

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

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**Бабіна Юліана Миколаївна**

УДК: 616-089.5-031.84/ 168.1-084:616-001.4:615.28

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ОБґРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАСОБІВ З АНАЛЬГЕЗУЮЧИМИ**  
**ТА АНТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ**  
**БОЛЮ І ПЕРІОПЕРАЦІЙНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ**  
**(експериментально-клінічне дослідження)**

Подається на здобуття ступеня доктора філософії  
спеціальність 222 Медицина

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

\_\_\_\_\_ Ю.М.Бабіна

Наукові керівники

**Дмитрієв Дмитро Валерійович**, професор кафедри анестезіології, інтенсивної  
терапії та медицини невідкладних станів доктор медичних наук, професор

**Назарчук Олександр Адамович**, професор кафедри мікробіології закладу  
вищої освіти Вінницького національного медичного університету

ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, доцент

**Вінниця 2023**

## АНОТАЦІЯ

*Бабіна Ю.М.* Обґрунтування застосування засобів з анальгезуючими та антимікробними властивостями для профілактики болю і періопераційних інфекційних ускладнень (експериментально-клінічне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 “Охорона здоров’я” за спеціальністю 222 “Медицина” – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2023.

*Мета* – оптимізувати патогенетичні підходи профілактики болю та періопераційних інфекційних ускладнень шляхом клініко-мікробіологічного обґрунтування застосування засобів із анальгезуючими та протимікробними властивостями.

Дисертація присвячена обґрунтуванню застосування засобів з анальгезуючими та антимікробними властивостями для покращення профілактики болю і періопераційних інфекційних ускладнень на основі результатів дослідження антимікробних властивостей антисептиків та анестетиків щодо збудників, що найчастіше колонізують періопераційні рани та поверхні центральних венозних катетерів і формулюванню рекомендацій щодо удосконалення місцевої антимікробної терапії

В ході досліджень вивчено етіологію основних збудників інфекційних ускладнень у пацієнтів з періопераційними інфекційними ускладненнями. За результатами аналізу виділених 153 мікробних ізолятів з періопераційних ран трьох різних категорій 95 пацієнтів лікувальних закладів Вінницької області встановлено істотні видові відмінності з домінуванням грампозитивних коків (45,75%), переважно за рахунок *S. aureus* (33,33%). Та виражену питому вагу неферментуючих грамнегативних паличкоподібних бактерій (30,06%), з яких ацінетобактерії склали 22,22%. На поверхні центральних венозних катетерів (ЦВК) із 82 ізолятів визначили грампозитивних (41,46%) і грамнегативних бактерій (50,61%) та *Candida* (9,8%). Клінічні штами основних збудників

періопераційних інфекційних ускладнень (*S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*) характеризувались антибіотикорезистентністю. Стафілококи зберігали чутливість до аміноглікозидів (тобраміцин – 88,5 %, та амікацин – 97,14 %), ванкомицину (98,57 %), фторхінолонів (78,57 %). *A. baumannii* мали чутливість до тобраміцину (73,46 %), меропенему (87,7 %) та тетрациклінів (доксацикліну 79,59 %). *P. aeruginosa* виявляли поліантибіотикорезистентність, крім меропенему (100%).

Доведено високу протимікробну активність антисептичних препаратів на основі декаметоксину (ДКМ), хлоргексидину, октенідину щодо умовно-патогенних збудників інфекційно-запальних ускладнень в періопераційному періоді. Перевагами бактерицидного ефекту на ацінетобактерії характеризувалися ДКМ, октенідин, а на стафілококи – декаметоксин та хлоргексидин. Встановлено помітні переваги антимікробних властивостей анестетиків щодо *A. baumannii* у бупівакаїну та лідокаїну над ропівакаїном. Лідокаїн в концентраціях офіційних лікарських форм володів найвищою антистафілоковою активністю, бупівакаїн забезпечував бактерицидний ефект, в той час як ропіваїн мав лише бактериостатичні властивості на клінічні штами *S. aureus*. В присутності суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину, октенідину, хлоргексидину спостерігається потенціювання бактерицидної антистафілокової дії бупівакаїну та бактериостатичних властивостей бупівакаїну і лідокаїну щодо *A. baumannii*. Найкращі антимікробні властивості доведено у лідокаїну при додаванні ДКМ (МІК до 4374 мкг/мл, МБцК  $957 \pm 12,810$  мкг/мл).

Доведено, що присутність суббактеріостатичних значень (1/4 МБсК) ДКМ, хлоргексидину та октенідину забезпечувала зростання чутливості до місцевих анестетиків (МА) умовно-патогенних бактерій. Помітні переваги підсилення антимікробних властивостей встановлено в присутності хлоргексидину (МІК бупівакаїну  $629 \pm 16,41$  мкг/мл, лідокаїну  $7458 \pm 45,8$  мкг/мл), ДКМ (МБцК бупівакаїну  $1250 \pm 312,5$  мкг/мл), щодо *S. aureus*

Найнижчим потенціюванням антимікробних властивостей анестетиків володів октенідин, щодо *S. aureus* (МІК  $986 \pm 11,318$  мкг/мл).

При вивченні диско-дифузійним методом чутливості *S. aureus* до МА та їх комбінації з ДКМ було доведено, що композиційні розчини з вмістом антисептика ДКМ (0,1% та 0,05%) у 0,5% бупівакаїні володіють вираженими антистафілококовими властивостями з помітно вищою антимікробною дією у порівнянні з контрольними розчинами ДКМ. Найкращий антимікробний ефект з анестетиків мав лідокаїн 2% - (зони затримки росту  $7,63 \pm 2,34$  мм), а при його комбінації з ДКМ 0,02% діаметр затримки росту зростав до  $15,71 \text{ мм} \pm 1,25$  мм відповідно. Місцевий анестетик ропівакаїн 0,75% та 0,375% не проявляв антимікробної дії на *S. aureus*.

Мікробіологічними дослідженнями встановлено супресивну дію на біоплівкоутворення у клінічних ізолятів *S. aureus*, *A. baumannii* під впливом бупівакаїну, лідокаїну, про що свідчили низькі показники оптичної щільності біоплівок ( $0,212 \pm 0,010$  та  $0,216 \pm 0,001$  відповідно). Водночас отримані результати визначили резистентність до ропівакаїну біоплівкопродукуючих штамів *S. aureus*, *A. baumannii*, які утворювали щільну біоплівку в його присутності. Пригнічення анесетиками біоплівкоутворювальних властивостей помітно підсилювалось в присутності суббактеріостичних доз антисептиків.

Експериментальне дослідження на моделі первинно інфікованої рани в експерименті на тваринах (51 білих щурах-самцях) продемонструвало ефективність розробленої тактики поєданого місцевого застосування антисептика ДКМ та МА. Згідно результатів найкращий показник періопераційної ерадикації *S. aureus* був при місцевому використанні 0,02 % декаметоксину та при його додаванні до 1 % лідокаїну розчину ДКМ (у співвідношенні 1:1), що забезпечувало зменшення рівня мікробної контамінації вдвічі швидше у порівнянні з групою контролю вже на 5 добу з повною ерадикацією збудника на 10 добу. Застосування для санації рани 1 % лідокаїну супроводжувалось швидшим зменшенням на 7 добу КУО стафілокока у 1,3 раза, на відміну від групи контролю ( $p < 0,05$ ), а також значно зменшило рівень

больової чутливості при оцінці мінімального порогу болю монофіламентами Вон-Фрея. Комбінація анестетика з антисептиком декаметоксином мала знеболюючий ефект, пришвидшила ерадикацію збудника у рані, а також показала найкращий результат зменшення площі рани (на 71,12%) на 10 добу спостереження.

В порівняльному морфологічному дослідженні перебігу ранового процесу при гнійно-некротичних ураженнях нижніх кінцівок хворих з цукровим діабетом було встановлено, що комбінація місцевого застосування антисептика з анестетиком забезпечує сприятливий перебіг ранозагоєння після хірургічної обробки виразок у пацієнтів з діабетичною стопою, що супроводжувалось скороченням термінів відновлення тканин в ділянці ран, в той час як при використанні стандартної тактики загального інтраопераційного знеболення та місцевої терапії на сьому добу зберігались ознаки незавершеного формування регенерату шкіри.

Клінічне дослідження зміни больового синдрому, мікробіологічного пейзажу рани та запального процесу у пацієнтів з періопераційними інфекційними ускладненнями в залежності від тактики інтраопераційного знеболення 30 пацієнтів дитячого віку (віком від 4 років до 17 років ( $10,5 \pm 6,5$ )), яким проводили хірургічне втручання з приводу гострого апендициту. Проаналізовано рівень маркера CCL2 / MCP-1 в крові в періопераційному період та проведено його кореляцію з шкалою больової чутливості ВАШ та ступенем мікробної колонізації в рані. Встановлено, що середній рівень CCL2 / MCP-1 у плазмі крові у пацієнтів до операції в середньому становив  $17,25 \pm 7,8$  пг / мл; ( $p < 0,05$ ). Після операції у хворих при застосуванні загальної анестезії спостерігалось підвищення його вихідного рівня через 3 год у 2,3 рази ( $p < 0,05$ ), а через 12 год у 6,7 рази ( $p < 0,05$ ). На противагу при використанні комбінованої (загальна анестезія та локальна інфільтрація рани бупівакаїном) анестезії у пацієнтів не відбувалось збільшення запальних маркерів через 3 год, та збільшилось у 2,2 рази через 12 год ( $p < 0,05$ ). Так, додаткове використання інфільтраційної анестезії 0,5 % бупівакаїном, а

також з ад'ювантом декасаметазоном супроводжувалось зниженням маркерів CCL2 /MCP-1 та кількісно найнижчим рівнем больових відчуттів в ранньому післяопераційному періоді, ніж при стандартному загальному знеболенні.

В результаті дослідження розроблено комбіновану терапію з місцевим застосуванням антисептичних препаратів та анестетиків в періопераційному періоді (Пат. України № 149099).

Таким чином, дисертаційна робота теоретично та практично узагальнює та розв'язує наукове завдання, спрямоване на удосконалення методів діагностики, профілактики та підвищення ефективності лікування болю та інфекційних ускладнень у періопераційному періоді; отримані результати досліджень свідчать про позитивний вплив комбінованого місцевого застосування анестетиків з антисептиками на процеси ранозагоєння у пацієнтів усіх клінічних груп, які брали участь у дослідженні.

*Ключові слова:* анестетики, антисептики, антибіотики, антибіотикорезистентність, біоплівкоутворення, біль, знеболення, періопераційний період, хірургічна рана інфекція.

## SUMMARY

*Babina Yu. M.* Substantiation of the use of agents with analgesic and antimicrobial properties for the prevention of pain and perioperative infectious complications (experimental and clinical study) - Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for obtaining a degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 "Health Care", in specialty 222 "Medicine". – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2023.

The aim of the dissertation is to optimize pathogenetic approaches to the prevention of pain and perioperative infectious complications by clinical and microbiological substantiation of the use of drugs with analgesic and antimicrobial properties.

The dissertation is devoted to the substantiation of the use of agents with analgesic and antimicrobial properties to improve the prevention of pain and perioperative infectious complications based on the results of the study of antimicrobial properties of antiseptics and anesthetics against pathogens that most often colonize perioperative wounds and surfaces of central venous catheters and the formulation of recommendations for improving local antimicrobial therapy.

The study investigated the etiology of the main pathogens of infectious complications in patients with perioperative infectious complications. Based on the results of the analysis of 153 isolates from perioperative wounds of three different categories of 95 patients of Vinnytsia region hospitals, significant species differences were found with the dominance of gram-positive cocci (45.75%), mainly due to *S. aureus* (33.33%). The proportion of non-fermenting gram-negative rod-shaped bacteria was 30.06%, of which *Acinetobacter* accounted for 22.22%. Gram-positive (41.46%), Gram-negative (50.61%) and *Candida* (9.8%) bacteria were identified on the surface of central venous catheters (CVC) out of 82 isolates. Clinical strains of the main causative agents of perioperative infectious complications (*S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*) were characterized by antibiotic resistance. *Staphylococci* retained sensitivity to aminoglycosides (tobramycin - 88.5%, and amikacin - 97.14 %), vancomycin (98.57 %), fluoroquinolones (78.57 %). *A. baumannii* was susceptible to tobramycin (73.46 %), meropenem (87.7 %), and tetracyclines (doxycycline 79.59%). *P. aeruginosa* showed multidrug resistance, except for meropenem (100 %). The high antimicrobial activity of antiseptic preparations based on decamethoxin (DCM), chlorhexidine, octenidine was proven against opportunistic pathogens of infectious and inflammatory complications in the perioperative period. The advantages of bactericidal effect on acinetobacter were characterized by DCM, octenidine, and on staphylococci - decamethoxine and chlorhexidine. Significant advantages of the antimicrobial properties of anesthetics were found for *A. baumannii* in bupivacaine and lidocaine over ropivacaine. Lidocaine in the concentrations of official dosage forms had the highest antistaphylococcal activity, bupivacaine provided a bactericidal effect, while

ropivacaine had only bacteriostatic properties on clinical strains of *S. aureus*. Potentiation of the bactericidal antistaphylococcal effect and bacteriostatic properties of bupivacaine and lidocaine against *A. baumannii* was observed in the presence of subbacteriostatic concentrations of decamethoxine, octenidine, bupivacaine chlorhexidine. The best antimicrobial properties were proved for lidocaine with the addition of DCM (MIC up to 4374  $\mu\text{g/ml}$ , MBC  $957\pm 12.810$   $\mu\text{g/ml}$ ).

The presence of subbacteriostatic values (1/4 MIC) of DCM, chlorhexidine and octenidine provided an increase in the sensitivity of opportunistic bacteria to local anesthetics. The advantages of enhancing antimicrobial properties were found in the presence of chlorhexidine (MIC of bupivacaine  $629\pm 16.41$   $\mu\text{g/ml}$ , lidocaine  $7458\pm 45.8$   $\mu\text{g/ml}$ ), DCM (MIC of bupivacaine  $1250\pm 312.5$   $\mu\text{g/ml}$ ), against *S. aureus*. Octenidine had the lowest potentiation of antimicrobial properties of anesthetics against *S. aureus* (MIC  $986\pm 11.318$   $\mu\text{g/ml}$ ).

When studying the susceptibility of *S. aureus* to local anesthetics and their combination with DCM by the disc diffusion test, it was proved that composite solutions with the content of DCM antiseptic (0.1 % and 0.05 %) in 0.5 % bupivacaine have pronounced antistaphylococcal properties with a significantly higher antimicrobial effect compared to control DCM solutions. Lidocaine 2 % had the best antimicrobial effect among the anesthetics (growth retardation zones  $7.63\pm 2.34$  mm), and when it was combined with DCM 0.02%, the diameter of growth retardation increased to  $15.71$  mm  $\pm$  1.25 mm, respectively. The local anesthetic ropivacaine 0.75% and 0.375% did not show antimicrobial effect on *S. aureus*.

Microbiological studies revealed a suppressive effect on biofilm formation in clinical isolates of *S. aureus* and *A. baumannii* under the influence of bupivacaine and lidocaine, as evidenced by low optical density of biofilms ( $0.212\pm 0.010$  and  $0.216\pm 0.001$ , respectively). At the same time, the results obtained determined the resistance to ropivacaine of biofilm-producing strains of *S. aureus* and *A. baumannii*, which formed a dense biofilm in its presence. The inhibition of biofilm-forming properties by anesthetics was significantly enhanced in the presence of subbacteriostatic doses of antiseptics.



An experimental study on a model of a primary infected wound in an animal experiment (51 white male rats) demonstrated the effectiveness of the developed tactics of combined local use of the antiseptic DCM and local anesthetics. According to the results, the best rate of perioperative eradication of *S. aureus* was observed with the topical use of 0.02 % decamethoxin and its addition to 1 % lidocaine solution of DCM (in a 1:1 ratio), which ensured a twofold reduction in the level of microbial contamination compared to the control group on the 5th day with complete eradication of the pathogen on the 10th day.

The use of 10% lidocaine for wound rehabilitation was accompanied by a 1.3-fold faster decrease in staphylococcal CFU on the 7th day, compared with the control group ( $p < 0.05$ ), and significantly reduced the level of pain sensitivity when assessing the minimum pain threshold with Von Frey monofilaments. The combination of the anesthetic with the antiseptic decamethoxin had an analgesic effect, accelerated the eradication of the pathogen in the wound, and also showed the best result of reducing the wound area (by 71.12%) on the 10th day of observation.

In a comparative morphological study of the course of the wound process in purulent-necrotic lesions of the lower extremities of patients with diabetes mellitus, it was found that the combination of topical antiseptic and anesthetic provides a favorable course of wound healing after surgical treatment of ulcers in patients with diabetic foot. This was accompanied by a reduction in the time of tissue recovery in the wound area, while using the standard tactics of general intraoperative anesthesia and local therapy on the seventh day, signs of incomplete formation of skin regenerate remained.

Clinical study of changes in pain syndrome, wound microbiological landscape and inflammatory process in patients with perioperative infectious complications depending on the tactics of intraoperative anesthesia in 30 pediatric patients (aged 4 years to 17 years ( $10.5 \pm 6.5$ )) who underwent surgery for acute appendicitis. The level of MCP-1 marker in the blood during the perioperative period was analyzed and its correlation with the VAS pain sensitivity scale and the degree of microbial colonization in the wound was performed. It was found that the average level of

CCL2 / MCP-1 in the blood plasma of patients before surgery averaged  $17.25 \pm 7.8$  pg / ml; ( $p < 0.05$ ). After the surgery, patients with general anesthesia showed a 2.3-fold increase in its baseline level after 3 hours ( $p < 0.05$ ), and 6.7-fold increase after 12 hours ( $p < 0.05$ ). In contrast, when using combined (general anesthesia and local wound infiltration with bupivacaine) anesthesia, patients did not have an increase in inflammatory markers after 3 hours, and increased 2.2 times after 12 hours ( $p < 0.05$ ). Thus, the additional use of infiltration anesthesia with 0.5% bupivacaine, as well as with the adjuvant dexamethasone, was accompanied by a decrease in MCP-1 markers and a quantitatively lower level of pain in the early postoperative period than with standard general anesthesia. The study resulted in the development of a combination therapy with the local use of antiseptic drugs and anesthetics in the perioperative period (Patent of Ukraine No. 149099).

Thus, the thesis theoretically and practically summarizes and solves the scientific task aimed at improving the methods of diagnosis, prevention and increasing the effectiveness of treatment of pain and infectious complications in the perioperative period; the results of the study indicate a positive effect of combined topical use of anesthetics with antiseptics on wound healing processes in patients of all clinical groups who participated in the study.

*Key words:* anesthetics, antiseptics, antibiotics, antibiotic resistance, biofilm formation, pain, anesthesia, perioperative period, surgical wound infection.

### **Список публікацій здобувача за темою дисертації**

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. **Бабіна, Ю.М.,** Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А. (2018). Місцеві анестетики як препарати з анальгетичною та антимікробною дією у профілактиці хірургічної ранової інфекції. *Харківська хірургічна школа*, 5-6, 109-116.
2. **Бабіна, Ю.Н.,** Коноплицький, В.С., Калінчук, О.О., Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А., Андрієць, Є.В. (2019). Досвід місцевого використання 0,25%

бупівакаїну для лікування післяопераційного больового синдрому. *PainMedicine Journal*, 4 (1), 15-21. <https://doi.org/10.31636/pmjua.v4i1.2>.

3. Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А., **Бабіна, Ю.М.**, Андрієць, А.А., Андрієць, Є.В. (2019). Вибір внутрішньосудинного катетера: сучасний погляд і власний досвід. *Journal of Perioperative medicine*, 2(1), 38-49. DOI: [10.31636/prmd.v2i2.6](https://doi.org/10.31636/prmd.v2i2.6).

4. Нагайчук, В.І., Назарчук, О.А., Чорнопищук, Р.М., Гормаш, П.П., **Бабіна, Ю.М.** (2019). Особливості перебігу ранового процесу в гострому періоді опікової хвороби залежно від використаного антисептика. *Journal of Perioperative medicine*, 2 (2), 14-22. DOI:0.31636/prmd.v2i2.3.

5. Shaprynsky, V, Nazarchuk, O, Faustova, M, Mitiuk, B., Dmytriiev, D., Dobrovanov, O., Kralinsky, K., **Babina, Y.** (2020). Some aspects of infectious complications in patients with surgical diseases multicentr trials. *Lekarsky Obzor*, 69 (7-8), 257 – 260.

6. **Бабіна, Ю.М.**, Назарчук, О.А., Дмитрієв, Д.В., Римша, О.В., Бегма, М.А. (2020). Дослідження чутливості клінічних штамів *S. aureus* до декаметоксину та місцевих анестетиків. *Art of Medicine*, 3(15), 17-22. doi:<https://doi.org/10.21802/artm.2020.3.15.17>.

7. Dmytriiev, D, Nazarchuk, O, Faustova, M, **Babina, Y.**, Dmytriiev, K., Dobrovanov, O., Kralinsky, K. (2021). Local Anesthetics contributing the struggling Biofilm-forming activity of *S. Aureus* colonizing surfaces of venous catheters. Multicenter Clinical trial. *Lekarsky Obzor*, 70 (1), 21 – 24.

8. Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А., **Бабіна, Ю.М.**, Столярчук, О.В. (2021). Дослідження етіології та антибіотикочутливості провідних збудників післяопераційних інфекційних ускладнень. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Серія «Медицина»*, 41, 51-63. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-41-06>

9. Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А., **Бабіна, Ю.М.** (2021). Perioperative antibiotic prophylaxis in surgery. *Perioperaciina Medicina*, 4(1), 11-7.

10. Bagnyuk, N.A., Nazarchuk, O.A., **Babina, Y.M.**, Chornopyschuk, R.M. (2020). Antimicrobial activity of antiseptics in the prevention of postoperative infectious Complications. *Biomedical and biosocial anthropology*, 40, 33-6

11. **Бабіна, Ю.М.**, Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А., Фаустова, М.О. (2021). Дослідження рівня CCL2/MCP-1 у сироватці крові хірургічних хворих як маркера адекватності періопераційного знеболення. *Pain, anaesthesia & intensive care*, №3, 47-53.

12. **Babina, Y.**, Dmytriiev, D., Nazarchuk, O., Hormash, P., & Vernyhorodskyi, S. (2021). Effectiveness of Perioperative Local Use of Anesthetics and Antiseptics in Patients with Purulent-necrotic Lesions of Lower Extremities in Diabetes Mellitus. *JPRI*, 33(58B),356-364.

13. **Babina, Y.M.**, Dmytriiev, D.V., Nazarchuk, O.A., et al. (2021). Morphological research of the effectiveness of perioperative local use of anesthetics and antiseptics in patients with purulent-necrotic lesions of lower extremities in diabetes mellitus. *Reports of Morphology*, 27(3), 22-28.

14. Nazarchuk, O., Dmytriiev, D., **Babina, Y.**, Faustova, M., & Burkot, V. (2022). Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 93(1), e2022003 DOI: 10.23750/abm.v93i1.11842.

15. Pasichnyk, O., Konoplitskyi, V., Korobko, Y., **Babina, Y.**, Dmytriiev, D., Nazarchuk, O. (2022). Determination of CCL2 / MCP-1 levels in the serum of children with melanocytic nevus in the postoperative period after using different methods of surgical treatment. *Acta Biomed*, 11;93(2), e2021464. doi: 10.23750/abm.v93i2.12226.

16. Babina, Y. (2023). Experimental investigation of the effectiveness of local application of a combination of antiseptic and anesthetic on the model of contaminated wound. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 27 (2), 190-196.

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації*

17. Спосіб профілактики болю та інфекційних періопераційних ускладнень в ділянці післяопераційної рани: пат. 149099 Україна : А61В17/06, А61F13/15, А61К31/24, А61М5/158, А61М19/00, А61Р23/02 / **Ю. М. Бабіна**, Д. Д. Дмитрієв, О. А. Назарчук.- № а2019099832; заявл. 16.09.2019; опубл. 20.10.2021, Бюл. № 42.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

18. **Бабіна, Ю.М.**, Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А. (2019). Спосіб профілактики інфекційних періопераційних ускладнень та болю в ділянці післяопераційної рани. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю молодіжна анестезіологічна конференція «Трищинські читання»*. Київ, 14-15.

19. **Бабіна, Ю.М.**, Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А. (2019). Антимікробна активність локальних анальгетиків проти збудників ранової інфекції, пов'язаної з наданням медичної допомоги. *Британо-Український Симпозіум*. м.Київ, с.162.

20. **Бабіна, Ю.М.**, Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А. (2020). Обґрунтування використання методу постійної інфузії 0, 5% бупівакаїну з метою післяопераційного знеболення та профілактики інфекційних ускладнень у педіатрії. *Матеріали V Галицьких анестезіологічних читань (ГАА)*. Тернопіль, с. 62.

21. **Бабіна, Ю.М.**, Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А. (2020). Дослідження антимікробних властивостей лікарських засобів для місцевої анестезії. *Науково-практична конференція «Мікробіологічні читання пам'яті професора Ю.Л.Волянського»*. Харків, с.40-41.

22 **Бабіна, Ю.М.**, Бегма, М.О. (2020). Дослідження антистафілокової дії локальних анестетиків. *Матеріали VII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку-2020»*. Вінниця, с. 480-481.

23. **Бабіна, Ю.М.** (2020). Післяопераційна анальгетична ефективність безперервної пролонгованої інфузії рани місцевими анестетиками після

апендектомії у дітей. *Матеріали VII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку-2020»*. Вінниця, с.481-482.

24. **Бабіна, Ю. М.**, Назарчук, О. А., Дмитрієв, Д. В. (2020). Дослідження активності місцевих анестетиків щодо клінічного штаму *Acinetobacter baumannii* як збудника післяопераційних інфекційних ускладнень. *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Довкілля і здоров'я»*. Тернопіль.

25. **Бабіна, Ю.М.**, Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А. (2020). Можливості профілактики катетерасоційованих інфекційних ускладнень у відділеннях інтенсивної терапії. *Матеріали 12 Британсько-український симпозіуму «Протоколи vs індивідуалізація лікування в анестезіології та інтенсивній терапії»*. Київ, с.59.

