіляри, їх просвіти виповнені форменними елементами крові, ендотеліоцити набряклі, в світлій цитоплазмі мало органел. Базальний шар нерівномірно потовщений, на окремих ділянках нечіткий (рис. 5.1).

На 7 добу після травми загальний стан потерпілих залишався без позитивних змін. Для лікування використано волого-висихаючі і мазеві пов’язки з водорозчинними мазями. Відмічали патологічні виділення з ран, останні були покриті сірим струпом.

Гістологічні дослідження біоптатів шкіри з уражених ділянок хворих підгрупи 1А на 7 добу показують глибоке пошкодження епідермального шару. Відмічається поглиблення некрозу дерми. Разом із сполучною тканиною руйнуються мікросудини, багато з них тромбуються й гинуть. Пошкодження

судин в опіковій рані супроводжується набряком дерми, клітинною інфільтрацією тканин і значними крововиливами.

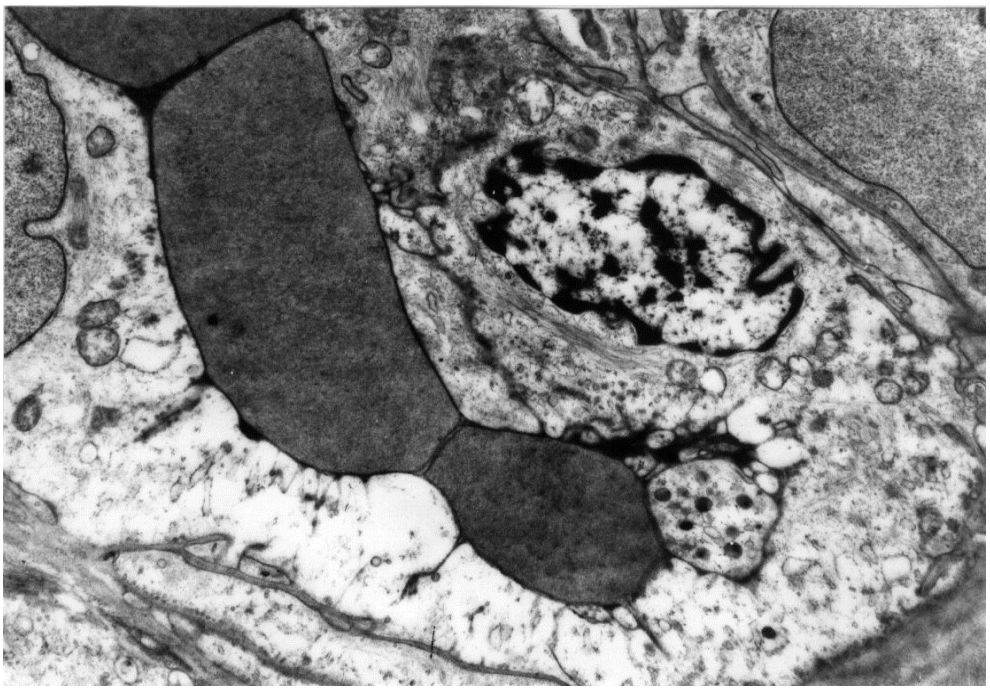


Рис. 5.1. Ультраструктура гемокапіляра дерми шкіри при опіках II-III А ступенів у хворих підгрупи 1А на 3 добу після травми. Набряк цитоплазми ендотеліоцитів, потовщення базального шару, деструкція органел. х 12000

У сполучній тканині дерми спостерігається глибока деструкція фібробластів, фіброцитів, макрофагів та інших клітин сполучної тканини. У сосочковому шарі дерми наявні пошкоджені гемокапіляри, стінка яких погано контурується внаслідок руйнування ендотеліоцитів та базальної мембрани. Внаслідок пошкодження стінок судин та кровоносних капілярів в міжклітинній речовині спостерігаються зруйновані форменні елементи крові – еритроцити, тромбоцити, нейтрофіли та лімфоцити. Волокнисті структури в набряклому аморфному компоненті міжклітинної речовини внаслідок їх лізису майже не виявляються (рис. 5.2).

Субмікроскопічно в цей термін відмічено ураження всіх шарів епідермісу. Глибока деструкція ядер і цитоплазми епітеліоцитів проявляється каріопікнозом, каріорексисом.

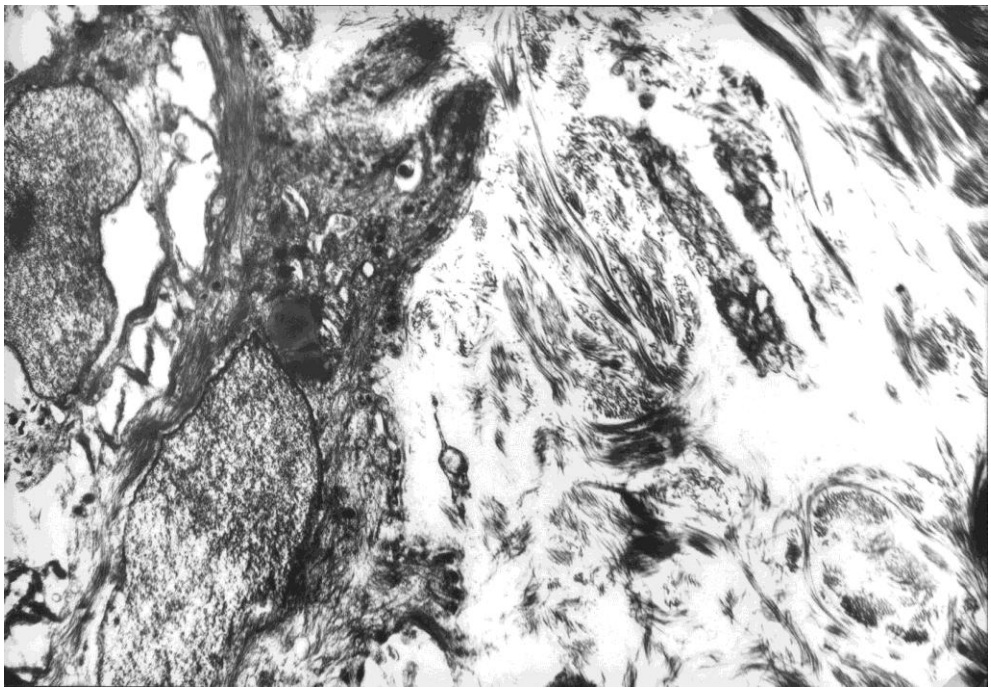


Рис. 5.2. Субмікроскопічна організація сосочкового шару дерми при опіках II-IIIA ст. у хворих підгрупи 1А на 7 добу. Глибока деструкція клітин та міжклітинної речовини. х 7 000

На 7 добу після опікової травми чітко виділяється різниця між крайовими і центральними ділянками рани. У цей період ближче до периферії рани виникає проліферація ендотелію окремих гемокапілярів і формування широких, з тонкою стінкою судин, які утворюють основу грануляційної тканини.

На 13-14 добу під опіковим струпом виявляється молода грануляційна тканина невеликої товщини, яка бідна клітинами фібробластичного ряду і кровоносними капілярами. Повільно перебігають крайова епітелізація і формування базальної мембрани між епітеліальним регенератом і незрілою грануляційною тканиною.

Зазначена морфологічна картина значною мірою зумовлена тим, що в опіковій рані зазнає глибокої деструкції судинне русло та повільно відбуваються регенераційні процеси з оновленням мікроциркуляції. Спостерігається різка дегрануляція, деструкція мембран багатьох нейтрофілів. Відмічені зміни мікросудин і клітин гістіогенного та гематогенного

походження, які порушують процеси очищення опікової рани від некротичних мас і зумовлюють таким чином повільне оновлення аморфної речовини і волокнистих структур сполучної тканини.

Це сприяє тому, що в рановому вогнищі завжди багато неоформленої гомогенної маси, яка містить фрагменти зруйнованих структур, осмофільні гранули, витончені і фрагментовані колагенові та еластичні волокна.

Наші дослідження показали, що у хворих підгрупи 1А протягом перших 10-12 діб прогресивно підвищується температура тіла до 38,2^{0}С, збільшується кількість лейкоцитів до (15,2±1,4)х10^9/л, знижується кількість лімфоцитів до (17,4±2,1) %. Все це відбувається на фоні зовнішніх ознак інтоксикації: відсутності апетиту, сонливості, загальної слабкості, загальмованості, галюцинаторних проявів. Тільки після відторгнення некротичних тканин (на 14-15 доби) прояви інтоксикації дещо зменшуються до нижніх границь норми. У більшості пацієнтів це відбувається лише після завершення процесу епітелізації ран (на 20-24 доби). При вивченні токсичності сироватки крові за парамеційним тестом та резистентністю мембран еритроцитів у хворих цієї підгрупи відмічено підвищення цього показника на 3, 7 та 12 доби зі зниженням на 18 добу після травми (табл. 5.1, 5.2).

Таблиця 5.1

Токсичність плазми крові опечених хворих підгрупи 1А за парамеційним тестом

Кількість хворих	Після травми (доба)			
	3 доба	7 доба	12 доба	18 доба
20	6,8±0,5	6,5±0,4	6,7±0,8	8,3±1,2
	p<0,05	p<0,001	p<0,05	p<0,05
12	Токсичність крові донорів = 9,7±0,4			

Таблиця 5.2

Токсичність плазми крові опечених хворих підгрупи 1А за резистетністю мембран еритроцитів в реакції кислотного гемолізу

Кількість	Після травми (доба)			
хворих	3 доба	7 доба	12 доба	18 доба
20	69,6±2,4	65,2±2,3	67,4±1,5	71,8±1,9
	p<0,05	p<0,001	p<0,05	p<0,05
12	Індекс резистентності еритроцитів крові донорів = 78,0±1,8 од.			

У кінці третього тижня після травми настає відшарування струпа. Ранова поверхня в цих випадках покрита тонким шаром епітелію (рис. 5.3). Як і в попередні терміни спостережень, в опіковій рані відмічається деструкція і погане відновлення компонентів мікроциркуляторного русла, що сприяє гіпоксії, порушує трофіку і пригнічує регенерацію тканин. Розвиток молодої грануляційної тканини, її дозрівання і формування, а також епітелізація раневої поверхні відбувається сповільнено.

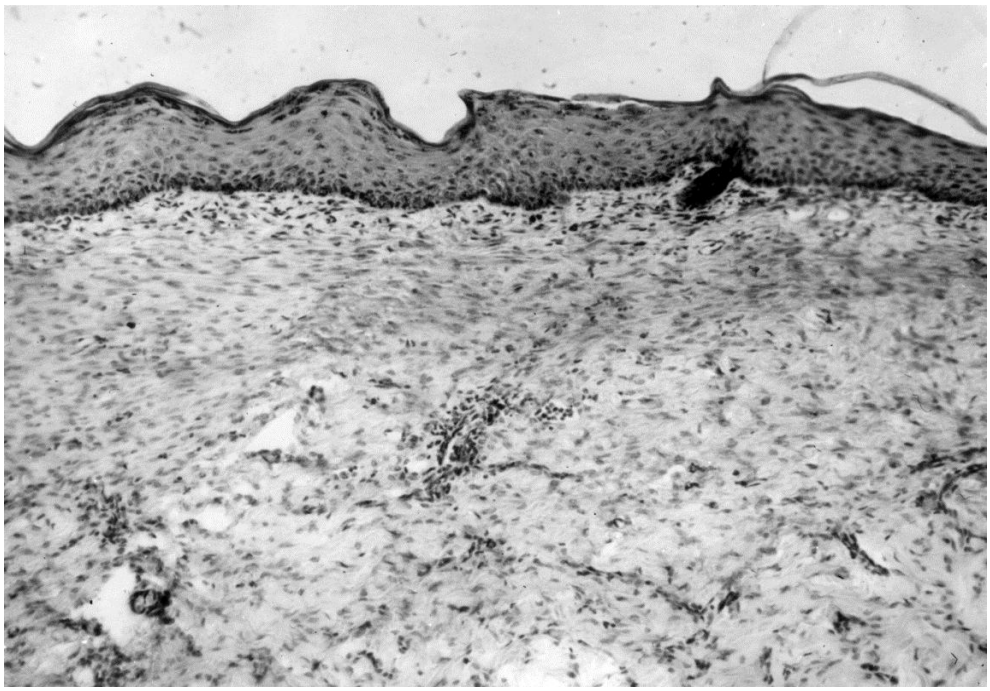


Рис. 5.3. Епітелізація ранової поверхні на 18 добу після опіку II-IIIA ступеня у хворих підгрупи 1А. Нешироκий епітеліальний пласт, погано сформована грануляційна тканина та сосочковий шар дерми. Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 200

Це особливо яскраво підтверджується даними електронно- мікроскопічних досліджень. Повільний розвиток і дозрівання грануляцій в рановому вогнищі пов'язані з порушеною ультраструктурною організацією не тільки фібробластів, але й інших клітин сполучної тканини, а саме макрофагів, тканинних базофілів, адвентиційних і плазматичних клітин. Значне пошкодження апарату білкового синтезу та енергозабезпечення зазначених клітин не дає змоги їм нормально кооперуватися між собою в напрямку утворення і дозрівання сполучної тканини в опіковій рані.

Таким чином, проведені гістологічні дослідження свідчать про те, що при опіках II-IIIA ст. (підгрупа 1А), поряд з дистрофічними і некротичними процесами, в рановому вогнищі одночасно відбувається відновлення всіх тканинних компонентів. Проте процеси репаративної регенерації виражені слабо. Розвиток молодої грануляційної тканини, її дозрівання, формування і перетворення в сполучну, а також епітелізація ранової поверхні відбуваються повільно.

5.2. Клініко–морфологічна характеристика хворих з індексом тяжкості ураження до 30 од, місцеве лікування яких проводили з використанням ліофілізованих ксенодермотрансплантатів

Під спостереженням знаходилось 44 потерпілих з ІТУ до 30 од. Площа опіків від 9 до 16 %. Із них 24, в комплексному лікуванні яких використовували ЛК (підгрупа 1Б), 20 – ФК (підгрупа 1С).

Всім потерпілим при поступленні у стаціонар, на 1-2 добу, під загальним знечуленням проводили ретельний туалет ран та ранню сенквенціальну (поверхневу) некректомію з наступною ксенопластикою ЛК та ФК (рис. 5.4, 5.5).

Ранню сенквенціальну некректомію виконували на 1-2 добу з моменту опіків. Некротичні тканини видалялись у дітей до глибини 0,2 мм, а у дорослих – 0,3-0,4 мм до "кров'яної роси". Це давало можливість зберегти основну

кількість шкірних дериватів. Накладені на рани ксенодермотрансплантати щільно прилипали до ранової поверхні, що призводило до зменшення болю.

Рис. 5.4. Опікові рани II-IIIA ст. сідниць, нижніх кінцівок.

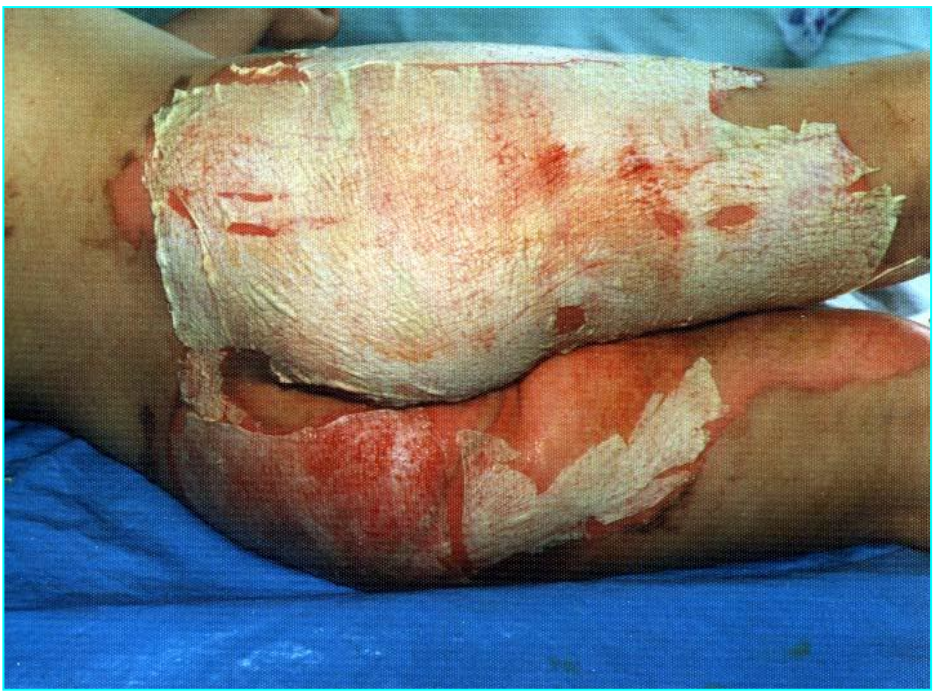


Рис. 5.5. Опікові рани II-IIIA ст. сідниць, нижніх кінцівок. Накладені ФК.

Перев'язку проводили через 2-3 доби після ксенопластики. Накладені на поверхню рани ксеноклапті поступово ущільнювалися і підсихали з країв і самостійно відпадали у вигляді “пергаментних” клаптів, під ними відбувалося загоєння опікових ран (рис.5.6).

Рис. 5.6. Епітелізація ран під ФК

Характерно, що у 24 хворих підгрупи 1В тимчасове повне приживлення ми спостерігали у 17 обстежених, часткове – у 5 та лізис – у 2 хворих. А у обстежених 20 потерпілих підгрупи 1С тимчасове повне приживлення було у 18 хворих, часткове – у 2, лізису ксенодермотрансплантатів не відмічали.

Стан хворих після проведеної сенквеціальної некректомії та ксенопластики покращувався, нормалізовувалася температура тіла, з’являлися апетит і впевненість у швидкому видужанні. Інтоксикаційний синдром в динаміці був виражений менше, ніж у хворих підгрупи 1А, температура тіла була нижчою на 0,5-0,7 ^{0}С, у крові кількість лейкоцитів знижувалася на 10-15 %.

При вивченні токсичності сироватки крові за парамеційним тестом та резистентністю мембран еритроцитів відмічено незначне підвищення цього показника на 7 добу в порівнянні з 3 та зниження його на 12 добу при використанні ЛК. При використанні ФК зниження токсичності сироватки крові спостерігалося вже з 7 доби (табл. 5.3, 5.4).

Таблиця 5.3.

Токсичність плазми крові хворих підгруп 1В та 1С за парамеційним тестом

Групи хворих	Кількість хворих	Після травми (доба)		
		3 доба	7 доба	12 доба
З опіками, лікованими з використанням ЛК(підгрупа 1В)	24	7,2±0,8 p<0,05	6,9±0,9 p<0,001	8,6±0,6 p<0,05
З опіками, лікованими з використанням ФК (підгрупа 1С)	20	7,0±0,3 p<0,05	8,5±0,4 p<0,05	9,2±0,7 p<0,05
	12	Токсичність сироватки крові донорів = 9,7±0,4		

Таблиця 5.4.

