

УДК 617-001.4-085+615.835.3  
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.45467

## СТАН ЦИТОКІНОВОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ОТРИМУВАЛИ ОЗОНОБАРОТЕРАПІЮ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ ЗАХВОРИВАНЬ ТА РАН КІНЦІВОК

© І. Є. Бугаков, О. В. Горбуліч, О. М. Клімова, М. М. Велигоцький

*Вивчено вміст TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-8 в крові у 162 хворих з гнійними ранами. Встановлений позитивний зв'язок між концентрацією прозапальних цитокінів та об'ємом і площею ран, виявлено зниження рівня цитокінів при хронізації загоєння. Застосування озонотерапії у комплексному лікуванні хворих сприяло поліпшенню результатів лікування та нормалізації рівня цитокінів при хронізації ранового процесу*

**Ключові слова:** гнійні рани кінцівок, озонотерапія, бактеріофаг, хірургічне лікування

**Foundation.** One of the mechanisms of ozone effect is its impact on immune state of organism. The work is devoted to study of peculiarities of the state of proinflammatory cytokines at the complex treatment of patients with festering diseases and wounds of limbs.

**Materials and methods.** It was examined and treated 162 patients with festering diseases and wounds of limbs. In the main group 87 patients underwent treatment with ozonebaro- and ozonotherapy, and in the group of comparison 75 patients were treated according to accepted standards. It was studied the content of proinflammatory cytokines TNF $\alpha$ , IL-2, IL-8 in the blood of patients with festering wounds in both groups depending on the volume and area of wounds in the dynamics of treatment.

**Results.** Studying the group of comparison it was established a positive connection between the concentration of TNF $\alpha$ , IL-2, IL-8 and the volume and area of the wound process. It was revealed that hyperactivity of organism that led to the "necrotic" script of development of an alternative phase of the wound process was one of the causes of large necrosis. At chronization of the wound process the level of cytokines decreased on the 15 day comparing with patients with a smooth clinical course that indicated the decrease of reactivity of organism.

The offered medical and diagnostic algorithm of the treatment patients using ozone- and ozonebarotherapy favored an improvement of the results of treatment and fastened the healing of wounds.

In analysis of the level of cytokines in patients of the main group it was revealed that at the high levels of proinflammatory cytokines the use of the offered methods of treatment favor the decrease of its level and at chronization (with the low level of cytokines) its concentration increases. So the use of ozonebaro- and ozonotherapy leads to normalization of immune response and diminishes the probability of chronization of the wound process.

**Conclusions.** The study of the level of proinflammatory cytokines allows evaluate the clinical course of the wound process objectively, to reveal the tendency to its chronization. The use of ozonebaro and ozonotherapy leads to normalization of immune response at the too high or too low levels of IL-2, IL-8, TNF  $\alpha$  and diminishes the probability of chronization of the wound process. The data received during the research indicate an efficiency of the offered methods of treatment

**Keywords:** festering wounds of limbs, ozonebarotherapy, bacteriophage, surgical treatment

### 1. Вступ

Засоби боротьби з інфекцією, ефективні 30–40 років тому, поступово втрачають свою силу внаслідок резистентності мікроорганізмів, що потребує пошуку методів, які не приводять до розвитку резистентності – методів фізичного та біологічного впливу на рану [1, 2] Серед них особливе місце займає місцева озонотерапія та фаготерапія [1, 3]. Застосування цих методів разом в наявній літературі практично не вивчено, проте застосування декількох факторів впливу на мікрофлору може бути перспективним, оскільки адаптація мікрофлори до полімодального впливу менш вірогідна, тому доцільним є подальше вивчення та обґрунтування комбінованих схем лікування [3–5].

### 2. Обґрунтування дослідження

Одним з механізмів дії озону є вплив на імунний стан організму [2, 6]. Рядом робіт показаний

зв'язок між рівнем прозапальних цитокінів IL-2, IL-8 і TNF- $\alpha$  та тяжкістю стану пацієнтів з гнійно-запальними процесами, тому вивчення стану прозапальних цитокінів у пацієнтів з гнійними захворюваннями та ранами кінцівок, що отримували озонотерапію на наш погляд є актуальною задачею [2, 6–8]. Вивчення рівня прозапальних цитокінів залежно від площі та об'єму гнійних ран у динаміці лікування з застосуванням методів озонотерапії у доступній нам літературі ми не знайшли, що обумовило необхідність виконання даного дослідження.