26. Дмитрієв, Д.В., **Бабіна, Ю.М.**, Назарчук, О.А. (2020). Ультразвукові датчики як потенційне джерело нозокоміальної інфекції у відділенні інтенсивної терапії. *Матеріали Конгресу Анестезіологів України*. Київ, с. 72.

27. **Babina, Y.**, Dmytriiev, D., Nazarchuk, O. (2020). Antimicrobial efficiency of local anesthetics in the prevention of local postoperative infectious complications. *38<sup>th</sup> Annual meeting of the European Society for paediatric infectious diseases*. Virtual meeting.

28. **Babina, Y.**, Dmytriiev, D., Nazarchuk, O. (2020). Anti-Staphylococcal efficacy of local anaesthetics, routinely used in clinical practice. *38<sup>th</sup> Annual meeting of the European Society for paediatric infectious diseases*. Virtual meeting.

29. Назарчук, О.А., Багнюк, Н.А., **Бабіна, Ю.М.**, Дудар, А.О. (2021). Протимікробна активність антисептичних засобів щодо провідних збудників інфекційних ускладнень у періопераційному періоді. *The international scientific and practical conference « Medicine and Health care in modern society: topical issues and current aspects»*. Lublin, Republic of Poland, с.227-230.

30. **Babina, Y.**, Dmytriiev, D., Nazarchuk, O. (2021). Effect of local anesthetics and antiseptic decamethoxine on biofilm formation of *Acinetobacter baumannii*. *39<sup>th</sup>*

*Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID21)*. Geneva, Switzerland, p.48.

31. Nazarchuk, O., Dmytriiev, D., **Babina**, Y, Burkot, V. (2021). Antimicrobial Efficacy of Local Anesthetics, Antiseptics Against *Acinetobacter Baumannii* in the Prevention of Local Postoperative Infectious Complications. *World Microbe Forum*. on-line.

32. Dmytriiev, D., Babina, Y., Nazarchuk, O. (2021). Addition of Dexamethasone to local wound infiltration analgesia in diabetic foot surgery. *17th World Congress of Anaesthesiologists*. Prague, Czech Republic, p.14.

33. **Бабіна, Ю.М.**, Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А., Гормаш, П.П. (2021). Морфологічне дослідження перебігу ранового процесу при локальному застосуванні анестетиків та антисептичних засобів в періопераційному періоді у хворих на цукровий діабет. *Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії*. Полтава, с. 9-10.

34. Nazarchuk, O., Dmytriiev, D., **Babina**, Y. (2021). Experimental study of the pharmacological activity of the combined use of decamethoxin and bupivacaine at local injection into the wound. *6<sup>th</sup> International Conference on Prevention & Infection Control (ICPIC2021)*. Geneva, p.48.

35. **Бабіна, Ю.М** (2023). Мікробіологічне обґрунтування застосування анестетиків в комбінації з антисептиками. *Матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку-2023»*. Вінниця.

## ЗМІСТ

ЗМІСТ.....	16
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	20
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОЇ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛГЕЗІЇ ТА ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	30
1.1. Сучасний погляд на проблемні питання періопераційної аналгезії	30
1.2. Роль імунно-біохімічних маркерів в патофізіології болю	35
1.3. Сучасні аспекти періопераційної профілактики інфекційних ускладнень	39
1.4. Використання місцевих анестетиків з аналгетичною та антимікробною метою в періопераційному періоді	41
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	46
2.1 Загальний дизайн дослідження	46
2.2. Характеристика досліджуваних лікарських антисептичних препаратів	49
2.3. Характеристика об'єктів дослідження	56
2.4 Методи дослідження	58
2.4.1 Методи визначення чутливості виділених мікроорганізмів до протимікробних засобів	58
2.4.2 Методи дослідження плівкоутворювальних властивостей <i>S.aureus</i> та <i>A.baumannii</i> та впливу антисептиків, анестетиків на них	60
2.4.3 Експериментальне дослідження антимікробного і анальгетичного ефекту досліджуваних засобів	63
2.5. Клінічна частина дослідження	65
2.5.1. Характеристика пацієнтів і розподіл за групами	65



	17
2.5.2. Протоколи знеболювання	70
2.5.3. Методи дослідження пацієнтів дитячого віку	71
2.6. Клініко-гістологічне дослідження ефективності застосування засобів із анальгезуючими та протимікробними властивостями	73
2.7. Методи статистичного аналізу отриманих результатів	75
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ, АНТИСЕПТИКІВ ТА ЇХ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ НА КЛІНІЧНІ ШТАМИ ЗБУДНИКІВ ПЕРІОПЕРАЦІЙНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ	77
3.1. Кількісна та якісна характеристика мікроорганізмів, виділених з періопераційних інфікованих ран пацієнтів хірургічних відділень	77
3.2. Кількісна та якісна характеристика мікроорганізмів, виділених з поверхні центральних венних катетерів (ЦВК)	82
3.3 Характеристика чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків	85
3.4 Характеристика чутливості виділених мікроорганізмів до антисептиків та місцевих анестетиків	87
3.5 Кількісна характеристика антимікробних властивостей локальних анестетиків щодо домінуючих умовно-патогенних збудників періопераційних інфекційних ускладнень	91
3.6 Характеристика чутливості виділених мікроорганізмів до місцевих анестетиків в присутності суббактеріостатичних концентрацій антисептиків	95
3.7 Характеристика чутливості виділених мікроорганізмів до місцевого анестетика бупівакаїну в присутності різних концентрацій декаметоксину	98
3.8. Характеристика чутливості <i>S. aureus</i> до місцевих анестетиків та їх комбінації з декаметоксином диско-дифузійним методом	103
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ ТА АНТИСЕПТИКІВ НА ФОРМУВАННЯ	

ПОШИРЕНИМИ ЗБУДНИКАМИ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ МОНОВИДОВИХ БІОПЛІВОК.	104
4.1 Вивчення здатності клінічних штамів <i>A. baumannii</i> до утворення біоплівки в присутності антисептиків та місцевих анестетиків	106
4.2 Вивчення впливу антисептиків та місцевих анестетиків на утворення біоплівки клінічними штамами <i>S. aureus</i> на поверхні полімерних судинних катетерів в умовах застосування місцевого анестетика	111
4.3 Дослідження динаміки плівкоутворення умовно-патогенними мікроорганізмами <i>S. aureus</i> , <i>A. baumannii</i> на судинних катетерах, вироблених із поліуретану та тефлону	114
4.4 Дослідження впливу попередньої обробки поверхні катетеру розчином декаметоксину на процеси плівкоутворення клінічними штамами <i>S. aureus</i> та <i>A. baumannii</i>	124
РОЗДІЛ 5 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ІНФІЛЬТРАЦІЙНОЇ ТА АПЛІКАЦІЙНОЇ АНЕСТЕЗІЇ В КОМПЛЕКСНІЙ ПРОГРАМІ ПРОФІЛАКТИКИ БОЛЮ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ В ХІРУРГІЇ	126
5.1. Експериментальне дослідження ефективності місцевого комбінованого застосування антисептика декаметоксину та анестетика лідокаїну на моделі контамінованої рани	126
РОЗДІЛ 6 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ, ГІСТО-МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ АНТИСЕПТИКІВ І АНЕСТЕТИКІВ В КОМПЛЕКСНІЙ ПРОГРАМІ ПРОФІЛАКТИКИ БОЛЮ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ	137
6.1. Дослідження особливостей перебігу періопераційного періоду залежно від методів знеболення пацієнтів при хірургічному втручанні з приводу гострого апендициту	137
6.2 Гісто-морфологічні особливості перебігу репаративних процесів в періопераційних ранах при застосуванні комплексної програми	

	19
профілактики болю та інфекційних ускладнення	159
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	172
ВИСНОВКИ	185
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	189
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	191
ДОДАТКИ	206
Додаток А	
Додаток Б	
Додаток В	
Додаток Г	

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ASA – шкала оцінки фізичного статусу Американської Асоціації Анестезіологів

S-PCV- синхронізований з самостійним диханням режим ШВЛ за тиском

TIVA- тотальна внутрішньовенна анестезія

АБ – антибіотики

АМП – антимікробні препарати

АТ –артеріальний тиск

ВАШ – візуально-аналогова шкала

ВООЗ – Всесвітня Організація Охорони Здоров'я

ВЛІ – внутрішньолікарняні інфекції

ЕА – епідуральна анестезія

ІПНМД – інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги

МА – місцеві анестетики

МБсК – мінімальна бактеріостатична концентрація

МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація

МПБ – м'ясо-пептонний бульйон

КАІК – катетер-асоційовані інфекції кровотоку

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ПАП – періопераційна антибіотикопрофілактика

СДС – синдром діабетичної стопи

САТ – середній артеріальний тиск

РКД – рандомізовані контрольовані дослідження

ХРІ – хірургічна ранова інфекція

ЦД – цукровий діабет

ЦВК – центральний венозний катетер

ЧСС – частота серцевих скорочень

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги, (ІПНМД) визнані на сьогодні серйозною проблемою галузі охорони здоров'я. Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), в Європі за останні 25 років ІПНМД діагностували у 1,7 – 44,8 % пацієнтів. На рівень інфікування у різних країнах світу впливає багато чинників, проте кожний десятий пацієнт, який звертається в медичний заклад, хворіє на ІПНМД [1-3].

Хірургічна ранова інфекція (ХРІ) є однією з основних ІПНМД, що впливають на підвищення захворюваності та смертності у періопераційному періоді. У хірургічних стаціонарах України ХРІ в пацієнтів у післяопераційному періоді виявляють у середньому від 13,4 до 38,8 %, що співпадає з показниками інших країн [1, 2]. Проте, згідно річних звітів закладів охорони здоров'я, відсутня вичерпна інформація про кількість випадків ХРІ, що ускладнює аналіз, прогноз захворюваності ІПНМД загалом та ефективність проведення профілактичних і протиепідемічних заходів [4].

На даний час в хірургії поширена антибіотикопрофілактика ранових інфекцій. Проте, при вказаному способі неможливо створити високі концентрації антибіотиків у вогнищах інфекції при порушенні мікроциркуляції [3,4]. Широке, нераціональне використання антибіотиків призвело до появи антибіотикорезистентних форм мікроорганізмів, змін реактивності та зниження імунобіологічних сил організму [5-7]. В результаті чого змінилась клінічна картина гнійно-запального процесу, зросла кількість інфекційно-запалених післяопераційних ран та генералізованих форм гнійної інфекції [8].

В практиці для місцевого лікування гнійно-запальних ран широко використовують різні антисептичні засоби. Останнім часом серед лікарняних штамів мікроорганізмів реєструють зростання кількості стійких до антисептиків варіантів, що суттєво позначається на ефективності даних засобів. Антисептики забезпечують високу антимікробну активність в ділянці рани, але не мають анестезуючої дії [5-7, 9].

Серед сучасних підходів до післяопераційного знеболення чільне місце займають наркотичні анальгетики [10]. Проте, враховуючи велику кількість побічних ефектів, ряд протипоказань, альтернативним залишається використання місцевих анестетиків. Дані засоби відомі своєю високою ефективністю під час інтра- та післяопераційної аналгезії (набувають своєї актуальності такі регіонарні техніки, як підшкірна інфільтрація місця розтину, зрошення черевної порожнини розчином анестетика тощо) [11]. Місцеві анестетики володіють рядом переваг, а саме: забезпечують ефективне знеболення, особливо у хворих із супутньою патологією, забезпечують стабільний перебіг інтра- та післяопераційного періоду, стимулюють перистальтику кишечника, підвищують кровообіг у ділянці блокади [12-13].

Фармацевтична промисловість випускає локальні знеболюючі засоби у багатьох лікарських формах, різних концентраціях, для мінімізації побічних реакцій і досягнення оптимальної ефективної анестезії. Попередні дослідження показали, що анестетики також можуть пригнічувати ріст мікроорганізмів у зоні застосування [14-16]. Відомо про застосування місцевих анестетиків в стоматології для профілактики інфекційних ускладнень [14,17].

Науковий інтерес до використання місцевих анестетиків з метою профілактики болю та антимікробною дією на періопераційні рани обумовлений поєднанням унікальних властивостей: знеболюючої дії та відомою гіпотезою про їх антимікробні властивості [15-18].

Враховуючи зростання кількості інфекційно-запальних ранових ускладнень, поширення антибіотикорезистентності, поліпрагмазію та зростання економічних витрат на лікування післяопераційних ускладнень, розробка нових підходів до профілактики інфекційних ускладнень та одночасного знеболення в ділянці хірургічного втручання є актуальною науково-практичною задачею сьогодення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету

(ВНМУ) ім. М. І. Пирогова та є основним фрагментом планових комплексних наукових тем «Вивчення багатовекторності властивостей лікарського антимікробного препарату декаметоксину® та його лікарських форм» (0115U006000), «Дослідження біологічних властивостей мікроорганізмів, віднесених Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку «провідних патогенів», що несуть найбільшу загрозу для здоров'я людини, та розробка засобів боротьби з ними» (0117U006903), «Дослідження біологічних властивостей збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, та розробка засобів боротьби з ними» (0123U101070), співвиконавцем яких є здобувачка.

**Мета** – оптимізувати патогенетичні підходи профілактики болю та періопераційних інфекційних ускладнень шляхом клініко-мікробіологічного обґрунтування застосування засобів із анальгезуючими та протимікробними властивостями.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити пріоритетних умовно-патогенних мікроорганізмів, яких виділяють з ділянок хірургічного втручання та поверхонь полімерних засобів медичного призначення від хворих з високим ризиком періопераційних інфекційних ускладнень лікувальних закладів м. Вінниці.

2. Провести мікробіологічне дослідження дії місцевих анестетиків, поверхнево-активних антисептиків на музейних та клінічних штаммах домінуючих умовно-патогенних збудників періопераційних інфекційних ускладнень.

3. Дослідити протимікробні властивості місцевих анестетиків з групи амідів у комбінації з антисептиком декаметоксином на музейні та клінічні штами грампозитивних і грамнегативних умовнопатогенних мікроорганізмів.

4. Вивчити вплив місцевих анестетиків з групи амідів та антисептика декаметоксину на біоплівкоутворення клінічних штамів пріоритетних грампозитивних, грамнегативних збудників періопераційних інфекційних ускладнень.

5. Здійснити дослідження антимікробної та знеболювальної дії комбінації локального анестетика та антисептика декаметоксину при їх місцевому застосуванні у періопераційному періоді на моделі контамінованої рани в експерименті.

6. Дослідити клінічну ефективність схеми одночасного використання сучасних анестетиків і антисептичних лікарських засобів для лікування болю та профілактики періопераційних ускладнень в хворих з високим ризиком інфекції ран.

**Об'єкт дослідження** – вплив місцевих анестетиків та антисептиків на умовно-патогенних мікроорганізмів та процес регенерації післяопераційної рани.

**Предмет дослідження:** протимікробні властивості місцевих анестетиків, антисептичного препарату декаметоксину, їх вплив на клінічні штами мікроорганізмів; особливості репаративних процесів та динаміка елімінації мікроорганізмів з післяопераційних ран в умовах періопераційного застосування місцевих анестетиків у монотерапії та в поєднанні з антисептиками; результат профілактики, лікування болю та післяопераційних інфекційних ускладнень.

**Методи досліджень.** *Мікробіологічні* (мікроскопія, культивування, ідентифікація, вивчення біологічних властивостей клінічних штамів мікроорганізмів; дослідження протимікробних властивостей антисептиків, анестетиків); *лабораторні біохімічні* дослідження (визначення прозапальних, стрес-маркерів в сироватці крові пацієнтів); *клінічні та лабораторні* (анамнестичне, фізикальне періопераційне обстеження та оцінка болю у пацієнтів; загальний аналіз крові, визначення лейкоцитарного індексу); *гістоморфологічні* (мікроскопічна оцінка морфологічного стану тканин шкіри біля країв, дна ран висічених у пацієнтів з синдромом діабетичної стопи); *математико-статистичні* (методи варіаційної статистики, визначення коефіцієнту кореляції Пірсона, W-критерій Шапіро-Вілка, U-критерій Манна-



Уїтні, непараметричний дисперсійний аналіз Краскала–Уолліса, вибірковий коефіцієнт рангової кореляції Спірмена).

**Наукова новизна одержаних результатів.** В дисертаційній роботі викладені оригінальні дані результатів наукових досліджень біологічних властивостей бактеріальної мікробіоти, що колонізує поверхні періопераційних ран та центральні венозні катетери, виділені від пацієнтів, які знаходились в опіковому відділенні КНП «Вінницької обласної клінічної лікарні (ВОКЛ) ім. М. І. Пирогова Вінницької Обласної Ради (ВОР)», хірургічному відділенні КНП «Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (ВОДКЛ) ВОР», відділенні анестезіології та інтенсивної терапії КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр (ВОКВЕЦ) ВОР». Одержано оновлені дані щодо переважання умовно-патогенних мікроорганізмів *A. baumannii* (11,11-33,92 %), *S. aureus* (26,7-37,7 %) в ділянці хірургічного втручання та *A. baumannii*, *S. aureus* (до 21,21 %), *E. coli* (до 17,39 %), *Candida non albicans* (до 12,12 %) на поверхнях центральних венозних катетерів (ЦВК) у пацієнтів з високим ризиком періопераційного інфікування ран. Результатами проведених досліджень оновлено наявні дані щодо чутливості пріоритетних мікроорганізмів (*S. aureus* (39,1%), *A. baumannii* (27,37%) та *P. aeruginosa* (11,17 %)) до протимікробних засобів, які циркулюють у лікарняних стаціонарах серед хірургічних хворих в сучасних умовах і відзначаються полірезистентністю.

Вперше проведено всебічне порівняльне дослідження ефективності використання антисептиків (декаметоксину, хлоргексидину, октенідину) в комбінації з місцевими анестетиками (бупівакаїн, лідокаїн, ропівакаїн). Вперше встановлено переваги і недоліки поєднаного застосування поверхнево-активних антисептиків та анестетиків за спектром протимікробної дії та необхідними експозиціями впливу. Вперше досліджено комбінований вплив поверхнево-активних антисептиків та анестетиків на біоплівкоутворення поширених умовно-патогенних штамів та доведено їх синергічну інгібуючу біоплівкоутворювальну активність, шляхом пригнічення процесів адгезії,

уповільнення синтезу полісахаридного матриксу умовно-патогенними мікроорганізмами, які належать до розповсюджених етіологічних чинників інфекцій .

Розроблено і науково обґрунтовано ефективність комбінацій антисептиків та анестетиків для місцевого лікування інфікованих ран з антимікробною та знеболюючою дією. В експериментальних умовах вивчено доцільність та ефективність використання запропонованої комбінації лікарських препаратів при місцевому лікуванні інфікованих ран. Вперше встановлено особливості змін мікробіологічних показників ранового вмісту та механічного порогу больової чутливості у щурів на тлі застосування розробленої схеми введення локальних анестетиків (лідокаїн, бупівакаїн) та антисептиків при експериментальному моделюванні ранового процесу з інфекційним компонентом.

Вперше вивчено діагностичну цінність показника моноцитного хемоатрактантного білка-1 (monocytechemoattractant protein-1 (CCL2/MCP-1)) у сироватці крові хірургічних пацієнтів, як діагностичного маркера перебігу інфекційного запалення в періопераційному періоді. Встановлені гістоморфологічні особливості перебігу репаративних процесів у періопераційних ранах пацієнтів з синдромом діабетичної стопи (СДС) при інтраопераційному місцевому застосуванні досліджуваних препаратів. Вперше обґрунтована ефективність місцевого застосування запропонованої методики у комплексному лікуванні хворих з інфікованими ранами.

**Практичне значення дисертаційного дослідження.** Проведені дослідження дозволили підтвердити доцільність та ефективність місцевого застосування композиції лікарських препаратів, яка містить місцеві анестетики та антисептики у комплексній програмі лікування хворих з інфікованими ранами. Застосування запропонованої схеми поєднаного прицільного локального введення анестезуючих та антисептичних лікарських засобів сприяє ранній ерадикації умовно-патогенних збудників, чинить додатковий знеболювальний ефект, що в результаті скорочує термін загоєння інфікованих

ран та лікування хворих. Встановлено чіткі кореляційні зв'язки показника МСР-1 в сироватці хворих та показниками мікробної колонізації хірургічних ран у групах у періопераційному періоді та кореляційні зв'язки між даним показником та шкалою оцінки болю візуально-аналогою шкалою (ВАШ), які підтвердили їх високу інформативність і доцільність визначення при діагностиці ранового процесу. Динаміка змін цих показників, допомагає у діагностиці активності ранового процесу та прогнозі його подальшого перебігу, доповнюючи традиційні методи діагностики.

Матеріали дисертаційного дослідження використовуються в лекційному курсі та при проведенні практичних занять на кафедрах мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова; мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Ужгородського національного державного університету МОН України; хірургічних хвороб медичного факультету Ужгородського національного державного університету МОН України; мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету; мікробіології, вірусології, імунології Полтавського державного медичного університету МОЗ України; в практичній діяльності Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, закладу КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Автор самостійно провела патентно-інформаційний пошук, проаналізувала та узагальнила наявні дані наукової літератури за темою дисертації, за участю наукових керівників сформулювала мету і завдання, визначила алгоритм виконання клінічних та експериментальних досліджень.

Дисертанткою особисто проведені експериментальні дослідження, формування груп хворих, виконано анестезіологічне забезпечення та проведено більшість технік інфільтраційної та аплікаційної анестезії у досліджуваних

групах хворих. Особисто дисертанткою проведено забір матеріалу з періопераційних ранових поверхонь та центральних венозних катетерів для бактеріологічних досліджень, виділено з їх поверхні чисті культури мікроорганізмів, вивчено їх біохімічні характеристики та встановлено видову належність.

Автором самостійно проведено усі бактеріологічні дослідження по визначенню чутливості виділених штамів бактерій до антибіотиків, антисептиків та анестетиків та плівкоутворювальну активність досліджуваних штамів. Особисто дисертантом проведена первинна обробка результатів дослідження, їх статистичний аналіз, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Здобувачем розроблено та впроваджено в практику нові способи діагностики перебігу ранового процесу та місцевого лікування інфікованих ран. В патенті та статтях, що виконані у співавторстві і відображені в періодичних виданнях, вагомий внесок належить автору.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення дисертації було представлено, обговорено та позитивно оцінено на науково-практичній конференції з міжнародною участю Молодіжна Анестезіологічна конференція «Тріщинські читання» (Київ, 2019); науково-практичній конференції «Британсько-Український Симпозіум» (Київ, 2019); V-ій науково-практичній конференції «Галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Тернопіль, 2020); Науково-практичній конференції «Мікробіологічні читання пам'яті професора Ю.Л.Волянського» (Харків, 2020); XVII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку-2020» (Вінниця, 2020); науково-практичній конференції «Британсько-Український Симпозіум» «Протоколи vs індивідуалізація лікування в анестезіології та інтенсивній терапії» (Київ, 2020); Конгресі Анестезіологів України (Київ, 2020); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 2020); 38<sup>th</sup> Annual meeting of the European

Society for paediatric infectious diseases. Virtual meeting, 2020; міжнародній науково-практичній конференції « Medicine and Health care in modern society: topical issues and current aspects» (Lublin, Republic of Poland, 2021); 39th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID21) (Geneva, Switzerland, 2021); World Microbe Forum, on-line, 2021; 17<sup>th</sup> World Congress of Anaesthesiologists (Prague, Czech Republic, 2021); Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії, (Полтава, 2021); 6<sup>th</sup> International Conference on Prevention & Infection Control (ICPIC 2021) (Geneva, 2021); XX Науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку- 2023» (Вінниця, Україна, 2023).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 30 наукових праць, з них 5 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 4 статті у міжнародних цитованих фахових виданнях, 3 з яких внесені до наукометричної бази даних *Scopus*, одне видання включено до міжнародної наукометричної бази *Web of Science*; 8 статей в інших науково-практичних спеціалізованих виданнях України, 12 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 1 патент України на корисну модель.

**Обсяг та структура дисертації.** Робота викладена українською мовою на 223 сторінках комп'ютерного тексту (основний текст на 170 сторінках), складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що включає 152 найменувань (115 джерел латиницею та 37 кирилицею), додатків. Робота ілюстрована 35 таблицями та 59 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОЇ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛГЕЗІЇ ТА ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### **1.1 Сучасний погляд на проблемні питання періопераційної аналгезії**

Періопераційний період має ряд проблемних питань, які можуть бути вирішальними для його перебігу – це біль і інфекція, які часто мають взаємні причинно-наслідкові зв'язки. Адекватна терапія інфекційних ускладнень та больового синдрому має виключно важливе значення у менеджменті періопераційного періоду. Адже, більшість причин післяопераційної летальності та важких септичних ускладнень в сучасній хірургії має прямий зв'язок із неефективною профілактикою та лікуванням больового синдрому та інфекційних ускладнень [19, 20].

Важливою умовою сприятливого перебігу післяопераційного періоду є достатній рівень аналгезії, який дозволяє забезпечити раннє відновлення пацієнта. Наркотичні анальгетичні препарати, які на сьогодні використовують в періопераційному періоді, на жаль, мають ряд недоліків – високий ризик розвитку ускладнень та побічних ефектів, обмежений контингент пацієнтів, яким дозволені дані препарати та методики, потреба в постійному контролі рівня та глибини анестезії, моніторингу вітальних функцій [21,22].

Незважаючи на активну популяризацію практичної ефективності мультимодальних підходів до лікування болю, опіїдну монотерапію досі широко застосовують для післяопераційної терапії болю. За даними ретроспективного аналізу даних з 380 лікарень США, авторами встановлено, що близько 95 % хірургічних пацієнтів лікували опіїдами для забезпечення полегшення помірною та сильною післяопераційною болем. Проте, опіїди мають багато побічних ефектів, що обмежують дозування: нудота, блювання,

констипаційний синдром, надмірне споживання та залежність, сонливість та пригнічення дихання тощо небезпечні для життя симптоми [22].