Токсичність плазми крові хворих підгруп 1В, 1С за резистетністю мембран еритроцитів в реакції кислотного гемолізу

Групи хворих	Кількість хворих	Після травми (доба)		
		3 доба	7 доба	12 доба
З опіками, лікованими з використанням ЛК (підгрупа 1В)	24	69,2±1,9 p<0,05	68,4±2,6 p<0,05	72,6±1,4 p<0,05
З опіками, лікованими з використанням ФК (підгрупа 1С)	20	68,2±1,6 p<0,05	71,5±1,9 p<0,05	74,3±1,9 p<0,05
	12	Індекс резистентності еритроцитів крові донорів =78,0±1,8		

Морфологічні дослідження в підгрупах 1В та 1С показали, що за умов застосування ксеноклаптів зберігається вище вказана етапність регенерації.

Проте спостерігаються певні особливості при використанні ФК (підгрупа 1С): так вже на 7-му добу після травми поряд із наявністю некротичних процесів в епідермісі, проявляється краща збереженість структурних елементів стінки судин дерми, і менш виражені зміни в сполучнотканинній стромі ранового осередку (рис.5.7).

Рис. 5.7. Помірні зміни структурних елементів дерми і придатків шкіри на 7 добу після травми у хворих підгрупи 1С. Накладені ФК. Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 90

На 11-12 добу у підгрупі 1С настає повне відторгнення ФК, а ранова поверхня вкрита епітеліальним регенератом (рис.5.8) . В той час як у підгрупі 1В повне відторгнення ЛК наступає на 14-16 добу після травми.

Проведені гістологічні та електронномікроскопічні дослідження біоптатів з ран опікових хворих з ІТУ до 30 од показали, що за умов використання ФК вже в ранні терміни після ураження активізуються регенераторні процеси. Поступово під ксеношкірою формується грануляційна тканина, насичена фібробластами та гемокапілярами. Покращення мікроциркуляції сприяє процесам загоєння, формуванню епітеліального регенерату.

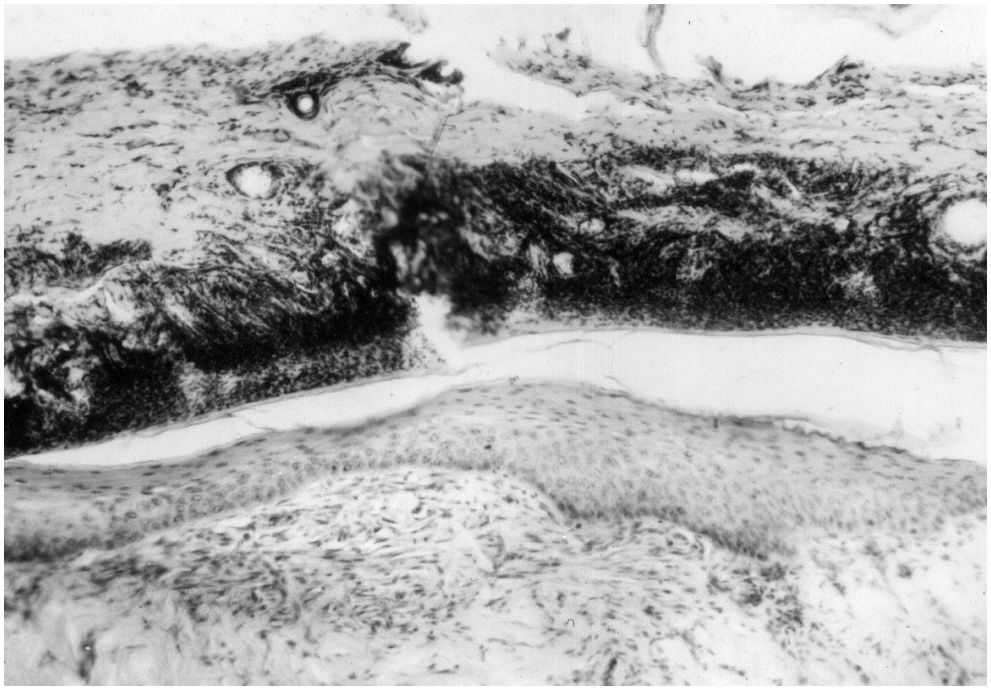


Рис. 5.8. Епітелізація ранової поверхні в місцях відторгнення ФК на 11 добу після травми у хворих підгрупи 1С. Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 90

Отже, застосування ФК сприяє створенню кращих умов для епітелізації опікових ран, призводить до зменшення больового синдрому, не вимагає проведення перев'язок, що запобігає руйнуванню свіжого епітеліального шару (рис. 5.9.).

Рис. 5.9. Хв.М., 5 р. Опік кипятком II-IIIA ст. сідниць, промежини, лівої верхньої та правої нижньої кінцівки, 26% поверхні тіла. А) рани до ксенопластики; Б) після ксенопластики ФК; В) при виписці із стаціонару.

У хворих підгрупи 1А ліжко-день склав 23,6±2,1, підгрупи 1В – 15,6±2,6, підгрупи 1С – 12,2±2,1.

5.3. Клініко-морфологічна характеристика хворих з індексом тяжкості ураження понад 30 од, місцеве лікування яких проводили традиційним методом

Під спостереженням знаходилося 16 хворих з ІТУ понад 30 од (підгрупа 2А), лікування яких проводилось традиційним методом. Площа опікової поверхні в даній підгрупі хворих становила 14 – 64 % поверхні тіла**.**

Скарги хворих при госпіталізації включали різкий біль у ділянці опікових ран, виражену спрагу, відчуття занепокоєння, нудоту, спостерігалися блювання, галюцинації.

При об'єктивному обстеженні відзначали: страждальницький вираз обличчя, різку блідість шкірних покривів, у деяких хворих – акроціаноз. Неопечена шкіра на дотик була сухою і холодною, спостерігалися тремор кінцівок і м'язове тремтіння по всьому тілу. Гемодинаміка була лабільною. Тахікардія збільшувалася до 140 і більше ударів за 1 хв, артеріальний тиск і центральний венозний тиск реєструвалися на нижніх межах норми. Дихання було прискореним до 30-32 ударів за 1 хв. Сечовипускання різко знижене чи відсутнє в перші години після травми**.** У лейкоцитарній формулі відзначали лейкоцитоз (10,1±1,2)х10^9/л, збільшення еритроцитів і гематокриту (до 46,2±2,1).

Опіковий шок середньої важкості діагностували в 8 і важкого ступеня – в 4, вкрай важкого - у 2 потерпілих. Решта хворих транспортувались з ЦРЛ, де їм проводилась протишокова інфузійна терапія.

Місцево опечена шкіра була щільною, сухою, темно-коричневого або чорного кольору, поверхня рани з обривками нежиттєздатного епідермісу, в товщі струпа відзначали фіксацію підшкірно-венозної сітки судин. Струп, що циркулярно охоплював ділянку верхніх або нижніх кінцівок, викликав у їхніх дистальних відділах порушення мікроциркуляції, набряк тканин.

На 3-4 день після травми спостерігали значні порушення показників гомеостазу: зменшення кількості білків крові до (55,0±1,8) г/л, збільшення гематокриту до (47,2±2,1); наростали явища інтоксикації.

При вивченні токсичності сироватки крові за парамеційним тестом та резистентністю мембран еритроцитів хворих підгрупи 2А нами відмічено значне підвищення токсичності на 3, 7 та 12 добу з незначним зниженням починаючи з 18 доби (табл. 5.5, 5.6).

Таблиця 5.5

Токсичність плазми крові опечених хворих підгрупи 2А за парамеційним тестом

Кількість хворих	Після травми (доба)				
	3 доба	7 доба	12 доба	18 доба	24 доба
16	3,8±0,3 p<0,05	3,2±0,4 p<0,001	3,6±0,6 p<0,05	4,8±0,5 p<0,05	5,8±0,6 p<0,05
12	Токсичність крові донорів = 9,7±0,4				

Таблиця 5.6

Токсичність плазми крові опечених хворих підгрупи 2А за резистетністю мембран еритроцитів в реакції кислотного гемолізу

Кількість хворих	Після травми (доба)				
	3 доба	7 доба	12 доба	18 доба	24 доба
16	56,8±2,1 p<0,05	54,3±1,4 p<0,05	56,9±1,6 p<0,05	65,2±2,1 p<0,05	70,4±2,3 p<0,05
12	Індекс резистентності еритроцитів крові донорів = 78,0±1,8 од.				

Для одержання некролітичного ефекту хворим підгрупи 2А 40 % саліцилову мазь накладали товщиною 2-3 мм на сухий струп і зверху накривали серветками з борною маззю [44]. Мазь наносили у період із 5 до 9 доби після травми. Перед цим струп підсушували фенами й інфрачервоними лампами. Наступну перев'язку робили через 48 год після накладення мазі. У більшості хворих струп частково відокремлювався від життєздатних тканин. Під ним накопичувалася велика кількість патологічних виділень. Після туалету ран накладали пов'язку з

розчинами антисептиків і щоденно перев'язували до повного їх очищення. Через 4-5 днів після зняття струпа частина ран покривалася свіжими рожевими грануляціями і була готова до накладання ауто- чи ксенодермотрансплантатів.

Гістологічні дослідження біоптатів ран хворих підгрупи 2А на 3 добу після травми свідчать, про повний некроз епідермісу, сосочкового і сітчастого шарів дерми та придатків шкіри. В набряклій міжклітинній речовині дерми колагенові волокна дезорганізовані, фрагментовані, змінюються їх тинкторіальні властивості. Підшкірна жирова клітковина набрякла, просвіти кровоносних судин у ній розширені, кровонаповнені, місцями тромбовані (рис. 5.10).

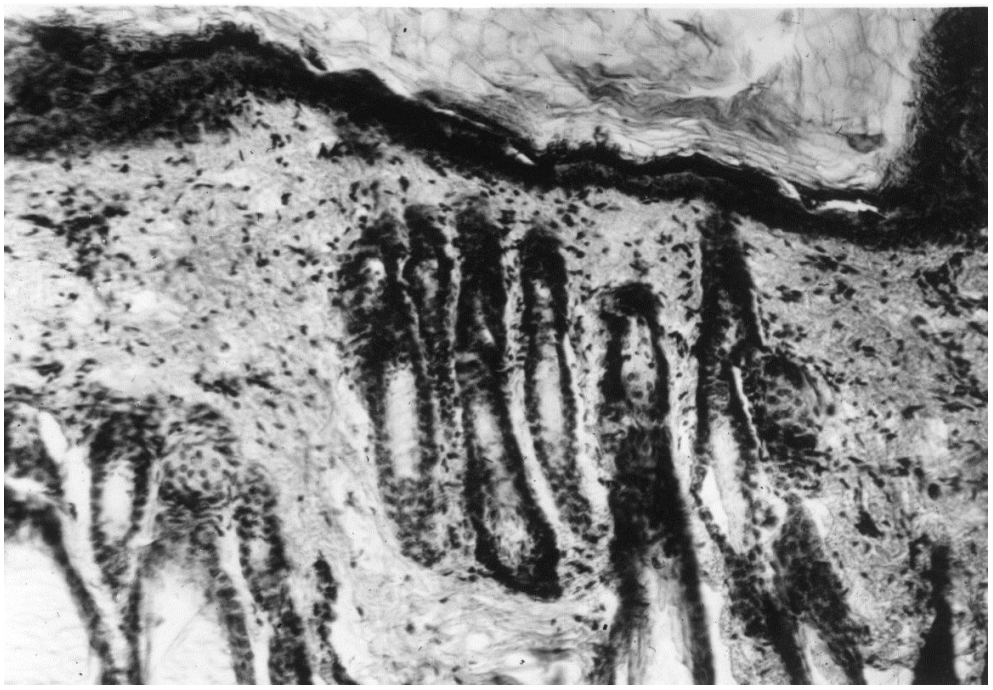


Рис. 5.10. Некроз епідермісу, руйнування стінок кровоносних судин та придатків шкіри на 3 добу після травми у хворих підгрупи 2А. Забарвлення гематоксилін-еозином. х 200

Електронномікроскопічні дослідження свідчать про глибоку деструкцію всіх компонентів епідермісу і дерми. Сполучна тканина повністю втрачає структурованість, в ній складно диференціювати навіть клітинні елементи. Внаслідок пошкодження стінок судин спостерігаються крововиливи; скупчення еритроцитів, тромбоцитів та інших формених елементів наявні в міжклітинній

речовині. В ділянці ураження деструктивно змінені фіброцити. Вони пікнотизуються, ущільнюються, стає осміофільною їх цитоплазма, руйнуються органели (рис.5.11).

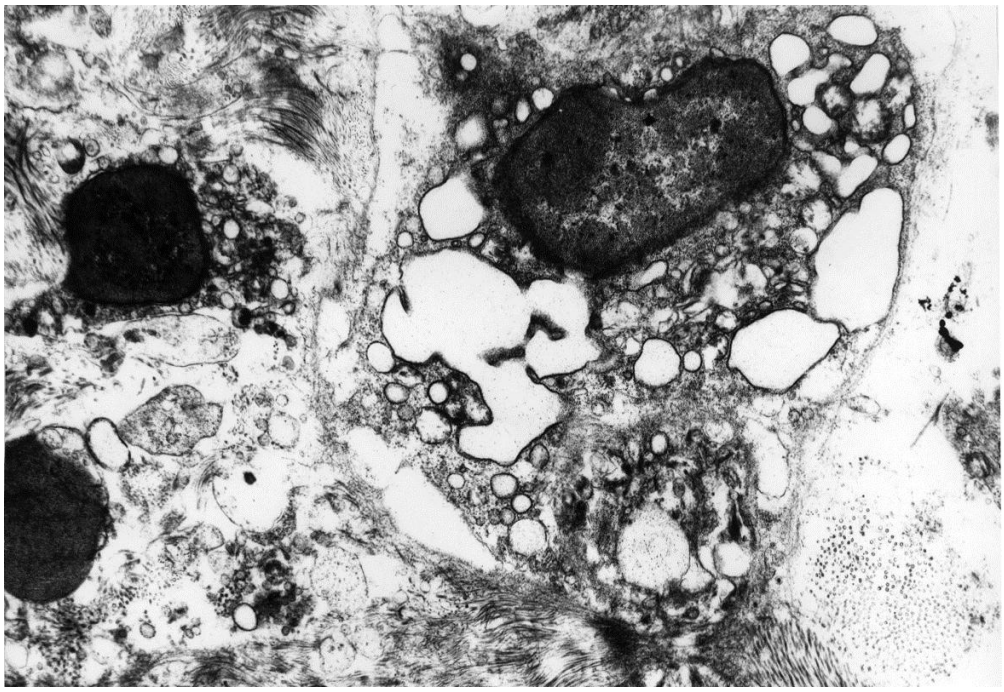


Рис. 5.11. Глибокі субмікроскопічні зміни дерми шкіри у хворих підгрупи 2А на 3 добу спостережень. Пошкоджені фіброцити, волокнисті структури міжклітинної речовини, агрегати еритроцитів. х 6 000

Епідермальний пласт також зазнає глибоких деструктивних змін. Епідермоцити базального і остистого шарів втрачають структурованість цитоплазми внаслідок гомогенізації та руйнування органел.

На 11-12 добу порівняно з 3-ю добою, зона некробіотичних змін розширюється за рахунок мікроциркуляторних розладів. Більш вираженим є набряк тканин. Волокнисті структури дерми місцями гомогенізовані. Колагенові волокна за Ван-Гізоном фарбуються переважно пікринофільно. Судини різного калібру в поверхневих шарах опікової рани заповнені гемолізованими еритроцитами, а в глибших – скупченнями плазми й агрегатами еритроцитів. В артеріях малого калібру спостерігаються потовщення стінок і значний периваскулярний набряк. Під струпом, що починає відшаровуватися,

наявні лейкоцитарні маси, які утворились внаслідок руйнування стінок кровоносних судин.

Гістологічні дослідження показали, що опікова рана складається з некротично уражених тканин і розташованої під ними зони мікроциркуляторних розладів. Мікротромбоз судин, прогресуюче погіршення мікроциркуляції призводять до переходу некробіотично змінених тканин у стан повного некрозу.

У хворих підгрупи 2А на 18-20 добу поверхня рани лише частково чиста, вкрита грануляційною тканиною, готова до аутодермопластики. Більша частина її покрита патологічними виділеннями. На поверхні грануляційної тканини з великою кількістю клітинних елементів (фібробластів, лімфоцитів, макрофагів) в крайовій зоні розташовується шар епітелію різної товщини, відсутня базальна мембрана і сформована сполучна тканина сосочкового шару (рис. 5.12).

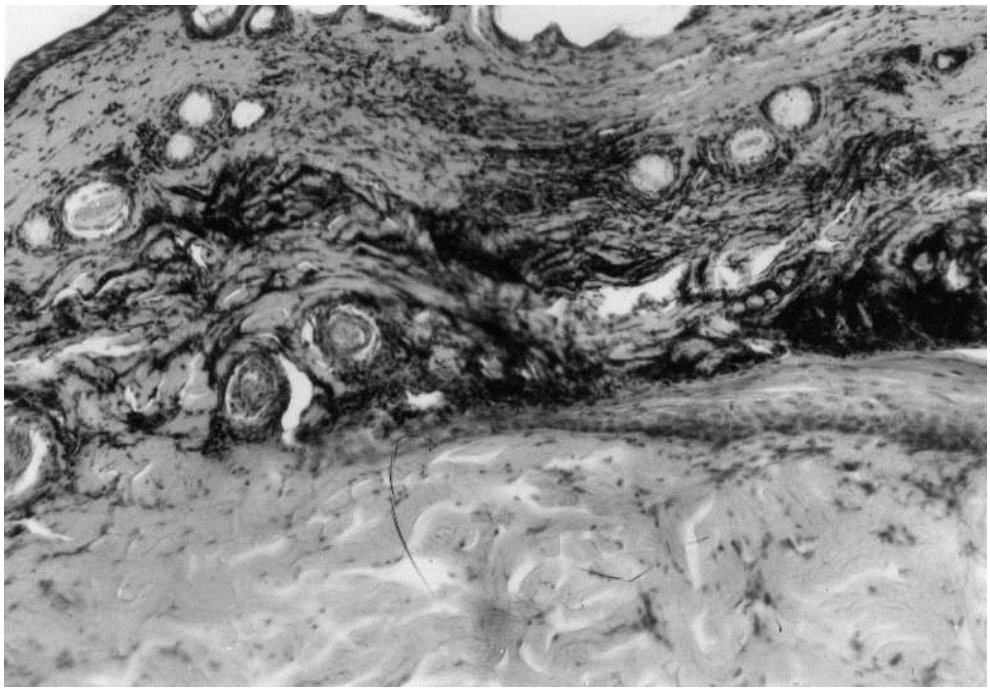


Рис. 5.12. Крайова ділянка опікової рани хворого підгрупи 2А на 18 добу після травми. Відшарування струпа. Епітеліальний регенерат на поверхні тонкої грануляційної тканини. Забарвлення гематоксилін-еозином. х 100

У центральних ділянках грануляційна тканина містить клітинні елементи різних ступенів зрілості, місцями вона покрита тонким лейкоцитарно-некротичним шаром, а місцями виявляється об'ємний серозно-гнійний ексудат.