### 3. Мета дослідження

Поліпшення результатів лікування хворих з гнійними захворюваннями та ранами кінцівок шляхом розробки й обґрунтування комплексу заходів із застосуванням озонотерапії та озонотерапії разом з фаготерапією

пією та вивчення впливу запропонованих методик на стан прозапальних цитокінів підчас лікування.

**4. Матеріали та методи дослідження**

Проаналізовано результати обстеження та лікування 162 хворих з гнійними ранами різного генезу та локалізації, госпіталізованих в стаціонар за період з 2005 по 2012 рр. **Групу порівняння** склали 75 пацієнтів, обстеження та лікування яких було традиційним. **Основну групу** склали 87 пацієнтів, лікувально-діагностична програма яких вибиралася згідно розроблених алгоритмів з застосуванням методів озono-, озonoбаротерапії та фаготерапії.

Кластерний аналіз вольнеометричних показників дозволив розподілити хворих на 4 підгрупи:

I. Рани малої площі (<70 см<sup>2</sup>) та малого об'єму (<120 см<sup>3</sup>).

II. Рани великої площі (>70 см<sup>2</sup>) та малого об'єму (<120 см<sup>3</sup>).

III. Рани малої площі (<70 см<sup>2</sup>) та великого об'єму (>120 см<sup>3</sup>).

IV. Рани великої площі (>70 см<sup>2</sup>) та великого об'єму (>120 см<sup>3</sup>).

Для лікування хворих залежно від вольнеометричних показників застосовували різні схеми озono- та озonoбаротерапії. Концентрацію ІЛ-2, ІЛ-8 та TNF-α в сироватці крові визначали за допомогою тест-систем твердо фазного імуоферментного аналізу з використанням специфічних моноклональних антитіл до ІЛ-2, ІЛ-8, TNF-α сорбованих на полістиролових планшетах і пероксидази хрому в якості індикаторного ферменту. Статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою EOM та програми Excel 2010 для Windows.

**5. Результати дослідження**

Динаміка рівня цитокінів на різних етапах лікування у хворих групи порівняння представлена у табл. 1.

Дані таблиці свідчать, що однією з причин великих некрозів могла бути гіперреактивність організму, що приводила до «некротичного» сценарію розвитку

альтеративної фази ранового процесу. При цьому рівень прозапальних цитокінів у цих хворих спочатку був істотно вище, ніж у хворих з меншою площею і об'ємом рани. При хронізації ранового процесу відбувалося достовірне зниження рівня цитокінів на 15 добу, порівняно з пацієнтами з гладким перебігом. Порушення імуореактивності та затяжний перебіг були пов'язані з наявністю фонові патології (табл. 2).

Таблиця 2

Фактори, що сприяли затяжному перебігу залежно від розміру і об'єму рани

Фактори, що сприяли порушенням реактивності (група порівняння)	Підгрупа (залежно від площі та об'єму)							
	I		II		III		IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Цукровий діабет	-	-	-	-	3	33,3	2	22,2
ПТФС	1	50	1	16,7	-	-	-	-
Облітеруючий атеросклероз	1	50	2	33,3	1	11,1	2	22,2
Бактеріальний фактор	-	-	2	33,3	4	44,4	3	33,3
Не встановлені*	-	-	1	16,7	1	11,1	2	22,2
Разом	2	100,0	6	100,0	9	100,0	9	100,0

Примітка: \* – розбіжності достовірні

Дані про клінічний перебіг та стан імуореактивності у хворих групи порівняння дозволили виявити фактори ризику затяжного перебігу ранового процесу, який був пов'язаний з об'ємом та площею рани, наявністю супутньої патології, порушеннями імуореактивності, приєднанням високовірулентної і резистентної до антибіотикотерапії внутрішньолікарняної флори.

Наведені дані показали, що лікування гнійно-запальних процесів повинно впливати на всі вищевказані чинники, оскільки вони мають важливе значення, тому нами розроблений лікувально-діагностичний алгоритм, представлений на рис. 1.