Впровадження нових знеболюючих препаратів відбувається неймовірно повільно, і за останні 50 років майже не з'явилося нових препаратів [19, 22]. Лікування післяопераційного болю досі ґрунтується на використанні традиційних опіоїдів, парацетамолу, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та місцевих анестетиків (МА). Основними нововведеннями стали використання відомих препаратів у нових системах доставки та шляхах введення, таких як трансдермальний (фентаніл, бупренорфін), інтраназальний (фентаніл, суфентаніл, діаморфін, кетамін), пероральний (фентаніл) та сублінгвальний (бупренорфін, суфентаніл). Інші нові підходи реалізовані шляхом розробки методик введення місцевих анестетиків з пролонгованим вивільненням та епідуральної морфії (зараз вилучена з ринку) [22-23].

Хоча концепція мультимодального знеболення загально прийнята, у медичній літературі, на разі, мало даних про можливі шкідливі наслідки поєднання системних анальгетиків. Існує напрочуд мало доказів того, що використання арсеналу різних анальгетиків краще, ніж більш простих схем [19, 25,26]. Метааналіз показав ефективну знеболюючу дію при поєднанні опіоїдів з неопіоїдними препаратами (парацетамол, НПЗП,  $\alpha$ -2-дельта-модулятори (габапентин, прегабалін),  $\alpha$ -2-агоністи (клонідин, дексмедетомідин), кетамін). За винятком комбінації парацетамолу та НПЗП, відсутні переконливі дані щодо ефективності комбінацій різних неопіоїдних анальгетиків [27-28].

В останні роки почастишало використання регіонарних методів періопераційного знеболення пацієнтів (діти, дорослі) при хірургічних втручаннях. Припиняючи передачу болю, регіонарні методики з використанням МА можуть забезпечити чудовий контроль болю [29,30].

Епідуральна аналгезія – широко використовуваний метод, що забезпечує чудове післяопераційне знеболення та має ряд переваг, пов'язаних зі зниженням серцево-судинних, легеневих та шлунково-кишкових ускладнень. Дослідженнями також доведено зниження періопераційної летальності [31-33].

Десятиліттями епідуральну техніку вважають «золотим стандартом» для лікування болю після важкої операції [31-32]. Більш ретельна оцінка попередніх даних та дані нових мета-аналізів засвідчили менш оптимістичні результати. Так, у пацієнтів, які перенесли важкі операції пов'язані з серцево-судинними та шлунково-кишковими захворюваннями, не було встановлено достовірного зниження летальності при періопераційній епідуральній аналгезії порівняно із загальною анестезією та системним введенням опіоїдів [32]. Збільшення використання ендоскопічних хірургічних процедур породжує дискусії щодо переваг застосування епідуральної аналгезії [33,34].

Актуальним залишається пошук альтернативних, менш інвазивних, простих у виконанні і безпечних методів аналгезії. Так, подовжена (<24 год) / тривала (>24 год) локальна анестезія післяопераційної рани розчинами місцевих анестетиків може бути хорошою альтернативою в тих клінічних випадках, коли виконання епідуральної анестезії (ЕА) неможливе або протипоказане, а високі дози опіоїдних анальгетиків небажані. Її виконання видається більш безпечним порівняно з епідуральною блокадою [35].

Дані метааналізів засвідчили ряд переваг використання менш інвазивної внутрішньовенної інфузії лідокаїну в хірургії черевної порожнини (зменшення тривалості гіпомоторності клубової кишки, зниження больових показників, зниження ризику післяопераційної нудоти та блювання, зменшення термінів перебування в лікарні) [35-37].

Периневральні методики – ефективні та відносно нові, але використовуються недостатньо широко в хірургії та анестезіології. Встановлено, що периневральні методики є високоефективними і перевершують дію внутрішньовенних опіоїдних анальгетиків [36]. Недоліком блокування периферичних нервів вважають відносно коротку тривалість знеболення, яке потребує постановки постійного катетера для тривалого знеболення. Безперервна периневральна блокада дозволяє зменшити введення опіоїдів та асоціюється зі зменшенням ризику побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами, таких як нудота, блювання та седація [36-37].



Такі техніки рекомендовані як пріоритетні при великих ортопедичних хірургічних втручаннях. Систематичні огляди свідчать про подібну ефективність паравертебральних блокад до епідуральної аналгезії після торакотомії, але з меншим ризиком побічних ефектів (гіпотензія, затримка сечі, нудота, блювання та легеневі ускладнення) [38].

Значним недоліком даної методики є технічно складна для виконання процедура ідентифікації нервів. Периферичні блоки пов'язують з такими ускладненнями, як травма нерва, міграція катетера в кровоносні судини, що спричиняє токсичність місцевого анестетика, пневмоторакс та ненавмисне поширення блокади епідурально або інтратекально. Дослідження показали, що в США, Європі та інших країнах периневральні методи використовують рідко для лікування післяопераційного болю [38-39].

Простота використання та безпека МА добре відома протягом десятиліть. У сукупності вони належать до одного з найважливіших класів препаратів у періоперативному лікуванні болю. Основною перевагою МА є їх здатність впливати безпосередньо на тканину в ділянці введення, що дозволяє розглядати їх і надалі як складову мультимодальних методів [40-41].

Інфільтрацію рани, техніку тривалої інфузії анестетика через катетер вважають ефективними та простими у виконанні методиками. Пряме застосування МА до місця хірургічного втручання є раціональним підходом до блокування передачі болю. Місцеві анестетики також пригнічують запальну реакцію на травму і, отже, можуть зменшити ризик гіпералгезії. Методика проста і не коштовна, має високий профіль безпеки з незначною кількістю побічних ефектів. Такий підхід можна застосовувати окремо або як частину мультимодальних схем залежно від тяжкості післяопераційного болю [35,42].

Інфільтрацію локальних анестетиків широко застосовують в умовах інвазивної загальної хірургії, у пластичній хірургії та при гінекологічно-урологічних хірургічних процедурах [43,44]. При ортопедичних хірургічних втручаннях (хірургія на поперековому відділі хребта, після заміни стегна та коліна, після операції на плечі та після кардіоторакальних хірургічних

процедур) на сьогодні дана методика є важливою частиною мультимодального лікування болю. Простий і ефективний метод знеболення післяопераційної рани – це одноразова інфільтраційна аналгезія, яка зазвичай виконується наприкінці операції, під час регіональної або загальної анестезії. Таке раннє пригнічення больових стимулів ефективно пригнічує виникнення гострого післяопераційного болю і значно знижує післяопераційне вживання наркотичних анальгетиків [45,46].

Було проаналізовано дослідження використання інфільтрації бупівакаїном під час операцій. Так, у відділенні загальної хірургії Навчально-дослідної клініки Ататюрка було проведено дослідження з визначення ефективності бупівакаїну в післяопераційному знеболенні після тиреоїдектомії при його паратрахеальній і підшкірній інфільтрації. В результаті аналізу показників контролю болю було встановлено, що місцеве введення бупівакаїну може забезпечити блокування поверхневих гілок шийного сплетення. Двосторонній поверхневий блок шийного сплетення з анестетиком значно зменшив інтенсивність болю в післяопераційному періоді після операції на щитоподібній залозі, але не забезпечував оптимального полегшення болю в спокої. З іншого боку, потреба в аналгезії НПЗП була найнижчою при підшкірній інфільтрації бупівакаїну [47].

Дослідженнями, проведеними у США, було встановлено, що тривалість дії бупівакаїну та інших доступних МА при їх інфільтрації у післяопераційну рану обмежена до 7 год. У 2011 р. FDA схвалила ліпосомальну форму бупівакаїну (ін'єкційну суспензію бупівакаїну ліпосом) для одноразової інфільтрації в хірургічне місце для отримання післяопераційної аналгезії. Після місцевого введення ліпосомального бупівакаїну в м'які тканини завдяки пролонгованого вивільнення анестетика вивільнявся з мультивезикулярних ліпосом реєстрували ефективне знеболення впродовж 72 год з відповідним зменшенням використання опіоїдів [48-50].

Прості хірургічні методи, такі як, преперитонеальне/внутрішньочеревне введення анестетика, блок поперечної площини живота і місцева інфільтрація

рани як одноразово, так і пролонговано через катетери, може суттєво покращити післяопераційний стан пацієнта. На основі проведених метааналізів вчені прийшли до висновку, що навіть проста інстиляція МА в порожнину очеревини може забезпечити ефективне знеболення [51-53]. Деякі з цих методик є відносно новими, а інші все ще розвиваються, тому є необхідність в подальших дослідженнях для покращення підходів до періопераційного знеболення.

## **1.2 Роль імуно-біохімічних маркерів в патофізіології болю**

В результаті наукових досліджень встановлено, що післяопераційний гострий біль має специфічні патофізіологічні механізми формування, які відображають участь периферичної, центральної сенситизації та роль гуморальних факторів, що сприяють розвитку болю [52,54]. До медіаторів, які виділяються на місцевому та системному рівні під час і після хірургічного втручання та сприяють сенситизації, відносять: простагландини, інтерлейкіни (ІЛ), цитокіни і нейротрофіни (фактор росту нервів (ФРН), гліальний нейротрофічний фактор (GDNF), нейротрофін (NT ) -3, NT-5 і нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF)) [54].

Знижений рівень рН, гіпоксія, а також, підвищена концентрація лактату зберігаються в місці хірургічного втручання впродовж декількох днів. Ці процеси можуть сприяти розвитку периферичної сенситизації (м'язові С-волокна) і спонтанної больової поведінки після виконання розрізу [55, 56].

При значному пошкодженні спостерігають виражену запальну реакцію, а процеси репарації вимагають тривалого часу, в роботу включається механізм прогресуючого зниження порогу збудливості нейронів больової системи – центральна сенситизація. Вважають, що фізіологічна роль цих процесів для макроорганізму пов'язана з необхідністю підтримки тривалого функціонального спокою в пошкодженій ділянці тіла. Больові відчуття, які можуть виникати при значно меншому, в порівнянні з нормальним станом, стимулі (гіпералгезія), розглядають досить ефективним обмеженням надмірної

фізичної активності і запобігання пошкодженій частині тіла від подальшої травматизації. Саме центральна сенситизація ноцицептивної системи стає найважливішим елементом хронізації болю при патологічних станах [57].

Розвиток сенситизації тісно пов'язаний з активним запаленням. Зміна порогу збудливості ноцицепторів виникає під впливом особливих, різних за своєю хімічною природою речовин – медіаторів запалення і болю, дія яких передається нейронам після контакту з відповідними мембранними рецепторами. Відомі кілька джерел медіаторів болю і запалення. Так, похідні поліненасичених жирних кислот (ейкозаноїди) – простагландин E2 (ПГЕ2) і лейкотрієн (ЛТЕ) В4, синтезуються багатьма клітинними елементами в межах тканинного пошкодження під впливом цитокінів і DAMP. ФНО, ІЛ1 $\beta$  і ІЛ6 запускають експресію ключових ферментів, які здійснюють продукцію попередників ПГЕ2 і ЛТЕ В4 - відповідно ЦОГ2 і 5-ЛОГ [54].

Іншим джерелом медіаторів запалення є плазма крові, яка проникає в міжклітинний простір шляхом ексудації: так, ноцицептори контактують з брадикініном. Спостерігають потрапляння гістаміну, як стимулятора болю, свербіння і запального набряку, в ділянку пошкодження при дегрануляції активованих базофілів і тучних клітин, залучених хемотаксичною дією прозапальних цитокінів. Ряд медіаторів виділяються нейронами, причому синтез цих субстанцій виникає як під впливом прозапальних цитокінів, так і при повторних больових імпульсах. До них належать серотонін, тахініни (субстанція Р і нейрокінін А), кальцитонін-ген пов'язаний пептид (КГСП), ФРН, нейротрофічний фактор мозку, нейротрофічний фактор гліальної клітинної лінії та ін. [58].

В процесі запальної реакції міжклітинний простір в ділянці пошкодження насичується прозапальними медіаторами, формуючи запальну, сенситизуючу композицію. Його вплив на ноцицептори реалізується через зміну чутливості іонних каналів, які пронизують мембрану нервових закінчень. Зокрема, однією з головних «мішеней» прозапальних медіаторів стає неселективний катіонний канал TRPV1, відомий як капсаїциновий рецептор. У

звичайних умовах TRPV1 реагує на підвищення температури або контакт з іонами  $H^+$ , забезпечуючи роботу термо- і хеморецепторів. При активації мембранних рецепторів для ПГЕ2 (критичну роль тут відіграє EP-4) або брадикініну, чий сигнальний шлях реалізується через протеїн C, TRPV1 починає активно пропускати іони  $Ca^{2+}$  всередину нейрона [58-59].

Аналогічний ефект відзначають при активації потенціалзалежних кальцієвих каналів. Іони  $Ca^{2+}$ , як активні катіони, не просто змінює трансмембранний потенціал, але в першу чергу виступає в ролі біологічного «передавача», що активує сигнальні шляхи через підвищення концентрації цАМФ і фосфорилування регуляторних внутрішньоклітинних білків, що істотно змінює їх властивості. Наслідком цього підвищується чутливість потенціал-залежних натрієвих ( $Na^+ V 1.1-1.9$ ) і калієвих мембранних каналів (K2P - TREK1 і 2, TRAAK), що полегшує деполяризацію клітинної мембрани і знижує поріг збудливості ноцицептора [59].

Цитокіни здатні прямо впливати на нейрональні клітини, сприяючи сенситизації останніх. Цей механізм реалізується під впливом  $IL1\beta$ , ФНО та хемокинів (зокрема, CCL2 і CXCL1) шляхом активації мембранних рецепторів нейронів, відкриття потенціал-залежних калієвих і кальцієвих каналів. Цитокіни і хемокини можуть викликати сенситизацію нейронів опосередковано, активуючи гліальні клітини (астроцити), які стають джерелом цитокінів, прозапальних медіаторів, підтримуючи нейрогенне запалення [54, 60].

Стало відомо, що імунні клітини, глія і нейрони утворюють складну регуляторну мережу, здатну змінювати больову чутливість і опосередковувати перехід від гострого до хронічного болю [61]. Хемоаттрактантний білок 1 моноцитів (раніше MCP-1, тепер CCL2) і його основний рецептор CCR2 є одними з найбільш охарактеризованих нейроактивних пар хемокинів щодо їх здатності модулювати ноцицепцію [60, 62].

Вченими доведено, що активація CCR2 за допомогою CCL2 сприяє розвитку як гострого, так і хронічного болю. Наприклад, спінальне введення CCL2 викликає стійку хворобливу механічну гіперчутливість [ 63, 64 ]. Існує

безліч даних, які підтверджують роль CCL2 / CCR2 в регуляції ноцицептивної передачі, особливо для лікування хронічного невропатичного болю [64]. Відповідно, CCR2 збільшується при невропатичному і ВІЛ-асоційованому хронічному больовому синдромі [62-64].

Головним пусковим фактором неінфекційного запалення є порушення цілісності клітинної мембрани, в результаті чого внутрішній вміст клітини, насичений протеїнами і небілковими молекулами, «виходить» в міжклітинний простір, що стає сигналом тривоги для клітин запальної відповіді. Основну роль в цьому відіграють субстанції, що позначаються як DAMP (damage-associated molecular pattern – молекулярний фрагмент, асоційований з пошкодженням) [65].

Серед цитокінів, які виконують центральну роль у розвитку запалення, слід виділити фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНО), ІЛ6 та інтерферон  $\gamma$  (ИФН). Їх експресія запускається під впливом ІЛ1 $\beta$  або стимулюється активацією PRR (TLR і NLR). Основними «постачальниками» ФНО і ІЛ6 стають, клітини макрофагального ряду, Т-лімфоцити, нейтрофіли та інші клітини, які беруть участь у формуванні запальної відповіді [54,59,61].

Інфекція рани і вивільнення прозапальних модуляторів призводять до локального болю і уповільненого загоєння. Докази свідчать, що пов'язаний з болем стрес або очікування такого болю зменшує імунну відповідь на інфекцію. Враховуючи це, лікування болю так само важливо, як і лікування самої інфекції. З огляду на це, розробка передових технологій знеболення, спрямованих на мінімізацію травм шляхом використання атравматичної адгезивної технології та включення антимікробних засобів широкого спектру дії, таких як антисептики та МА може бути засобом контролю як болю, так і періопераційної інфекції. Те, що інфіковані рани більш болючі, ніж неінфіковані рани, вкрай важливо. Тому, ранову інфекцію лікують якомога швидше і засоби, які використовують для досягнення цього, мають швидкий і стійкий ефект [66].

### 1.3 Сучасні аспекти періопераційної профілактики інфекційних ускладнень

Незважаючи на значні досягнення у розробці нових антибіотиків (АБ), розвиток медичної науки та послуг галузі охорони здоров'я, кількість інфекційних ускладнень після хірургічного лікування хворих, пов'язаних зі стійкими до антимікробних препаратів (АМП) бактеріями, не зменшується [67]. За даними організації «Diseases Society of America» антибіотикорезистентні мікроорганізми залишаються однією з основних причин летальності прооперованих хворих унаслідок зменшення ефективності лікування, що потребує розробки заходів боротьби з антибіотикорезистентністю у світі [68].

Відкриття та виробництво синтетичних АБ у першій половині минулого століття було одним з найбільших досягнень медицини. Застосування протимікробних препаратів забезпечило зниження захворюваності та смертності людей і суттєво сприяло збільшенню тривалості життя людини. При широкому впровадженні АБ передбачалося, що еволюція стійкості до них мало ймовірна. На жаль, з часом припущення про низьку частоту мутацій у стійких бактерій не виправдались [68-69].

Ніхто не передбачав, що при застосуванні АМП мікроорганізми, адаптуючись до зміни середовища, формуватимуть стійкість до антибіотиків, використовуючи ряд механізмів. Здатність мікроорганізмів змінювати гени, яка тепер добре відома як горизонтальне перенесення гена (HGT), була особливо несподіваною. Згодом було виявлено, що поява резистентності фактично почалася до того, як був охарактеризований перший АБ, пеніцилін. Першу  $\beta$ -лактамазу було ідентифіковано в *Escherichia coli* до його використання в медичній практиці. Окрім  $\beta$ -лактамів, аміноглікозидні антибіотики, також були одними з перших протимікробних засобів до яких мікроорганізми характеризувались появою стійкості. Прикладами зв'язку між дозуванням АБ і розвитком стійкості є підвищення метицилінорезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) і стійких до ванкомицину ентерококів (VRE) [70].

Бактерії набули резистентності до АБ завдяки ряду механізмів, а саме: зміни проникності клітинної стінки, що обмежує антимікробний доступ до цільових мішеней; активний витік антибіотика з мікробної клітини; ферментативна модифікація антибіотика; деградація антимікробного засобу; набуття альтернативних метаболічних шляхів до тих, які інгібуються препаратом; модифікація антибіотичних мішеней; перевиробництво цільового ферменту [5, 67-68].

Найпоширенішим бактеріальним патогеном ХРІ визнано *S. aureus*. Високий рівень розповсюдження можна пояснити значним навантаженням *S. aureus* у повітрі лікарняного середовища, колонізацією хворих при надходженні та іншим ймовірним періопераційним факторам. Ізоляти бактерій, виділені від реанімаційних хворих, мають вищу стійкість до АМП, особливо карбапенемів, у порівнянні зі штамми, виділеними від пацієнтів хірургічних відділень [70].

Успішність антибіотикопрофілактики визначають терміни введення антибактеріальних препаратів (0–2 год до початку операції). Відповідно до відомих сучасних стандартів, застосування АБ з профілактичною метою здійснюється внутрішньовенно за 30-40 хв до хірургічного втручання для досягнення необхідної бактеріостатичної або бактерицидної концентрації АБ в тканинах до моменту їх можливої мікробної контамінації і підтримки цього рівня впродовж операції до накладання швів, коли мікробна контамінація досягає максимуму [71].

Недотримання термінів антибіотикопрофілактики призводить до значного зниження її ефективності та неспроможності передопераційної деконтамінації рани. Крім того, необґрунтовано тривале застосування АБ в післяопераційному періоді призводить до підвищення ризику інфекцій, спричинених резистентними мікроорганізмами, а також до неефективних матеріальних витрат і небажаних побічних ефектів антибіотикотерапії [9, 71].

В даний час не варто розглядати застосування АБ або їх комбінацій як ідеальний профілактичний засіб для всіх типів операцій. Вибір оптимального



АМП варто здійснювати з урахуванням його ефективності щодо потенційних екзогенних і ендогенних збудників хірургічної інфекції, а також його сприйнятливості пацієнтом і вартості [71].

Відомими в практиці місцевого лікування гнійно-запальних ран є антисептики (фурацилін, хлоргексидин біглюконат, перекис водню, калію перманганат, похідні йоду, декаметоксин, тощо), які володіють широким спектром антимікробної дії. Антисептики мають безліч мішеней для свого впливу як на поверхні, так і всередині бактеріальних клітин, в той час як у антибіотиків точка прикладання є лише на певні специфічні внутрішньоклітинні цілі [6, 7, 9].

Крім того, антисептики використовують в більш високих концентраціях при нанесенні безпосередньо на шкірні покриви, слизові оболонки і рани, таким чином руйнують бактерії, незважаючи на наявність антибіотикорезистентності. Проте, при тривалому застосуванні антисептиків місцево можуть виникати небажані реакції у вигляді контактного дерматиту і гіперчутливості; в інших випадках антисептики можуть володіти високою ефективністю щодо мікроорганізмів, але при цьому бути в значній мірі цитотоксичними [6-9].

Серед недоліків використання антисептиків виділяють обмеження лише місцевим способом введення препаратів, потенційна ймовірність циркуляції біологічно стійких до антисептиків варіантів серед лікарняних штамів мікроорганізмів та місцевоподразлива дія більшості антисептичних засобів [7].

#### **1.4. Використання місцевих анестетиків з аналгетичною та антимікробною метою в періопераційному періоді**

Після застосування кокаїну в 1884 р. місцеві анестетики використовувалися як препарати для лікування болю. Проте, численні дослідження за останні кілька десятиліть виявили додаткові антимікробні властивості у ряду МА. Препарати бупівакаїн і лідокаїн додатково до анестезуючих властивостей продемонстрували бактеріостатичні, бактерицидні,

фунгістатичні та фунгіцидні властивості проти широкого спектру мікроорганізмів [15, 16, 72-73].

Проведено комплексний пошук літератури з використанням MEDLINE 1950 – для досліджень *in vitro* та *in vivo*, що стосуються антимікробної активності різних МА щодо широкого діапазону бактеріальних і грибкових патогенів [15-17, 53, 74-76].

За структурою молекула локального анестетика складається з ліпофільного ароматичного кільця, проміжного ефірного або амідного зв'язку та третинного аміну, який впливає на фармакологічні властивості. Наявність цієї групи зумовлює хорошу розчинність МА у ліпідах, яка може бути додатково посилена за допомогою аліфатичних радикалів. Рівень ліпофільності корелює з молярною активністю, або активністю хімічної речовини, що виражається у концентрації, необхідній для отримання бажаного клінічного ефекту [77,78]. Це пояснюється прямопропорційною залежністю: за умов кращої розчинності лікарського засобу, більша його кількість проникне у нейрони [78]. Наприклад, бупівакаїн краще розчиняється у ліпідах, ніж лідокаїн, тому для досягнення у пацієнта анестезуючого ефекту зазвичай використовують 0,5 % (5 мг/мл) розчин першого, а другого – 2 % (20 мг/мл) розчин [79].

Виділяють МА ефірного та амідного типу на основі їх проміжного ланцюга. Метаболізм препарату для кожного типу відрізняється. Складні ефіри гідролізуються в плазмі крові за допомогою естераз плазми, тоді як аміди метаболізуються в печінці. Частота алергічної реакції, пов'язана з анестетиками ефіру через утворення р-амінобензойної кислоти (РАВА), яка може перехресно реагувати з подібними сполуками [78].

Важливою особливістю механізму дії МА вважають їх здатність усувати біль шляхом пригнічення передачі сигналу дрібних нервових закінчень на поверхні [77-79]. МА переривають нейронну провідність шляхом інгібування проникнення іонів натрію через натрієві канали в нейрональних мембранах під час активації та інактивованого стану. Диференційна чутливість впливає

спочатку на відновлення моторних, потім сенсорних і, нарешті, вегетативних нейронних волокон [78].

Попередніми дослідженнями вченими доведено існування антимікробної активності декількох МА з часу їх перших спостережень у 1909 р. [75-76, 80-82]. Так, в 1970 році вченими було вивчено протимікробні властивості лідокаїну та прокаїну до 28 видів бактерій, *Candida and Cryptococcus* [82]. У 1976 р. та 1985 р. вивчали антимікробну дію бупівакаїну 0,25 % та 0,5% до *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus*, and *Candida albicans* [75-77].

В 1990-х роках вчені продовжували вивчати антимікробні властивості МА щодомікобних патогенів, які спричиняють інфекційні ускладнення. Встановлено вищу антибактеріальну активність бупівакаїну, ніж у лідокаїну. При рівних концентраціях було виявлено підвищення антибактеріальної активності при додаванні до анестетиків консервантів, наділених слабкими бактеріостатичними властивостями [15-17]. У період 1996–1998 рр. дослідники опублікували дані про те, що антимікробна активність залежала від дози засобу, часу експозиції і температури [74-75].

Автори повідомили, що 0,5% бупівакаїн показав бактерицидну активність щодо метицилін-резистентного золотистого стафілокока. Прилокаїн в концентрації 1,0 % інгібував ріст *E. coli*, *S. aureus* і *P.aeruginosa*, тоді як лідокаїн пригнічував ріст тільки *P. aeruginosa*. У той час як для 0,25% бупівакаїну встановлено здатність інгібувати ріст тільки *P. aeruginosa*. У ропівакаїну дослідники не встановили бактеріостатичних властивостей щодо жодних з досліджуваних ними видів мікроорганізмів [77]. Подібні результати були підтверджені у багатьох інших дослідженнях [15-17, 80-82].

У дослідженнях *in vitro* було встановлено, що грамнегативні мікроорганізми виявили найвищу чутливість до лідокаїну, тоді як *S. aureus* був найменш чутливим. Лідокаїн проявляв дозозалежне інгібування росту бактерій. Додавання адюванта епінефрину не впливало на чутливість бактерій до МА.