У цей період у частини хворих в ділянці чистих ран розпочинали проводити аутодермопластику. На рани з патологічними виділеннями, що залишалися не закритими аутодермотрансплантатами, накладали волого-висихаючі або мазеві пов'язки. З метою видалення некротичних тканин проводили поетапні некректомії.

На 23-24 добу після отримання травми у більшості хворих відмічали приживлення пересаджених аутолоскутів шкіри, із збережених придатків шкіри розростання епітеліальної тканини проходило повільно.

Гістологічні дослідження біоптатів опечених хворих підгрупи 2А в цей термін спостережень свідчать про низький ступінь зрілості грануляційної тканини опікової рани. В ділянках, де рана вкрита тонким шаром лейкоцитарно-гнійного ексудату, серед клітин фібробластичного ряду спостерігаються незначна кількість зрілих і функціонально активних фібробластів. Міжклітинна речовина виглядає набряклою, в ній зустрічаються вогнища дифузної лейкоцитарної інфільтрації і альтерації колагенових волокон.

Новоутворення і розростання кровоносних капілярів у такій грануляційній тканині відбувається значно рідше. Погано виражена крайова епітелізація, розмноження і проліферація камбіальних клітин придатків шкіри. Повільний розвиток судин мікроциркуляторного русла, низький ступінь зрілості клітин фібробластичного ряду затримує регенераторні процеси і підготовку грануляційної тканини до прийняття аутодермотрансплантата.

Таким чином, у хворих з ІТУ понад 30 од спостерігаються значні ураження епідермісу, всіх шарів дерми з придатками шкіри. В умовах лікування опікової травми загальноприйнятими методами регенераторні процеси перебігають повільно, ще і на 24 добу після травми спостерігаються подальші деструктивні та некробіотичні зміни. Крайова епітелізація та формування грануляційної

тканини відбуваються повільно, не всі ділянки рани готові до прийняття ауто-дермотрансплантатів, наявні значні площі, де ранова поверхня вкрита гнійним ексудатом. Тому доцільним в лікуванні таких хворих є використання ксенотрансплантатів.

5.4. Клініко-морфологічна характеристика хворих з індексом тяжкості ураження понад 30 од, місцеве лікування яких проводили з використанням ксенодермотрансплантатів

Під спостереженням знаходилося 36 хворих з ІТУ понад 30 од. 18-ти з них лікування проводилося з використанням ЛК (підгрупа 2В) і 18-ти хворим - ФК (підгрупа 2С).

Проведені дослідження в цих хворих мали на меті простежити репаративні процеси в опіковій рані, порівняти клінічні та морфологічні дані з попередньою підгрупою пацієнтів.

Загальний стан хворих при госпіталізації в стаціонар був важкий. Опіковий шок середньої важкості діагностували в 16 і важкого ступеня – в 6, вкрай важкого - у 7 потерпілих. Решта хворих транспортувались з ЦРЛ, де їм проводилась протишокова інфузійна терапія. Площа опікової поверхні в хворих даних підгруп становила від 16 до 63 %.

Скарги хворих характеризувалися болями у ділянці опікових ран, відчуттям занепокоєння, нудотою, спостерігалися блювання, адинамічність. Місцево рани були вкриті щільним, сухим, темно-коричневим або чорного кольору струпом, наявні обривки нежиттєздатного епідермісу.

У хворих, які поступали у опікове відділення на 1-2 добу після травми, був проведений комплекс протишокових мірроприємств, рання некректомія дерматомом або ножем Гамбі. Після того рани закривали ЛК (підгрупа 2В), ФК (підгрупа 2С).

На 3-7 добу після травми скарги хворих на біль в ділянці ран ставали

меншими. Відмічено покращання загального стану хворих, сну, апетиту, підвищення їх активності, зменшення температури на 1-2°С, нормалізацію діурезу, позитивну динаміку показників гомеостазу, а саме зменшення білків крові до (51,8±1,8) г/л, збільшення гематокриту до 44,9±2,1. Порівняння цих даних з показниками стану хворих підгрупи 2А в той самий термін яскраво підтверджують позитивний вплив ранньої некректомії та ксенопластики на перебіг опікової хвороби.

Після проведеної некректомії і закриття ран ксенолоскутами на 3-4 добу після їх накладання відзначали активне формування під ними грануляційної тканини, а також проростання з боку грануляцій у ксенотрансплантат гемокапілярів та малодиференційованих клітин гістіогенного походження. Проростання гемокапілярів забезпечувало тимчасове його приживлення на ранах (рис. 5.13).

Рис. 5.13. Проростання гемокапілярів в ксенодермотрансплантат у хворого підгрупи 2С, 3 доба після накладання ФК. Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 140

Ультраструктурна організація гемокапілярів відповідає ознакам функціональної активності, про що свідчить наявність в ендотеліоцитах добре розвинутого ядерного апарату, збільшення кількості органел та піноцитозних міхурців. Характерно, що до базальної мембрани новоутворених гемокапілярів і судин прилягає велика кількість малодиференційованих фібробластів. Ці клітини контактують з базальними мембранами довгими відростками, що забезпечує, ймовірно, формування адвентиції.

Слід відмітити, що у хворих, при лікуванні яких використовувалися ФК, регенераторні процеси проходили більш активно, про що свідчать більша кількість добре розвинених гемокапілярів та фібробластів.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про позитивний вплив ФК на регенераторний процес вже в перший тиждень його протікання. Проведене електронномікроскопічне дослідження показало, що введення в комплексне лікування ФК значно прискорює процес загоєння рани. Вони впливають на проліферацію гемокапілярів, стимулюють проліферацію фібробластів і тим самим посилюють біосинтез колагену і фібрилогенез. Специфічність вказаного феномену підкреслюється тим, що при традиційному лікуванні не спостерігається аналогічної дії.

При гістологічному дослідженні стану опікової рани хворих підгрупи 2С на 11-12 добу після травми встановлено наявність сформованої грануляційної тканини і готовність її до накладання аутолоскутів. За своїм складом вона багата на капіляри, клітини фібробластичного ряду, колагенові та еластичні волокна (рис. 5.14). Активізується процес епітелізації рани, починаючи з її країв (рис.5.15).

Електронномікроскопічно в крайовій зоні опікової рани спостерігається формування багатошарового епітелію. Росткова зона невисока, складається з декількох шарів епідермоцитів. Для таких клітин характерні ядра, що мають чисельні інвагінати каріолеми, вогнищево збільшені перинуклеарні простори.

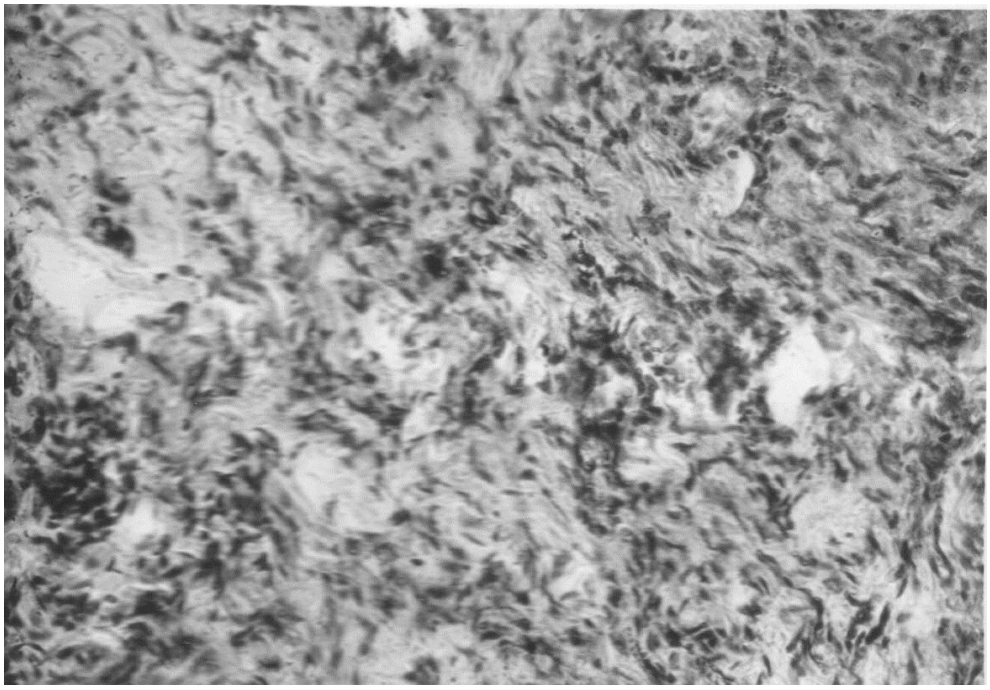


Рис. 5.14. Сформована грануляційна тканина. 12 доба після травми, підгрупа 2С. Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 200

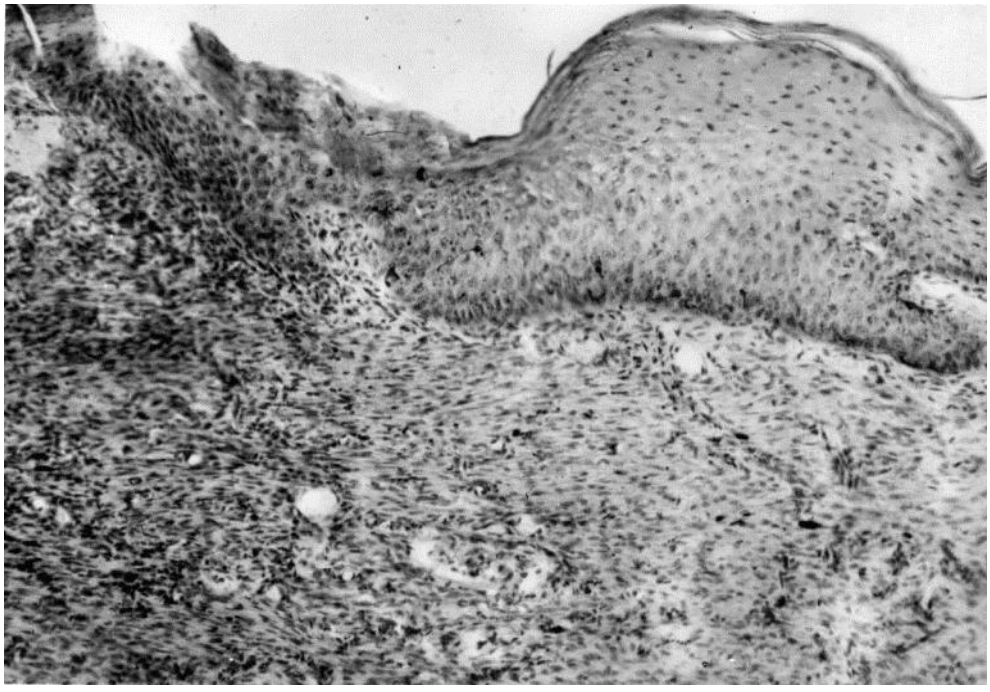


Рис. 5.15. Активна краєва епітелізація, 12 доба після травми, підгрупа 2С. Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 90

Каріоплазма містить багато рибосомальних гранул, тому виглядає дещо осміофільною. Наявні крупні ядерця. В цитоплазмі нерівномірно розташовані тонофіламенти, наявні рибосоми, невеликі щільні мітохондрії, світлі вакуолі. Біля плазмолеми тонофіламенти збираються в пучки і щільно прилягають до десмосом.

Отже, в ці терміни при готовності ран до аутодермопластики у хворих з великими за площею, глибокими опіками аутоклаптями закривали рани у функціонально важливих місцях (суглоби, шия, обличчя). У цих місцях намагалися застосовувати цілі клапті. Для закриття інших місць використовували перфоровані аутоклапті, що покривали зверху ксенотрансплантатами. Останні не знімали під час перев'язок, епітелізація ран у комірках аутоклаптів проходила під ними. Після повної епітелізації ран ФК ставали сухими і відпадали. ФК використовувалися також для закриття поверхневих опіків та тимчасового закриття глибоких опікових ран під час першої, другої і третьої аутодермопластики. Крім цього ФК використовували для закриття донорських ран. Епітелізація ран проходила на 6-7 добу, що дозволяло при потребі швидше провести забір аутолоскутів із епітелізованих донорських ран для повторної аутопластики.

При аналізі карт глибини та площі опікових уражень, в які заносили дані на 1-2 добу після травми, площі самостійної епітелізації опечених ділянок і утворення гранулюючих ран (які закривали аутодермотрансплантатами), встановлено, що застосування ФК призводить до зменшення площі гранулюючих ран на 28±1,6 %.

Зменшення площі гранулюючих ран і, як наслідок цього, зменшення кількості операцій відбуваються за рахунок швидкої епітелізації поверхневих опіків, відсутності вторинного поглиблення ран, а також посилення крайової та острівцевої епітелізації глибоких опіків під ФК (рис.5.16).

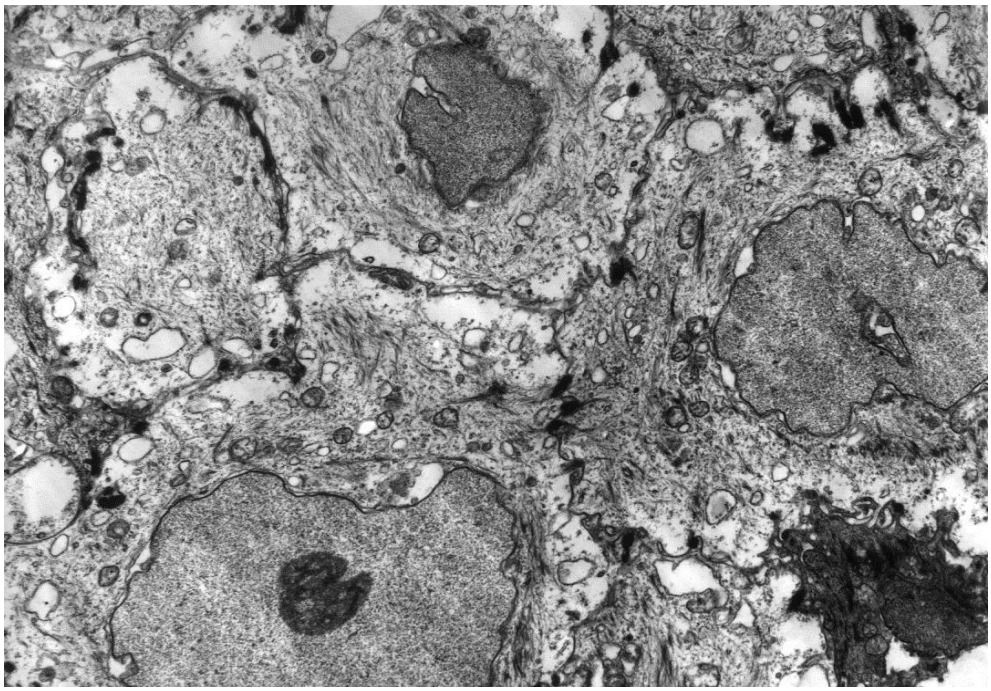


Рис. 5.16. Епітеліальний пласт опікової рани, 12 доба після травми, підгрупа 2С. х 800

На 18-19 добу після травми у хворих підгрупи 2С ушкоджена дерма майже цілком заміщена грануляційною тканиною з переходом її в сполучну. Встановлена активна крайова епітелізація ранової поверхні.

Таким чином, проведені в динаміці мікроскопічні та електронно-мікроскопічні дослідження при використанні ФК у лікуванні хворих з ІТУ понад 30 од показали, що вже в ранні терміни після накладання їх на рану спостерігається активна регенерація, що проявляється формуванням грануляційної тканини за рахунок активації фібробластів і оновленням судин мікроциркуляторного русла. В крайовій зоні відбувається активація мітотичного поділу епідермоцитів із наростанням пласту на сформовану грануляційну тканину з формуванням багатошарового епітелію.

Після 2-3 тижнів ксенотрансплантати відпадають. Час їх відторгнення залежить від площі опікових ран. Чим більша площа ураження, тим довший період фіксації на ранах ксенодермотрансплантатів.

При морфологічному дослідженні грануляційної тканини під знятими ФК відзначаються чисті, зернисті грануляції, готові до прийняття аутодермотрансплантата. Одночасно з формуванням грануляційної тканини відзначається активний перебіг крайової епітелізації ранової поверхні та вогнищевого поширення у вигляді широких клітинних розростань із придатків шкіри, що вижили.

Приживлення на 2-3 тижні ксенодермотрансплантатів на ранах у більшості випадків достатнє. За цей період відбувається покращення загального стану хворого, зменшення больового синдрому, плазмовтрати, попередження інфікування ран. Частина глибоких ран, які планувалося закривати аутотрансплантатами, епітелізуються самостійно під ксенотрансплантатами, що прижилися. Проходить епітелізація донорських ран, що дозволяє проводити повторний забір аутотрансплантатів із цих ділянок.

Порівняльні гістологічні дослідження показали, що використання ФК у комплексному лікуванні опечених, на відміну від традиційних методів лікування, позитивно впливає на процес мікроциркуляції і тромбоутворення в некробіотичній зоні опікової рани. При цьому зменшується або попереджується повторне поглиблення ран, спостерігається значне відновлення життєздатності морфологічних структур некробіотичної зони як по площі, так і по глибині опікової рани. Більш раннє і досконале формування сполучної тканини опікової рани, рубцювання і епітелізація під струпом призводить надалі до значного зменшення площі відкритих ран, що гранулюють. Утворення чітко вираженої демаркаційної зони значно знижує можливість інвазії мікроорганізмів всередину рани з розвитком там інфекційно-запального процесу, а лізис нейтрофілів демаркаційної зони прискорює протеолітичні реакції, спрямовані на руйнацію і відторгнення некрозу.

При вивченні токсичності сироватки крові за парамеційним тестом та резистентністю мембран еритроцитів у підгрупах 2В, 2С нами відмічено високу

токсичність на 3 і 7, з подальшим її зменшенням на 12-18 доби після травми, особливо при використанні ФК (табл. 5.7, 5.8).