Таблиця 1

Рівень цитокінів на різних етапах лікування у хворих групи порівняння

Підгруп хворих	Доба	Вміст цитокінів у плазмі крові, (пг/мл)		
		TNFα (M±σ)	ІЛ-2 (M±σ)	ІЛ-8 (M±σ)
I підгрупа – малий об'єм та площа (n=18)	1	139±22,3	60,3±24,1	41,5±4,5
	5	79,3±21,1	34,4±16	23,5±5,3
	15	46,8±15,6	20,3±10,5	13,9±4,2
II підгрупа – малий об'єм та велика площа (n=16)	1	210,9±61,6	130±41,7	55,8±8,1
	5	101,3±48,1	61,5±29,7	26,9±10,8
	15 без хронізації	77±21,8	46,1±14,9	20,8±2,8
	15 з хронізацією	10,9±3,4**	7±2,3**	2,8±0,8**
III підгрупа рани великого об'єму і малої площі (n=15)	1	266,4±56,8	138,2±24,6*	66,2±9,9
	5	118,4±54,6	61,8±29	29,9±13,4
	15 без хронізації	96,1±19,4	50,5±10,2	24,5±3,5
	15 з хронізацією	13,7±2,9**	7±1,2**	3,5±0,6**
IV підгрупа рани великого об'єму і площі (n=12)	1	249,5±83,4	145±26,9	94,6±13,9
	5	113,6±65,8	64,2±28,3	41,7±18,3
	15 без хронізації	95,9±30,6	52,4±6,5	34,1±5,4
	15 з хронізацією	11,7±4**	7,5±1,8**	4,8±0,7**

Примітка: \* – розбіжності достовірні між всіма підгрупами; \*\* – достовірні між хронічним та типічним перебігом

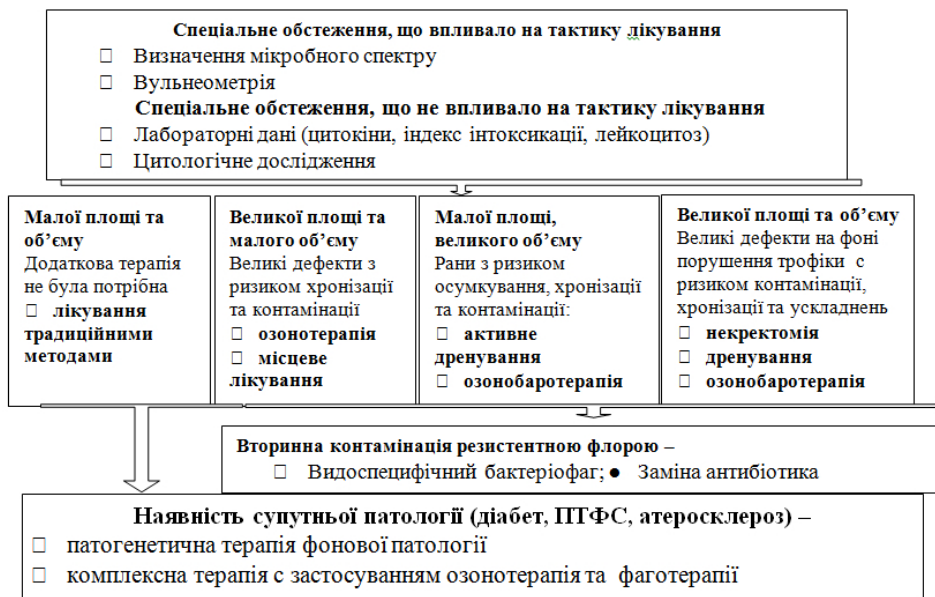


Рис. 1. Лікувально-діагностичний алгоритм вибору методу лікування

Алгоритм включав розроблені схеми озонотерапії та озонобаротерапії (патент України № 44557 А), а також озонобаротерапії та фаготерапії (патент України № 47453А). Застосування розроблених методів дозволило значно покращити результати лікування. Застосування комбінованої терапії дозволило знизити частоту виявлення найбільш патогенних штамів мікроорганізмів з 56,3 % до 16 %. У той час як в основній групі частота виявлення найбільш значущих патогенів недостовірно зменшилася з 52 % до 44 %. Одним з цікавих фактів, що були отримані в ході дослідження, стало відновлення чутливості мікрофлори до антибіотикотерапії в основній групі з 38,8 до 63,5, тоді як у групі порівняння чутливість достовірно не змінювалася, складаючи 26,2 % до лікування та 24,2 % після лікування.

При вивченні рівня лімфокінів в основній групі порівняно з групою порівняння було виявлено.

В I підгрупі достовірних відмінностей між групами виявлено не було, що, на нашу думку, свідчило про відсутність вираженого впливу озонотерапії на природний хід ранового процесу при невеликих ранових дефектах і таку динаміку зниження концентрації можна вважати еталонною.

У II підгрупі рівень лімфокінів в динаміці на 15 добу в основній групі більш ніж в 1,2 рази був нижче, ніж у групі порівняння (IL2 – в 1,4 рази, IL8-в 1,2, TNF – в 1,3).