Так, у 1999 р. дослідники продемонстрували це у експериментах на *E.faecalis* (в т.ч. VRE), *E.coli*, *P. aeruginosa*, *S.aureus* (в т.ч. MRSA) [15-17].

Подібні результати також вказують на те, що лідокаїн може відігравати певну роль у профілактиці та лікуванні ХПІ, особливо у випадках, спричинених метицилін- і ванкоміцинстійкими стафілококами та ентерококами. Порівняльне дослідження антимікробних ефектів артикаїну, бупівакаїну, мепивакаїну, прилокаїну, лідокаїну, бутанилацину і прокаїну в комбінації з чотирма консервантами і вазоконстрикторними компонентами показало різну антимікробну активність за показниками мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) і мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) [76].

Доведено, що антимікробна активність зумовлена анестетичним компонентом, а не консервантами чи судинозвужувальними компонентами. Дослідження *in vitro* з 25 клінічними ізолятами та референтними штамами Американської колекції типових культур (АТСС) показали потужні антибактеріальні ефекти комбінованого засобу, яка містить евтектичну суміш рівних кількостей лідокаїну та прилокаїну (EMLA) [81]. Доведено дозозалежну антибактеріальну активність EMLA і 5% лідокаїну [81]. Нещодавно вчені повідомили, що 2% лідокаїну забезпечував сильну антимікробну активність проти восьми ізолятів поширених бактеріальних штамів при перипротезувальній інфекції суглобів [80].

Дослідники висунули гіпотезу, що МА інгібують утворення грибової зародкової трубки *Candida albicans* внаслідок блокування іонних каналів [66]. Вчені, також, виявили фунгістатичну активність при менших концентраціях внаслідок метаболічних порушень дріжджів, і фунгіцидну активність при більш високих концентраціях в результаті пошкодження цитоплазматичної мембрани [82]. Терапевтичні дози лідокаїну і прокаїну продемонстрували інгібуючу дію щодо різних видів бактерій і грибів. Досліджено спороцидну дію МА та їх консервантів. Встановлено температурозалежні інгібуючі властивості на ріст всіх досліджуваних грибових мікроорганізмів. Забезпечення спороцидної дії проти *Bacillus subtilis* зареєстровано за умов вищих температурних показників,

в порівнянні з грибками *Aspergillus niger*. Показано, що серед консерванту хлорокрезолу місцеві анестетичні комбінації також проявляли найвищу спороцидну активність [82].

Таким чином, аналіз даних літератури свідчить про те, що застосування в ділянці рани (місцева інфільтрація рани) та комбіноване застосування МА з антисептиками в періопераційному період є альтернативним та актуальним напрямком удосконалення профілактики, лікування болю та інфекційних ускладнень у хірургічних хворих. Очікуваними перевагами даного напрямку є адекватне знеболювання в періопераційному періоді, мінімізація ускладнень анестезії, зниження споживання опіоїдів, АБ, зменшення антибіотикорезистентності серед потенційних ранових умовно-патогенних мікробних колонізаторів, а також рання реабілітація пацієнтів, що дозволить зменшити витрати на лікування.

Вивчення біологічних властивостей мікробіоти, яка контамінує та інфікує хірургічні рани, її чутливості до дії АМП, МА, ефективність останніх щодо плівкових форм госпітальних мікроорганізмів та визначення клінічної ефективності комбінованої дії даних препаратів щодо найпоширеніших мікроорганізмів які викликають інфекційні ускладнення в періопераційному періоді дозволить вирішити важливу науково-практичну задачу профілактики інфекцій та болю у хворих з хірургічною патологією.

Матеріали огляду літературних джерел, які представлені в даному розділі, викладені у друкованій праці [53].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Загальний дизайн дослідження

Дисертаційна робота присвячена науковому обґрунтуванню підходів щодо вдосконалення профілактики, лікування болю та періопераційних інфекційних ускладнень. Наукові дослідження виконані згідно принципів біоетики відповідно до положення Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001). Клінічні дослідження проведено з урахуванням вимог стосовно безпеки здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів, наказів Міністерства охорони здоров'я України. До початку виконання дослідження було отримано дозвіл комітету біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова (протокол № 2 від 02.03.2020 р.) та схвалено відповідність результатів досліджень етичним принципам (протокол засідання комітету з біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова № 6 від 12.10.2023 р.).

Дизайн дослідження розроблено відповідно до поставленої мети та завдань. Для всебічного вивчення наукової задачі з профілактики і лікування болю та інфекційних ускладнень у періопераційному періоді було проведено експериментальне та клінічне дослідження.

Експериментальна частина включала різнопланове мікробіологічне дослідження біоматеріалу виділеного з поверхні нагноєних ран та змивів із центральних венозних катетерів у пацієнтів хірургічних відділень (*in vitro*), вивчення біологічних властивостей одержаних культур умовно-патогенних

мікроорганізмів з визначенням їх чутливості до антимікробних і анестезуючих препаратів; дослідження на моделі контамінованої умовно-патогенними мікроорганізмами рани у лабораторних тварин (*in vivo*).

Мікробіологічне дослідження полягало у проведенні забору матеріалу з нагноєних ран у пацієнтів опікового відділення КНП «ВОКЛ ім. М. І. Пирогова, періопераційно з черевної порожнини пацієнтів дитячого віку після апендектомії КНП «ВОДКЛ ВОР», від дорослих пацієнтів з синдромом діабетичної стопи у КНП «ВОКВЕЦ ВОР» для визначення домінуючих умовно-патогенних мікроорганізмів, асоційованих з періопераційною інфекцією. Додатково, виділяли мікроорганізми, шляхом змивів з поверхні використаних центральних венних катетерів (ЦВК), одержаних від пацієнтів з хірургічною патологією під час їх перебування у ВАІТ зазначених лікувальних закладів в післяопераційному періоді.

Для формування цілісної уяви про структуру провідних збудників періопераційних інфекційних ускладнень та їх мікробіологічну характеристику виконували видову ідентифікацію та дослідження біологічних властивостей виділених ізолятів умовно-патогенних мікроорганізмів в умовах бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова; вивчали *in vitro* їх чутливість до антибіотиків, антисептиків (декаметоксин, октенідин, хлоргексидину біглюконат) та МА (бупівакаїн, лідокаїн, ропівакаїн у концентраціях дозволених до застосування МОЗ України); досліджували вплив антисептиків та МА на плівкову форму клінічних штамів найбільш поширених умовно-патогенних грампозитивних і грамнегативних бактерій та їх здатність до біоплівкоутворення. На основі отриманих даних розроблено обґрунтування раціонального вибору схеми місцевого застосування антимікробних та анестезуючих засобів в ділянці хірургічного втручання з ризиком інфекційного ураження.

Експериментальне дослідження ефективності розробленої тактики поєданого місцевого застосування антисептиків та МА досліджували на моделі первинно інфікованої рани в експерименті на тваринах (51 білих щурах-

самцях). Проводили мікробіологічне дослідження рівня мікробної колонізації в ділянці первинного інфекційного запалення в динаміці. Вивчали поріг больової чутливості за допомогою набору з 20 каліброваних монофіламентів Вон-Фрея (VFMs) на фоні місцевого лікування інфекційної періопераційної рани.

Клінічне дослідження полягало у дослідженні стану пацієнтів з періопераційними інфекційними ускладненнями в залежності від тактики інтраопераційного знеболення. В клінічні дослідження входили 30 пацієнтів дитячого віку хірургічного відділення №1 КНП «ВОДКЛ ВОР», віком від 4 років до 17 років ( $10,5 \pm 6,5$ ), яким проводили хірургічне втручання з приводу гострого апендициту. Перед хірургічним втручанням проводили клініко-анамнестичне, стандартні фізикальне, лабораторно-інструментальне передопераційне обстеження пацієнтів. Відмінностей між групами за статевовіковою структурою, індексом маси тіла, тривалістю хірургічного втручання не було. Після відбору пацієнтів за визначеними критеріями та підписаною згодою офіційних опікунів, пацієнтів рандомно поділяли на 3 групи в залежності від обраної техніки періопераційного знеболення.

Клінічна частина дослідження, також включала мікробіологічне вивчення динаміки змін на поверхні ран та мікроскопічному вивченні змін гістологічних структур і тканин шкіри, фасцій під час ранозагоєння у пацієнтів з синдромом діабетичної стопи у періопераційному періоді при застосуванні локальних анестетиків та антисептиків. Усі пацієнти, які брали участь у клінічних дослідженнях, після попередньо проведеного роз'яснення самостійно заповнили інформовану згоду учасника дослідження, за неповнолітніх учасників дослідження інформовану згоду заповнювали офіційні опікуни. У пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні у КНП «ВОКВЕЦ ВОР» та потребували хірургічної корекції виконували мікроскопічне дослідження змін гістологічних структур та тканин шкіри, м'язів та фасцій під час загоєння ран. Інтраопераційно та на 3, 7 добу після операції за умов анестезії було проведено забір фрагментів шкіри з підлеглими тканинами у пацієнтів з цукровим діабетом, ускладненим гнійно-некротичними ураженнями нижніх

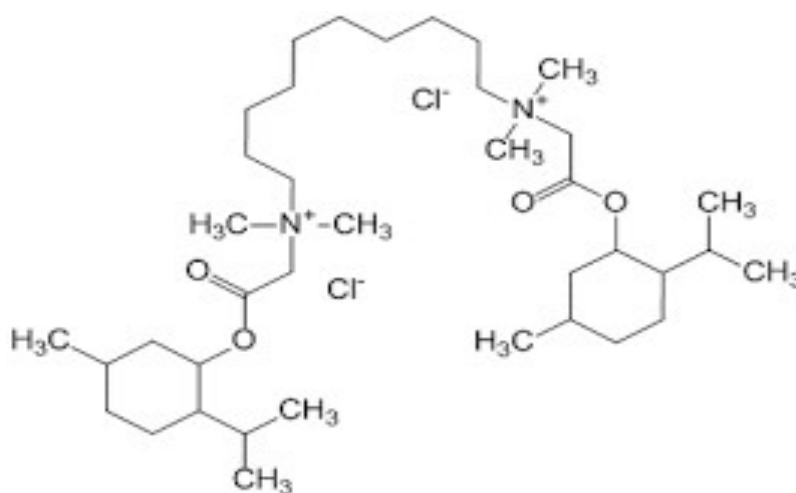


кінцівок. Аналіз патоморфологічного дослідження зразків було проведено на базі КНП «Вінницького обласного патологоанатомічного бюро Вінницької обласної ради» за консультативної допомоги завідувача головним відділенням загальної патології з гістологічними дослідженнями Гормаша П. П.

## 2.2. Характеристика досліджуваних лікарських антисептичних препаратів

В дисертаційній роботі проводили дослідження антимікробної активності 3 МА: бупівакаїн (0,5%, 0,25%, 0,125%), лідокаїн (1,0 %, 0,5 %) та ропівакаїн (0,375 %), антисептичних препаратів на основі декаметоксину (декасан), октенідину та хлоргексидину.

**Декаметоксин (ДКМ)** – 100 мл розчину містять декаметоксину (в перерахунку на суху речовину) 0,02 г (0,02 %, водний розчин для зовнішнього застосування) [41]. ДКМ – антисептичний засіб, біс-четвертинна амонієва похідна. Концентруючись на цитоплазматичній мембрані мікробної клітини, поєднується з фосфатидними групами ліпідів мембрани та порушує її проникність (рис. 2.1.)



**Рис.2.1.** Декаметоксин (Decamethoxinum). Структурна формула.

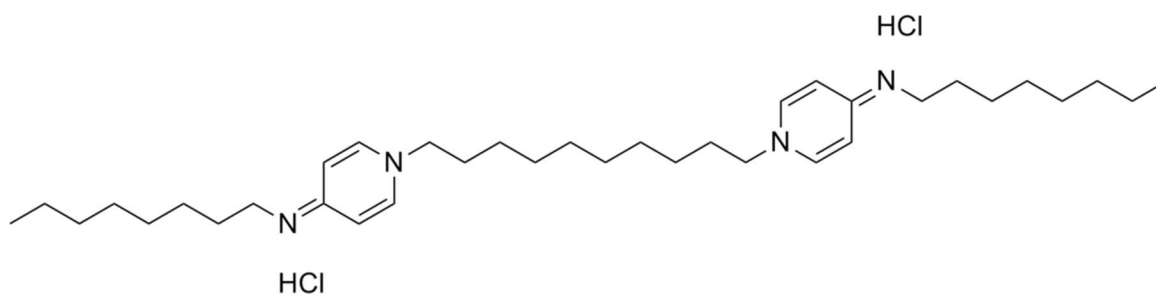
Декаметоксин виявляє виражену бактерицидну, фунгіцидну, антипротозойну дію на широкий спектр збудників. Утворення стійких до

декаметоксину форм мікроорганізмів при тривалому застосуванні відбувається повільно [67].

Декаметоксин широко застосовують у практиці гнійної хірургії, а саме в місцевому та комплексному лікуванні хірургічних хворих гострими гнійно-запальними захворюваннями, для місцевої обробки ран, операційного поля, дезінфекції шкіри рук медперсоналу та засобів медичного призначення [83].

У науковій роботі проводили дослідження з препаратом Декасан®. Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм», м. Київ, Україна. Реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01. Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України № 1391 від 22.12.2016 р. Він представляє собою розчин, який містить діючої речовини – декаметоксину 0,2 мг/мл та допоміжні речовини (натрію хлорид, вода для ін'єкцій). Термін дії реєстраційного посвідчення на території України необмежений [84].

**Октенідин** (октенідин дигідрохлорид) – катіонна поверхнево-активна речовина, антисептик. Хімічна сполука дигідрохлорид N,N'-(1,10-декандил-ди-1-[4H]-піридиніл-4-іліден)-біс(1-октаміна). Хімічна формула  $C_{36}H_{64}Cl_2N_4$ . Молярна маса 622,451 г/моль (рис.2.2).



**Рис. 2.2.** Октенідину дигідрохлорид (Octenidine). Структурна формула.

Октенідин має широкий спектр антимікробної, протигрибкової та противірусної дії, що також охоплює спорову та аспорогенну мікрофлору. Згідно деяких наукових повідомлень, зазначено що октенісепт має значну цитотоксичність на клітини та вплив на мікроциркуляцію шкіри, тому існують рекомендації щодо обмеження його використання на слизові оболонки [85].

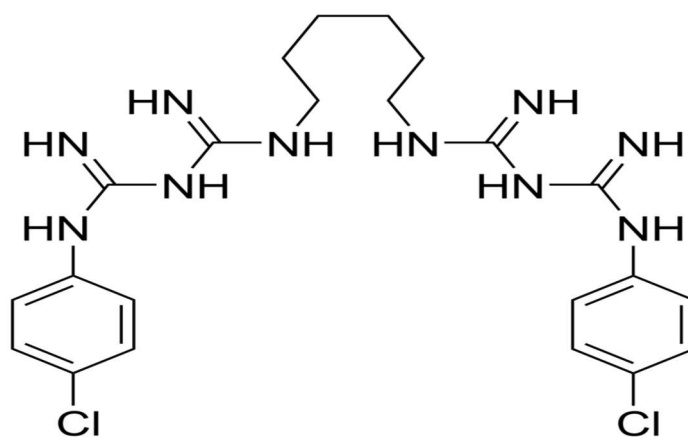
Використовується для лікування ран, опіків (у тому числі в неонатології), у періопераційному періоді в хірургії, при діагностичних та

інших медичних маніпуляціях, для профілактики інфекційного запалення, а також для гігієнічної та хірургічної обробки рук медичного персоналу. Досліджено синергічний ефект при поєднаному застосуванні октенідину з антибіотиками, що також, притаманно й антисептику декаметоксину [85,86].

У науковій роботі проводили дослідження з препаратом Октенісепт® у формі 0,1% розчину. Виробник Шюльке і Майр ГмбХ, Німеччина. Реєстраційне посвідчення UA/4056/01/01. Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України №2669 від 18.11.2020. Термін дії реєстраційного посвідчення на території України з 28.03.2016 по 28.03.2021.

Діючі речовини Октенісепту – октенідину дигідрохлорид (0,1%) та 2-феноксіетанол (2%). Октенідину дигідрохлорид є представником катіонактивних сполук та за рахунок своїх двох катіонних центрів має виражені поверхнево-активні властивості. Він реагує з компонентами стінки та мембрани мікробної клітини, що призводить до порушення функціонування клітини. Механізм протимікробної дії феноксиетанолу полягає, зокрема, в підвищенні проникності клітинної мембрани для іонів калію [84].

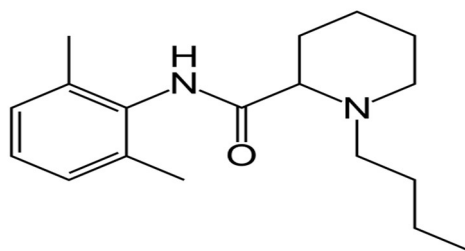
Хлоргексидин (Chlohexidinum) – речовина з антибактеріальними властивостями, широко використовується у різних галузях медицини, як антисептик. Це катіонний полібігуанідин. Використовується як основна форма, так і солі. Формула:  $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$  Молярна маса: 505,446 г/моль (рис.2.3). Білий кристалічний порошок без запаху, який погано розчиняється у воді та спирті. Розчинність у воді при температурі 20 °С – 800 мг/л. Має швидку виражену бактерицидну дію щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій (не впливає на кислотостійкі форми бактерій), мікробних спор, вірусів та найпростіших, грибів; слабо впливає на деякі види протей і псевдомонад. Активний також щодо трепонем, гонококів, трихомонад. В силу своєї стабільності розчин після обробки шкіри рук хірурга, операційного поля продовжує проявляти бактерицидний ефект.



**Рис.2.3.** Хлоргексидин (Chlohexidinum). Структурна формула

Хлоргексидин-КР®. Випускається у вигляді розчину для зовнішнього застосування, 100 мл якого містять хлоргексидину диглюконат, 20% розчин, у перерахунку на 100% речовину – 0,05 г. Допоміжна речовина – вода очищена. Випускається по 100 мл у контейнері з насадкою для спрямованого введення лікарського засобу у пачці з картону. Виробник: ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», м. Харків, Україна. Реєстраційне посвідчення № UA/9766/01/01. Рішення про державну перереєстрацію лікарського засобу затверджене наказом МОЗ України № 578 від 19.08.2014 р. [84].

**Бупівакаїн** (Bupivacainum) – місцевий анестетик тривалої дії амідного типу; білий кристалічний порошок, розчинний у воді, добре розчинний в 95% етиловому спирті, слабозрозчинний в хлороформі і ацетоні (рис.2.4) [84].



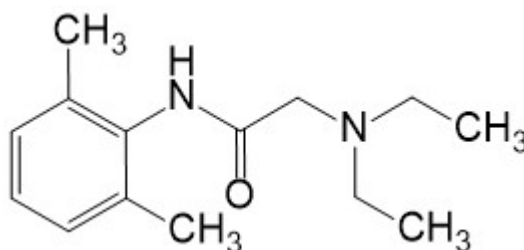
**Рис.2.4.** Бупівакаїн (Bupivacainum). Структурна формула

Зворотньо блокує провідність імпульсів нервовими волокнами, пригнічуючи транспорт іонів натрію через нервові мембрани. Має тривалий ефект; особливо придатний для проведення тривалої епідуральної блокади; нижчі концентрації менше впливають на волокна рухових нервів та мають

меншу тривалість дії, але також придатні для тривалого знеболення. Використовують для інфільтраційної анестезії у випадках, коли необхідно досягти значної тривалості ефекту (усунення післяопераційного болю). Виправдано для тривалої провідникової або епідуральної анестезії у випадках, коли протипоказане додавання адреналіну та небажане застосування сильнодіючих міорелаксантів; анестезія в акушерстві [84]. Проте, рядом досліджень за останні кілька десятиліть виявлено додаткові антимікробні властивості у МА, як бупівакаїн та лідокаїн [15-17, 76].

В дослідженні використовували Бупівакаїн<sup>®</sup> – діюча речовина: бупівакаїну гідрохлорид; 1 мл розчину містить бупівакаїну гідрохлориду моногідрату у перерахуванні на бупівакаїну гідрохлорид 5 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид; вода для ін'єкцій. Лікарська форма – прозорий безбарвний розчин для ін'єкцій. Реєстраційне посвідчення: UA/17950/01/01. Термін державної реєстрації: з 25.02.2020 по 25.02.2025. АТХ-код: N01BB01 Вирівасаїне. Упаковка. По 10 мл в ампулі. По 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. Виробник. ПАТ «Галичфарм» Україна [84].

Лідокаїн (Lidocainum), 2-(Діетиламіно)-N-(2,6-диметилфеніл)ацетамід (рис.2.5.). Білий або майже білий кристалічний порошок, практично нерозчинний у воді, добре розчинний в етанолі та метиленхлориді, добре розчинний в етері;  $T_{пл}$  66–69 °С. Зберігають у захищеному від світла місці. Формула:  $C_{14}H_{22}N_2O$ . Молярна маса: 234,3373 г/моль (рис. 2.5) [84].



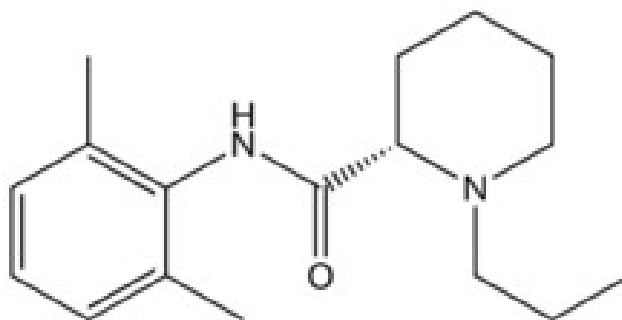
**Рис.2.5.** Лідокаїн (Lidocainum). Структурна формула.

Мембраностабілізуючий засіб групи амідів для місцевої анестезії. Він інгібує чутливі нервові закінчення шкіри і слизових оболонок, тобто спричиняє зворотнє пригнічення провідності тканинних елементів нервових клітин. Механізм дії місцевоанестезуючих засобів полягає у пригніченні іонних потоків, які є основними провідниками для утворення подразника через нейронні мембрани. Лідокаїн пригнічує активоване подразником транзиторне підвищення проникності для іонів натрію і меншою мірою знижує уповільнену проникність для іонів калію і натрію, за рахунок чого він стабілізує нейронні мембрани. Зменшує ступінь деполяризації, що відбувається у відповідь на фізіологічний подразник, а також амплітуду потенціалу дії і пригнічує нервову провідність.

Серед різних сенсорних способів дії місцевоанестезуючі засоби, перш за все, пригнічують больову чутливість, що супроводжується пригніченням відчуття тепла і тактильних відчуттів. Застосовується для усіх видів місцевої анестезії, провідникової, спинномозкової анестезій, блокади периферичних нервів і нервових сплетінь, лікування та профілактики шлуночкових аритмій, глікозидної інтоксикація [84].

Препарат Лідокаїн®. Діюча речовина: lidocaine; 1 мл розчину містить лідокаїну гідрохлориду моногідрату 20 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, гідроксид натрію 1 М розчин, вода для ін'єкцій. Лікарська форма – прозорий безбарвний розчин для ін'єкцій. Реєстраційне посвідчення: UA/15384/01/01. Термін державної реєстрації: з 19.08.2016 по 19.08.2021. АТХ-код: N01BB02. Наказ МОЗ № 872 від 19.08.2016. Упаковка: В ампулах по 3,5 мл або по 5 мл, по 10 чи по 100 ампул у пачці або по 5 ампул у блістері, по 2 блістери у пачці. Виробник/заявник. АТ «Лекхім-Харків» Україна.

**Ропівакаїн** (Ropivacainum) – (2S)-N-(2,6-dimethylphenyl)-1-propylpiperidine-2-carboxamide (рис.2.6.). Місцевий анестетик, що належить до групи амідів. Формула:  $C_{17}H_{26}N_2O$ . Молярна маса: 274,4 г/моль (рис.2.6).



**Рис. 2.6.** Ропівакаїн (Ropivacainum). Структурна формула.

Місцевий анестетик амідного типу; оборотним чином блокує провідність імпульсів по нервових волокнах, пригнічуючи транспортування іонів натрію через нервові мембрани; подібні ефекти спостерігаються на збуджувальних мембранах мозку та міокарда; має анестезуючий та аналгетичний ефекти; при застосуванні високих доз досягається хірургічна анестезія, нижчі дози призводять до сенсорної блокади (аналгезії) та непрогресуючої моторної блокади. Ропівакаїн характеризується меншим обсягом розподілу, більшим плазмовим кліренсом і значно коротшим періодом напіввиведення, ніж бупівакаїн. Використовують дорослим та дітям від 12 років при хірургічних втручаннях (епідуральна анестезія при хірургічних втручаннях, включаючи кесарів розтин; блокада великих нервів; блокада периферичних нервів, для усунення післяопераційного болю) [77,78].

В дослідженні використовували препарат Наропін<sup>®</sup> – діюча речовина: ропівакаїн; 1 мл розчину містить ропівакаїну гідрохлориду моногідрату, що відповідає ропівакаїну гідрохлориду 2 мг або 7,5 мг, або 10 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, 2М розчин натрію гідроксиду та/або 2 М розчин хлористоводневої кислоти, вода для ін'єкцій. Лікарська форма – прозорий безбарвний розчин для ін'єкцій. Реєстраційне посвідчення: UA/9384/01/01. Термін державної реєстрації: з 26.04.2019 по необмежений. АТХ-код: N01BB09. Упаковка: ампули по 10 мл (7,5 мг/мл та 10,0 мг/мл). Виробник/заявник – Астра Зенека АБ. Швеція [84].

### 2.3. Характеристика об'єктів дослідження

Для вирішення поставлених завдань було вивчено динаміку мікробної колонізації ранової поверхні у пацієнтів та поверхні центральних венонних катетерів (ЦВК) пацієнтів з періопераційними інфекційно-запальними ускладненнями та вплив на мікроорганізми досліджених антимікробних та анестезуючих засобів експериментально, шляхом моделювання ранового процесу, клінічно та гісто-морфологічно, при місцевому періопераційному використанні досліджуваних антимікробних та анестезуючих засобів.