Таблиця 5.7

Токсичність плазми крові хворих підгрупи 2В і 2С за парамеційним тестом

Групи хворих	Кількість хворих	Після травми (доба)			
		3 доба	7 доба	12 доба	18 доба
Ліковані з використанням ЛК (підгрупа 2В)	18	3,9±0,4 p<0,05	3,6±0,3 p<0,05	5,6±0,2 p<0,2	7,1±0,9 p<0,5
Ліковані з використанням ФК (підгрупа 2С)	18	4,1±0,3 p<0,05	4,0±0,6 p<0,5	5,9±0,5 p<0,5	7,6±0,3 p<0,05
	12	Токсичність сироватки крові донорів по парамеціях = 9,7±0,4			

Таблиця 5.8

Токсичність плазми крові хворих підгруп 2В і 2С за резистетністю мембран еритроцитів в реакції кислотного гемолізу

Групи хворих	Кількість хворих	Після травми (доба)			
		3 доба	7 доба	12 доба	18 доба
Ліковані з використанням ЛК (підгрупа 2В)	18	58,3±2,4 p<0,05	56,2±1,3 p<0,05	64,5±1,4 p<0,05	68,3±2,2 p<0,05
Ліковані з використанням ФК(підгрупа 2С)	18	57,5±1,7 p<0,05	57,1±1,2 p<0,05	67,2±1,4 p<0,05	72,8±2,4 p<0,05
	12	Індекс резистентності еритроцитів крові донорів = 78,0±1,8 од.			

Опечені підгрупи 2В знаходилися на стаціонарному лікуванні (55,2±2,9) доби, підгрупи 2С – (48,1±2,6), хворі підгрупи 2А – (73,2±2,8) доби.

Таким чином, при використанні в комплексному лікуванні опечених ФК поліпшуються загальний стан хворих, сон, апетит, відбувається нормалізація температури тіла, посилюється крайова й острівцева епітелізація опікових ран, що призводить до зменшення площі гранулюючих ран на 28±1,6 %, скорочення

перебування хворих на стаціонарному лікуванні у хворих з ІТУ до 30 од на 11,4 доби (49,2%) в порівнянні з традиційними методами лікування 23,6 діб і на 3,4 доби (21,8%) в порівнянні з хворими, в комплексному лікуванні яких використовували ЛК. У хворих з ІТУ понад 30 од зменшення кількості ліжкоднів на 24,9 (66%) у порівнянні з хворими, лікованими традиційно та на 7 днів (13%) в порівнянні з хворими, для лікування яких застосувалися ЛК.

Сумуючи отримані дані про застосування ФК у комплексному лікуванні опечених, робимо висновок про його позитивний вплив на протікання опікової хвороби та репаративні процеси в ранах. Як показали наші дослідження, ефективним є застосування ФК при поверхневих опіках при поступленні в стаціонар на 1-2 добу після травми, при глибоких опіках на 1-2 добу після ранніх некректомій та під час аутодермопластик у хворих з великими за площею та глибокими опіками з метою закриття опікових ран, що залишилися вільними від аутолоскутів, та покриття перфорованих аутотрансплантатів.

Проведені морфологічні дослідження підтверджують клінічну ефективність запропонованого способу лікування. Використання ФК для тимчасового закриття опікових ран призводить до швидкої епітелізації опіків під ними, пришвидшує утворення грануляційної тканини, покращує крайову й острівцеву епітелізацію ран, локалізує патологічний процес, попереджує його прогресування, створює умови для повноцінної регенерації, що в остаточному підсумку прискорює видужання важких опікових хворих (рис. 5.17, 5.18, 5.18а)

Узагальнюючи отримані результати, описані в цьому розділі можна зробити наступні висновки: ФК потрібно використовувати при поверхневих опіках після проведення сенквенціальної некректомії, що сприяє швидкій епітелізації ран, скорочує терміни лікування; ФК необхідно застосовувати при глибоких опіках після проведення ранньої некректомії, що сприяє очищенню ран, зменшує площу опіків, покращує перебіг опікової хвороби, створює умови для проведення аутодермопластики; ФК варто використовувати в комбінації з аутотрансплантатами під час проведення аутодермопластики при великих за

площею глибоких опіках з метою закриття опікових ран, що залишилися вільними від аутолоскутів, та покриття перфорованих аутотрансплантатів, що сприяє економії аутоклаптів, швидшій епітелізації в комірках перфорованих аутотрансплантатів.

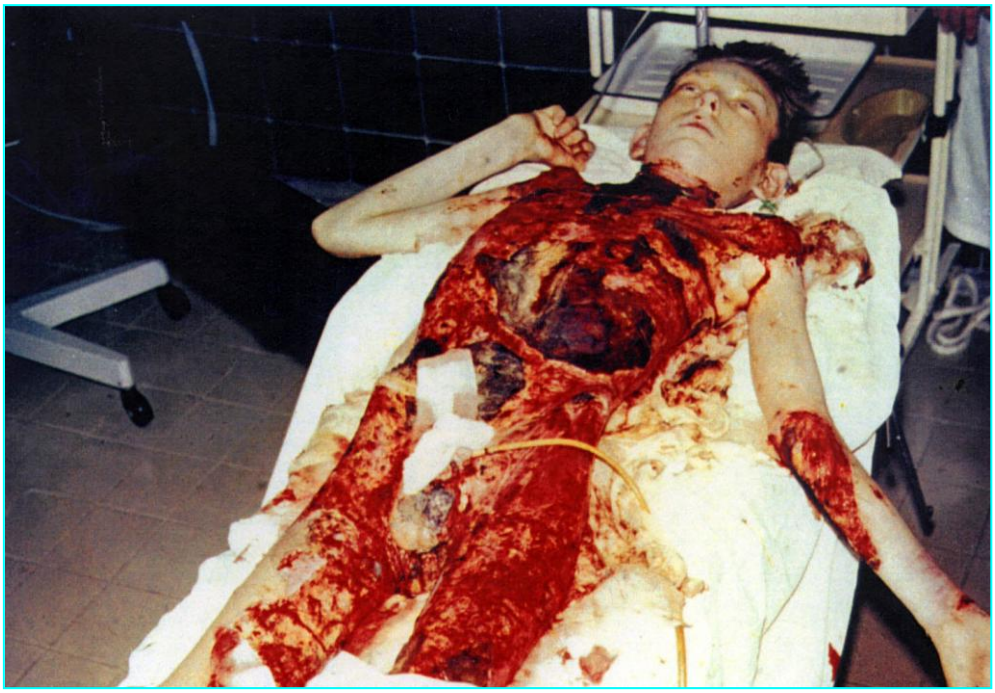


Рис. 5.17. Хв. 12 років. Опік полум'ям IIIАБ-IV ст. шиї, тулуба, передньої черевної стінки, промежини, лівої верхньої та нижніх кінцівок, 70 (56) % поверхні тіла. Опікова хвороба, шок вкрай важкого ступеня.

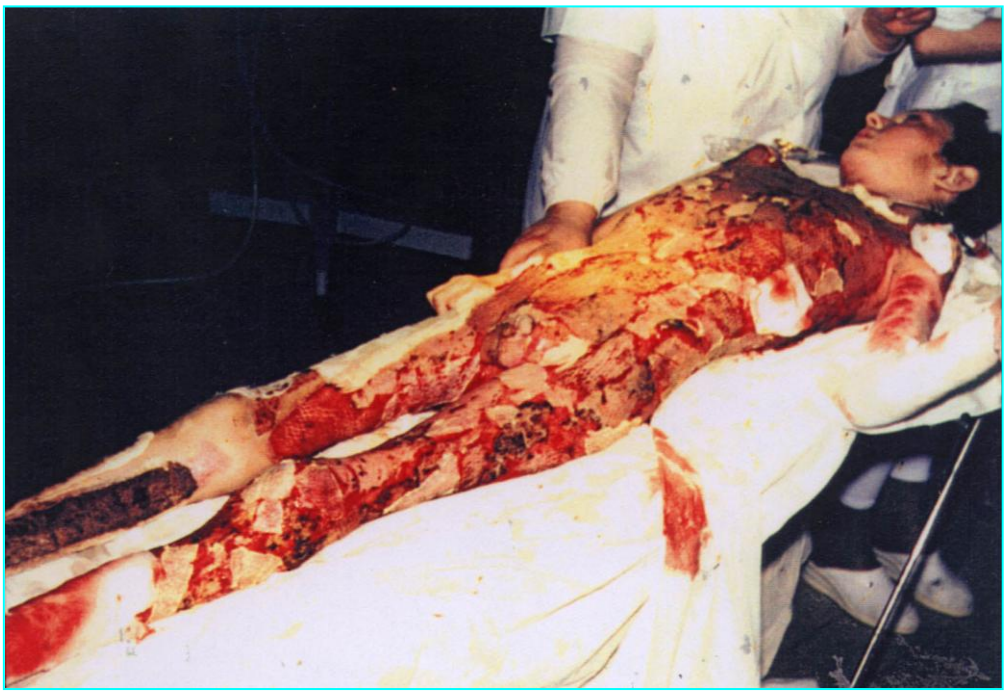


Рис. 5.18. Рани закриті аутоклаптями та ФК.

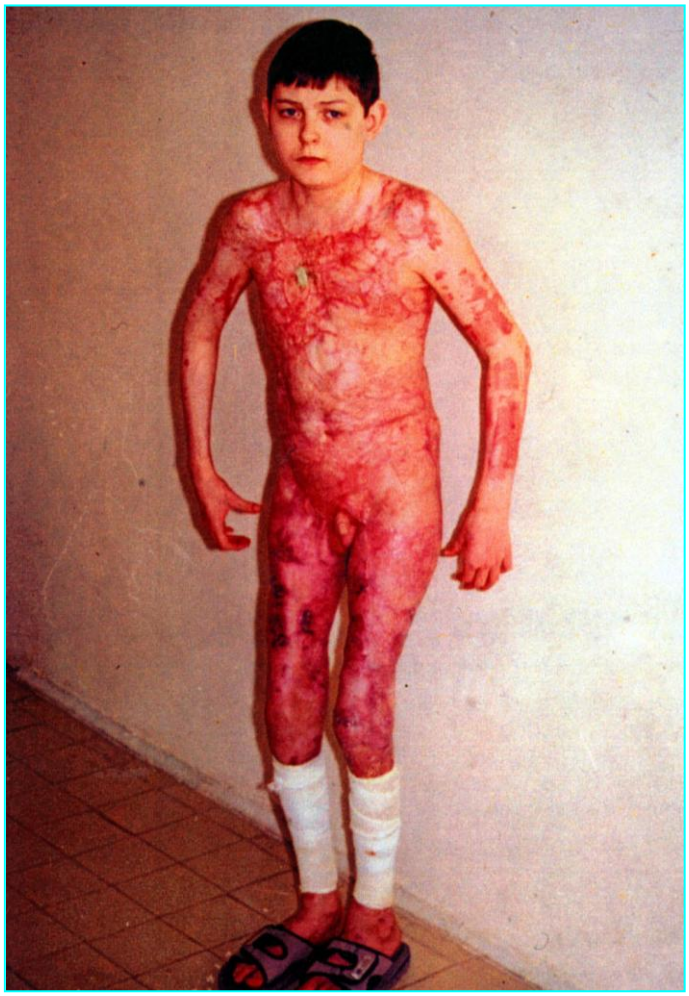


Рис. 5.18а. При виписці.

Результати досліджень опубліковані в наукових публікаціях [15, 16, 19, 21, 107].

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати лікування опечених хворих залежать від площі і глибини опікових ран, які визначають весь комплекс патологічних змін в організмі і зумовлюють розвиток, перебіг та наслідки опікової хвороби [8, 85].

Корекція різноманітних порушень, що виникають в організмі потерпілих, неможлива без відновлення шкірного покриву у короткі терміни, коли регенераторні властивості організму ще збережені і хворі не виснажені довгим перебігом захворювання.

До цього часу невирішеною залишається проблема відновлення шкірного покриву при великих за площею і глибоких опіках. Навіть при сприятливому перебігу опікової хвороби цей процес триває не менше 1-2 місяців з часу отримання травми. Протягом усього цього часу через опікову рану втрачається рідина, білки, електроліти, а сама рана залишається основною рушійною силою патологічних змін, що відбуваються в організмі внаслідок опікової травми.

В останні роки в хірургії все ширше застосовують ксенотрансплантати шкіри свині. В опікових відділеннях України в рік використовується понад 1 млн квадратних сантиметрів ЛК. Ефективність їх доведена в наукових публікаціях [1, 42], та на практиці. Водночас існує необхідність вивчення можливості покращення лікувальних якостей ЛК. Одним із таких методів є використання активних форм кисню, які широко використовуються у медичній практиці [5, 20, 33, 36].

При виготовлені ЛК по розробленій нами методиці [17] проходить гальмування біотичних процесів при їх кріоконсервуванні та ліофілізації. Мобілізація біохімічних процесів і активація біофізичних властивостей в консервованому ксенодермотрансплантаті згідно цієї методики проходить за рахунок просочення клаптів ліофілізованої шкіри ізотонічним розчином хлориду натрію. Проте одним тільки просоченням вдається лише

започаткувати активацію загальмованих в процесі консервування біотичних процесів, а подальша мобілізація їх у зволоженому трансплантаті здійснюється впродовж тривалого часу в рані після ксенопластики.

Виходячи з цього з метою прискорення зазначених процесів у тканинних клаптях консервованої шкіри було розроблено методику і пристрій для збагачення активними формами кисню ліофілізованих ксенодермотрансплантатів на етапі їх передопераційної підготовки [22]. Збагачення ксеноклаптів шкіри активними формами кисню, а саме синглетним збудженим, молекулярним, атомарним і озоном здійснювали у виготовленому пристрої шляхом ультрафіолетового опромінювання (з довжиною хвилі 253,7 нм) зволоженої ізотонічним розчином натрію хлориду шкіри у закритій камері.

Таким чином ФК це виріб медичного призначення з принципово новими властивостями, які ще далеко не повністю розкриті і стали надбанням практичного втілення.

Найбільшу увагу викликали такі властивості ксеношкіри як адсорбційна спроможність, антитоксична здатність і антимікробна активність. Слід зазначити, що в клінічному відношенні адсорбційна та пов’язана з нею антитоксична здатність ксеношкіри має особливо важливе значення. Так, накладені на рани ФК забезпечують не лише зменшення втрати води, білків, електролітів з ран та інфікування рани, але адсорбцію з неї токсинів. Це сприяє елімінації токсинів з плазми крові, покращує перебіг опікової хвороби.

Дослідження антитоксичної здатності ЛК і ФК проводили in vitro, використовуючи як субстрат токсичну плазму, отриману після плазмоферезу. Попередньо стандартизовані клапті 2х3 см ЛК і ФК інкубували в 10 мл взятої на дослідження плазми і вивчали її вплив на біологічні тест-об’єкти (парамеції) та на резистентність клітинних мембран у модифікованій нами реакції кислотного гемолізу (патент 7217 А, 2005). Останню здійснювали із суспензією еритроцитів, для чого 0,05 мл крові барана змішували з 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і стандартизували концентрацію клітин до рівня оптичної густини

0,70 на фотоколориметрі при зеленому світлофільтрі (540 нм). У дві стандартні фотоколориметричні кювети об'ємом 2 мл вносили по 1,0 мл суспензії еритроцитів, після чого в одну з них додатково внесли 20 мкл дослідної токсичної плазми, попередньо впродовж 10 хв інкубованої з клаптиком ксеношкіри, обережно змішували і вносили 1,0 мл стандартного гемолітика — розчину $2 \cdot 10^{-3}$ М соляної кислоти на ізотонічному розчині натрію хлориду. Реєстрували реакцію кислотного гемолізу на стрічці самопишучого мілівольтметра. Аналогічно реєстрували контрольну реакцію шляхом внесення до кювети з суспензією еритроцитів барана 20 мкл токсичної плазми без етапу попередньої інкубації її з клаптиком ксеношкіри. Про рівень токсичності плазми крові робили висновок за інтегральним показником резистентності мембран суспендованих еритроцитів.

При дослідженні впливу фотоактивованої ксеношкіри в дослідах з парамеціями виявлено, що при взаємодії живих тест-клітин з токсичною плазмою після інкубації в ній ЛК, тривалість життя одноклітинних організмів зросла в середньому на 28,3 %, порівняно з контролем, та на 36,2 % після інкубації в плазмі ФК, що вказує на те, що і ЛК, і ФК притаманна антитоксична властивість. На зростання антитоксичного потенціалу ФК вказують результати дослідження за тестом на кислотну резистентність еритроцитів. Так, якщо індекс кислотної резистентності інкубованих в токсичній плазмі еритроцитів складав в середньому 18,6±3,8, то при попередній інкубації в токсичній плазмі ЛК і ФК гемолітична (цитотоксична) активність суттєво знижувалася, про що свідчить підвищення індексу резистентності еритроцитів, а саме 66,3±4,7 для ЛК і 89,7±3,0 од. для ФК — відповідно ($p<0,05$).

Тестову пробу на антимікробну активність ксенодермотрансплантатів здійснювали шляхом посіву тестової культури мікроорганізмів на живильне середовище після інкубації мікробної суспензії з ЛК та ФК. Для цього до 10 мл стандартизованої мікробної суспензії, отриману зі змиву культури St.aureus, вносили станадартизований клаптик, ксеношкіри, інкубували при 37 ^{0}C

упродовж 2 год, після чого інкубат висівали на тверде живильне середовище і пророщували при 37 ^{0}С 48 год. Висновок про антимікробну активність дослідних клаптиків ксеношкіри робили за числом проростих мікробних колоній на середовищі у чашці Петрі.

Дослідження антимікробної активності ксенодермотрансплантатів в дослідах in vitro показало, що після інкубації ЛК в мікробній суспензії золотистого стафілокока на твердому живильному середовищі проростало в середньому 413±27 колоній, а інкубація в мікробній суспензії ФК супроводжувалася помітним (в 2,5 рази) гальмуванням росту колоній: 184±16 ($p<0,05$).

З метою вивчення клініко-морфофункціональних змін в опіковій рані ІІІАБ-IV ст. при використанні ФК на 7, 14, 21 добу після травми проведено експерименти на 52 статевозрілих морських свинках-самцях.

Піддослідні тварини були розділені на 3 групи : тварини з некорегованою опіковою патологією; морські свинки з опіковою травмою, яким після ранньої некректомії (РН) рани покривали ЛК; тварини з опіковою травмою, яким після рани покривали ФК.

При щоденному огляді контролювали загальний стан тварин, ступінь прояву місцевих змін в ділянці опікової рани, масу тіла і летальність морських свинок. Після проведення некректомії та накладання ксенодермотрансплантатів звертали увагу на щільність прилягання до рани, тривалість фіксації, строки загоєння ран. Тварини виводили з експерименту на 7, 14, 21 доби після травми, забирали біоптати з ран для морфологічного дослідження. Перед забором матеріалу оглядали опікову поверхню, відзначали стан опікового струпа і наявність чи відсутність гнійних ускладнень в ділянці рани, проводили її виміри.