У III підгрупі рівень лімфокінів в динаміці на 15 добу в основній групі більш ніж в 1,5 рази був

нижче, ніж у групі порівняння (IL2 – в 1,7 раз, IL8-в 1.7, TNF – в 1,6).

У IV підгрупі на 5 і 15 добу відзначалося достовірне зниження концентрації всіх лімфокінів в динаміці, рівень лімфокінів на 15 добу в основній групі більш ніж в 1,4 рази був нижче, ніж у групі порівняння (IL2 – в 1,8 раз, IL8-в 1.7, TNF – в 1,4).

Рівень цитокінів в динаміці у хворих з хронізацією ранового процесу в основній групі та групі порівняння наведений на рис. 2.

Дані рис. 2 показують достовірну різницю між основною групою та групою порівняння і свідчать про нормалізацію рівня цитокінів у хворих основної групи підчас проведення озонобаротерапії.

Дані про частоту хронізації ранового процесу у основній групі та групі порівняння залежно розміру та об'єму ран надані в табл. 3.

Таким чином, застосування озонобаро- та озонотерапії приводить до нормалізації імунної відповіді та зменшує вірогідність хронізації ранового процесу.

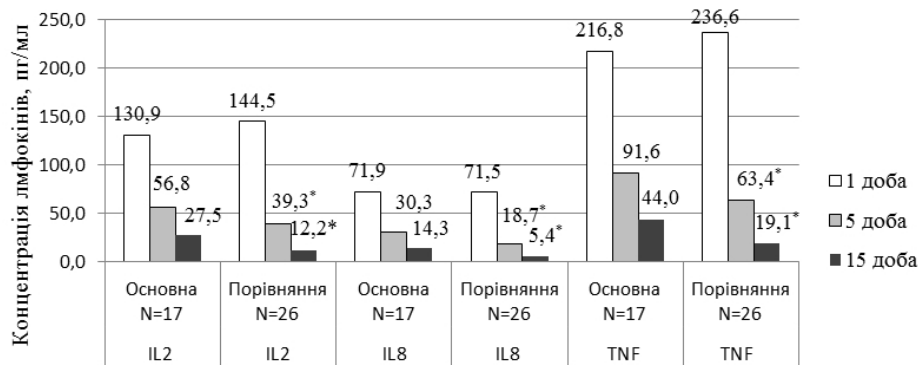


Рис. 2. Динаміка рівня цитокінів у хворих з хронізацією ранового процесу у хворих основної групи та групи порівняння

Примітка: \* – розбіжності між групами достовірні. Достовірні всі розбіжності в динаміці лікування

Таблиця 3  
Частота хронізації ранового процесу залежно від розміру рани

Підгрупи	Основна				Порівняння			
	Гладке N	Хронізація* %	Гладке N	Хронізація* %	Гладке N	Хронізація %	Гладке N	Хронізація %
I	27	93,1	2	6,9	20	90,9	2	9,1
II	15	71,4	6	28,6	13	68,4	6	31,6
III	13	72,2	5	27,8	10	52,6	9	47,4
IV	15	78,9	4	21,1	6	40,0	9	60,0
Разом	70 (80,5 %)	17 (19,5 %)	49 (65,3 %)	26 (34,7 %)				

Примітка: розбіжності достовірні ( $\chi^2_{розр} = 12,03$ ;  $\chi^2_{крит} = 7,81$ ,  $p > 0,05$ )

## 6. Обговорення результатів дослідження

Перебіг інфікованого ранового процесу обумовлений взаємодією багатьох факторів – об'ємом ушкодження, формою рани, наявністю вірулентної флори, реактивністю організму та впливом методів лікування.

При об'ємних процесах на фоні супутньої патології (цукровий діабет, постромбофлебітичний синдром, облітеруючий атеросклероз) виникають порушення реактивності організму, що характеризується пригніченням функції імунної системи. Цитокинові маркери такі як IL2, IL8, TNF $\alpha$  можуть бути корисними для визначення таких станів [1, 2]. Матеріали наведені у роботі свідчать про ефективність застосування озонотерапії, озонобаротерапії та фаготерапії при лікуванні гнійних процесів та інфікованих ран кінцівок. Показано, що однією з причин затяжного перебігу є зниження рівня імунореактивності, а застосування запропонованих підходів приводить до підвищення рівня прозапальних цитокинів. Навпаки, при надто високому рівні прозапальних цитокинів застосування озонотерапії у комплексному лікуванні веде до зниження рівня прозапальних цитокинів. Таким чином ефективність використання запропонованих методів лікування може бути обумовлена нормалізуючим впливом озонотерапії на стан прозапальних цитокинів.