Виділення, ідентифікацію мікроорганізмів та дослідження їх чутливості до антибіотиків, МА окремо та в комбінації з антисептиками проводили за загальноприйнятими методиками в умовах акредитованої науково-дослідної бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (Свідоцтво про технічну компетентність № 115/21).

Матеріал для виділення мікроорганізмів забирали у пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Центрі термічної травми та пластичної хірургії КНП «Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова» (44 хворих з опіками площею ураження 10–20 % поверхні тіла), КНП «ВОДКЛ ВОР» (від 30 пацієнтів дитячого віку з черевної порожнини після апендектомії), КНП «ВОКВЕЦ ВОР» (дорослі хворі з цукровим діабетом, ускладненим синдромом діабетичної стопи ізольованих з інфікованих ран нижніх кінцівок, n=21). Матеріалом для бактеріологічних досліджень був рановий вміст з нагноєних ран. Всього досліджено 95 зразків. З метою виділення мікрофлори з поверхні предметів лікарняного середовища шляхом змивів забирали матеріал з використаних центральних венонних катетерів (ЦВК) у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії тих же лікувальних закладів. Всього було досліджено 37 об'єктів.

Забір ексудату з рани проводили сухим бактеріологічним аплікатором. Бактеріологічний аплікатор попередньо змочували стерильним ізотонічним розчином хлориду натрію. Після взяття матеріалу аплікатор переносили у



пробірку з транспортним середовищем SARSTEDT AG&Co Germany. Транспортування матеріалу проводили у відповідності до Наказу МОЗ України № 234 від 10.05.2007 р..

Для мікробіологічного дослідження центральних венозних катетерів забирали їх фрагменти, дотримуючись правил асептики, безпосередньо після видалення з організму пацієнта в палаті інтенсивної терапії. Дослідженню підлягали дистальні фрагменти ЦВК довжиною 5 см, які поміщали в стерильну пробірку. Отримані об'єкти доставляли в бактеріологічну лабораторію протягом 2 год для проведення мікробіологічного дослідження на предмет контамінації мікроорганізмами їх внутрішніх та зовнішніх поверхонь.

Для посіву мікроорганізмів з поверхні ЦВК використовували метод прокатування їх фрагментів по поверхні поживного середовища (МПА, кров'яний агар, Сабуро, Ендо). Для цього отриманий фрагмент спочатку промивали у пробірці з стерильним ізотонічним розчином для видалення залишків біоматеріалу та неадгезованих мікроорганізмів, переносили на стерильний фільтрувальний папір для видалення залишків вологи та асептично розрізали на 3 фрагменти довжиною 1,7-2 см для подальшого висіву на відповідне поживне середовище. Для виділення мікробних контамінантів з поверхні виробу медичного призначення його прокочували в різних напрямках по поверхні поживного середовища, а для виділення мікроорганізмів, які могли колонізувати внутрішню поверхню стінки трубки, матеріал забирали стерильною петлею та висівали на іншу чашку Петрі з відповідним поживним середовищем. Посіви інкубували при температурі 37°C 24-48 год.

Виділення чистих культур мікроорганізмів з ексудату проводили чашковим методом з використанням кров'яного м'ясо-пептонного агару, манітно-сольового агару (Graso Biotech). Контроль якості поживних середовищ проводили відповідно до рекомендацій фірм-виробників, які викладені у сертифікатах до продукції, а також відповідно до інформаційного листа МОЗ України № 05.4.1/1670 [87].

Посів здійснювали шляхом ретельного втирання матеріалу з поверхні тампону у поверхню поживного середовища у сегмент, який займав одну четверту загальної площі середовища, з подальшим розсіванням по поверхні поживного середовища бактеріологічною петлею. Засіяні поживні середовища інкубували в термостаті при температурі 37°C протягом 24 год.

Після інкубації колонії, які утворились на поверхні поживного середовища, пересівали на скошений агар для отримання чистих культур, та їх заключної ідентифікації. Серед критеріїв ідентифікації виділених штамів враховували морфологічні, культуральні та біохімічні властивості, які визначали традиційними мікробіологічними методами. Показники біохімічної активності визначали з використанням діагностичних панелей STAFI-test, ENTERO-test 24, NEFERM-test 24 виробництва Pliva-Lachema (Чеська республіка). Інтерпретацію результатів проводили відповідно до інструкцій відповідно до Визначника бактерій Берджі [88]

Всього у процесі наукової роботи було виділено, ідентифіковано і використано у дослідженнях 179 штамів мікроорганізмів. З них *Staphylococcus aureus* (70 штамів), *Acinetobacter baumannii* (49 штамів), *Pseudomonas aeruginosa* (20 штамів), *Enterococcus faecalis* (16 штамів), *Staphylococcus epidermidis* (14 штамів) та ін..

З урахуванням виділеної кількості штамів дослідження було проведено на культурах *S. aureus* та *A. baumannii*, як найпоширеніших збудників ППНМД. Досліджували клінічні штами мікроорганізмів в кількості, що дозволила зробити статистично достовірні висновки. Для порівняння було взято музейні еталонні штами *S. aureus* ATCC 25923 та *A. baumannii* ATCC 15151.

## **2.4 Методи дослідження**

### **2.4.1. Методи визначення чутливості виділених мікроорганізмів до протимікробних засобів**

Визначення чутливості виділених штамів бактерій до антибіотиків, антисептиків та МА проводили стандартним диско-дифузійним методом у

відповідності до методичних рекомендацій «Визначення чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів» (Наказ МОЗ від 05.04.2007 №167) та затвердженого Національного плану дій щодо боротьби із стійкістю до протимікробних препаратів наказом №116 МОЗ України (06.04.2019 р.), EUCAST та Стандартів дослідження чутливості до антимікробних засобів Інституту Клінічних і лабораторних досліджень (CLSI) [89,90,91].

Концентрацію мікроорганізмів в суспензії добової культури дослідного штаму в ізотонічному розчині визначали за допомогою денсиметра. Зависи для інокуляції на поживне середовище містили  $5 \times 10^8$  КУО/мл. Посів виконували стерильним ватним тампоном, після підсушування поверхні засіяного середовища на нього поміщали стандартні стерильні паперові диски, просочених *ex tempore* клінічними дозами антисептиків та анестетиків [92].

Правильність методології була підтверджена контролем з використанням антисептика декаметоксину 0,01 %. Враховуючи його доведений бактерицидний вплив на мікрорганізми [7, 9]. Зони затримки росту мікроорганізмів, навколо дисків з анестетиками та декаметоксином на щільних поживних середовищах вимірювали через 24 год інкубації культур мікроорганізмів ( $t$  37°C). Основними критеріями оцінки антимікробної активності були зони затримки росту культур мікроорганізмів.

Чутливість штамів вивчали до хіміотерапевтичних препаратів, а саме: захищених пеніцилінів (ампіцилін-сульбактам, амоксицилін-клавуланат); карбапенемів (меропенем); цефалоспоринів I (цефазолін), II (цефуроксім) III (цефтріаксон, цефтазидим) та IV (цефепім) поколінь; аміноглікозидів (стрептоміцину, гентаміцину, амікацину, тобраміцину); фторхінолонів (норфлоксацину, офлоксацину, ципрофлоксацину, ломефлоксацину, левофлоксацину, моксіфлоксацину, гатіфлоксацину) та ін. визначали згідно загальноприйнятих рекомендацій EUCAST [91]. Згідно критеріїв інтерпретації результатів вивчення чутливості відповідного виду збудника, їх клінічні ізоляти поділяли на чутливі, помірно резистентні та резистентні [92].

Для визначення біологічної активності анестетиків та антисептиків використовували метод послідовних двократних серійних розведень, щоб кількісно визначити Мінімальні бактеріостатичні (МБсК) та бактерицидні (МБцК) концентрації бупівакаїну 0,25 %, лідокаїну 2,0 % , ропівакаїну 0,75 %, декаметаксину, хлоргексидину та октенідину щодо музейних і клінічних штамів зазначених умовнопатогенних мікроорганізмів [89]. Для цього поживне середовище (МПБ) розливали по 2 мл в пробірки. Далі в першу пробірку додавали по 2 мл розчину досліджуваного препарату і готували послідовні двократні розведення препарату в поживному середовищі. У пробірки вносили по 0,2 мл завису досліджуваної культури в концентрації  $10^6$  колонієутворюючих одиниць (КУО).

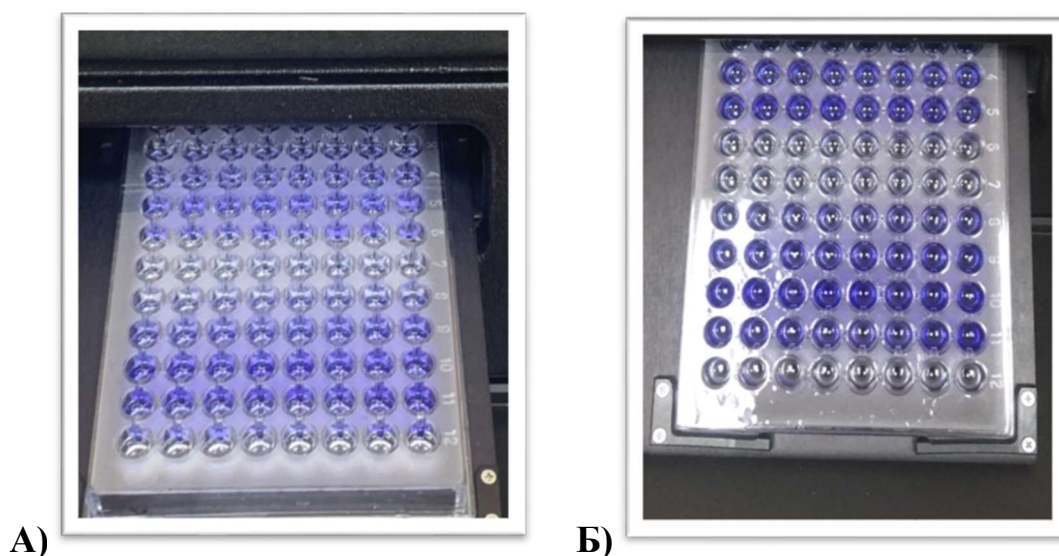
Досліди супроводжували відповідними контролями (контроль середовища на стерильність; контроль росту культури в середовищі без препарату; контроль досліджуваного препарату). Пробірки інкубували у термостаті на 18-24 год. Найменшу концентрацію препарату, котра затримувала візуально ріст мікробів по завершенні інкубації, вважали мінімальною інгібуючою (або бактеріостатичною) концентрацією (МІК або МБсК). Для визначення бактерицидної дії з кожної пробірки, у якій візуально не відмічали росту робили висів на МПА. Мінімальну кількість препарату, яка викликала загибель мікроорганізмів після 24-годинної інкубації, визначали як мінімальну бактерицидну концентрацію (МБцК). Досліди проводили в 3-х повторах з кожною концентрацією антимікробного засобу для отримання достовірних результатів.

#### **2.4.2 Методи дослідження плівкоутворювальних властивостей *S. aureus* та *A. baumannii* та впливу на них антисептиків, анестетиків**

1) Біоплівки моделювали статичним способом в полістиролових 96-лункових планшетах за методом *G. D. Christensen* [93]. Добову агарову культуру штамів *S. aureus* та *A. baumannii* розводили 0,9 % розчином NaCl до отримання оптичної щільності 0,5 Mc Farland, яку визначали за допомогою денситометра Densi-La-Meter (PlivaLachema Diagnostika), потім розбавляли в 20

разів фізіологічним розчином. Мікробну суспензію в кінцевій концентрації  $5 \times 10^6$  КУО/мл вносили по 100 мкл в лунки стерильних 96-лункових мікропланшетів. Лунки з рідким живильним середовищем без додавання мікробної суспензії використовували в якості негативного контролю. Для всіх контрольних і досліджуваних зразків дотримувалися 4-кратного повторення. Планшети закривали кришками та інкубували при  $37^\circ \text{C}$  протягом 24 год. У частину лунок додавали тільки 200 мкл бульйону без додавання бактеріальної суспензії. Подальші етапи для контрольних лунок були аналогічними досліджуваним.

Живильне середовище з планктонної формою бактерій видаляли, триразово лунки промивали 0,9 % розчином NaCl. Для фарбування біоплівки, що утворилася, в кожен лунку додавали 100 мкл 0,1 % водного розчину генціанвіолету на 20 хв при кімнатній температурі. Барвник, який не зв'язався з біоплівкою, видаляли триразовим промиванням планшета ізотонічним розчином. Потім в кожен лунку вносили по 200 мкл 95 % етанолу для підтвердження зв'язування генціанвіолету з утвореною біоплівкою. Біоплівкоутворення оцінювали за допомогою спектрофотометричного аналізу на спектрофотометрі STAT FAX<sup>®</sup>4300 (Нідерланди) при довжині хвилі 620 нм [93] (рис.2.7).



**Рис. 2.7.** Мікротитраційний планшет, що демонструє різні ступені утворення біоплівки: А) через 24 год; Б) через 48 год.

Інтенсивність забарвлення вмісту лунок відповідала ступеню біоплівкоутворення. Кількісним виразом ступеня утворення біоплівки служили значення оптичної щільності (ОЩ), які вимірювали на спектрофотометрі. Значущість відмінностей отриманих показників визначали за критерієм Стьюдента [94].

2) Для дослідження динаміки плівкоутворення на різних полімерних поверхнях (поліуретан, тефлон), були взяті 2 клінічних штами, виділені з поверхонь судинних катетерів і ідентифіковані як *S. aureus* та *A. baumannii*. Вирощування біоплівки проводили на поліуретанових та тефлонових судинних катетерах, виробництва *Vogt Medical*. Використовували педіатричні канюлі, виготовлені з тефлону (FEP I.V. Cannula *Vogt Medical* без порту, розмір 26–24 G) та поліуретану (PU I.V. Cannula *Vogt Medical* без порту, розмір 26–24 G), які занурювали у 5 мл поживного середовища (м'ясо-пептонний бульйон), який одночасно інокулювали добовим зависом бактеріальної культури. Бактеріальний завис, концентрацією  $10^6$ - $10^7$  клітин в 1 мл, вносили у поживне середовище із розрахунку 0,1 мл бактеріальної суспензії на 1 мл бульйону. Надалі засіяні поживні середовища із фрагментами катетера, довжиною 12-13 мм, інкубували в термостаті при температурі 37°C.

Плівкоутворення на поверхнях різних виробів спостерігали шляхом мікроскопічного дослідження катетерів (збільшення  $\times 900$ ,  $\times 1500$ ) після їх вилучення із поживного середовища, відмивання стерильним фізіологічним розчином та фарбування генціан фіолетовим протягом 3 хв. Для порівняння динаміки утворення плівки мікроскопічні дослідження проводили на другу-п'яту добу від початку культивування, враховуючи кількість локусів адгезії мікроорганізмів, ознаки колонізації (розмноження адгезованих бактерій) та формування біоплівки (утворення трабекул між мікроколоніями адгезованих мікроорганізмів), а також її дозрівання (потовщення плівки, утворення позаклітинного біоматриксу із нерівномірним розподілом мікроорганізмів).

Паралельно проводили дослідження впливу анестетика бупівакаїну на процес утворення плівки. Для цього інкубацію плівкоутворюючих штамів

стафілококу та ацінетобактерій та фрагментів катетеру проводили в поживному середовищі, в який додавали препарат лонгокаїн у співвідношенні 1:3. Результати враховували мікроскопічно за наведеною вище методикою.

Для вивчення ефекту попередньої обробки катетера розчином детергенту на процес утворення біоплівки було проведено занурення фрагментів катетера в 0,01% розчин ДКМ на 30 с перед основним дослідом. Надалі інкубацію в рідких культурах мікроорганізмів та мікроскопічне вивчення динаміки утворення плівок проводили, як зазначено вище.

### 2.4.3 Експериментальне дослідження антимікробного і анальгетичного ефекту досліджуваних засобів

Експериментальні дослідження проводили на 52 білих нелінійних щурах-самцях (середня маса –  $253,2 \pm 3,401$  г). Тварин попередньо витримували у карантині 10 днів. Піддослідні тварини перебували в умовах віварію з вільним доступом до їжі та води. Досліди проведено з дотриманням біоетичних вимог поводження з тваринами. Тварин було поділено на 4 групи по 13 у кожній (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

#### Розподіл досліджуваних тварин по групах, в залежності від місцевої терапії

Група	Препарат	Штам мікроорганізму	Кількість дослідних тварин
А (контроль)	фізіологічний розчин	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	13
В (тест)	0,02 % декаметоксин	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	13
С (тест)	1 % лідокаїн	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	13
Д (тест)	0,02 % декаметоксин + 1 % лідокаїн (1:1)	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	13

Моделювання експериментальної рани проводили під наркозом (кетамін – 25 мг/кг, внутрішньочеревно). Рани (розміром 1×1 см) наносили в міжлопатковій ділянці шляхом розтину шкіри та підшкірно-жирового шару після попередньої епіляції, обробки операційного поля 0,02 % ДКМ. В перший день експерименту для моделювання гнійної рани вносили по 1 мл завису культури *S. aureus ATCC 25923* (доза  $10^8$  КУО/мл), одержаного з музею живих культур бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Після чого було накладено 2 вузлові шва, зверху на поверхню рани наклали додатково просочену зависом культури стафілокока марлеву серветку та на одну добу закрили рану поліетиленовою плівкою, яку фіксували лейкопластирною стрічкою [95].

На 2, 3, 7 та 10 добу експерименту контаміновані культурою стафілокока рани обробляли дозами досліджуваних препаратів по 3 мл: фізіологічний розчин у контрольній групі (група А, n=13), місцево промивали рану антисептиком ДКМ (група В, n=13), у групі С (n=13) рани обробляли місцевим анестетиком лідокаїном 1 %; та у групі Д (n=13) промивали рану комбінацією 0,02 % ДКМ та 10 % лідокаїну у співвідношенні 1:1.

Щоб виключити інфікування, перед будь-якою процедурою виконували забір мазків з поверхні рани. Оцінку протимікробної ефективності антисептика та анестетика проводили на 3, 5, 7 та 10 добу за допомогою стандартного мікробіологічного дослідження кількості мікроорганізмів у ранах, числові значення яких виражали через десятковий логарифм колонієутворюючих одиниць у мл (lg КУО/мл). Тварин виводили з експерименту на 10 добу шляхом передозування кетаміну згідно загальноприйнятих принципів.

Для вивчення аналгетичної активності ДКМ та 1 % лідокаїну у тварин визначали мінімальний поріг больової чутливості в рані за допомогою каліброваних монофіламентів Вон-Фрея (VFMs). Здійснювали тиск на шкіру силою від 2 г (4,31 ) до 100 г (6,1 ) (Touch-Test Sensory Evaluator, North Coast Medical Inc., CA, USA), притискаючи монофіламенти у зростаючому порядку до поверхні шкіри під кутом 90°, між дослідженнями витримували



адаптаційний інтервал в 10 с. Реєстрували «вокалізацію болю» у щурів при натисненні, як найменшу силу тиску, що спричинювала больову реакцію щура в 1 день експерименту перед проведенням процедури на здоровій ділянці шкіри (в міжлопатковій ділянці спини); одразу після нанесення рани; через 15 хв після початку місцевого лікування; на 2, 3, 7 та 10 добу.

**Планіметричний метод.** Планіметрію ранової поверхні проводили з урахуванням загальної площі дефекту в мм<sup>2</sup>. Оцінку швидкості загоєння ранового дефекту проводили з використанням таких показників, як середня швидкість зменшення ранової поверхні в мм<sup>2</sup> за добу та зменшення площі рани у відсотках за добу за допомогою тесту Попової Л. М., який ґрунтується на вимірюванні площі рани в динаміці. У всіх досліджуваних тварин загоєння ран відбувалось вторинним натягом. На рану накладали стерильний лист целофану, на який маркером наносили контури рани. Потім целофан з отриманим контуром прикладали до міліметрового паперу і визначали площу рани на 3, 7 та 10 добу, підраховуючи кількість квадратних міліметрів всередині контуру, вираховували середню площу ( $M \pm m$ ) і відсоток зменшення площі рани від початкового розміру за формулою :

$$V = \frac{S_0 - S_t}{S_0} * 100,$$

де V – швидкість загоєння ран (%),  $S_0$  – максимальна площа рани в групі (мм<sup>2</sup>),  $S_t$  – площа рани в день вимірювання, (мм<sup>2</sup>) [96].

## **2.5. Клінічна частина дослідження**

### **2.5.1. Характеристика пацієнтів і розподіл за групами**

Робота була виконана на кафедрах мікробіології і анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів (МНС) ВНМУ ім. М. І. Пирогова на базі відділення анестезіології та реанімації для дітей (ВАІТ) КНП «ВОДКЛ ВОР». На дослідження отримано дозвіл локальної комісії з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова на етапі планування роботи та висновок

після завершення (протокол № 2 від 02.03.2020 та протокол № 6 від 12.10.2023 відповідно).

Клінічна частина дослідження полягала у проспективному рандомізованому відкритому багатоцентровому когортному клінічному дослідженні. Критеріями включення були діти та дорослі, які потребували хірургічного втручання та знеболення в періопераційному періоді.

Діти: вік від 4 до 17 років (середній вік  $10,5 \pm 6,5$ ), переважно хлопчики (співвідношенні хлопчики: дівчатка – 10:1), фізичний статус 1-2 за ASA, яким проводили хірургічне втручання на нижній частині передньої черевної стінки, з приводу гострого ускладненого апендициту. Отримання згоди батьків або опікунів на проведення місцевої інфільтраційної анестезії передньої черевної стінки та участі в дослідженні було обов'язковою умовою. Критеріями невключення були: вік менше 4 років, фізичний статус більше II за ASA, відмова батьків або опікунів від інфільтраційної анестезії, відмова батьків або опікунів від участі в дослідженні. Критеріями виключення були ускладнені патології (сепсис, абсцеси, флегмони, шок, нестабільна гемодинаміка); розширення об'єму хірургічного втручання, наявність інтра- та післяопераційних хірургічних ускладнень; хворі на хронічні захворювання серцево-судинної патології, цукровий діабет, вроджені та набуті імунодефіцитні стани, захворювання центральної нервової системи; з симптомами вірусної інфекції та катарального запалення верхніх і нижніх дихальних шляхів. Пацієнтів, які відмовилися від участі або надати письмову інформовану згоду до дослідження не залучали.

Дорослі: вік пацієнтів коливався від 24 до 81 років (середній вік  $62,4 \pm 38,4$  років). Критерії включення до дослідження: ЦД 2 типу, наявність ускладненого синдрому діабетичної стопи (СДС) з гнійно-некротичними процесами тканин стопи. Критерії виключення: ЦД 1 типу, СДС з інтактною шкірою (ступінь 1 за класифікацією PEDIS, хворі на гемодіалізі [97]).

Рандомізацію пацієнтів здійснювали після включення в дослідження шляхом генерації випадкових чисел від 1 до 3 в програмному забезпеченні

Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, USA) за допомогою команди Excel RAND (1;3). Генероване випадкове число відповідало групі, в яку було включено пацієнта. Після відбору пацієнтів за визначеними критеріями та підписаною згодою офіційних опікунів, пацієнтів рандомно поділяли на 3 групи в залежності від обраної техніки періопераційного знеболення (табл. 2.2).

Таблиця 2.2.

### Розподіл хворих за статевовіковою структурою

Групи хворих	Загальна кількість		Вікова група (років)	n	%	Вік, роки (M±m)	Стать	
	n=	%					дівчатка	хлопчики
Група 1 (контроль)	12	40	5-10 років	7	23,33	10,79 ±1,6	2	10
			11-17 років	5	16,66			
Група 2 (спостереження)	10	33,33	5-10 років	5	16,66	9,2±2,5	1	9
			11-17 років	5	16,66			
Група 3 (спостереження)	8	26,6	5-10 років	4	13,33	9,56±2,4	0	8
			11-17 років	3	10,0			
Загалом	30	100		30	100		3	27

*Примітка: n- кількість хворих;*

1 група (контроль) – проводили тільки загальну внутрішньовенну анестезію (TIVA) ); 2 група порівняння – отримували TIVA та інфільтраційну анестезію рани анестетиком 0,5% бупівакаїном та 3 група порівняння – TIVA та інфільтраційна анестезія рани анестетиком 0,5% + ад'ювант дексаметазон). Кожному пацієнту було запропоновано заповнити візуально-аналогову шкалу болю за 1 год до операції, через 3 год та 12 год після хірургічного втручання.

Під час операції оцінювали стан гемодинаміки (АТ на обох руках, ЧСС, SpO<sub>2</sub>) за допомогою інструментальних методів обстеження та виконували забір крові з вени для оцінки запального процесу ( визначався лейкоцитарний рівень та маркер стрес-реакції- плазмовий рівень МСР) за 1 годину до оперативного втручання, на 3 добу після оперативного втручання та по закінченню лікування.