При огляді тварин з некорегованою опіковою травмою на 7 та 14 доби експерименту ранева поверхня покрита коагуляційним струпом, який частково відшаровується лише вкінці третього тижня досліду.

Гістологічними дослідженнями на 7-14 добу після опіку відмічено глибокі ураження тканин і судин, некроз дерми з лейкоцитарною інфільтрацією

сполучної тканини. Субмікроскопічно встановлена глибока деструкція плазматичних мембран, ядер і органел фібробластів та фіброцитів, що свідчить про низьку функціональну активність цих клітин. Наслідком цього є повільний перебіг процесу епітелізації рани. На 21 добу досліду нешироκий епітеліальний регенерат насувається на погано сформовану грануляційну тканину. В останній відмічається мало кровоносних капілярів, функціонально активних фібробластів та лейкоцитів.

Одержані експериментальні дані в 2 і 3 групі тварин свідчать, що проведення ранньої некректомії і покриття ран ксенодермотрансплантатами позитивно впливає на перебіг ранового процесу – головної патогенетичної ланки опікової хвороби.

Так у 2 групі тварин на 7 добу експерименту ксеноклапті щільно фіксовані на ранах, спостерігаються незначні патологічні виділення по краях рани. На 14 добу експерименту ксеноклапті залишаються частково фіксованими в центральних ділянках, відмічаються патологічні виділення під ними. В той час як у 3 групі експериментальних тварин на 7 і 14 доби ксеноклапті щільно фіксовані на ранах, патологічні виділення відсутні.

При морфологічному дослідженні опікової рани на 7 і 14 доби експерименту у 3 групі тварин виявлений активніший перебіг репарації. Помітно краще відбувається формування демаркаційного валу. В крайовій зоні опікової рани під ФК виявлено високу проліферацію епітеліального регенерату, добре виражені грануляції і ділянки крайової епітелізації, які за площею були більшими порівняно з тваринами попередніх груп. Субмікроскопічно в грануляційній тканині фібробластам притаманна добре розвинена гранулярна ендоплазматична сітка і комплекс Гольджі, менше пошкоджені мітохондрії. На поверхні грануляцій у експериментальних тварин 3 групи відсутні ознаки ексудативного і гнійного запалення. В різних ділянках регенераційної тканини помітне активне проростання епітеліальних тяжів із збережених додатків шкіри до поверхні опікової рани з утворенням епітеліальних острівців. Останні іноді

поєднуються з проростаючим крайовим епідермальним регенератом. Формування сполучної тканини супроводжується розвитком нових гемокапілярів, наявні клітини гематогенного походження, фібробласти, ультруструктура яких відображає їх високу функціональну здатність.

При видаленні ксенодермотрансплантатів з ран на 21 добу експерименту у тварин 2 групи відмічали серозно-гнійні виділення по краях ран, яких не було у 3 групі. При порівнянні розмірів рани після некректомії з розмірами рани після зняття ЛК відмічали зменшення рани на 22±3,4 %, а у 3 групі тварин на (28±2,9) %.

Встановлена в експерименті здатність ФК покращувати загоєння опікових ран значною мірою пов'язана з посиленням їх адсорбційно-антитоксичної та антимікробної спроможності. Їх використання для лікування опіків IIIБ-IVст. після проведення ранньої некректомії призводить до тривалішої фіксації ксенотрансплантатів на рані, гальмування ексудативних процесів, мобілізації репарації.

Клінічний розділ роботи включав аналіз результатів лікування 116 опечених хворих. Обстежених пацієнтів, в залежності від індексу тяжкості ураження (ІТУ) було поділено на 2 групи. Перша група – 64 опечених хворих, ІТУ яких становив менше 30 од і друга група – 52 хворих з ІТУ понад 30 од. Кожну групу в залежності від методу місцевого лікування було поділено на 3 підгрупи: з використанням традиційного методу лікування (А) і з використанням некректомії та ксенопластики (В,С).

При госпіталізації та в процесі лікування хворим проводилося всебічне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Воно включало в себе загальноклінічні обстеження (температура тіла, частота дихання і пульсу, показники артеріального і центрального венозного тиску), визначення показників токсичності сироватки крові (парамеції, КГЕ), дані лабораторних обстежень (показники гемограм, біохімічного аналізу крові, коагулограми), визначення площі та глибини опікових ран, ІВУ, наявності виділень з ран,

стану приживлення ауто- та ксенотрансплатів. Морфологічні й електронномікроскопічні дослідження раневого вогнища здійснювали з використанням біоптатів тканин, які забирали на 3-4, 7-8, 11-12, 18-19 доби після травми. Забір біоптатів проводили під час перев'язок під загальним знечуленням або місцевою анестезією на всю глибину з крайових і парацентральних ділянок.

Клінічні дослідження 20 потерпілих підгрупи 1А показали прогресивне підвищення температури тіла до 38,2 °С протягом перших 10-12 діб, наростання токсичності сироватки крові, збільшення кількості лейкоцитів до $(10,2\pm1,4)\times10^9$/л, зниження кількості лімфоцитів до (17,4±2,1) %. Все це відбувається на фоні зовнішніх ознак інтоксикації: відсутності апетиту, сонливості, слабкості, загальмованості, галюцинаторних проявів. Тільки після відторгнення некротичних тканин (15-17 доба), прояви інтоксикації дещо зменшуються.

Гістологічні дослідження біоптатів уражених ділянок цих хворих на 3 – 7 добу після травми свідчать про глибокі пошкодження епідермісу, набряк субепітеліального шару дерми, судинні розлади у вигляді кровонаповнення, стазу. На 12-13 добу в біоптатах виявляється молода грануляційна тканина невеликої товщини, яка бідна клітинами фібробластичного ряду і кровоносними капілярами. Повільно відбувається епітелізація і формування базальної мембрани між епітеліальним регенератом і незрілою грануляційною тканиною.

При електронномікроскопічних дослідженнях в дермі виявляють значно змінені гемокапіляри. В світлій набряклій цитоплазмі ендотеліоцитів мало органел, базальний шар нерівномірно потовщений, на окремих ділянках нечіткий.

При вивченні токсичності сироватки крові за парамеційним тестом та резистентністю мембран еритроцитів у хворих підгрупи 1А нами відмічено підвищення токсичності на 3 – (6,8±0,5 і 69,6±2,4 відповідно), 7 – (6,5±0,4 і 65,2±2,3) та 12 - (6,7±0,8 і 67,4±1,5) з зниженням токсичності на 18 добу (8,3±1,2 і 71,8±1,9 відповідно) при показниках у донорів (9,7±0,4) хв і (78±1,8) од.

У кінці третього тижня після важкої термічної травми спостерігається відшарування струпа. Ранова поверхня в цих випадках покрита тонким шаром епітелію. Як і в попередні терміни спостережень, в опіковій рані відмічається деструкція і погане відновлення компонентів мікроциркуляторного русла, що сприяє гіпоксії, порушенню трофіки і пригнічує регенерацію тканин. Розвиток молодої грануляційної тканини, її дозрівання і формування, а також епітелізація ранової поверхні відбувається сповільнено.

44 хворим першої групи (ІТУ до 30 од) на 1-2 добу після травми під загальним знечуленням проводили сенквенціальну некректомію і накладали 24 потерпілим ЛК (підгрупа 1В), а 20 – ФК (підгрупа 1С).

Ранню сенквенціальну некректомію ми виконували на 1-2 добу з моменту опіків. Некротичні тканини видалялись у дітей до глибини 0,2 мм, а у дорослих – 0,3-0,4 мм до “кров’яної роси”. Це давало можливість зберегти основну кількість шкірних дериватів. Накладені на рани ксенодермотрансплантати щільно прилипали до ранової поверхні, що призводило до зменшення болю. Перев'язку проводили через 2-3 доби після ксенопластики. Накладені на поверхню рани ксеноклапті поступово ущільнювалися і підсихали з країв і самостійно відпадали у вигляді “пергаментних” клаптів, під ними відбувалося загоєння опікових ран.

Стан хворих після проведеної сенквеціальної некректомії покращувався, нормалізовувалася температура тіла, з’являлися апетит і впевненість у швидкому видужанні. Інтоксикаційний синдром в динаміці був виражений менше, ніж у хворих контрольної групи, температура тіла була нижчою на 0,5-0,7 ^{0}С, у крові кількість лейкоцитів знижувалася на 10-15 %.

При вивченні токсичності сироватки крові за парамеційним тестом та резистентністю мембран еритроцитів нами відмічено незначне підвищення токсичності на 7 добу – (6,9± 0,9 і 68,4±2,6) в порівнянні з 3-ою (7,2±0,8 і 69,2±1,9) та зниження його на 12 добу – (8,6±0,6 і 72,6±1,4) при використанні

ЛК. При використанні ФК зниження токсичності сироватки крові спостерігалося вже з 7 доби (8,5±0,4 хв. і 71,5±1,9 од. відповідно).

Характерно, що у 24 хворих підгрупи 1В тимчасове повне приживлення ми спостерігали у 17 обстежених, часткове – у 5 та лізис – у 2 хворих. А у обстежених 20 потерпілих підгрупи 1С тимчасове повне приживлення було у 18 хворих, часткове – у 2, лізису ксенодермотрансплантатів не відмічали.

Морфологічні дослідження в підгрупах 1В та 1С показали, що за умов застосування ксеноклаптів зберігається вище вказана етапність регенерації. Проте спостерігаються певні особливості при використанні ФК (підгрупа 1С). Так вже на 7-му добу після травми гістологічні зміни у хворих, при лікуванні яких використовували ФК виявлено такі особливості : поряд із наявністю некротичних процесів в епідермісі, проявляється краща збереженість структурних елементів стінки судин дерми, і менш виражені зміни в сполучнотканинній стромі ранового осередку.

На 11-12 добу у підгрупі 1С настає повне відторгнення ФК, а ранова поверхня вкрита епітеліальним регенератом. В той час як у підгрупі 1В повне відторгнення ЛК наступає на 14-16 добу після травми.

Проведені гістологічні та електронномікроскопічні дослідження біоптатів з ран опікових хворих з ІТУ до 30 од показали, що за умов використання ФК вже в ранні терміни після ураження активізуються регенераторні процеси. Поступово під ксеношкірою формується грануляційна тканина, насичена фібробластами та гемокапілярами. Покращення мікроциркуляції сприяє процесам загоєння, формуванню епітеліального регенерату.

Отже, застосування ФК сприяє створенню кращих умов для епітелізації опікових ран, призводить до зменшення больового синдрому, не вимагає проведення перев’язок, що запобігає руйнуванню свіжого епітеліального шару.

Використання ксенодермотрансплантатів призводить до скорочення термінів перебування опікових хворих на стаціонарному лікуванні. Так у

хворих підгрупи 1А ліжко-день склав - 23,6±2,5, підгрупі 1В - 15,6±1,6, та підгрупі 1С - 12,2±2,1 доби.

Дослідження ефективності використання ФК в комплексному лікуванні проводили у 52 хворих 2 групи (ІТУ понад 30 од). З них у 18 хворих використовували ЛК (підгрупа 2В), і у 18 хворих – ФК (підгрупа 2С), в порівнянні з лікуванням традиційними методами у 16 хворих (підгрупа 2А).

У потерпілих 2 групи в 1-2 добу після травми загальний стан був важким: частота пульсу до 140 уд/хв, АТ та ЦВТ - на нижніх границях норми, ЧД - 30-32 /хв. Також спостерігали значні порушення показників гомеостазу: зменшення кількості білків крові до (53,8±1,8) г/л, збільшення гематокриту до (47,2±2,1) од; наростали явища інтоксикації.

У хворих підгрупи 2А рани підсушували фенами й інфрачервоними променями і закривали пов'язками з антисептиками або водорозчинними мазями. Проводили етапні некректомії до повного очищення ран з наступним проведенням ауто- або ксенопластики.

Важка опікова травма викликає значні ураження епідермісу, всіх шарів дерми з придатками шкіри. Зона некробіотичних змін розширюється за рахунок мікроциркуляторних розладів. В набряклій міжклітинній речовині дерми колагенові волокна дезорганізовані, фрагментовані, змінюються їх тинкторіальні властивості. Стінки кровоносних судин місцями зруйновані. Як прояв петехіальних крововиливів у міжклітинній речовині виявляються скупчення еритроцитів з ознаками лізису. Підшкірна жирова клітковина набрякла, просвіти кровоносних судин розширені, кровонаповнені, місцями тромбовані.

Електронномікроскопічно сполучна тканина повністю втрачає структурованість, в ній складно диференціювати навіть клітинні елементи. Внаслідок пошкодження стінок судин спостерігаються крововиливи: скупчення еритроцитів, тромбоцитів та інших формених елементів. Фіброцити пікнотизуються, ущільнюються, їх цитоплазма стає осміофільною, руйнуються

органели. Епідермоцити базального і остистого шарів втрачають структурованість цитоплазми внаслідок гомогенізації та руйнування органел.

За умов лікування опікової травми загальноприйнятими методами регенераторні процеси перебігають повільно, на 11-12 та 21-23 доби після травми крайова епітелізація та формування грануляційної тканини відбуваються повільно, спостерігаються деструктивні та некробіотичні зміни ураженої шкіри. Тому доцільним в лікуванні важкоопечених є використання ксенодермотрансплантатів.

При вивченні токсичності сироватки крові за парамеційним тестом та резистентністю мембран еритроцитів у хворих підгрупи 2А нами відмічено значне підвищення цього показника на 3 добу (3,8±0,3 і 56,8± 2,1 відповідно), 7-му та 12-ту добу (3,6±0,6 і 56,9±1,6) з незначним зниженням токсичності починаючи з 18 доби (4,8±0,5 хв і 65±2,1 од.) після травми, при показниках у донорів 9,7±0,4 хв і 78±1,8 од.

Проведені клінічні спостереження за 36 потерпілими, яким на 1-2 добу після травми, був проведений комплекс протишокових заходів, своєчасна рання некректомія. 18 хворим після видалення некротичних тканин використовували ЛК (підгрупа 2В), а 18 - ФК (підгрупа 2С). У 6 хворих з великими за площею глибокими опіками ФК використовували для закриття ран, вільних від аутоклаптів, та покриття перфорованих аутоклаптів. ФК не знімали під час перев'язок, епітелізація ран між комірками аутоклаптів проходила під ними. Після повної епітелізації цих ран ксенотрансплантати ставали сухими і відпадали.

У загальному 36 опеченим (підгрупи 2В і 2С) провели 67 ксенопластик.

Гістологічними та електромікроскопічними дослідженнями встановлено, що після проведеної некректомії і закриття ран ксенотрансплантатами вже на 2-3 добу відмічається активне формування під ними грануляційної тканини, особливо у хворих підгрупи 2С, де регенераторні процеси найбільш виражені. Про це свідчить більша кількість добре розвинених гемокапілярів та

фібробластів, формування компонентів міжклітинної речовини. На 11-12 добу після травми при використанні ФК гістологічно в опіковій рані встановлено наявність сформованої грануляційної тканини і готовність її до накладання аутодермотрансплантату. За своїм складом вона багата на капіляри, клітини фібробластичного ряду, колагенові та еластичні волокна. Субмікроскопічно у грануляційній тканині наявні диференційовані фібробласти, цитоплазма яких насичена органелами. На мембранах помірно розширених цистерн ендоплазматичної сітки виявляється багато рибосом, в гіалоплазмі – вільних рибосом. Диктосоми комплексу Гольджі займають значний об'єм цитоплазми, а мітохондрії часто гіпертрофовані і мають чітко контуровані кристи. Міжклітинна речовина насичена колагеновими фібрилами. В крайовій зоні опікової рани добре виражена росткова зона, відбувається формування багатошарового епітелію. Для епідермоцитів характерні ядра, що мають чисельні інвагінати каріолеми, осередкові збільшені перинуклеарні простори. Каріоплазма містить крупні ядерця, багато рибосомальних гранул, тому виглядає дещо осміофільною. В цитоплазмі нерівномірно розташовані тонофіламенти, наявні рибосоми, невеликі щільні мітохондрії, світлі вакуолі. Біля плазмолеми тонофіламенти збираються в пучки і щільно прилягають до десмосом.

Слід зазначити, що в цей період одночасно з формуванням грануляційної тканини відзначається більш активний перебіг епітелізації ранової поверхні, при цьому поруч із крайовою епітелізацією спостерігається вогнищеве поширення її у вигляді широких клітинних розростань із придатків шкіри, що збереглися.

Порівняльні гістологічні дослідження показали, що використання ФК у комплексному лікуванні опечених, позитивно впливає на процес мікроциркуляції і тромбоутворення в некробіотичній зоні опікової рани, при цьому зменшується або усувається повторне поглиблення ран.

Фіксація на 2-3 тижні ФК на ранах у більшості випадків достатнє. За цей період відбувається покращення загального стану хворого, зменшення

больового синдрому, плазмовтрати, попередження інфікування ран. Частина глибоких ран, які планувалося закривати ауто трансплантатами, епітелізуються самостійно під ксенотрансплантатами.

При вивченні токсичності сироватки крові за парамеційним тестом та резистентністю мембран еритроцитів хворих підгруп 2В тв 2С встановлений високий рівень токсичності до 7-ї доби, при використанні ФК - (4,0±0,6 і 57,1±1,2 відповідно), при застосуванні ЛК – (3,6±0,3 і 56,2±1,3 відповідно) з подальшим зменшенням токсичності сироватки крові до 18 доби, а саме (7,1±0,9 і 68,3±2,2 – відповідно), особливо при використанні ФК (7,6±0,3 хв і 72,8±1,9 од – відповідно).

Опечені підгрупи 2В, знаходилися на стаціонарному лікуванні (55,2±2,9) діб, підгрупи 2С – (48,1±2,6) доби, підгрупи 2А – (73,2±2,8) доби.

Таким чином, при використанні в комплексному лікуванні опікових хворих ФК суттєво поліпшується їх загальний стан, сон, апетит, швидше нормалізується температура тіла, посилюється крайова й острівцева епітелізація опікових ран, що призводить до зменшення площі гранулюючих ран на 28,0±3,6 %, скорочення перебування хворих на стаціонарному лікуванні у хворих з ІТУ до 30 од. на 11,4 доби (49,2%), а у хворих з ІТУ понад 30 од. на 24,9 доби (66%) порівняно з традиційними методами лікування і на 3,4 доби (21,8%) та 7 діб (13%) відповідно порівняно з хворими, в комплексному лікуванні яких використовували ЛК.