## 7. Висновки

1. Вивчення рівня прозапальних цитокинів дозволяє об'єктивно оцінити перебіг ранового процесу, виявити тенденцію до його хронізації.

2. Застосування озонобаро- та озонотерапії приводить до нормалізації імунної відповіді як при надто високих, так і при надто низьких рівнях прозапальних цитокинів (IL-2, IL-8, TNF $\alpha$ ) та зменшує вірогідність хронізації ранового процесу.

3. Дані отримані в ході дослідження свідчать про ефективність запропонованих методів лікування.

## Література

1. Лебедь, А. А. Некоторые способы оптимизации лечения гнойной хирургической инфекции. [Текст] / А. А. Лебедь, В. В. Алексеевна, О. С. Олифирова // Бюллетень восточно-сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – Т. 86, № 4. – С. 68–70.
2. Samies, J. Acoustic pressure wound therapy for management of mixed partial- and full-thickness burns in a rural wound center [Text] / J. Samies, M. Gehling // Ostomy Wound Manage. – 2008. – Vol. 54, Issue 3. – P. 56–59.
3. Засорин, А. А. Особенности эффективности озонотерапии с помощью интегральных показателей системной воспалительной реакции при гнойных заболеваниях мягких тканей у военнослужащих [Текст] / А. А. Засорин, Е. Ю. Гусев, С. А. Чернядьев, Н. П. Макарова, Н. Н. Григорьев // Вестник российской медицинской академии. – 2010. – № 4. – С. 106–109.

4. Винник, Ю. С. Возможности озонотерапии в коррекции молекулярных механизмов осложненного репаративного процесса на фоне сахарного диабета [Текст] / Ю. С. Винник, А. Б. Салмина, А. И. Дробушевская и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 4. – С. 101–105.

5. Young, A. R. The biological effects of ozone depletion [Text] / A. R. Young // Br J ClinPract Suppl. – 2010. – Vol. 89. – P. 10–15.

6. Стручков, А. А. Применение методов озонотерапии при лечении пролежней [Текст] / А. А. Стручков, И. Н. Морозов // Медицинский альманах. – 2013. – № 3. – С. 122–123.

7. Antoszewski, Z. Some aspects of ozone therapy [Text] / Z. Antoszewski, J. Kulej, C. J. Gwizdala et al. // Przegl. Lek. – 2010. – Vol. 54, Issue 7-8. – P. 561–564.

8. Nystrom, P. O. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology [Text] / P. O. Nystrom // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2011. – Vol. 41, Issue suppl 1. – P. 1–7. doi: 10.1093/jac/41.suppl\_1.1

## References

1. Lebed, A. A., Alekseeva, V. V., Olifirova, O. S. (2012). Nekotorye sposobi optimizacii lechenya gnoinoi chirurgicheskoy infekcii [Some ways to optimize the treatment of purulent surgical infection]. Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the RAMS, 86 (4), 68–70.
2. Samies, J., Gehling, M. (2008). Acoustic pressure wound therapy for management of mixed partial- and full-thickness burns in a rural wound center. Ostomy Wound Manage, 54 (3), 56–59.
3. Zasorin, A. A., Gusev, E. J., Chernyad'ev, S. A. et al. (2010). Osobennosti effektivnosti ozonoterapii s pomoshy integralnykh pokazateley sistemnoy vospalitelnoy reakcii pri gnoinykh zabolovaniyakh myagkih tkaney u voennosluzhashich. [Features of the effectiveness of ozone therapy with the help of integrated indicators of system inflammatory response in purulent diseases of soft tissues in the military]. Bulletin of the Russian Academy of Medicine, 4, 106–109.
4. Vynnik, Y. S., Salmyna, A. B., Dobrushevskaya, A. I. et al. (2012). Vozmognosti ozonoterapii v korrekcii molleculyarnich mekhanizmov oslozhnennogo reparativnogo processa na fone sacharnogo diabeta [The possibilities of ozone therapy in the correction of the molecular mechanisms of complicated reparative process of diabetes mellitus]. Journal of New Medical Technologies, 4, 101–105.
5. Young, A. R. (2010). The biological effects of ozone depletion. Br J ClinPractSuppl, 89, 10–15.
6. Struchkov, A. A., Morozov, I. N. (2013). Primeneniyemetodovozonoterapiiprilicheniiiprolegney [Application of ozone therapy in the treatment of bedsores]. Medical almanac, 3, 122–123.
7. Antoszewski, Z., Kulej, J., Gwizdala, C. J. et al. (2010). Some aspects of ozone therapy. Przegl. Lek, 54 (7-8), 561–564.
8. Nystrom, P. O. (1998). The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 41(suppl 1), 1–7. doi: 10.1093/jac/41.suppl\_1.1