У більшості оперованих хворих групи 1 (66,6%) були флегмонозні зміни апендикса без ускладнень. З проявами ускладнень – 33,3%, а саме з обмеженим перитонітом (25 %) та оментитом (16,6 %). У групі 2 флегмонозні форми апендициту без проявів ускладнень були у 30% хворих, з ускладненнями – 60% , з них оментит склав 50%, обмежений перитоніт 33,3%, мезоденіт 16,6%, гнійний перитоніт – 16,6%. Був 1 випадок гангренозного апендициту. У групі 3 флегмонозний апендицит без ускладнень встановлено у 62,5% осіб, з ускладненнями – 37,5%, поміж них з проявами обмеженого перитоніту – у 32 випадках (66,6%), омнтиту – 1 випадок (33,3%) (табл. 2.3)

Таблиця 2.3

### Форми гострого апендициту у оперованих хворих

Форми гострого апендициту	Тип ускладнення	Досліджені групи хворих					
		Група 1		Група 2		Група 3	
		n	%	n	%	n	%
Флегмонозна без ускладнень	-	8	66,6	3	30	5	62,5
Флегмонозний з ускладненнями	-	4	33,3	6	60	3	37,5
	оментит	2	16,6	3	50	1	3,33
	мезоденіт			1	16,6		
	гнійний перитоніт			1	16,6		
	обмежений перитоніт	3	25	2	33,3	2	6,6
Гангренозний				1	10		

*Примітка: n- кількість випадків гострого апендициту та його ускладнень*

В залежності від методів інтраопераційного знеболення пацієнти були рандомно розділені на 3 групи (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

**Характеристика груп пацієнтів дитячого віку в залежності від методів інтраопераційного знеболення**

Групи	n	Анестезія	Вага, кг (M±m)
1 група	12	Тотальна внутрішньовенна анестезія з міорелаксацією (TIVA) + в/в інфузія опіоїдного анальгетика фентаніл 0,005%	43,16 ±5,6
2 група	10	TIVA + в/в інфузія опіоїдного анальгетика фентаніл 0,005% + та інфільтраційна анестезія рани місцевим анестетиком бупавакаїном 0,5%	45,2±3,5
3 група	8	TIVA + в/в інфузія опіоїдного анальгетика фентаніл 0,005% + та інфільтраційна анестезія рани місцевим анестетиком бупавакаїном 0,5% з ад'ювантом (дексаметазоном 4 мг)	44,75±4,4

У післяопераційному періоді всім дітям призначали наркотичні анальгетики (морфін 1% внутрішньом'язево) та ацетамінофен (60 мг/кг×добу) внутрішньовенно крапельно, в залежності від інтенсивності болю. Оцінку ефективності знеболення проводили на основі моніторингу гемодинамічних показників (ЧСС, АТ на обох руках), динамічної оцінки маркерів стрес-реакції. За 1 год до хірургічного втручання та в післяопераційному періоді (через 3 та 12 год після операції) пацієнти заповнювали щоденник больових відчуттів, де їм було запропоновано дати характеристику больового синдрому за допомогою

візуально-аналогової шкали (ВАШ), оцінити в динаміці наявність та ступінь больових відчуттів.

Були взяті зразки ексудату з ран для порівняльного мікробіологічного дослідження протимікробної ефективності лікарських анальгетичних засобів лідокаїну та бупівакаїну 0,5%

### **2.5.2. Протоколи знеболювання**

Протокол знеболювання в 1 групі. В операційній дітям налагоджували стандартний моніторинг, катетеризували периферичну вену, після чого проводили тотальну внутрішньовенну анестезію з міорелаксацією (TIVA) та ШВЛ апаратом «LEON», режим синхронізований із самостійним диханням з підтримкою за тиском (S-PCV).

Ввідний наркоз: пропофол 1 % 2,5 мг/кг в/в. Фентаніл 0,005 % 5 мкг/кг. Міорелаксанти: Дитилін 1,5-2 мг/кг в/в. Підтримка наркозу: пропофол 1 % через перфузор за схемою 8/6/4 мг/кг/год. Знеболення: Фентаніл 0,005 % 5–10 мкг/кг/год. Міорелаксанти: Атракуріум 0,3-0,6 мг/кг + Дитилін 1,5 мг/кг по потребі.

В кінці хірургічного втручання на рану накладали стерильну суху пов'язку.

Протокол знеболювання в 2 групі. Загальне анестезіологічне забезпечення не відрізнялось від 1 групи. Перед ушиванням рани була проведена інфільтрація країв рани розчином місцевого анестетика тривалої дії – бупівакаїну 0,25% 2 мг/кг, в асептичних умовах за допомогою голки 22-25 G (0,5-0,7мм) в залежності від антропометричних даних дитини, шприцем 5-10 мл; перед кожним введенням бупівакаїну підтягували поршень шприца для перевірки випадкового потрапляння у нього крові з метою запобігання введення препарату в судину.

Як перев'язувальний матеріал застосовували стерильну чотиришарову медичну марлю просочену 0,02 % ДКМ та 0,25 % бупівакаїном (1:1) після

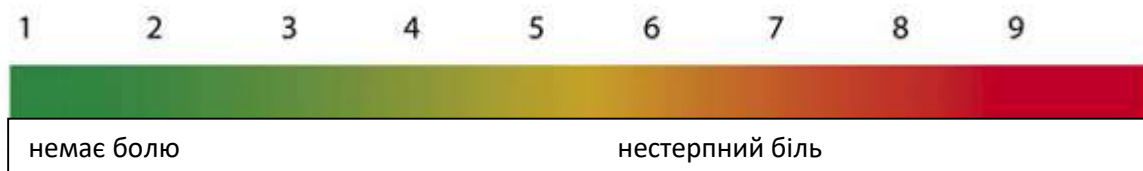
закінчення операції, на 2-3 день у післяопераційному період та на 7-8 день для зняття швів.

Протокол знеболювання в 3 групі. Загальне анестезіологічне забезпечення не відрізнялось від 1 групи. Перед ушиванням рани була проведена інфільтрація країв рани розчином місцевого анестетика тривалої дії – бупівакаїну 0,25% 2 мг/кг та 4 мг ад'юванту дексаметазону, в асептичних умовах за допомогою голки 22-25G (0.5-0.7мм) в залежності від антропометричних даних дитини, шприцем 5-10 мл; перед кожним введенням бупівакаїну підтягували поршень шприца, з'ясовуючи, чи не з'являється у ньому кров, для запобігання введення препарату в русло.

Як перев'язувальний матеріал застосовували стерильну медичну бязь просочену 0,02 % ДКМ та 0,25 % бупівакаїном ( 1:1) після закінчення операції, на 2-3 день у післяопераційний період та на 7-8 день для зняття швів.

### 2.5.3. Методи дослідження пацієнтів дитячого віку

Інструментальні методи. В операційній залі реєстрували гемодинамічні параметри (артеріальний тиск систолічний, діастолічний та середній, частота пульсу), насичення гемоглобіну киснем, ЕКГ реєстрували на моніторі «UTAS». Інтенсивність болю визначали методом суб'єктивної оцінки болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Пацієнта просили відзначити на неградуйованій лінії довжиною 10 см точку, яка відповідала ступеню виразності болю, значене значення вносили у лист спостереження (рис.2.8) [98].



**Рис. 2.8. Візуально-аналогова шкала.**

Біохімічні методи. У всіх хірургічних пацієнтів проводили забір загального аналізу крові (ЗАК) перед операцією, на 3-тю, 7-му добу та перед

випискою зі стаціонару. Гематологічне обстеження проводили з використанням гематологічного аналізатора Micro-20 Plus HT1 (США; визначає 20 параметрів крові) на базі КНП «ВОДКЛ ВОР», який здійснював автоматизований підрахунок у цільній венозній крові хворих кількості лейкоцитів (WBC), абсолютної та відносної кількості лімфоцитів (LYM#, LYM %), моноцитів (MON#, MON %), гранулоцитів (GRA#, GRA %), що включали сумарну кількість нейтрофілів, еозинофілів, базофілів.

Усім обстеженим пацієнтам на основі загального аналізу крові (при вимірюванні на геманалізаторі) здійснювали розрахунки лейкоцитарних індексів активності запалення (ЛІІ) для оцінки виразності запального процесу за формулою Островського [99]. Норма ЛІІ знаходиться в межах від 1,0 до 1,6.

Формула розрахунку ЛІІ за Островським В.К. (1983) [99].

$$\text{ЛІІ} = \frac{\text{ПК} + \text{мієліт.} + \text{Ю.} + \text{П.} + \text{с.}}{\text{Лімф.} + \text{Мон.} + \text{Е.} + \text{Б.}} = 1,0- 1,6$$

Плазмовий рівень моноцитного хемоаттрактантного білка-1 (monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2/MCP-1)) у сироватці хворих у післяопераційному періоді при різних методах знеболення визначали з використанням набору для специфічного імуноферментного аналізу (ІФА), виробництва Elabscience, США, відповідно до протоколу виробника. Результати оцінювали за ступенем поглинання досліджуваних зразків за допомогою microplate reader Humareader (Німеччина) з довжиною хвилі 450 нм. Мінімальна концентрація, яка могла бути визначена (minimum detectable concentrations) – 1 пг/мл. Для визначення рівня CCL2/ MCP-1 у пацієнтів проводили забір венозної крові у вакутайнери з EDTA за 1 год до хірургічного втручання, через 3 год після операції та через 12 год після операції. Плазму отримували з відібраних зразків крові шляхом центрифугування на низьких обертах з наступним заморожуванням, зберіганням (температура -80 С°) до моменту використання.



## **2.6. Клініко-гістологічне дослідження ефективності застосування засобів із анальгезуючими та протимікробними властивостями**

У дослідженні брав участь 21 пацієнт з цукровим діабетом другого типу, які знаходились на стаціонарному лікуванні у КНП «ВОКВЕЦ ВОР» та потребували хірургічної корекції з приводу гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок. Вік пацієнтів коливався від 24 до 81 року (середній вік  $62,4 \pm 38,5$  роки).

Хірургічні втручання пацієнтам виконувались з приводу синдрому діабетичної стопи. Обсяг втручання: розширене розкриття гнійного вогнища, висічення нежиттєздатних гнійно-некротичних тканин, дронування глибоких уражень, підготовка ран до шкірнопластичного закриття дефекту м'яких тканин.

Критерії включення в дослідження: цукровий діабет 2 типу, наявність ускладненого СДС с гнійно-некротичними процесами тканин в стопі. Критерії виключення: ЦД 1 типу, СДС з неушкодженою шкірою (стадія 1 за класифікацією PEDIS), хворі на гемодіалізі. Пацієнтам всіх груп було проведено хірургічне втручання, антибіотикотерапія (АБТ) враховуючи принципи деескалаційної терапії та інфузійно-трансфузійна терапія.

В залежності від методів інтраопераційного знеболення пацієнти були рандомно розділені на 3 групи по 7 чоловік в групі:

I група порівняння (контрольна) включала хворих, яким проводили стандартне знеболення (ненаркотичні анальгетики (парацетамол, НПЗП) і/або (при потребі) наркотичні анальгетики (морфін) та місцева антимікробна терапія антисептиком на основі повідон-йоду.

II група спостереження – хворі, яким була виконана місцева анестезія (локально введений анестетик 2% лідокаїн 2 мг/кг) та місцева антимікробна терапія препаратом повідон-йод.

III група спостереження (основна) – хворі, яким була виконана місцева анестезія (локально введений анестетик 2% лідокаїн 2 мг/кг) і місцева антимікробна терапія антисептиком на основі декаметоксину.

При проведенні у післяопераційному періоді для місцевої обробки ран використовували досліджувані препарати: повідон-йод у контрольній групі (група 1, n=7); повідон-йод з 2% лідокаїном (група 2, n=7); у групі 3 (n=7) 0,02 % декаметоксин та 2 % лідокаїн у співвідношенні 1:1. Рани закривали перев'язувальним матеріалом, просоченим відповідним антисептиком та анестетиком в залежності від групи дослідження (1 група – повідон-йод, 2 група- повідон-йод з анестетиком, 3 група – ДКМ з анестетиком).

Оцінювання ефективності лікування у післяопераційному періоді проводили за наступними критеріями: швидкість зменшення запального процесу в рані, утворення грануляційної тканини, зменшення мікробної контамінації (визначеного за допомогою стандартного мікробіологічного дослідження кількості мікроорганізмів), зменшення виразкового дефекту у ранах через 3, 7, 14 днів лікування. Середня тривалість підготовки до дерматопластики 6-10 днів.

Інтраопераційно та через 3, 7, 14 діб після операції хворим виконували висічення виразок – виконували забір фрагментів шкіри з підлеглими тканинами з місця розташування виразкового дефекту, відступаючи від їх країв на 0,5 см, а також фрагменти ураженої м'язової тканини та фасцій розмірами 1 × 1,5 см. Досліджуваний матеріал фіксували 10 % водним розчином нейтрального формаліну не менше 48 год, з подальшим промиванням проточною водою, зневодненням у системі багатоатомних спиртів і заливкою в парафін за стандартною схемою. Приготовані зрізи товщиною 7-8 мкм забарвлювали гематоксилином і еозином.

Мікроскопію гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 (МОЗ України Свідоцтво про державну реєстрацію № 8120/2008, код 9011800000) із застосуванням збільшень у 40, 100, 200 та 400 разів. Візуалізацію зображення та морфометрію здійснювали за допомогою морфометричної програми Quickphoto micro 2.3 (ліцензійна згода № 925113924). Мікробскопично проводили оцінку морфологічного стану та складу тканин шкіри біля країв і дні виразкового дефекту, наявність патологічних і

репаративних змін, їх характер, та характер патологічних змін у м'язовій тканині та фасціях при цукровому діабеті. У дослідженні було вивчено наступні морфометричні показники уражених тканин при виразкових дефектах шкіри, м'язової тканини, фасції хворих різних груп: діаметр судин грануляційної тканини, кількість судин в  $1 \text{ мм}^2$ , щільність запальноклітинного інфільтрату грануляційної тканини (сегментоядерних лейкоцитів, плазматичних клітин, макрофагальних елементів) в  $1 \text{ мм}^2$ , кількість фібробластів в  $1 \text{ мм}^2$  та опрацьовували статистично.

## 2.7. Методи статистичного аналізу отриманих результатів

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням прикладних програм “STATISTICA 7.0”, “MathCad 15”, офісних програм (“Microsoft Excel 2010”, “Microsoft Word”) [89]. Кожну вибірку перевіряли на нормальність розподілу. При великій кількості результатів ( $n > 50$ ) з цією метою використовували критерій погодження Пірсона ( $\chi^2$ ), при малій вибірці результатів ( $n < 30$ ) – статистичну функцію розподілу результатів дослідження ( $F_{(x)}$ ). Статистичну обробку даних здійснювали методами варіаційної статистики. Розраховували значення середніх величин і стандартного квадратичного відхилення ( $M \pm d$ ) для параметричних величин і частоту, з якою зустрічаються ознаки, для непараметричних величин. Порівняння величин проведено за допомогою метода Стюдента. Вірогідним вважали відмінності з рівнем значущості ( $p < 0,05$ ), високодостовірними – при  $p < 0,01$ .

Для виявлення наявності зв'язку між випадковими змінними величинами визначали коефіцієнт кореляції (r-Пірсона), абсолютною величиною якого характеризували силу зв'язку:  $< 0,2$  – дуже слабка кореляція;  $< 0,5$  – слабка кореляція;  $< 0,7$  – середня кореляція;  $< 0,9$  – висока кореляція;  $> 0,9$  – дуже висока кореляція [94, 100].

При перевірці нормального розподілу експериментальних даних використовувався W-критерій Шапіро-Вілка. Згідно W-критерію Шапіро-Вілка

експериментальні дані не розподілені за нормальним законом. Для порівняння двох незалежних вибірок, які не розподілені за нормальним законом, використали U-критерій Манна-Уїтні (*Mann-Whitney U-test*) і непараметричний дисперсійний аналіз Краскала–Уолліса (*Kruskal-Wallis ANOVA*).

Для з'ясування достовірних змін мікробної колонізації *S. aureus* в рані, порогу механічної больової чутливості та динаміки площі ран у щурів по добах у межах окремої групи за період дослідження використано дисперсійний аналіз Фрідмана. Для з'ясування ступеня достовірної різниці між групами обчислено значення коефіцієнта конкордації Кендалла  $\tau$  ( $\tau$ : чим ближче значення коефіцієнта до 1, тим більша достовірна різниця між групами). Оцінювали тип розподілу показників кожної групи показників порогу механічної больової чутливості у щурів. Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту *Shapiro-Wilk*. За умови нормального розподілу досліджуваної ознаки у вибірці використовували параметричні статистичні методи; при розподілу ознаки відмінному від нормального – непараметричні статистичні методи.

Проаналізована достовірна відмінність між групами в межах окремого показника в експерименті у щурів за допомогою U-тесту Манна-Уїтні та дисперсійного аналізу. Для виявлення кореляційних зв'язків, їх напряму між ступенем мікробної колонізації у післяопераційній рані та показником МСР-1 в сироватці крові у досліджуваних групах пацієнтів розраховували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Сила кореляційного зв'язку не залежала від його напряму і визначалась абсолютним значенням коефіцієнта кореляції  $|r_s^*| = r_s$  за наступною класифікацією: сильний ( $r_s > 0,7$ ), середній ( $0,50 < r_s < 0,69$ ), помірний ( $0,30 < r_s < 0,49$ ), слабкий ( $0,20 < r_s < 0,29$ ), дуже слабкий ( $r_s < 0,19$ ) [100].

### РОЗДІЛ 3

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ, АНТИСЕПТИКІВ ТА ЇХ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ НА КЛІНІЧНІ ШТАМИ ЗБУДНИКІВ ПЕРІОПЕРАЦІЙНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Особливістю післяопераційних ранових інфекцій є проникнення резистентних штамів мікроорганізмів в хірургічну рану в результаті невід'ємних для проведення хірургічного лікування пацієнта втручань: потрапляння збудників інфекції через хірургічний розріз, імплантацію полімерних виробів медичного призначення у органи і системи організму людини, які сполучаються із зовнішнім середовищем (ЦВК, периферичні катетери, катетери для пролонгованої місцевої анестезії в рані та ін.) та як наслідок – розвиток гнійно-запальних інфекцій. Саме характер мікрофлори ран та її резистентність до антимікробних засобів слугує пусковим механізмом у розвитку тяжких гнійно-запальних процесів та призводить до широкого розповсюдження високовірулентних збудників у відділеннях хірургічного профілю [101-102]. Детальне вивчення видового складу та властивостей мікроорганізмів, що контамінують періопераційні рани та медичні вироби, використані під час лікування, є основою розробки та удосконалення схем профілактики та лікування періопераційних інфекційних ускладнень.

### **3.1. Кількісна та якісна характеристика мікроорганізмів, виділених з періопераційних інфікованих ран пацієнтів хірургічних відділень**

Головним завданням цього етапу роботи було встановити видовий спектр, питому вагу та чутливість до антибіотиків, антисептиків, МА провідних збудників післяопераційної ранової інфекції в сучасних умовах у пацієнтів лікувальних закладів м. Вінниці. Враховуючи різний вік пацієнтів, етіологію та механізм інфікування періопераційних ран, відмінності мікробних пейзажів, ми проаналізували кожен категорію пацієнтів окремо (табл. 3.1).

**Характеристика складу мікрофлори, виділеної з періопераційних  
нагноєних ран різних категорій хворих хірургічного профілю**

Мікроорганізми	Категорія хворих					
	Дорослі (65)				Діти ВАІТ (n=30)	
	Опіки (n=44)		Діабетична стопа (n=21)			
	n* (абс.)	%**	n* (абс.)	%**	n* (абс.)	%**
<i>E. coli</i>	-	-	3	8,33	9	14,75
<i>S.aureus</i>	15	26,7	13	36,11	23	37,7
<i>A. baumannii</i>	19	33,92	4	11,11	11	18,03
<i>P. aeruginosa</i>	8	14,28	2	5,5	2	3,2
<i>E. faecalis</i>	2	3,57	4	11,11	7	11,47
<i>E. cloacae</i>	-	-	2	5,5	2	3,2
<i>S. agalactiae</i>	-	-	3	8,3	2	3,27
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	-	-	1	2,7	-	-
<i>Rovutella terrigena</i>	1	1,71	1	2,7	-	-
<i>S.epidermidis</i>	-	-	1	2,7	5	8,19
<i>Candida non albicans</i>	-	-	2	5,5	-	-
<i>S. haemolyticus</i>	1	1,71	-	-	-	-
<i>Proteus spp.</i>	2	3,57	-	-	-	-
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	1,71	-	-	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	5	8,92	-	-	-	-
<i>Enterobacter spp.</i>	2	3,57	-	-	-	-
Всього	56	100,0	36	100,0	61	100,0

Примітка. \* - абсолютна кількість штамів мікроорганізмів; \*\* - % від загальної кількості штамів.

З числа обстежених 30 пацієнтів були діти, які знаходились на лікуванні у хірургічному відділенні КНП «ВОДКЛ ВОР», та 65 дорослих пацієнтів, яких лікували в умовах стаціонару Клінічного Центру термічної травми та пластичної хірургії КНП “ВОКЛ ім. М. І. Пирогова ВОР” (44 хворих з опіками II – III ступеню площею ураження 10 – 20 % поверхні тіла) та КНП “ВОКВЕЦ ВОР” (21 дорослий хворий з цукровим діабетом, ускладненим синдромом діабетичної стопи, ізольованих з інфікованих ран нижніх кінцівок).

Встановлено, що у дорослих пацієнтів опікового відділення серед мікроорганізмів, які колонізували рани були грампозитивний золотистий стафілокок та неферментуючі грамнегативні бактерії. Серед грамнегативних збудників беззаперечні лідери- представники роду *Acinetobacter*, які були виділені з рани 33,92% дорослих пацієнтів та *P. aeruginosa* у 14,28 % обстежених. При цьому у 27,27% випадків, представники означеного роду виділялись у складі мікробних асоціацій, а у 22,72% – у монокультурі. З числа інших грамнегативних збудників у випадків у складі мікробних асоціацій ранову поверхню колонізували мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae*, в т.ч. *K. pneumoniae* (8,92 %) та *Proteus spp.* (3,57 %). Загалом грамнегативні бактерії, виділені з ранового ексудату пацієнтів опікового відділення, складали 65,97 %. З числа грампозитивних бактерій представники роду *Staphylococcus*, зокрема *S. aureus* (26,7%), найчастіше колонізували ранові поверхні у пацієнтів із тяжкими опіками. Питома вага роду *Enterococcus* була менше (3,57 %).

У дорослих пацієнтів з цукровим діабетом, ускладненим синдромом діабетичної стопи серед мікроорганізмів, які колонізували поверхню виразкового дефекту домінували представники кокової групи бактерій (*S. aureus*, *E. faecalis*, *S. agalactiae*, *S. epidermidis*) на 60,92 % в порівнянні з усіма іншими виділеними збудниками. Так, *S. aureus* висівався з ранової поверхні у 36,11 % обстежених пацієнтів. При цьому у 30,76 % пацієнтів рани колонізував золотистий стафілокок у монокультурі, а в 69,23% обстежених – реєстрували мікробні асоціації стафілокока, із дріжджоподібними грибами роду *Candida* (5,5 % від загальної кількості), та ін..

Провідні позиції посіли також представники неферментуючих грамнегативних бактерій, яких виділяли з ранової поверхні хворих з ЦД (*A. baumannii* – 11,11 %, *P. aeruginosa* – 5,5 %). У всіх пацієнтів акінетобактерії та псевдомонади були виділені у складі мікробних асоціацій із *S. aureus*. У невеликої кількості обстежених пацієнтів з виразкових ран було виділено грамнегативні бактерії *E. coli* (8,33 %), *R. terrigena* (2,7 %), які колонізували рани виключно у складі мікробних асоціацій з *S. aureus* або з неферментуючими грамнегативними бактеріями [103].

У пацієнтів дитячого віку хірургічного відділення «ВОДКЛ ВОР» серед мікроорганізмів, які колонізували періопераційні рани передньої черевної стінки, домінували представники кокової групи бактерій. Так, стафілококів виділяли з поверхні ран від 45,89 % обстежених пацієнтів. У всіх пацієнтів стафілококи входили до складу мікробних асоціацій, що включали грамнегативні та інші грампозитивні види мікроорганізмів. Золотистий стафілокок висівали у 37,7 % випадків, а *S. epidermidis* у 8,19 % пацієнтів.

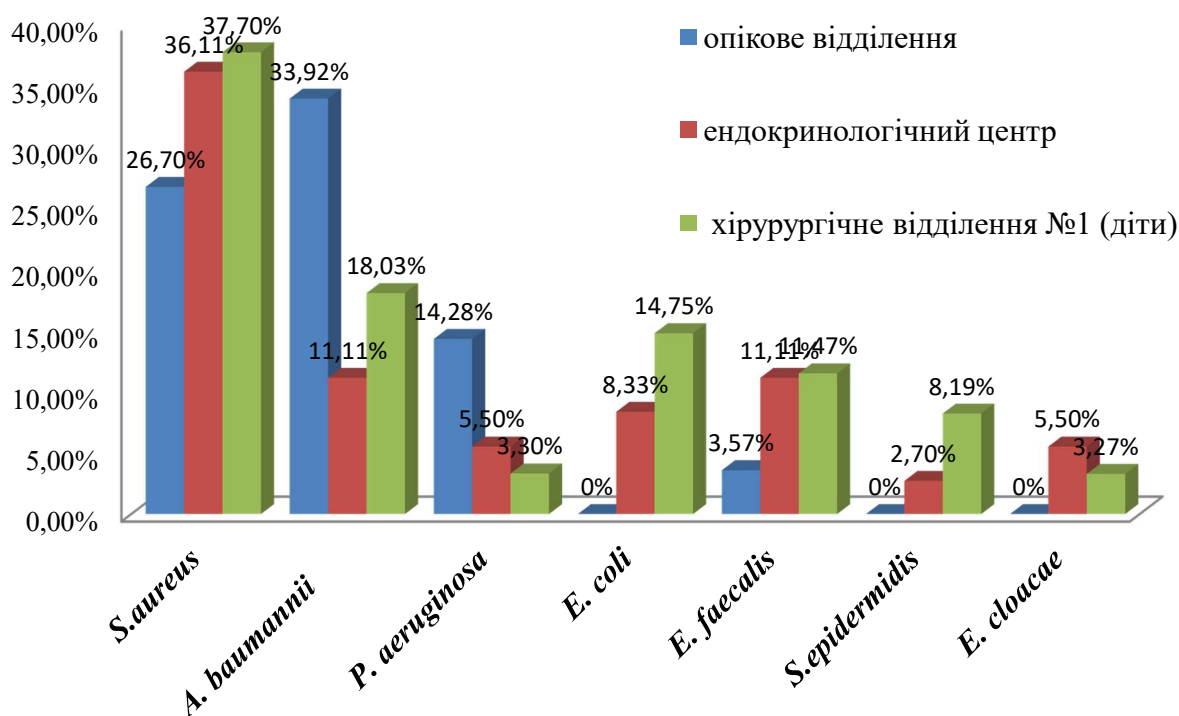
В результаті мікробіологічного обстеження ран пацієнтів дитячого віку виділили *Acinetobacter spp.* (18,03 %) та *E. coli* (4,75 %). У 2 випадках (6,6%) дані мікроорганізми одержали у монокультурі, а у решті – в складі асоціацій з ентеробактеріями, коками та іншими мікроорганізмами. Ентерококи у даній групі обстежених були представлені *E. faecalis* (11,47 %). Ентерококи виділяли в асоціаціях зі стафілококами, ентеробактеріями, та іншими грамнегативними мікроорганізмами. Неферментуючі грамнегативні палички виділили у 23,23 %, з переважанням ацінетобактерій. Грамнегативні мікроорганізми висівали у складі асоціацій зі стафілококами в пацієнтів з ускладненими формами флегмонозного апендициту (обмежений перитоніт, оментит, мезоденіт).