Сумуючи отримані дані про застосування ФК у комплексному лікуванні опечених, робимо висновок про їх позитивний вплив на перебіг опікової хвороби та репаративні процеси в ранах. Як показали наші дослідження, ефективним є застосування ФК при поступленні в стаціонар на 1-2 добу після травми, при ранніх нефректоміях та при використанні їх у хворих з великими за площею глибокими опіками під час аутодермопластик з метою закриття опікових ран, що залишилися і перфорованих аутодермотрансплантатів.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нові шляхи вирішення наукового завдання, що спрямоване на покращення лікування опечених хворих. Розкрито загальнобіологічні закономірності розвитку патологічного процесу при опіках, науково обґрунтовано необхідність проведення ранньої некректомії уражених ділянок шкіри та використання в комплексному лікуванні фотомодифікованих ксенодермотрансплантатів, що має практичне значення для комбустіології.

2. Доведено, що фотомодифікація дозволяє покращити лікувальні властивості ксенотрансплантата, підвищити його адсорбційно-антитоксичні (на 32 %) й антимікробні (сповільнює ріст колоній мікроорганізмів у мікробній суспензії в 2,5 раза) властивості.

3. Використання в експерименті фотомодифікованих ксенотрансплантатів після проведеної ранньої некректомії при опіках IIIБ-IV ст. приводить до більш тривалої фіксації їх на ранах, відсутності патологічних виділень. Репаративні процеси перебігають активніше, що зумовлює зменшення ран за рахунок крайової та острівцевої епітелізації за три тижні на 28 %. Тоді як застосування ліофілізованих ксенотрансплантатів сприяє зменшенню ран на 22 %.

4. Розроблений інформативний метод контролю за процесом інтоксикації організму хворого з опіковим ураженням шляхом модифікованої методики реакції кислотного гемолізу дозволяє об’єктивно оцінювати динаміку ендотоксемії і може бути рекомендований до застосування у повсякденній практиці клінічних лабораторій.

5. Використання фотомодифікованих ксеноклаптів у комплексному лікуванні хворих з опіками призводить до покращання перебігу опікової хвороби, посилення репаративних процесів, скорочення термінів стаціонарного лікування хворих з індексом тяжкості ураження до 30 од. на 11,4 доби (49,2 %), а хворих з індексом тяжкості ураження понад 30 од. - на 24,9 доби (66 %)

порівняно з традиційними методами лікування і на 3,4 доби (21,8 %) та 7 діб (13 %) відповідно порівняно з хворими, в комплексному лікуванні яких застосовували ліофілізовані ксенотрансплантати.

6. Встановлено, що фотомодифіковані ксенотрансплантати шкіри свині сприяють формуванню грануляційної тканини, збільшенню кількості клітин фібробластичного ряду в сосочковому шарі дерми, що формується; активують регенераторні процеси, що прискорює процеси загоєння ранової поверхні.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО ТА ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Доцільно використовувати фотомодифіковані ксенотрансплантати, виготовлені за розробленою методикою (патент України № 62943), в комплексному лікуванні хворих з опіками II-IIIA ст. (з індексом тяжкості ураження до 30 од.) після проведення сенквенціальної некректомії. Це дозволить зменшити кількість наступних перев’язок, покращить перебіг ранового процесу, скоротить терміни стаціонарного лікування.

2. Рекомендовано у хворих з індексом тяжкості ураження понад 30 од. і наявністю ран IIIБ-IV ст. проводити на 1-2 добу після травми некректомію (поверхневу або тангенціальну) і використовувати разом із аутопластикою для тимчасового закриття ран ксенопластику фотомодифікованими ксеноклаптями. Це приведе до полегшення перебігу опікової хвороби, активації репаративних процесів у рані, скорочення термінів стаціонарного лікування порівняно із застосуванням традиційних методів та ліофілізованих ксенотрансплантатів.

3. Доцільно використовувати фотомодифіковані ксенотрансплантати під час аутодермопластик для закриття перфорованих аутоклаптів у хворих з великими за площею опіками. Епітелізація комірок перфорованого аутоклаптя проходить під ксенодермотрансплантатом.

4. Рекомендовано до широкого використання в клінічних лабораторіях розроблений інформативний метод контролю за динамікою ендотоксемії організму хворого з опіковим ураженням шляхом модифікованої методики реакції кислотного гемолізу (Деклараційний патент на винахід № 7217, 2005).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алексеев А.А. Проблемы и успехи лечения тяжелообожженных // Материалы VII Всероссийской науч. практ. конф. по проблеме термические поражения – Челябинск, 1999. – С. 6-8.

2. Алексеев А.А., Лавров В.А., Яшин А.Ю. Патогенетические предпосылки и возможности современных методов хирургического лечения обожженных // Материалы съезда травматологов и ортопедов России. – Новгород, 1997. – С. 55.

3. Алексеев А.А., Попов С.В., Кузнецов. Современные принципы и методы местного лечения // Научно-практический журнал „Комбустиология”. – Москва, 2004. – №14.– С.24.

4. Алещенко Є., Лекішвілі М.В. Біоімплантологія в Україні та Росії – порівняльний аналіз на сучасному етапі розвитку // Трансплантологія. – Київ, 2004. – Т 7. – № 3. – С.6-9.

5. Алферина Е.Н., Амплеева Н.П., Мамыкина В.М. Сравнительная оценка эффективности озонотерапии при стрептококковых инфекциях в зависимости от способа применения // Материалы IV Всерос. науч.-практ. конференции "Озон и методы эфферентной терапии в медицине". – Нижний Новгород, 2000. – С.111-112.

6. Андреев С.Д., Стоичева Л.А., Богомольный В.Я. Антисептические пленки для временного закрытия и профилактики осложнений ожогов // Тез. докл. III Всесоюзн. конф. "Современные средства первой помощи и методы лечения ожоговой болезни". – М., 1986. – С. 43.

7. Атясов Н.И. Новый этап в хирургическом лечении тяжелообожженных // Материалы VII Всероссийской науч.-практ. конф. по проблеме термические поражения. – Челябинск, 1999. – С. 8-10.

8. Атясов Н.И. Система активного хирургического лечения тяжелообожженных // Вестник хирургии. – Санк-Петербург, 1990. – № 2. – С. 136-139.

9. Баиндурашвили А.Г., Цветаев Е.В., Афоничев К.А. Проблемы в хирургическом лечении ожогов IIIА степени у детей // Матералы

международной конференции „Актуальные проблемы термической травмы”. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 320-321.

10. Байков Д.А., Мавлютов Т.Р., Гаймалетдинов А.З. Современные технологии в лечении амбулаторных ожогов // Материалы международной конференции „Актуальные проблемы термической травмы”. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 240-241.

11. Баленко А.А. Возникновение гипоксии при ожоговой интоксикации // Клін. хірургія. – 1998. – № 9-10. – С. 52.

12. Баленко А.А. Количественная оценка степени тяжести эндотоксемии при ожоговой болезни и возможность ее коррекции // Клін. хірургія. – 1999. – № 4. – С. 29-31.

13. Беляев А.Н., Атясов Н.И., Таратынов И.Б. Оценка эффективности интенсивной терапии по показателям эндогенной интоксикации // Материалы VII Всероссийской науч.-практ. конф. по проблеме термические поражения. – Челябинск, 1999. – С. 103-104.

14. Бигуняк В.В. Консервированные ауто- и ксенотрансплантаты при восстановлении утраченного кожного покрова у обожженных: Автореф. дис. … докт. мед. наук. – Москва, 2005. – 28 с.

15.Бігуняк В.В., Галайчук І.Й., Савчин В.С., Гуда Н.В. Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів для відновлення втраченого шкірного покриву // Трансплантологія. – 2003. – Т.4, № 1. – С. 127-130.

16. Бігуняк Т.В., Гуда Н.В. Ліофілізовані ксенодермотрансплантати в комплексному лікуванні опікових хворих // Матеріали VI Національного з’їзду фармацевтів України “Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України“ – Харків, 2005. – С.410.

17. Патент на винахід 66353 Україна, МПК A01N1/02. Спосіб виготовлення ксенотрансплантатів / В.В. Бігуняк, Н.В. Бігуняк. – № 99084730; Заявл. 19.08.1999; Опубл. 17.05.2004. – Бюл. № 5.

18. Деклараційний патент на корисну модель 7217, МПК A01N1/00, G05D11/16. Спосіб визначення оптимального режиму кріогенної обробки

біотрансплантатів / Т.В. Бігуняк, Н.В. Бігуняк. – № 20041108922; Заявл. 01.11.2004; Опубл. 15.06.2005. – Бюл. № 6.

19. Бігуняк Т.В., Гуда Н.В., Хаба Т.П. Фотоактивація ксенотрансплантатів // Матеріали 21 з'їзду хірургів України. – Запоріжжя, 2005. – Т. 2. – С. 8.

20. Бігуняк В.В., Дем'яненко В.В., Бігуняк Н.В. Біологічні і біофізичні властивості ліофілізованої шкіри свині: загальнобіологічні аспекти, проблеми, перспективи // Матеріали XX зїзду хірургів України. – Тернопіль, 2002. – Т. 2. – С. 536-538.

21. Бігуняк В.В., Дем'яненко В.В., Гуда Н.В. Використання ліофілізованих ксенодермотрасплантатів в комплексному лікуванні опікових хворих при масових термічних ураженнях // Матеріали XLVII підсумкової наук.-практ. конф., присвяченої 150-річчю з дня народження академіка І.Я. Горбачевського "Здобутки клінічної і експериментальної медицини". – Тернопіль, 2004.– С. 66.

22. Патент на винахід № 62943 Україна. МПК A61L2/10, A61B17/322. Спосіб передопераційної підготовки консервованих ксенодермотрансплантатів та пристрій для його здійснення / В.В. Бігуняк, Н.А. Ковальчук, В.В. Дем'яненко, А.Я. Яцкевич, Н.В. Бігуняк. – № 99042360; Заявл. 27.04.1999; Опубл. 15.01.2004. – Бюл. № 1.

23. Бігуняк В.В., Кузьмич Ю.П., Гуда Н.В. Ліофілізовані ксенодермо-трансплантати – замінники шкіри людини // Матеріали наук.-практ. конф. „Створення, виробництво, стандартизація, фармако-економіка лікарських засобів та біологічно активних добавок". – Тернопіль, 2004. – С. 321-324.

24. Бігуняк В.В., Повстяний М.Ю. Термічні ураження. – Тернопіль „Укрмедкнига", 2004. – 194 с.

25. Бігуняк В.В., Повстяний М.Ю., Нагайчук В.І., Гуда Н.В. Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів у комбустіології: Методичні рекомендації. – Тернопіль, 2003. – 21с.

26. Патент 38074 А, Україна. Спосіб оцінки активності аденілциклази клітин ізольованої кровіБігуняк / Т.В., Дем'яненко В.В., Нагайчук В.І. . – № 2000052984; Заявл. 25.05.00; Опубл. 15.05.01. – Бюл. № 4.

27. Бігуняк Т.В., Савчин В.С., Гуда Н.В. Спосіб посилення антимікробної активності консервованих ксенотрансплантатів // Матеріали 21 з'їзду хірургів України. – Запоріжжя, 2005. – Т. 2. – С. 9.

28.Бижко И.П, Слесаренко С.В, Кочмала О.Б, Информативность лейкоцитарного индекса интоксикации при ожоговой болезни // Клин. хирургия. – 1991. – № 3. – С. 36-37.

29. Бобровников А.Э. Клинико-лабораторное обоснование антибиотико-профилактики послеоперационных инфекционных осложнений у обожженных: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2000.– 32 с.

30. Богданов А.Г., Войтенко А.А., Денбновецкий С.В. Техника и технология озонотерапии // Укр. журн. мед. техники и технологии. – 1994. – № 1-2. – С. 22-26.

31. Боенко С.К. Ингаляционная терапия лиц с ожогом дыхательных путей // Журн. ушн., нос. и горл. болезней. – 1991. – № 3. – С. 20-23.

32. Василенко А.С., Дощук А.И. Эффективность мази раведерм в лечении ожоговых ран // Материалы международной конф., посвященной 60-летию ожогового центра НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе „Актуальные проблемы термической травмы". – Санкт-Петербург, 2006. – С. 122-123.

33. Вилков С.А., Пилаева С.И., Костина О.Н.. Парентеральная озонотерапия в лечении пневмоний у тяжелообожженных // Материалы 5-й Всеросийской науч.-практ. конф. „Озон в биологии и медицине". – Н.Новгород, 2003. – С. 235-236.

34. Вихриев Б.С., Бурмистров В.М. Ожоги: Руководство для врачей. – Л: Медицина, 1986. – С. 256.

35. Воздвиженский С.И. Ожоговая болезнь у детей раннего возраста // Сб. науч. ст. "Полиорганная мембранная патология у детей" / Московск. НИИ педиатрии и детской хирургии. – М., 1991. – С. 127-133.

36. Волков К.С., Дем'яненко В.В., Гуда Н.В. Системний підхід до обгрунтування технології фотоактивації ксенодермотрансплантатів в комбустіології // Трансплантологія, 2005. – № 2. – С. 95-98.

37. Волков К.С., Довбуш А.В., Бігуняк Н.В. Збереженність компонентів епідермальних проліферативних одиниць консервованих аутодермотрансплантатів // Матеріали XX з'їзду хірургів України – Тернопіль, 2002. – Т. 2. – С. 654-655.

37 а. Волков К.С. Влияние ентеросорбции на морфофункциональное состояние гипоталамо-нейрогипофизарной системы при тяжелом ожоге // Клин. хирургия. – 1996. – № 5. – С. 31-33.

38. Воробьев В.В., Пухов В.В., Емельянов В.А. Опыт специализированного лечения необширных поверхностных и глубоких ожогов в амбулаторных условиях // Материалы международной конф. „Актуальные проблемы термической травмы". – Санкт-Петербург, 2002. – С. 257-259.

39. Гаврилюк Б.К., Паклин Е.Л., Рочев Ю.А. Новое раневое биосинтетическое покрытие "Биоколь-1" // Материалы Республ. семинара главных спец. (комбустиологов) "Пути совершенствования лечения ожоговых ран". – Хмельницкий, 1993. – С. 10-12.

40. Гальченко С.Е., Бельченко І.В, Сандамірський Б.П.. Водно-сольові екстракти ксенотканин – альтернатива ксенотрансплантації // Трансплантологія. – 2004. – Т. 7. – № 3. – С. 258-259.

41. Геник С.М., Василюк Я.І., Масляк Т.Р. Використання мазі з обліпиховою олією для лікування опікових ран і трофічних виразок // Клін. хірургія. – 1999. – № 5. – С. 37-38.

42. Герасимова Л.И., Смирнов С.В., Гаврилюк Б.К. Опыт применения нового раневого покрытия "Биополь-1" для лечения поверхностных ожогов // Материалы Республиканского семинара главных специалистов (комбустиологов) "Пути совершенствования лечения ожоговых ран". – Хмельниций, 1993. – С. 19-20.

43. Григорьева Т.Г., Баленко А.А. Влияние эфферентных и квантовых методов лечения на факторы патогенеза эндотоксемии, течение и исход ожоговой болезни // Клін. хірургія. – 1999. – № 3. – С. 35-39.

44. Григорьева Т.Г., Маркелова О.В., Грязін О.Є. Отримання клітинних аутотрансплантататів із шкіри людини та клінічне застосування їх у превентивній хірургії // Трансплантологія. – 2004. – Т. 7. – № 3. – С. 263-266.

45. Гринь В.К., Попандопуло А.Г., Фісталь Е.Я. Досвід використання дермального еквіалента в комплексному лікуванні глибоких опіків // Трансплантологія. – 2004. – Т. 7, № 3. – С. 270-272.

46. Грушицкая Е.В., Кондратенко Н.В., Галеева Е.В. Антибиотикопрофилактика и антибактериальная терапия у больных с глубокими ожогами // Актуальные проблемы термической травмы. – Санкт-Петербург, 2002. – С.133-135.

47. Гуда Н.В. Антимікробна спроможність консервованої шкіри // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 4. – С. 127.

48. Гуда Н.В. Морфологічні зміни в опікових ранах ІІІБ-IV ступенів при використанні фотомодифікованих ксенодермотрансплантатів // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія медицина. – 2006. – Вип. 27. – С. 93-99.

49. Бігуняк Н.В., Бігуняк Т.В. Патент 7217, Україна. Спосіб визначення оптимального режиму кріогеної обробки біотрансплантатів. – № 20041108922; Заявл. 01.11.04; Опубл. 15.06.05, Бюл. № 6.

50. Гуда Н., Чорнописький О., Бігуняк Т.В. Лейкоцитотоксична тестова проба in vitro на антитоксичну здатність консервованої ксеношкіри // Матеріали 8-го міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль, 2004. – С. 162.

51. Гусак В.К., Фисталь Э.Я., Самойленко Г.Е. Раннее хирургическое лечение пострадавших с наиболее тяжелыми ожогами // Клін. хірургія. – 1998. – № 3. – С. 28.

52. Дадашев А.И., Литвин Г.Д., Ефендиев А.И. Локальная энзимотерапия ожоговых ран с применением иммобилизированного трипсина // Воен.-мед. журнал. – 1991. – С. 67-68.

53. Джумабеков Т.А., Кожабеков Б.С., Кусаинов Е.А. Состояние калликреин-кининовой системы при ожоговой болезни у детей // Трансплантологія. – 2004. – Т. 7. – № 3. – С. 14-19.

54. Дем’яненко В.В., Гуда Н.В., Бігуняк Т.В. Кріотехнологія виготовлення біотрансплантату з позицій сучасних уявлень про електронно-ядрову тунелізацію в біологічних макромолекулах. // Материалы международной науч.–практ. конф. «Современные вопросы лечения термических поражений и их последствий». – Донецьк, 2005. – С. 93-94.

55. Деклараційний патент на винахід 65152 А, МПК А61К31/70, А61К35/14, А61К35/36. Спосіб потенціювання антимікробної активності ліофілізованого ксенодермотрансплантата / В.В. Дем’яненко, Н.В. Гуда, А.І. Герасимів, І.С. Климнюк, А.С. Саушев. – № 2003065316; Заявл. 09.06.2003; Опубл. 15.03.2004. – Бюл. № 3.

56. Патент 38074 А, Україна. Спосіб визначення мембраностабілізуючої функції організму і пристрій для його здійснення / Дем’яненко В.В., Швед М.І., Мілевська Л.С. – № 2000052984; Заявл. 25.05.00; Опубл. 15.05.01, Бюл. № 4.

57. Дем’яненко С.М., Оробчук Б.Я. Методичні аспекти індивідуальної медикаментозної не переносності // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Тернопіль, 1997. – Вип. 2, част. 1. – С. 77-79

58. Донецкий Д.А., Борисов В.Г. Биологические покрытия при лечении тяжелых ожоговых больных // Актуальные вопросы хирургии. – Москва, 1995. – С. 147-152.