*Дата надходження рукопису 15.05.2015*

**Велигоцький Микола Миколайович**, доктор медичних наук, професор, кафедра торакоабдомінальної хірургії, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, Україна, 61176  
E-mail: gorbulitch@mail.ru

**Горбуліч Олександр Вікторович**, кандидат медичних наук, доцент, кафедра торакоабдомінальної хірургії, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, Україна, 61176  
E-mail: gorbulitch@mail.ru

**Бугаков Ігор Єгорович**, завідувач відділенням хірургії № 2, Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова; кафедра торакоабдомінальної хірургії, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, Україна, 61176  
E-mail: bugakov777@rambler.ru

**Климова Олена Михайлівна**, доктор біологічних наук, професор, Лабораторія клінічної імунології, Харківський науково-дослідний інститут загальної та невідкладної хірургії Академії медичних наук України в'їзд Балакірева, 1, м. Харків, Україна, 61103

УДК 616-001.4-003-085.281.9'451.3  
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.45468

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ РАСТВОРОВ АНТИБИОТИКОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФИЦИРОВАННЫХ И ГНОЙНЫХ РАН У ДЕТЕЙ

© О. В. Спахи

*В работе представлены результаты использования липосомальных растворов цефтриаксона в комплексном лечении инфицированных и гнойных ран у детей.*

*Показано, что применение данных препаратов в местном лечении инфицированных и гнойных ран у детей приводит к усилению биосинтетической активности клеток, репаративных процессов в области раны, ускоряет образование грануляционной ткани*

**Ключевые слова:** инфицированные и гнойные раны, дети, лечение, липосомальный раствор цефтриаксона

**Aim of research.** To study the use of liposomal solutions of antibiotics in the complex treatment of infected and festering wounds in children.

**Materials and methods of research.** The results of clinical and laboratory examinations of 77 children 3–18 years old with infected and festering wounds were analyzed. All children were distributed into groups of observation by the character of the treatment: in 37 sick children (the main group) liposomal preparations were used in the complex treatment. Patients of the control group (40 children) get the generally accepted complex treatment. The groups of comparison were statistically similar by the character and localization of pathological process, age, prescription of disease. In the main group an antibacterial-liposomal mixture was injected into the wound alongside with the generally accepted methods. The dynamics of the clinical, laboratory, cytological, bacteriological and morphological indicators was defined using the generally accepted technics. The general condition of patient's organism was assessed with a help of laboratory methods of research (general clinical and biochemical analyses).

**Results.** In the main group it was observed a persistent tendency to normalization of leukocytal formula and of the number of leukocytes in peripheral blood that reached normal values ( $p < 0,05$ ) on 7th day. In 36 patients of the control group leukocytosis remained for 7 days. Evident differences of indicators of leukocytal index of intoxication and of an index of the shift of leukocytal formula in the main and the control groups were observed on 3–4th day. In addition its decrease was combined with diminution of an intensity of clinical symptoms and with decrease of manifestations of the local pathological process.

Bacteriological examination of the nidus of inflammation in patients of examined groups revealed that in the main group the diminution of the degree of infectious contamination passed faster ( $p < 0,05$  – on first 3 days,  $p < 0,01$  – from the 4 day of observation. On the 3 day the number of microbial cells in 1 ml. of the wash from infected and festering wounds was 103–106 CFU/ml, on the 4–6 day was lower than 103 CFU/ml.

**Conclusions.** After 3 days of treatment wounds with liposomal solution of antibiotics the faster rates of normalization of clinical and laboratory and cytological indicators were reliably fixed in 67 % of patients from the main group in comparison with the control one. The use of liposomal solutions of antibiotics in the complex treatment of infected and festering wounds in children results in intensification of biosynthetic activity of cells, reparative processes in the wound area, fastens formation of granulation tissue

**Keywords:** infected and festering wounds, children, treatment, liposomal solution of ceftriaxone

### 1. Введение

Проблема лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями продолжает оставаться

актуальной. Распространенность хирургической инфекции, новые штаммы микроорганизмов и микробных ассоциаций, устойчивых к антибиотикотерапии,