Загалом з періопераційних ран виділили 153 штами бактерій (92 штами одержано від дорослих пацієнтів, 61 штама – від дітей). Питома вага неферментуючих грамнегативних паличкоподібних бактерій у їх числі дорівнювала 30,06 %, з них – ацінетобактерії складала 22,22 %. Кількість виділених штамів ентеробактерій була приблизно утричі меншою (9,8 %).



Загалом грамнегативна флора серед виділених мікроорганізмів взагаліному складала 48,36 %. Питома вага грампозитивних коків у загальній кількості виділених штамів становила 45,75%. З них *S.aureus* обіймав частку у 33,33%.

За видовим складом мікрофлора, яка колонізувала періопераційні рани трьох різних категорій пацієнтів різних лікувальних закладів, істотно відрізнялась (рис. 3.1).



**Рис. 3.1.** Порівняльний склад бактерій, виділених з періопераційних ран у хворих, які перебували на лікуванні у різних лікувальних установах.

Незважаючи на різні хірургічні патології, різні механізми інфікування ран, вікові особливості складу нормобіоти, локальні особливості мікроекології лікувальних закладів, різні відмінності у правилах лікування та догляду та ін., проведений порівняльний аналіз поширених ізолятів з періопераційних ран усіх трьох груп продемонстрував, що мікроорганізми родів *Acinetobacter*, а саме *A. baumannii* та *Staphylococcus* (*S. aureus*) домінували в усіх зразках.

### 3.2. Кількісна та якісна характеристика мікроорганізмів, виділених з поверхні центральних венонних катетерів (ЦВК)

Проблема боротьби з катетер-асоційованими інфекціями кровотоку (КАІК) досить актуальна, оскільки їх спричиняють як правило умовно-патогенні мікроорганізми з антибіотикорезистентними властивостями [104-106]. Крім висівів з періопераційних нагноєних ран, нами виконано висіви з поверхні 37 ЦВК, що не менше 5-х діб знаходились у підключичних венах пацієнтів з хірургічною патологією, які знаходились у післяопераційному періоді на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії тих же лікувальних закладів.

Загалом виділено 82 штами мікроорганізмів, які належали до грампозитивних (41,46 %) і грамнегативних бактерій (50,61 %) та дріжджоподібних грибів роду *Candida* (9,8 %). Грамнегативні бактерії достовірно частіше ( $p \leq 0,05$ ) переважали в етіологічній структурі інфекцій, пов'язаних з центральною катетеризацією вен у хірургічних хворих відділень інтенсивної терапії порівняно з грампозитивними мікроорганізмами.

З поверхні вилучених від хворих ЦВК виділяли переважно *A. baumannii* (17,9%), *E. coli* (12,4 %), *P. aeruginosa* (9,77 %). Етіологічна значущість виділених культур залежала безпосередньо від терміну взяття матеріалу. В результаті проведеної мікробіологічної ідентифікації виділених ізолятів встановлено різноманіття видового спектру мікроорганізмів, які колонізували ЦВК у хірургічних пацієнтів в періопераційному періоді. У пацієнтів реанімаційного відділення ендокринологічного диспансеру було досліджено 11 зразків ЦВК та виділено провідних мікробних колонізатами, виділеними з поверхні ЦВК у хворих, були *S. aureus* (21,73 %) та грамнегативні бактерії – *A. baumannii*, *E. coli* по 17,39 % відповідно. У пацієнтів дитячого віку, які знаходились у ВАІТ серед мікроорганізмів, що колонізували ЦВК домінували *S. aureus* (19,20 %) та *A. baumannii* (15,38 %) (табл. 3.2) .

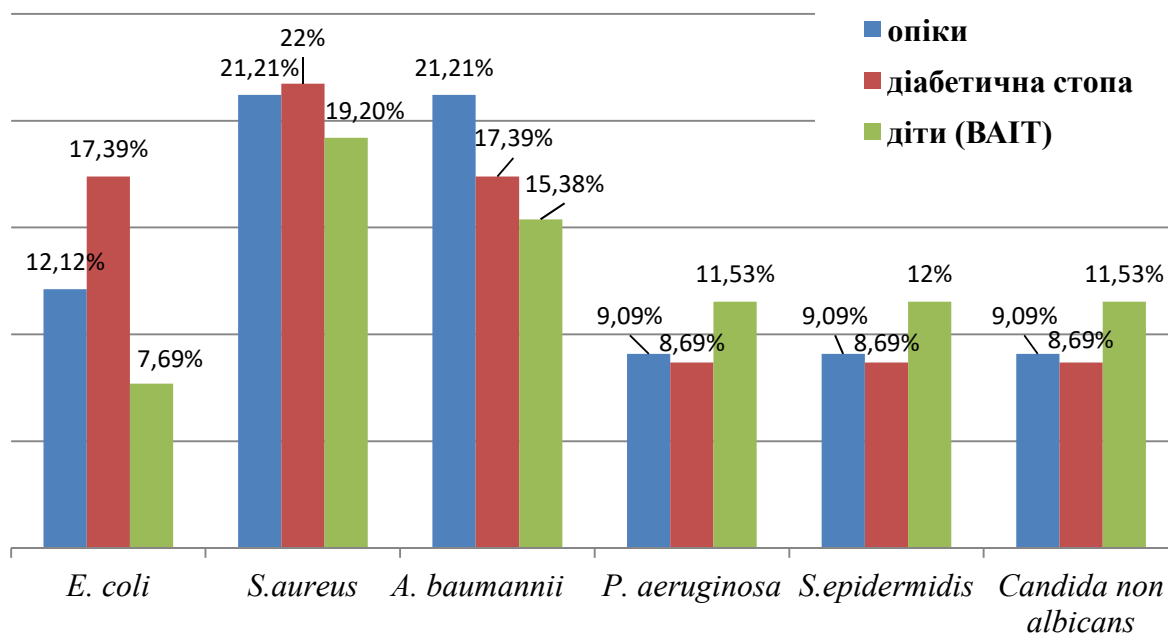
Таблиця 3.2

**Характеристика складу мікрофлори, виділеної з поверхні ЦВК різних категорій хворих відділень інтенсивної терапії**

Рід мікроорганізмів	Категорія хворих					
	Дорослі (27)				Діти ВАІТ*** (n=10)	
	Опікові хворі (n=16)		Хворі з ЦД ускладненим СДС (n=11)			
	n* (абс.)	%**	n* (абс.)	% **	n* (абс.)	%**
<i>S. aureus</i>	7	21,21	5	21,73	5	19,2
<i>A. baumannii</i>	7	21,21	4	17,39	4	15,38
<i>E. coli</i>	4	12,12	4	17,39	2	7,69
<i>S. epidermidis</i>	3	9,09	2	8,69	3	11,53
<i>P. aeruginosa</i>	3	9,09	2	8,69	3	11,53
<i>Enterococcus spp.</i>	2	6,06	0	0	0	0
<i>E. faecalis</i>	0	0	1	4,34	3	11,53
<i>E. cloacae</i>	0	0	1	4,34	2	7,69
<i>S. agalactiae</i>	0	0	1	4,34	0	0
<i>Proteus spp.</i>	1	3,03	0	0	0	0
<i>Candida non albicans</i>	4	12,12	1	4,34	3	11,53
<i>C. amycolatum</i>	0	0	1	4,34	0	0
<i>K. terrigena</i>	2	6,06	1	4,34	1	3,84
<b>Всього</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>	<b>23</b>	<b>100,0</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

*Примітка.* \* - абсолютна кількість штамів мікроорганізмів; \*\* - % від від загальної кількості штамів; \*\*\* - ВАІТ-відділення інтенсивної терапії для дітей

За видовим складом мікробіота з поверхні ЦВК трьох різних категорій пацієнтів різних лікувальних закладів, істотно відрізнялась. Це залежало від особливостей патологій, мікробіологічного паспорту відділень. (рис. 3.2).



**Рис. 3.2.** Узагальнена видова характеристика видового складу бактерій, виділених з поверхні ЦВК від хворих, які перебували на лікуванні у різних лікувальних установах

Також, різнився термін видалення ЦВК у кожного пацієнта та причини за якими катетери видалялись. Проведений порівняльний аналіз найбільш поширених мікроорганізмів на поверхні ЦВК в періопераційному періоді усіх трьох обстежених груп пацієнтів продемонстрував, що мікроорганізми роду стафілококів (*S. aureus*) та грамнегативні мікроорганізми *A. baumannii* та *E. coli* домінували в усіх зразках [103].

### 3.3 Характеристика чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків

На наступному етапі було досліджено чутливість визначених основних видів збудників періопераційних інфекцій до антибактеріальних препаратів (табл. 3.3).

**Антибіотикочутливість *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* як основних збудників періопераційних інфекційних ускладнень**

Антибіотики	<i>S. aureus</i> (n=70)		<i>A. baumannii</i> (n=49)		<i>P. aeruginosa</i> (n=20)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Ципрофлоксацин	51	72,8	9	18,36	4	20,0
Азітроміцин	48	68,5	-	-	-	-
Тобраміцин	62	88,5	36	73,46	13	65,0
Ампіцилін-сульбактам	21	30,0	1	2,04	0	-
Цефатоксім	23	32,85	-	-	-	-
Гентаміцин	61	87,14	29	59,18	12	60,0
Цефтріаксон	4	5,71	-	-	-	-
Цефтазидим	34	48,57	23	32,85	4	20,0
Меропенем	2	2,85	43	87,7	20	100,0
Левофлоксацин	55	78,57	8	16,32	8	40,0
Лінкоміцин	11	15,71	-	-	-	-
Ванкоміцин	69	98,57	-	-	-	-
Доксициклін	48	68,57	39	79,59	13	65,0
Амікацин	68	97,14	31	63,26	11	55,0

*Примітка.* «-» антибіотик не використовується для лікування інфекцій, викликаних даним збудником.

Визначено, що клінічні ізоляти *S. aureus* демонстрували високу резистентність до амоксициліну (70%), цефалоспоринів III покоління, а саме – цефотаксиму (77,0%) та цефтріаксону (94,29%), до лінкозамідів (лінкоміцин 84,29%), а до карбапемних антибіотиків в нашому дослідженні *S. aureus* мав низьку чутливість (меропенем 2,85%). При цьому спостерігалася висока чутливість до аміноглікозидів III покоління (тобраміцин – 88,5%, та амікацин –

97,14 %), до ванкоміцину (98,57 %), фторхінолонів, а саме до ципрофлоксацину (72,8 %) та левофлоксацину (78,57 %). Значно меншу чутливість стафілококів встановили до антибіотиків групи макролідів (азитроміцин – 68,5 %), тетрациклінів (доксациклін – 68,57 %) (табл. 3.3).

Високим рівнем антибіотикорезистентності характеризувались виділені представники неферментуючих грамнегативних бактерій. Клінічні штами *A. baumannii* виявились резистентними до фторхінолонів ципрофлоксацину (81,64 %), левофлоксацину (83,68 %). Лише один штам був чутливим до ампіциліну-сульбактаму. Низькі показники чутливості були до цефтазидиму (32,85 %). Середні показники чутливості відмічали до аміноглікозидів (гентаміцин – 59,18%, амікацин – 63,26%). Проте, збудники мали чутливість до тобраміцину (73,46 %). До меропенему (87,7 %) та тетрациклінів (доксацикліну 79,59 %) відмічали високу чутливість.

Представники *P. aeruginosa* виявляли в цілому вищий рівень резистентності до антибіотиків, ніж *A. baumannii*. Так, до цефтазидиму були чутливими менше половини виділених штамів псевдомонад. До фторхінолонів, тетрациклінів, аміноглікозидів були чутливими половина з досліджених штамів. Найвищу чутливість псевдомонади виявили до меропенему (100%).

Встановлено, що провідними збудниками ранової інфекції залишаються *S. aureus* (39,1%), *A. baumannii* (27,37%) та *P. aeruginosa* (11,17 %). Клінічні ізоляти стафілококів є високорезистентними до цефалоспоринів та карбапенемів, чутливими до фторхінолонів та високочутливими до ванкоміцину. Клінічні штами синьо-гнійної палички та акінетобактерій характеризуються полірезистентністю, при збереженні чутливості на достатньо високому рівні тільки до карбапенемів. Зазначене вище обґрунтовує доцільність вивчення ефективності протимікробної дії антисептиків та МА щодо референтних та клінічних штамів домінуючих видів збудників гнійно-запальних ускладнень періопераційних ран *S. aureus*, *P. aeruginosa* та *A. baumannii*.

### 3.4 Характеристика чутливості виділених мікроорганізмів до антисептиків та місцевих анестетиків

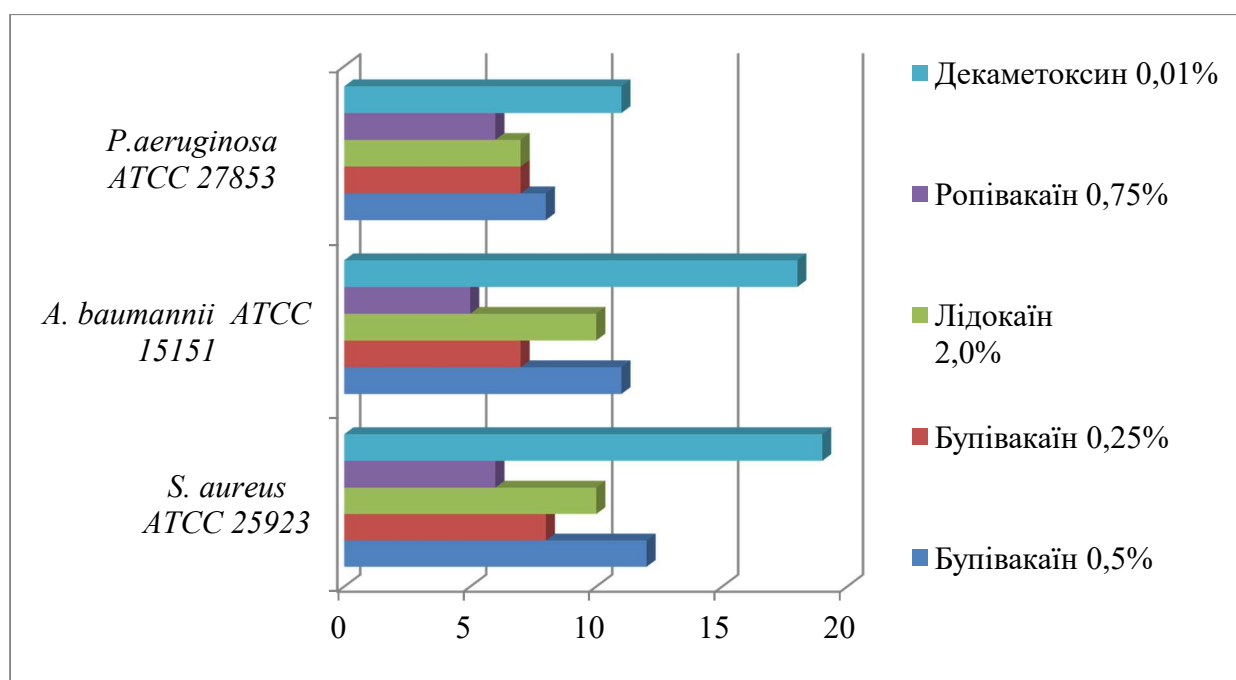
Згідно даних вітчизняних та міжнародних досліджень антисептичні засоби мають жорсткі механізми впливу на мікроорганізми на відміну від антибіотиків та в першу чергу пошкоджують поверхневі структури бактеріальних клітин, цим унеможливають швидку адаптацію мікроорганізмів до їх впливу. Місцеве застосування дає можливість до використання досить широкого діапазону концентрацій препаратів [107-108]. Проте, згідно нещодавніх досліджень науковці не відкидають загрози поширення стійких до антисептиків варіантів мікроорганізмів [109].

Місцеві анестетики, які зазвичай застосовують в хірургії та анестезіології для знеболення також демонструють різні рівні антимікробної активності проти різних штамів бактерій і дріжджоподібних грибів роду *Candida* [15-17, 75-77]. Дозування місцевого анестетика, що використовується в готових лікарських формах, є занадто низьким, щоб продемонструвати значний вплив на мікробну активність. Комбінування антисептика з анестетиком дозволяє отримати оптимальний антимікробний та анестезуючий ефекти в місцевій терапії хірургічних та інфекційних ран. З цих позицій було проведено додаткові дослідження щодо антимікробної активності МА, вивчення бактеріостатичної, бактерицидної дії та їх активності в присутності антисептиків для визначення можливої лікарської взаємодії між ними.

Для дослідження та порівняльного аналізу були використані антисептики декасан (діюча речовина декаметоксин), октенісепт з діючою речовиною октенідин, хлоргексидин. Серед МА обрали препарати, які використовуються найчастіше: бупівакаїн (0,5%, 0,25%, 0,125%), лідокаїн (1%, 0,5%) та ропівакаїн (0,75%, 0,375%). Протимікробну активність анестетиків вивчали на музейних еталонних штаммах *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853 та *A. baumannii* ATCC 15151 та виділених від пацієнтів з періопераційними інфекційними ускладненнями клінічних ізолятів мікроорганізмів (*A. baumannii*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*) стандартним методом лунок ("колодязів") на щільному

поживному середовищі. В якості контролю використовували 0,01% декаметоксин. Враховуючи його доведену бактерицидну та бактеріостатичну дію на широкий спектр мікроорганізмів [7-9].

За результатами дослідження антимікробної активності анестетиків та антисептиків методом лунок доведено переваги протимікробної активності препарату на основі декаметоксину, який володів вираженим бактеріостатичним та бактерицидним ефектом щодо еталонного штаму золотистого стафілококу [110] (рис.3.3, табл.3.4).



**Рис. 3.3** Характеристика антимікробної активності анестетиків та антисептика декаметоксину 0,01% до музейних штамів *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853 та *A. baumannii* ATCC 15151 стандартним методом «колодязів» (зони затримки росту в мм)

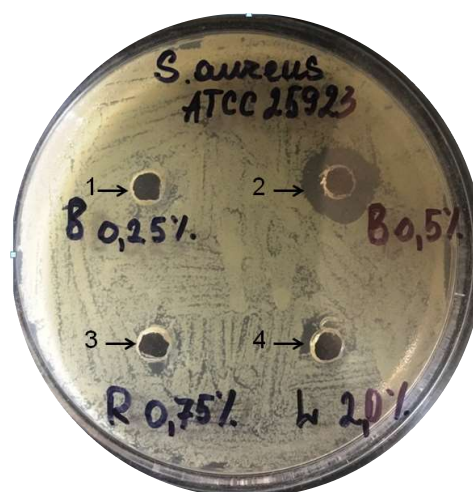
Встановлено виражені протимікробні властивості 0,5% бупівакаїну та 2,0% лідокаїну щодо музейних штамів *S. aureus*, про що свідчила поява чітких зон затримки росту мікроорганізмів на щільному поживному середовищі навколо лунок з анальгетиками (рис. 3.4).



**Протимікробна дія локальних анальгетиків та антисептика декаметоксину 0,01% на провідні збудники післяопераційних інфекційних ускладнень**

Мікроорганізм и	n	Зона затримки росту мікроорганізмів, мм (M±m)				
		Бупівакаїн 0,5%	Бупівакаїн 0,25%	Лідокаїн 2,0%	Ропівакаїн 0,75%	ДКМ* 0,01%
<i>S. aureus</i>	70	10,20±0,73	7,10± 0,32	8,10±0,41	5,60± 0,65	20,10±0,53
<i>A. baumannii</i>	49	9,30± 0,30	5,10± 0,21	6,10±0,18	5,20±0,33	22,20±0,63
<i>P.aeruginosa</i>	20	6,30±0,26	5,60±0,34	6,60±0,31	5,40±0,22	18,10±0,13

Примітка. \*- декаметоксин.



**Рис. 3.4.** Протимікробна дія на *S.aureus* ATCC 25923 локальних анестетиків: 1- бупівакаїн 0,25%; 2- бупівакаїн 0,5%; 3- ропівакаїн 0,75%; 4- лідокаїн 2,0%.

Бупівакаїн в концентрації 0,25% та ропівакаїн 0,75% мали слабку тимчасову (впродовж 12 год культивування) антимікробну дію на стафілокок, що може свідчити лише про можливий бактеріостатичний ефект, про що вказували ознаки появи вторинного росту мікроорганізмів навколо лунок з цими анестетиками через 24 год культивування мікроорганізмів [110].

Встановлено антимікробну дію *A. baumannii* ATCC 15151 у бупівакаїну 0,5 % та лідокаїну 2 % (11,0 та 10,0 мм відповідно). Ропівакаїн 0,75 % мав найслабшу чутливість до штаму та викликав помірний тимчасовий бактеріостатичний ефект, з появою вторинного росту мікроорганізму. Бупівакаїн (0,25 %) володів слабкою антимікробною дією на *A. baumannii*. Неферментуючі грамнегативні бактерії *P. aeruginosa* були найменш чутливими до МА. Так, найкращий ефект було встановлено у бупівакаїну 0,5 % (зона затримки росту становила 8,0 мм), а найслабший ефект мав ропівакаїн 0,75%, до якого псевдомонади були практично не чутливими (табл. 3.4; рис. 3.3). Лідокаїн 2,0 % та бупівакаїн 0,25% мали слабкий антимікробний ефект, в порівнянні з бупівакаїном та ДКМ 0,01% ( $p < 0,05$ ) [111].

У порівнянні з музейними штамами, при вивченні чутливості штамів виділених від пацієнтів також було встановлено чіткі зони затримки росту культур *S. aureus*, що підтверджувало протистафілококову дію ДКМ 0,01%. Встановлено затримки росту *S. aureus* навколо лунок з 0,5 % бупівакаїном, які достовірно не відрізнялись від дії 2,0 % лідокаїну ( $p < 0,05$ ). Ропівакаїн забезпечував слабкий протимікробний ефект, про що свідчила значно менша зона затримки росту, для якої в більшості випадків характерною була поява вторинного росту мікроорганізмів навколо дисків з даним анестетиком (рис. 3.8). У бупівакаїну 0,25 % встановлено помірні протимікробні властивості щодо *S. aureus* [110].

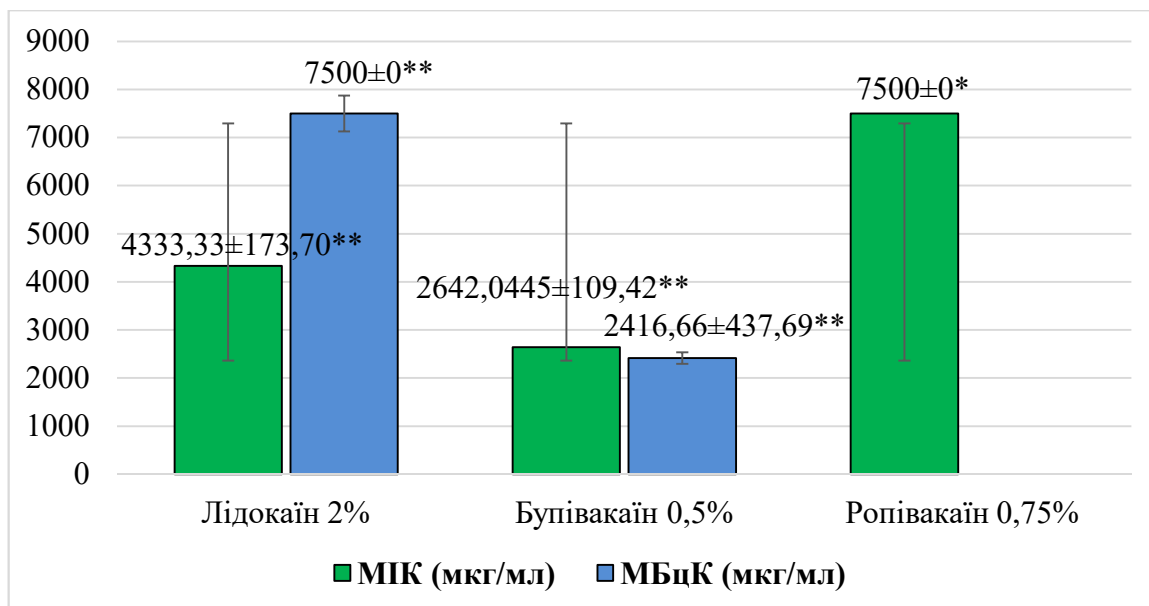
В порівнянні з 0,01 % ДКМ, який мав найкращий протимікробний ефект, місцеві анестетики володіли слабким інгібуючим ефектом щодо неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів. Найкращий антимікробний ефект проти *A. baumannii* мав бупівакаїн 0,5 % (в середньому  $9,30 \pm 0,30$  мм), що було удвічі менше, ніж з ДКМ 0,01%. Бупівакаїн 0,25 % та лідокаїн 2 % мали слабкий антимікробний вплив на даний вид мікроорганізмів ( $5,10 \pm 0,21$  мм та  $6,10 \pm 0,18$  мм відповідно), з появою вторинного росту мікроорганізмів навколо даних анестетиків. Ропівакаїн 0,75 % мав найслабший антимікробний ефект. Так, встановлено, що третина виділених штамів взагалі була не чутлива до

даного анестетика. *P. aeruginosa* мала найслабшу чутливість до досліджуваних анестетиків. Встановлено, що бупівакаїн 0,5 % та лідокаїн 2,0 % мали слабкі бактеріостатичні ефекти. Клінічні штами *P. aeruginosa* були майже не чутливі до бупівакаїну 0,25% та ропівакаїну 0,75 % зони затримки росту не перевищували  $5,60 \pm 0,34$  мм та  $5,4 \pm 0,22$  мм, відповідно.