59. Евсеев В.А., Амиров Р.Ю., Семисаженов В.А. Применение куриозина при лечении ожоговых ран // Материалы международной конф., посвященной 70-летию НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе и 55-летию ожогового центра „Актуальные проблемы термической травмы”. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 263-264.

60. Евтеев А.А., Тюрников Ю.И. О некоторых принципах хирургического лечения обожженных // Материалы VII Всероссийской науч.-практ. конф. по проблеме термические поражения. – Челябинск, 1999. – С. 17-19.

61. Жегалов В.А., Перетягин С.П., Дмитриев Д.Г., Вилков С.А. Ошибки в стратегии и тактике лечения обожженных на этапах медицинской эвакуации // Эл. науч.-практ. журн. „Комбустіологія” – 2001.– № 7. – С. 12.

62. Жернов А.А., Осадча О.И., Боярская А.М., Програма хирургического лечения пострадавших с глубокими ожогами // Материалы международной конф., посвященной 60-летию ожогового центра НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе „Актуальные проблемы термической травмы". – Санкт-Петербург, 2006. – С. 147-148.

63. Жиркова Е.А., Сычевский М.В. Перспективы сокращения сроков заживления поверхностных ожогов ША степени при использовании биологической повязки на основе аллофибробластов // Материалы международной конф., посвященной 60-летию ожогового центра НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе „Актуальные проблемы термической травмы". – Санкт-Петербург, 2006. – С. 171-172.

64. Зайцев А.Б., Королев Р.С., Бобров М.И. Локальная озонотерапия пролонгированного действия в комплексном лечении больных с обширными гнойными ранами // Материалы 1-й международной науч.-практ. конф. "Местное и парентеральное использование озонотерапии в медицине". – Харьков, 2001. – С. 28.

65. Запольнов Г.П., Панченко И.В., Степной П.С. О показаниях к раннему хирургическому лечению больных с тяжелыми ожогами // Материалы съезда травматологов и ортопедов России. – Новгород, 1997. – С. 89.

66. Ивахин А.Е., Аверин Ю.М. Криотерапия с использованием жидкого азота больным с ожогами на догоспитальном этапе // Клін. хірургія. – 1996. – № 5. – С. 33

67. Идов И.Э. Аспекты применения озона в медицине: Обзор литературы // Анест. и реаніматологія. – 1997. – № 1. – С. 90-91.

68. Измайлов Г.А. Клиническое обоснование комбинированной аутоаллодермопластики с использованием поперечных кожных трансплантатов // Весник хирургии им. Грекова. – 1985. – Т. 134, № 6. – С. 98-102.

69. Іонов А.Ю. Раннє хірургічне лікування глибоких опіків із застосуванням хімічної некректомії в поєднанні з непрямим електрохімічним окисленням крові // Шпитальна хірургія. – 1999. – № 4. – С. 26-29.

70. Ісаєв Ю.І., Сандомірський Б.П., Волкова Н.О. Вплив консервованого біологічного покриття на рановий процес у хворих з опіками // Тези доп. XVII з'їзду хірургів України. – Львів, 1994. – С. 217.

71. Казанцева Н.Д., Яковлева О.М., Попернацкий О.А. Местное лечение ожоговых ран у детей коллагеновыми губками, содержащими антисептики // Сб. науч. тр. под ред. проф. В.А. Андрианова "Травматизм и лечение травм у детей". – 1987. – С. 154-156.

72. Казимирко Н.З., Головко Ф.З., Кулачек Ф.Г. Усовершенствованная методика дермопластики // Хирургия. – 1999. – № 2. – С. 33-36.

73. Карваял Х.Ф., Парко Д.Х. Ожоги у детей / Пер. с англ. Юрасова И.И. – М.: Медицина, 1990. – С. 510.

74. Карповский А.Г., Зайцева Г.А., Шардаков В.И. Применение синегнойной плазмы в лечении обожженных // Сб. науч. тр. "Актуальные вопросы патогенеза, клиники и лечения ожоговой болезни". – Горький, 1990. – С. 115-119.

75. Катаев С.В. Применение биологически активных адсорбирующих полимерных покрытий, включающих различные антибактериальные препараты и антиоксиданты, для местного лечения ожогов, инфицированных синегнойной палочкой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992. – С. 17.

76. Кірик О.В., Соловей Я.О., Маслій Я.О. Інфекція опікової рани та боротьба з нею // Шпитальна хірургія. – 1999. – № 4. – С. 30-33.

77. Климчук Л.Ф., Нікітенко М.А., Кузів О.Є. Показники імунологічної реактивності та неспецифічної резистентності організму хворих з важкими термічними опіками // Шпитальна хірургія. – 1999. – № 4. – С. 37-42.

78. Коваленко О.М. Вплив раннього хірургічного дікування на протікання і наслідки опікової хвороби у дорослих: Автор. дис. … канд.мед.наук. – Київ, 2002. – 19 с.

79. Коваленко О.Н., Лосицька В.М. Вплив раннього хірургічного лікування на рівень інтоксикації у важкоопечених // Шпитальна хірургія. – 1999. – № 4. – С. 43-47.

80. Ковальчук Л.Я., Гуда Н.В. Зміни біологічних властивостей ліофілізованого ксенодермотрансплантату після фотомодифікації // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 2. – С. 60-61.

81. Ковальчук О.Л. Можливості відновлення втраченого шкірного покриву у опечених хворих: Автор. дис. … канд.мед.наук. – Вінниця, 2000. – С. 18.

82. Ковальчук О.Л., Бурдик І.С., Масляк Т.Р. Клініко-морфологічна характеристика опікових ран ІІІБ-IV ступеня при використанні ліофілізованих ксенодермотрансплантатів // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 2. – С. 46-49.

83. Ковальчук О.Л., Бігуняк Т.В., Мартинюк В.М. Особливості епітелізації поверхневих опіків при використанні ліофілізованих ксенодермотрансплантатів // Вісник наукових досліджень. –2000. – № 1. – С. 60.

84. Ковальчук О.Л., Дем’яненко В.В., Гуда Н.В. Багатофакторне забезпечення загоєння ран і гнійно-некротичних процесів за допомогою апарату „Амфора” // Клінічна хірургія. – 2004. – № 11-12. – С. 42-43.

85. Ковальчук О.Л., Таран В.М., Бігуняк Т.В., Мартинюк В.М. Хірургічне лікування опіків ІІІА ступеня // Шпитальна хірургія. – 2000. – № 1.– С. 90-93.

86. Козинец Г.П., Цыганков В.П., Настенко Е.П. Влияние сорбционной детоксикации при тяжелых ожогах на развитие клеточно-опосредованных реакций в сосудистой и в несосудистой фазах воспаления // Клин. хирургия. – 1991. – № 3. – С. 7-9.

87. Козинец Г.П. Патогенетическое обоснование различных методов дезинтоксикации при ожоговой болезни и влиянии их на течение раневого процесса: Автореф. дис. доктора мед. наук. – Киев, 1992. – 37 с.

88. Козинець Г.П. Ефективність лікування дермальних опіків препаратом «Актовегін» // Шпитальна хірургія. – 1999. – № 4. – С. 51-54.

89. Козинец Г.П., Цыганков В.П., Коваленко О.Н. Результаты раннего хирургического лечения ожогов у взрослых // Материалы 19 съезда хирургов Украины. – 2000. – С. 320-321.

90. Козинец Г.П. Анализ деятельности комбустиологической службы Украины // Материалы международной конф., посвященной 60-летию

ожогового центра НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе „Актуальные проблемы термической травмы”. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 24-25.

91. Козинец Г.П., Слесаренко С.В., Повстяной Н.Е., Шейман Б.С. Ожоговая интоксикация. Патогенез, клиника, принципы лечения. – Киев, 2003. – 209 с.

92. Козулин Д.А., Малахова М.Я., Ступак Г.В. Влияние новых медицинских технологий на результаты и длительность стационарного лечения пострадавших с ожогами // Материалы международного медицинского форума "Человек и травма". – Нижний Новгород, 2001. – С. 102-103.

93. Кулагин И.Н., Пафомов Г.А., Герасимова Л.И., Логинов Л.П. и др. Заготовка и клиническое использование ксенокожи // Весник хирургии. – 1985. – № 3. – С. 93-94.

94. Крутиков М.Г., Проблемы инфекции у обожженных // Науч.-практ. журн. „Комбустіологія”. – 2002. – № 10. – С. 25.

95. Лагвилава М.Г. Влияние трансплантации культивированных аллофибробластов на имунный статус тяжелообожженных // Материалы VII Всероссийской науч.-практ. конф. по проблеме термические поражения. – Челябинск, 1999. – С. 186-187.

96. Ле Н. Влияние микрофлоры на течение и исходы ран у обожженных: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Киев, 1990. – 20 с.

97. Лебедева М.И., Пронин С.И., Коньков А.В. Сепсис у обожженных // Материалы съезда травматологов и ортопедов России. – Новгород, 1997. – С. 106.

98. Липницкий Е.М., Елданди В.В., Дудникова Г.Н. Применение комбутека при лечении трофических язв // Вестник хирургии. – 1984. – № 7. – С. 73-76.

99. Логінов Л.П., Смірнов С.В., Родіонова О.Д. Досвід застосування різноманітних плівчастих покриттів у лікуванні донорських ран // Тези доп. І (XVII) з’їзду хірургів України. – Львів, 1994. – С. 225.

100. Мавлютов Т.Р., Зимницкий А.Н. Ксенотрансплантаты для лечения ожоговых ран // Материалы съезда травматологов и ортопедов России. – Новгород, 1997. – С. 111.

101. Мадикенов О.М., Недорезова А.И., Априимов А.А. Влияние биологической повязки на микробный пейзаж ожоговых ран и исходы лечения тяжелообожженных // Здравоохранение Казахстана. – 1990. – № 3. – С. 43-45.

102. Малахова М.Я. Синдром эндогенной интоксикации у обожженных горячими жидкостями // Материалы VII Всероссийской науч.-практ. конф. по проблеме термические поражения. – Челябинск, 1999. – С. 65-67.

103. Малишев В.Д. Интенсивная терапия. Реанимация – М.: „Медицина", 2000. – 230 с.

104. Малютина Н.Б. Сравнительная оценка эффективности различных методов оперативного лечения обожженных пожилого и старческого возраста: Автореферат дис. … д-ра мед.наук. – Москва, 2002. – 32 с.

105. Мартинюк В.І. Клинико-морфологические обоснования эффективности использования ксенодермотрансплантатов и сероводородных источников с целью предупреждения дерматогенных осожнений у ожоговых больных: Автор. дис. … канд. мед. наук. – Москва, 2006. – С. 26.

106. Мензул В.А. Новые технологии консервативного и оперативного лечения ожогов у детей // Материалы международной конф., посвященной 70-летию НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 363-365.

107. Нагайчук В.І., Бігуняк Т.В., Гуда Н.В., Старикова Н.О. Можливості відновлення втраченого шкірного покриву при дермальних опіках. // Шпитальна хірургія. – 2005.– № 2.– С. 63-66.

108. Нагайчук В.І., Смелянський О.О., Гуда Н.В. Анестезіологічне забезпечення раннього оперативного лікування хворих з поверхневими опіками // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 3. – С. 108-110.

109. Назарчук Л.В. Влияние аллогенной антисинегнойной и антипротейной плазмы на гуморальный и клеточный иммунитет у пострадавших с тяжелыми ожогами // Клін. хірургія. – 1996. – № 5. – С. 29.

110. Николаев Ю.С., Захаров С.В., Абрамов О.М. Комбинированная ауто- и аллодермопластика при обширных ожогах у детей // Материалы

междунар. конф. “Интенсивное лечение тяжелообожженных”. – М., 1992. – С. 216-217.

111. Новиченко А.Н., Новикова Т.П., Зеленко И.Н. Применение новых отечественных раневых покрытий для местного лечения ожоговых ран // Материалы международной конф., посвященной 60-летию ожогового центра НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе „Актуальные проблемы термической травмы”. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 127-128.

112. Окамьева В.С., Булетова С.П., Астрожникова С.П. Сравнительный анализ результатов лечения детей с обширными ожогами при ранней некрэктомии и традиционном методе лечения // Пластическая хирургия при ожогах и ранах. – М., 1994. – С. 55-56.

113. Оробчук Б.Я., Дем’яненко С.М. Автоматизоване визначення алергеномодульованої резистентності мембран еритроцитів in vitro // Вестник проблем биологии и медицины. – Харків, 1997. – № 9. – С. 123-125.

114. Патент 29803 А, Україна. Спосіб визначення індивідуальної медикаментозної непереносності / Оробчук Б.Я., В.В.Дем’яненко. – № 97073492; Заявл. 02.07.97; Опубл. 15.11.00, Бюл. № 6–11.

115. Пальцын А.А., Колокольчикова Е.Г., Алексеев А.А. Морфологическое изучение инфицированных ожоговых ран // Хирургия. – 2000. – № 3. – С. 33-38.

116. Парамонов Б.А., Порембский О.Я., Яблонский В.Г., Ожоги: Руководство для врачей. – Санкт-Петербург, 2000. – 480 с.

117. Пекарский Д.Е., Григорьева Т.Г., Арсений И.А. Культивированный эпителий как трансплантат для замещения послеожоговых раневых дефектов // Материалы междунар. конф. “Интенсивное лечение тяжелообожженных". – М., 1992. – С. 132-133.

118. Перехрестенко П.М., Ле Н., Литовченко П.П. Изменение микрофлоры ожоговых ран под влиянием местного лечения // Клинич. хирургия. – 1991. – № 3. – С. 24-25.

119. Повстяний М.Ю. Опікова служба України на сучасному етапі – проблеми і можливості їх вирішення // Шпитальна хірургія. – 1999. – № 4. – С. 8-12.

120. Повстяной Н.Е. Экономика, организация лечения и исходы термических поражений // Материалы VII Всероссийской науч. практ. конф. по проблеме термические поражения. – Челябинск, 1999. – С. 194-196.

121. Повстяной Н.Е. Структура и характер операций кожной пластики при ожогах // Материалы VII Всероссийской науч.-практ. конф. по проблеме термические поражения. – Челябинск, 1999. – С. 3-6.

122. Повстяной Н.Е., Горелов С.В., Ачинко А.А. Тактика лечения электротермического поражения крайне тяжелой степени // Клін. хірургія. – 1999. – № 11. – С. 54-55.

123. Путилин А.А., Самсонов А.В. Биологически активные ксено- и аллотрансплантаты в местном лечении больных с глубокими обширными ожогами // Материалы VII Всероссийской науч.-практ. конф. по проблеме термические поражения. – Челябинск, 1999. – С. 198-199.

124. Ридебергер Е., Коте В. Применение сиспур-дерма при свежих и инфицированных ранах // Хирургия. – 1984. – № 4. – С. 28-29.

125. Савчин В.С. Ліофілізовані ксенодермотрансплантати в комплексному лікуванні опіків у дітей: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Тернопіль, 1998. – 20 с.

126. Савчин В.С., Кулянда І.С. Перебіг опікової хвороби у дітей при використанні ліофілізованих ксенотрансплантатів // Клін. хірургія. – 1998. – № 5. – С. 10.

127. Самойленко Г.Е., Фисталь Э.Я. Хирургическое лечение глубоких ожогов в течение первой недели после травмы // Клін. хірургія. – 1998. – № 11. – С. 24.

127 а. Саркисов Д.С., Петров Ю.Д. Микроскопическая техника. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.

128. Сандамирский Б.П., Волкова Р.А. Жизнеспособность кожи при криоконсервировании. – К.: Наукова думка, 1985. – С. 75.

129. Сандамирский Б.П., Исаев Ю.И. Покрытия из оболочек плода в лечении ран // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1987. – № 11. – С. 29-62.

130. Сандамирский Б.П., Исаев Ю.М., Волкова Н.А. Использование криоконсервированной кожи при лечении ожогов // Клин. хирургия. – 1984. – № 3. – С. 17-20.

131. Сандамирский Б.П., Исаев Ю.И., Гальченко С.Е. Лечение ожоговых ран криоконсервированными биологическими покрытиями // Материалы междунар. конф. “Интенсивное лечение тяжелообожженных". – М., 1992. – С. 145-146.

132. Слесаренко С.В. Неспецифические адаптационные реакции при ожоговой болезни и их коррекция // Клін. хірургія. – 1997. – № 11-12.

133. Слесаренко С.В. Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов при ожоговой болезни // Клін. хірургія. – 1997. – № 3-4. – С.83.

134. Слесаренко С.В., Палиенко Л.А. Цитологическое исследование ран при применении детоксикации и немедикаментозной иммуномодуляции у пациентов с тяжелой ожоговой болезнью // Клін. хірургія. – 1996. – № 5. – С. 23.

135. Смирнов С.В., Киселев И.В., Емельянов А.В. Создание банка кожных клеточных трансплантатов – перспектива современной комбустиологии // Материалы Международной конф. „Комбустиология на рубеже веков”. – М ., 2000. – С. 167-168.

136. Соколов Е.Ф. Применение кожи реконвалесцентов при лечении ран с ожоговым истощением // Вестн. хирургии. – 1977. – № 7. – С. 97-100.

137. Сологуб В.К., Донецкий Д.А., Борисов В.Г. Биологическая повязка из перфорированной свиной кожи // Тез. докл. III Всесоюзн. конф. “Современные средства первой помощи и методы лечения ожоговой болезни”. – М., 1986. – С. 75-76.

138. Сологуб В.К., Юденич В.В. Местное лечение ожогов // Советская медицина. – 1980. – № 4. – С. 88-91.

139. Таран В.М. Обгрунтування доцільності проведення, методика виконання та ефективність раннього хірургічного лікування хворих з опіками: Автореферат дис. … канд. мед. наук. –Тернопіль, 2001. – 19 с.

140. Таран В.М., Лучанко П.І., Бігуняк Н.В. Використання антибіотиків в комплексному лікуванні опікових хворих // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль, 2002. – Вип. 7. – С. 88.

141. Таран В.М. Обоснование необходимости, методика выполнения и ефективность раннего хирургического лечения обожженных // Материалы международной конф., посвященной 60-летию ожогового центра НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе „Актуальные проблемы термической травмы”. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 157-158.

142. Таран А.К., Виорел Наку. Лечение обожженных з обширными глубокими ожогами использованием антисептика „ВЕТАДИН” // Материалы международной конф., посвященной 60-летию ожогового центра НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе „Актуальные проблемы термической травмы”. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 130-131.

143. Федоров Н.А., Мовшев Б.Е., Недошвина Р.В. Ожоговая аутоинтоксикация // Пути иммунологического преодоления / Под ред. Федорова Н.Л. – М.: Медицина, 1985. – С. 253.

144. Фейгельман С.С. О видимости сохранения жизни в тканях криоконсервированных в слабых растворах формалина // Ортопедия, травматол., протезиров. – 1980. – № 12. – С. 45-52.

145. Филимонов А.А., Зырянов Н.Н. Радикальная некрэктомия и сроки ее выполнения у тяжелообожженных // Сб. науч. работ. – Самара, 1992. – Вып. XX. – С. 84-86.

146. Фисталь Э.Я. Классификация ожогов по глубине поражения // Клін. хірургія. –1997. – № 7-8. – С. 5.

147. Фисталь З.Я., Макиенко В.В.. Обоснование применения методов озонотерапии в хирургии и комбустиологии // Вісник невідкладної і відновної медицини. – 2003. – Т. 4, № 1.– С. 177-180.

148. Фісталь Е.Я., Козинець Г.П., Самойленко Г.Е., Носенко В.М., Фіскаль Н.М., Сошенко В.В. Комбустіологія. – Київ, 2004. – 172 с.

149. Фисталь Е.Я., Ганичев В.В., Носенко В.М. Застосування озонотерапії в комплексному лікуванні опечених: Методичні рекомендації. – Київ, 2005. – 18 с.

150. Фисталь Э.Я., Самойленко Г.Е., Хачатрян С.Г., Фисталь Н.Н. Тактика лечения дермальных ожогов у детей // Материалы международной конф., посвященной 60-летию ожогового центра НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе „Актуальные проблемы термической травмы". – Санкт-Петербург, 2006. – С. 215-216.

151. Харитонов С.А., Королев В.А., Тараканов А.В. Современные методы лечения ожоговых ран // Материалы международной конф., посвященной 60-летию ожогового центра НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе „Актуальные проблемы термической травмы". – Санкт-Петербург, 2006. – С. 133-134.

152. Яловецкий Д.М., Митрофанов Е.И., Анищенко Л.Г. Профилактика инфицирования ожоговых ран у детей // Клін. хірургія. – 1996. – № 5. – С. 53.

153. Ямалутдинова А.А., Герасимова Т.В., Ретроспективный анализ результатов комплексного лечения детей с термической травмо в стационаре, Матералы международной конф. «Актуальные проблемы термической травмы». – Санкт-Петербург, 2002. – С. 400.

154. Adams T.S., Murphy J.V., Gillespie P.H. The use of high frequency ultrasonography in the prediction of burn depth // Burn Care Rehabil. – 2001. – Vol. 22, N 3. – P. 61.

155. Andreassi A., Bilenchi R., Biagioli M. Classification and pathophysiology of skin grafts // Clin. Dermatol. – 2005. – Vol. 23, N 4. – P. 332-337.

156. Atiyeh B.S., El-Musa K.A., Dham R. Scar quality and physiologic barrier function restoration after moist and moist-exposed dressings of partial-thickness wounds // Dermatol. Surg. – 2003. – Vol. 29, N 1. – P. 14-20.

157. Atiyeh B.S., Ghanimeh G., Kaddoura I.L. Split-thickness skin graft donor site dressing: preliminary results of a controlled, clinical comparative study // Ann Plast Surg. – 2001. – Vol. 46. – P. 87-88.

158. Arevalo I.M., Gaos L., Lorente I.A. Wound coverage with BIOBRANE in patients with toxic epidenmal necrolysis // Wounds international wound association. The 5-th international congress. – Israel, 1998. – P. 197.

159. Bell Y.M., Falabella A.F., Eaglstein W.H. Tissue engineered skin. Current status in wound healing // Clin Dermatol. – 2001. – N 2. – P. 305-313.

160. Buinewicz B., Rosen B. Acellular cadaveric dermis (AlloDerm): a new alternative for abdominal hernia repair // Ann. Plast. Surg. – 2004. – Vol. 52. – P. 188-194.

161. Blank J.H. What are the functions of skip lost in burn injury that affect short- and long-term recovery // J. Trauma. – 1984. – Vol. 24, № 9. – P. 10-18.

162. Boeckx W., Van den hof B., Holder C. Acute burn surgery: the Leuven experience // Wounds international wound association. The 5-th international congress. – Israel, 1998. – P. 51.

163. Bogdanovic S., Tacevic Z., Manac I. Early excisions in burns // Wounds international wound association. The 5-th international congress. – Israel, 1998. – P. 228.

164. Brabet D., Gritte O Comparison of duoderm and silver sulfadiazine in burns wound management // 9th Congress of the International Society for Burn Injuries. – Paris, 1994 . – P. 26.

165. Brown A.B., Barot L.R. Biological dressings and skin substitutes // Clin. plast. surg. – 1986. – № 13. – P. 21-28.

166. Bucek S. The modification of intermingled transplantation // 6-th Congress European Burns Association.– 1995. – P. 175.

167. Burd A., Lam P.K., Lau H. Allogenic skin: transplant or dressing? // Burns. – 2002. – Vol. 28, N 4. – P. 358-366.

168. Burke J.F. Observations on the development of an artificial Skin: Presidential Address, 1982. American Burn Association Meeting // J. Traume. – 1983. – Vol. 32, N 7. – P. 543-551.

169. Celicor B., Deveci H., Nisanci A. Early tangential exicision with the guigance of methylene blue application // Annals of burns and fira obsasters. – 1999. – Vol. XII, N 4. – P. 217-220.

170. Chiu T, Burd A. "Xenograft" dressing in the treatment of burns // Clin. Dermatol. – 2005. – Vol. 23, N 4. – P. 419-423.

171. Chiu T., Pang P., Ying S.Y., Burd A. Porcine skin: friend or froe? // Burns. – 2004. – Vol. 30, N 7. – P. 739-741.

172. Chu C.S., Mc Manus A.T., Matylevich N.P. Survival of dermal allografts in composite / auto/allo / with partial thickness autografts using silver nylon dressings and direct current // 9th Congress of the International Society for burn Injuries: Abstr. – Paris, 1994. – P. 382.

173. Clanke J. Late Managemaant of Burns // Surgery. – 1997. – Vol. 38. – P. 137-139.

174. Costagliola M., Range D., Grollean I.L. Full-thickness skin grafts in the primary treatment of deep burns of the face // 10-th congress of the international society for burn injuries. – Israel, 1998. – P. 4.

175. Dantzer E., Queruel P., Salinier L., Palmier B. Integra, a new surgical alternative for the treatment of massive burns. Clinical evaluation of acute and reconstructive surgery: 39 cases // Ann. Chir. Plast. Esthet. – 2001. – Vol. 46, N 3. – P. 173-189.

176. Demling R. Burn care // ACS Surgery. Wilmore D. – 2002. – P.479.

177. Di Francesco-Eklund F. Mepitel dressing in burned patients // Wounds international wound association. The 5-th international congress. – Israel, 1998. – P. 196.

178. Druecke D., Steinstraesser L., Homann H.H. Current indications for glycerol-preserved allografts in the treatment of burn injuries // Burns. – 2002. – Vol. 28, Suppl 1. – S. 26-30.

179. Dvorankova B., Broz L., Pafcuga I., Kapounkova Z. The role of skin bank in the treatment of severely burnt patients // Acta Chir. Plast. – 2004. – Vol. 46, N 2. – P. 51-55.

180. Ersek R.A., Denton D.R. Silverimpregnated porcine xenografts for treatment of meshed allografts // Ann. Plast. Surg. – 1984. – Vol. 13, № 6. – P. 482-487.

181. Finke R., Ullmann T., Klohs G. The application of a silicone cotes polyamide net dressing during the treatment of children with burns // Wounds international wound association. The 5-th international congress. – Israel, 1998. – P. 201.

182. Feng X, Tan J, Du Y, Ruan S. A clinical study on composite transplantation of meshed split-thickness autograft and heterologous dermal matrix // Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi. – 2002. – Vol. 18, N 5. – P. 269-270.

183. Frudlander E. Carly managemant of Burns // Surgery. – 1997. – Vol. 15, N 6. – P. 133.

184. Gajiwala K., Gajiwala A.L. Evaluation of lyophilised, gamma-irradiated amnion as a biological dressing // Cell Tissue Bank. – 2004. – Vol. 5, N 2. – P. 73-80.

185. Gavrilyuk B., Pavlova O., Rocher Y. The aplication of wound dressing “Biocol-A” and “Cytocol in out-patient conditions // Wounds international wound association. The 5-th international congress. – Israel, 1998. – P. 16.

186. Germann G., Ralf T., Kania N. Influence of aggressive surgical approach on the ICV morbidity of severely burned patients // Abstract book: 9th Congres of the International Society for Burn Injuries. – Paris, France, 1994. – P. 286.

187. Guang Zhen Feng et al. Clinical experience of Usage of Liquid Nitrogen Xenogenous skin storage for 13 years // Abstract book: 9th Congress of the International Society for Burn Injuries – Paris, France, 1994. – P. 478

188. Hadjiiski O., Atanassov N., Trolova N. General principles in surgical treatment at children with burns // Wounds international wound association. The 5-th international congress. – Israel, 1998. – P. 200.

189. Hadjiski O. Mass disasters. Bulgarian complex programme for medical care for patients with burns after fire disasters // Annals of burns and fire disasters. – Vol. XII, № 4. – 1999. – P. 224-228.

190. Hadzic Z., Cvetanovic S., Vovacevic P. Our Five year experience in surgical management of extensive burned patients // 10-th congress of the international society for burn injuries. – Israel, 1998. – P. 4.

191. Hassan Z., Shah M. Porcine xenograft dressing for facial burns: meshed versus non-meshed // Burns. – 2004. – Vol. 30, N 7. – P. 753.

192. He G., Lin X.H., Zhong Q. Clinical application of meshed porcine acellular dermis xenograft with split-thickness skin autograft // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. – 2003. – Vol. 23, N 9. P. 977-978.

193. Herndon D.N., Spies M. Modern burn care // Semin Pediatr Surg. – 2001. – N 1. – P. 28-31.

194. Hefton J.M., Madden M.R., Finkelstein J.L. Grafting of burn patients with allografts of cultured epidermal cells // Lancet. – 1989. – Vol. 2, № 8347. – P. 428-430.

195. Hiroko Tanabe, Yoshiaki Tai, Makoto Ayabe et al. Clinical use of cryopreserved cultured epithelial allografts // 9th Congress of the International Society for Burn Injuries: Abstr. – Paris, 1994. – P. 240.

196. Horch RE, Jeschke MG, Spilker G. Treatment of second degree facial burns with allografts - preliminary results // Burns. – 2005. – Vol. 31, N 5. – P. 597-602.

197. Janezic T. Intraoperative blood loss after tongential excision of burn wound treated by subeschar infiltration of epinephrine // 10-th congress of the international society for burn injuries. – Israel, 1998. – P. 27.

198. Janezic T. Subeschar infiltration of epinephrine prion to early excision of burn wounds // Wounds international wound association. The 5-th international congress. – Israel, 1998. – P. 232.

199. Jiang D., Chen B., Xu M., Hu D., Tang C., Zhu X. The manufacturing and clinical application of heterogenous acellular dermal matrix // Zhonghua Shao Shang Z Zhi. – 2002. – Vol. 18, N 1. – P. 15-18.

200. Jiang D.Y., Chen B. Clinical study on the immunoregulation effects of cytokines on the acellular xenogenic dermal matrix // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2003. – Vol. 19, N 6. – P. 351-354.

201. Jones L., Currie L., Martin R. A guide to biological skin substitutes // Br. J. Plast. Surg. – 2002. – Vol. 55, N 3. – P. 185-193.

202. Koichiro Oki, Atushi katumi, Makoto Kawari. Clinical trials of artificial dermis for early facial burn wound closure; seven facial deep burn cases // 10-th congress of the international society for burn injuries. – Israel, 1998. – P. 1.

203. Koller J., Orsag M., Ondriasova E. Burn epidemiology: a review of 100 cases treated at Bratislava burn department // Abstract book: 9th Congress of the International Society for Burn Injuries. – Paris, France, 1994. – P. 225.

204. Komgova R. Burn wound coverage and burn wound closure // Acta Chir. Plast. – 2000. – Vol. 42. – P. 64-68.

205. Mackie D. Postal survey on the use of glycerol-preserved allografts in clinical practice // Burns. – 2002. – Vol. 28, Suppl 1. – S. 40-44.

206. Malanhow S., Paramonov B., Sokolov W. Surgical treatment of extensive burns // Sixth Congress european burns association. – P. 178.

207. Masellis M., Ferrara M., Gunn S. Fire disaster and burns disaster Planning and management // Ann. Burn and Fire Disasters. – 1999. – Vol. 12. – P. 67-77.

208. Matouskova E, Broz L, Stolbova V. Human allogeneic keratinocytes cultured on acellular xenodermis: the use in healing of burns and other skin defects // Biomed Mater Eng. – 2006. – Vol. 16, Suppl. 4. – S. 63-71.

209. Matusova D, Truplova E. Drugs and preparations for the treatment of burns // Ceska Slov Farm. – 2006. – Vol. 55, N 2. – P. 51-54.

210. Mc Millan B.G. Excisional procedures // J. Trauma. – 1981. – Vol. 21. – № 8. – P. 727-729.

211. Moserova J., Houskova E., Konigova R. Vergleichstudie Verschiedener Hautersatzmittel // Zbl. Chir. – 1981. – Vol. 106. – P.18.

212. Navsaria HA, Ojeh NO, Moiemen N. Re-epithelialization of a full-thickness burn from stem cells of hair follicles micrografted into a tissue-engineered dermal template (Integra) // Plast. Reconstr. Surg. – 2004. – Vol. 113. – P. 978-981.

213. Nelson Sarto Piccobo. Applications of Frog Skin as a Biological Dressing // 10-th congress of the international society for burn injuries. – Israel, 1998. – P. 16.

214. Noveski L., Mitanoski K., Mladenovski S. Our experience with tangent excision and transplantation on deep burns // Wounds international wound association. The 5-th international congress. – Israel, 1998. – P. 230.

215. On L., Lee S., Chen Y. Use of Biobrane in pediatric scald burns – experiance in 106 children // Burns. – 1998. – Vol. 24, № 1. – P. 49-53.

216. Paolucci L., Zermani R., Zarabini A. Strategy of coverage in severe burn patients // Wounds international wound association. The 5-th international congress. – Israel, 1998. – P. 53.

217. Paolucci L., Zermani R., Zarabini A. Surgical treatment of deep burn injury of the hand: an emergency // Wounds international wound association. The 5-th international congress. – Israel, 1998. – P. 56.

218. Paul Silverstein. The use of ALLODERM dermal graft in the treatment of acute full-thickness burns and reconstuction of burn scar contractures // 10-th congress of the international society for burn injuries. – Israel, 1998. – P.16.

219. Phillips L., Robson M., Smith D. Uses and abuses of a biosynthetic dressing for partial-skin thickness burns // Burns. – 1989. – N 15. – P. 254.

220. Pilchman J., Lefton H. B., Braden G. L. Cytoprotection and stress ulceration // Med. Clin. North. Am. – 1991. –Vol. 75, № 4. – P. 853-863.

221. Pruna S.K., Babu M. Collagen based dressings - a review // Burns. – 2000. – Vol. 26. – P. 54-62.

222. Purma S., Babu V. Traditional medicine and practices in burn care: need for scientific perspectives // Burns. – 1998. – № 5. – P. 387-388.

223. Raff T., Hartmann B., Wagner H., Germann G. Burns in patients over 60 years: the impact of early excission and grafting on mortality and ICU-stay // 7-th international congress. – Lenven. Belgium, 1997. – P. 47.

224. Richard J. Kagan, MD; Glenn D. MD Care of Minor Burn Injuries: An Analysis of Burn Clinic and Emergency Room Charges // J. Burn Care Rehabil. – 2001. – Vol. 22, N 5. – P. 337-340.

225. Sainik. Methodology of recording the causes of fire disasters // Ann. Medit. Burns Club. – 1998. – P. 233-235.

226. Sheridan R, Tompkins R. Alternative wound coverings in: Total Burn Care – Saunders, Philadelphia, 2003.– 712 p.

227. Skoog V.T. Early surgical treatment of deep burn injuries // 9-th Congress of ISBI, 27 June – 1 July. – 1994. – Paris, France. Abstracts. Vol. 1. – P. 353.

228. Still J., Glat P., Silverstein P. The use of a collagen sponge/living cell composite material to treat donor site burn patients // Burns. – 2003. – Vol. 29, N 8. – P. 837-841.

229. Tatsuya T.F, Seichu Abe S.A, Yochihiro Takami Y. Vitrification of human alloskin – a new method for skin preservation // Abstract book: 9th Congress of the International Society for Burn Injuries. – Paris, France, 1994. – P.192.

230. Titus S. T. Adams, James V. Murphy, Patrick H. Gillespie. The Use of High Frequency Ultrasonography in the Prediction of Burn Depth // J. Burn Care Rehabil. – 2001. – Vol. 22. – P. 261-262.

231. Tolchin E., Phelan M., Rossin K. A new Rapid technigue for hemostasis with burn excision // 10-th congress of the international society for burn injuries. – Israel, 1998. – P. 27.

232. Tionrnikov Y.I., Mialkina N.B. Early burn wound excision in the treatment of elderly burn patient // 10-th congress of the international society for burn injuries. – Israel, 1998. – P.17.

233. Van der Merwe A.E. Profile of patients treated with early excision and grafting in major burn center over a period of ten years // 10-th congress of the international society for burn injuries. – Israel, 1998. – P. 4.

234. Vloemans A.F., Soesman A.M., Kreis R.W. A newly developed hydrofibre dressing, in the treatment of partial-thickness burns // Burns. – 2001. – Vol. 27, N 2. – P. 167-173.

235. Wax M.K., Winslow C.P., Andersen P.E. Use of allogenic dermis for radial forearm free flap donor site coverage // J. Otolaryngol. – 2002. – Vol. 31. – P. 341-345.

236. William R., Chiller, Daniel Caruso Use of split thickness skin grafts from a twin as partial closure of a 65% full thickness burn // Abstract book: 9th Congress of the International Society for Burn Injuries. – Paris, 1994. – P. 270.

237. Wisser D, Rennekampff HO, Schaller HE. Skin assessment of burn wounds covered with a collagen based dermal substance in a 2-year follow-up // Burns. – 2004. – Vol. 30. – P. 399-401.

238. Wu Q, Yao M, Qing C. An observation of the basement membrane remodeling after the combined grafting of xenogenic acellular dermal matrix with autoskin in rats // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2002. – Vol. 18, N 6. – P. 362-364.

239. Yang H., Chai J., Liu Q. Development of selective acellular porcine skin and its preliminary clinical application on burn wounds // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. – 2004. – Vol. 18, N 5. – P. 423-425.

240. Zermani R., Paolucci L., Zarabini A. Surgical treatment of deep burn injuries of the face // Sixth Congress enrapean burns association. – 1992. – P. 182.

241. Zhon Yi-ping, Zhou Zong-Hai. The study of escharectomy in children with extensive full thickness burn // Wounds international wound association. The 5-th international congress. – Israel, 1998. – P. 38.