Таким чином, доведено, що клінічні ізоляти золотистого стафілокока, провідних грамнегативних збудників інфекційних ускладнень (*A.baumannii*, *P.aeruginosa*) володіють чутливістю до місцевого анестетика бупівакаїну 0,5 %, з вірогідною перевагою антимікробних властивостей останнього щодо всіх досліджуваних грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Лідокаїн 2 % забезпечує помірні антимікробні властивості. Ропівакаїн (0,75 %) та бупівакаїн (0,25 %) мають слабкий та тимчасовий бактеріостатичний ефект щодо музейних та клінічних штамів бактерій ( $p < 0,001$ ).

### **3.5 Кількісна характеристика антимікробних властивостей локальних анестетиків щодо домінуючих умовно-патогенних збудників періопераційних інфекційних ускладнень**

В результаті вивчення мінімальної інгібуючої, бактерицидної концентрації анестетиків, антисептиків та комбінацій препаратів щодо ізолятів *S. aureus*, *A. baumannii* встановлено, що клінічні штами *A.baumannii* були чутливими до усіх трьох досліджуваних анестетиків. Доведено бактеріостатичну дію бупівакаїну, лідокаїну та ропівакаїну на *A.baumannii* в межах їх анальгетичних діючих концентрацій. Встановлено переваги бактеріостатичних властивостей 0,5 % бупівакаїну щодо досліджуваних збудників, препарат володів антимікробним ефектом у половинній дозі від досліджуваної 3900 мкг/мл ( $p < 0,001$ ) та проявляв бактерицидний ефект щодо *A.baumannii* в концентраціях готової лікарської форми препарату (МБцК 2500-3750 мкг/мл) (рис.3.5).

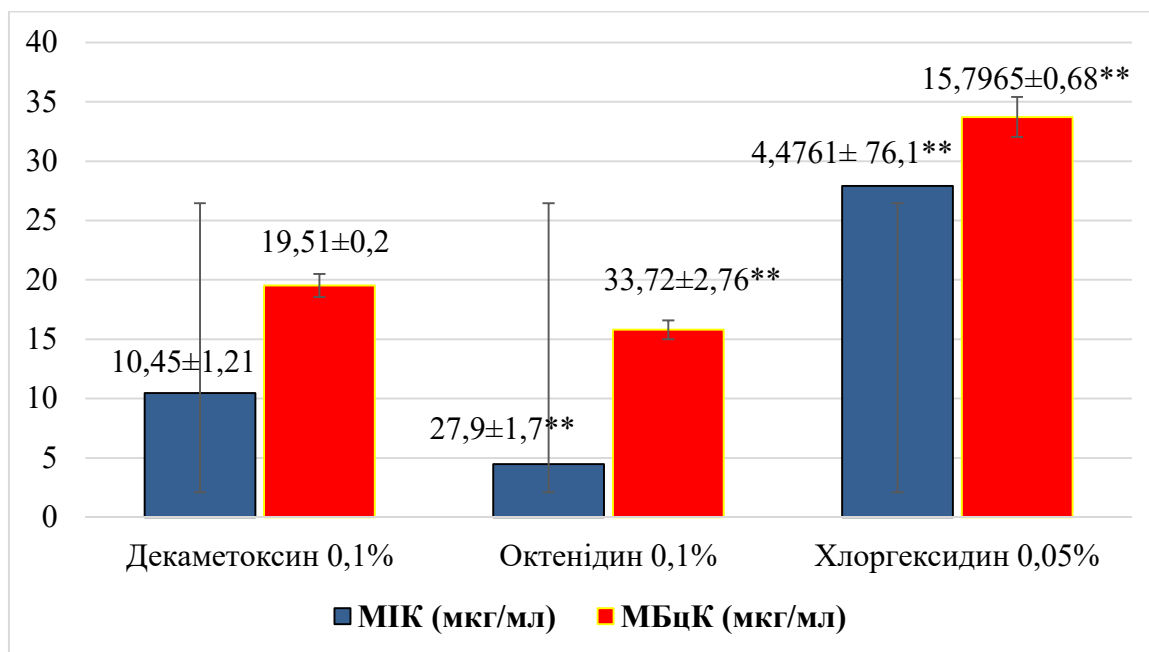


**Рис. 3.5.** Характеристика бактеріостатичної (МІК) та бактерицидної (МБЦК) дії анестетиків на клінічні штами *A. baumannii* (n=49); \*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з декаметоксином (МІК= 10,45±1,21; МБЦК=19,51±0,24 мкг/мл).

Встановили, що лідокаїн забезпечував бактеріостатичну дію на клінічні штами ацітенобактерій в присутності високих концентрацій (МІК 5000-1000 мкг/мл). Відмічали слабкі бактерицидні властивості лідокаїну щодо клінічних ізолятів *A. baumannii*, що проявлялась в присутності МБЦК >10000 мкг/мл. Ропівакаїн володів найнижчими антимікробними властивостями проти досліджуваних збудників, проявляв слабку інгібуючу дію на *A. baumannii* при високих концентраціях препарату (МІК 7500 мкг/мл) та не володів бактерицидним ефектом [112].

В результаті дослідження було встановлено, що бактерицидні концентрації ДКМ та октенідину щодо *A. baumannii* були меншими, ніж в хлоргексидину в 1,7 та 2,3 раза відповідно. Одержані дані засвідчили достовірні переваги бактеріостатичних та бактерицидних властивостей ДКМ та октенідину в порівнянні з хлоргексидином щодо клінічних штамів *A. baumannii* ( $p < 0,05$ ). Встановлено що октенідин проявляв бактеріостатичні властивості на *A. baumannii* при МІК 4,45±2,20 мкг/мл, бактерицидні властивості у концентраціях 15,79±7,8 мкг/мл (рис. 3.6). ДКМ, також, проявляв високі

бактеріологічні та бактерицидні властивості щодо клінічних ізолятів *A. baumannii* (МІК  $10,45 \pm 3,8$  мкг/мл та МБцК  $19,5 \pm 8,9$  мкг/мл відповідно), проте антимікробні властивості в порівнянні з октенідином були нищі у 2,3 раза та 1,24 раза відповідно (рис. 3.6).

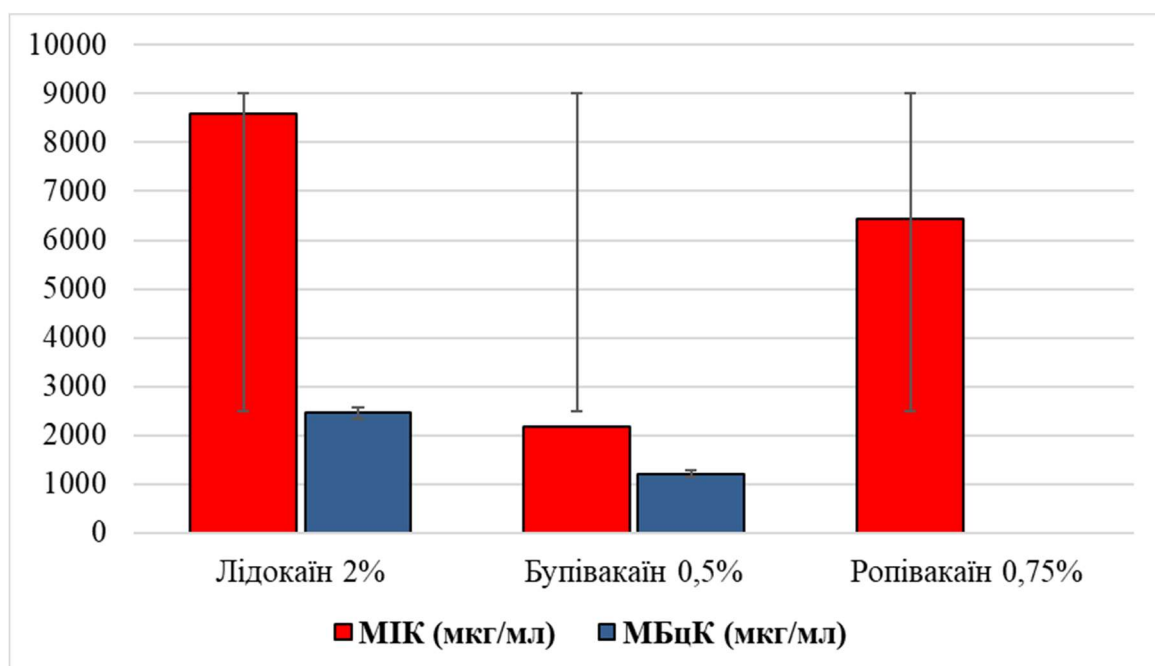


**Рис. 3.6.** Характеристика бактеріостатичної (МІК) та бактерицидної (МБцК) дії антисептиків на клінічні штами *A. baumannii* (n=49); \*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з декаметоксином.

Хлоргексидин проявляв бактерицидні властивості в присутності високих концентрацій, які досягали  $33,73 \pm 15,92$  мкг/мл та бактеріостатичні властивості в концентраціях  $27,87 \pm 7,92$  мкг/мл [112].

Клінічні штами *S. aureus* були чутливими до усіх трьох досліджуваних анестетиків. Всі препарати в межах діючих концентрацій мали бактеріостатичну дію на золотистий стафілокок. Встановлено переваги бактеріостатичних властивостей 2,0 % лідокаїну щодо досліджуваних збудників при його середніх МІК  $8593,75$  мкг/мл ( $p < 0,001$ ). Клінічні штами стафілокока виявляли чутливість до бупівакаїну 0,5 % в присутності високих концентрацій (МІК 2500-5000 мкг/мл). Бактерицидні властивості бупівакаїну щодо клінічних

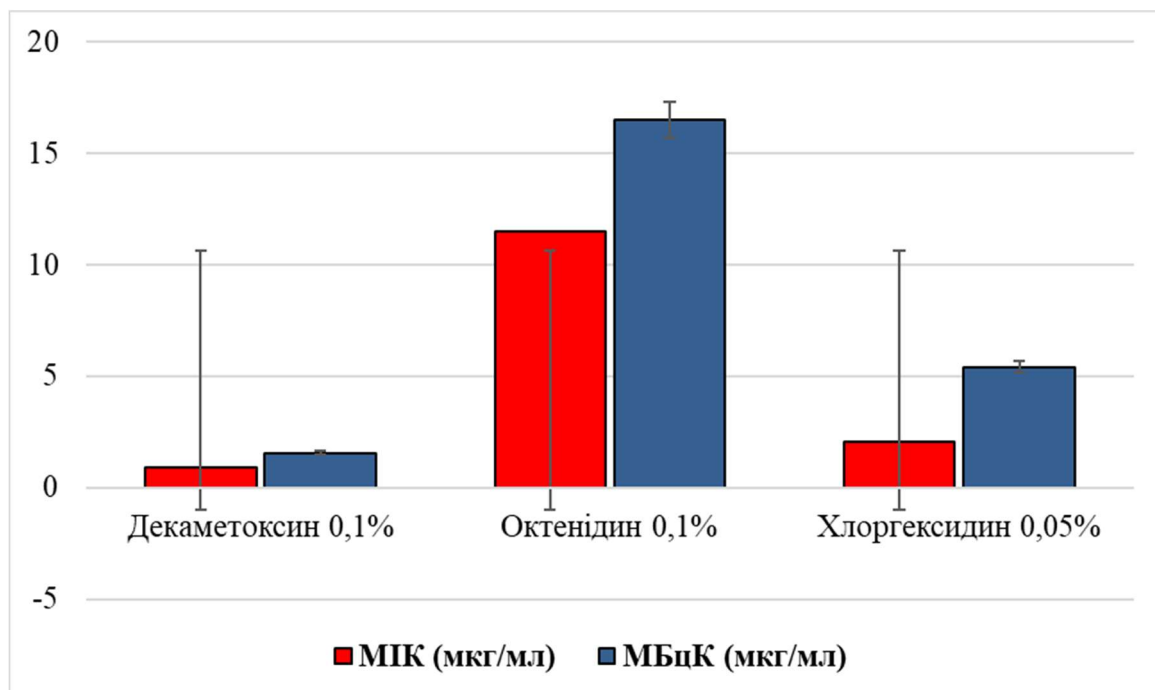
ізолятів золотистого стафілокока реєстрували в присутності МБцК >2500 мкг/мл (рис.3.7).



**Рис. 3.7.** Характеристика бактеріостатичної (МІК) та бактерицидної (МБцК) дії анестетиків на клінічні штами *S. aureus* (n=70); \*\* –  $p < 0,001$  в порівнянні з декаметоксином (МІК=  $0,89 \pm 0,045$ ; МБцК=  $1,55 \pm 0,17$  мкг/мл).

Ропівакаїн мав найнижчу чутливість до стафілококу, проявляв лише бактеріостатичну дію при високих концентраціях (МІК 7500 мкг/мл) та не мав бактерицидних властивостей.

При вивченні антимікробної дії антисептиків на *S. aureus* було доведено високі бактерицидні властивості ДКМ у концентраціях  $1,55 \pm 0,17$  мкг/мл. Було встановлено достовірні переваги бактеріостатичних та бактерицидних властивостей ДКМ та хлоргексидину 0,05% в порівнянні з октенідином щодо клінічних штамів *S. aureus* ( $p < 0,05$ ). Одержані дані свідчили, що бактерицидні концентрації ДКМ та хлоргексидину щодо стафілококу були меншими, ніж в октенідину у 10,6 та 3,04 раза відповідно. Встановлено що октенідин проявляв бактеріостатичні (МІК  $11,49 \pm 2,74$  мкг/мл) та бактерицидні властивості у концентраціях  $16,51 \pm 1,75$  мкг/мл щодо *S. aureus* (рис. 3.8).



**Рис. 3.8.** Характеристика чутливості клінічних штамів *S.aureus* (n=70) до антисептиків на основі декаметоксину, октенідину, хлоргексидину; \* –  $p < 0,001$ , \*\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з декаметоксином (МІК =  $10,45 \pm 1,21$ ; МБЦК =  $19,51 \pm 0,24$  мкг/мл).

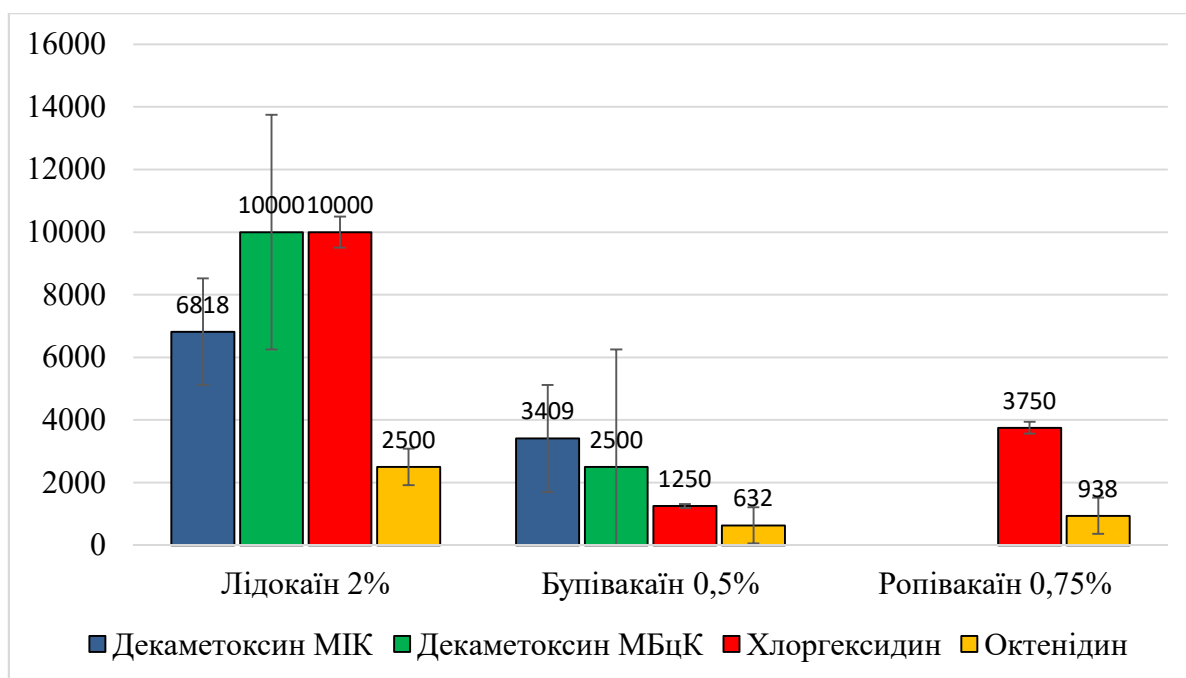
Протимікробні властивості декаметоксину та хлоргексидину щодо золотистого стафілококу були в 12,58 та 2,9 рази відповідно сильніші, ніж щодо ацінетобактерій. Так, ізоляти *S. aureus* гинули в присутності  $16,51 \pm 1,75$  мкг/мл октенідину, що відповідно в 2,04 раза були меншими, ніж у випадку *A. baumannii* [112] ( $p < 0,001$ ). Отримані результати дослідження стали підґрунтям для вивчення поєданого застосування анестетиків та антисептиків на умовно-патогенних мікроорганізмах.

### 3.6 Характеристика чутливості виділених мікроорганізмів до місцевих анестетиків в присутності суббактеріостатичних концентрацій антисептиків

Додатково на клінічних штаммах *A. baumannii* для визначення можливого антагоністичного чи синергічного впливу антисептиків на локальні анестетики було досліджено антимікробні властивості (МІК та МБЦК) анестетиків в

присутності концентрацій антисептиків, які були в 4 рази менші від мінімальних бактеріостатичних концентрацій (ДКМ – 3,9 мкг/мл; октенідину – 1,95 мкг/мл та хлоргексидину – 1,95 мкг/мл) (рис. 3.13).

Було досліджено, що в присутності декаметоксину бактеріостатична та бактерицидна дія анестетика лідокаїну практично не відрізнялась склала МІК 6800 мкг/мл; МБЦК 10000 мкг/мл). Найвищі антимікробні властивості щодо *A.baumannii* при додаванні ДКМ проявив бупівакаїн, так МІК складала  $3000 \pm 86,76$  мкг/мл. Бактерицидний ефект у бупівакаїну визначали при МБЦК 2500 мкг/мл. Враховуючи хімічну структуру ропівакаїну, та те що він не володів бактерицидними властивостями та мав слабкі бактеріостатичні властивості, дослідження з ДКМ не проводили [110-111] (рис.3.9).



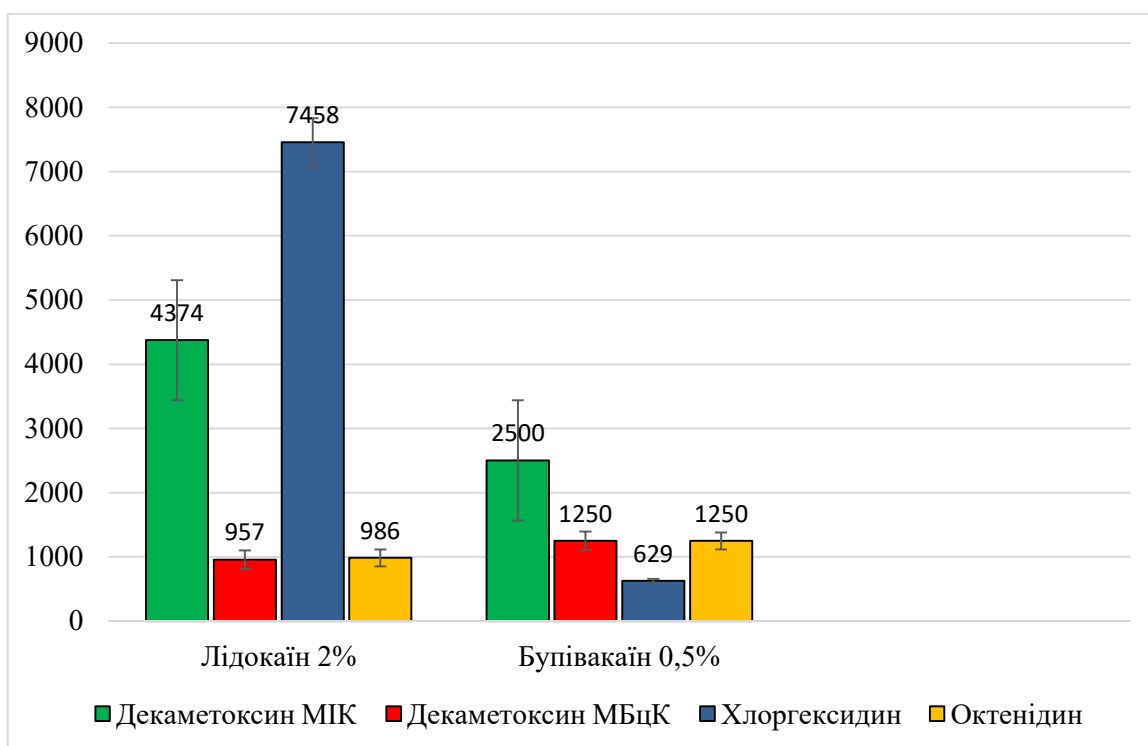
**Рис. 3.9.** Характеристика бактеріостатичних (МІК) та бактерицидних (МБЦК) властивостей МА у присутності суббактеріостатичних концентрацій антисептиків щодо клінічних штамів *A. baumannii*, в мкг/мл.

Найкраще підсилював антимікробний ефект у досліджуваних анестетиків октенідин. Так, при додаванні до лідокаїну суббактеріостатичної концентрації октенідину, МІК анестетика становила  $2500 \pm 42,06$  мкг/мл, для бупівакаїну МІК складала  $632 \pm 32,1$  мкг/мл. У ропівакаїну підсилював лише



бактеріостатичний ефект (МІК  $938 \pm 49,02$  мкг/мл). Незважаючи на нижчий антимікробний ефект хлоргексидину у порівнянні з ДКМ та октенідином, при додаванні його суббактеріостатичної дози до анестетиків він підсилював антимікробний ефект. В присутності суббактеріостатичних концентрацій хлоргексидину бупівакаїн пригнічував ріст та розмноження *A.baumannii* в присутності  $1150 \pm 45,31$  мкг/мл, ропівакаїн мав бактеріостатичний вплив при  $3750 \pm 91,15$  мкг/мл. Реєстрували найслабший бактеріостатичний ефект у лідокаїну ( $10000 \pm 0,51$  мкг/мл) [110-111].

Додатково вивчали антимікробні властивості лідокаїну та бупівакаїну до клінічних штамів *S. aureus* в присутності концентрацій антисептиків, які були в 4 рази менші від МІК ДКМ, октенідину та хлоргексидину ( $3,9 \pm 0,97$  мкг/мл;  $1,95 \pm 0,48$  мкг/мл;  $1,95 \pm 0,48$  мкг/мл відповідно). Враховуючи, що ропівакаїн 0,75% не мав бактерицидних властивостей на грампозитивні мікроорганізми, а лише слабкий бактеріостатичний ефект дослідження з антисептиками не проводили (рис. 3.10).



**Рис. 3.10.** Характеристика бактеріостатичних властивостей (МІК) МА в присутності суббактеріостатичних концентрацій антисептиків щодо клінічних штамів *S.aureus* (n=70).

Було досліджено, що в присутності ДКМ бактеріостатична та бактерицидна дія бупівакаїну практично не відрізнялись від попередніх показників без додавання антисептика. Бактеріостатичну дію реєстрували при  $1250 \pm 312,5$  мкг/мл. МБЦК знаходилась в діапазоні 500 – 2500 мкг/мл. Найкращі антимікробні властивості при додаванні ДКМ проявлялись у лідокаїну. Так, МІК збільшилась майже вдвічі (в середньому 4374 мкг/мл, а бактерицидний ефект визначали при МБЦК  $957 \pm 12,810$  мкг/мл). Хлоргексидин найкраще посилював антимікробні властивості бупівакаїну. Так, при додаванні суббактеріостатичної концентрації хлоргексидину, МІК бупівакаїну щодо *S.aureus* становили  $629 \pm 16,41$  мкг/мл, а для лідокаїну МІК –  $7458 \pm 45,8$  мкг/мл, чим майже не відрізнялись від МІК без додавання антисептика [110-111].

Незважаючи на найнижчий антимікробний ефект октенідину в порівнянні з ДКМ та хлоргексидином, при додаванні його суббактеріостатичної концентрації до лідокаїну спостерігали потенціювання антистафілококових властивостей даного анестетика (МІК  $986 \pm 11,318$  мкг/мл.). У присутності суббактеріостатичних концентрацій октенідину, найслабший бактеріостатичний ефект було встановлено у бупівакаїну, про що свідчили середні показники МІК  $1250 \pm 12,81$  мкг/мл.

Отже, було встановлено що суббактеріостатичні концентрації антисептиків (ДКМ, октенідин, хлоргексидин ) потенціювали дію МА лідокаїну та бупівакаїну на досліджувані штами *S.aureus* та *A. baumannii*, таким чином посилюючи їхні антимікробні властивості [110-112].

### **3.7 Характеристика чутливості виділених мікроорганізмів до місцевого анестетика бупівакаїну в присутності різних концентрацій декаметоксину**

Враховуючи виражений антимікробний ефект 0,5 % розчину місцевого анестетика бупівакаїну додатково було проведено дослідження антимікробної активності анестетика в поєднанні разом з антисептиком ДКМ в різних концентраціях (0,1, 0,05, 0,025, 0,0125 %) методом лунок для визначення

можливого синергічного ефекту при використанні даних препаратів в комбінації. Для вивчення антимікробного ефекту було виготовлено *ex tempore* розчини ДКМ 0,1, 0,05, 0,025, 0,0125 % в якості контролю та композиційні розчини з вмістом відповідних концентрацій ДКМ в 0,5% розчині бупівакаїну. В якості тест-культур використали музейні та клінічні штами *S. aureus* (n=70), *A. baumannii* (n=49) та *P. aeruginosa* (n=20).

Встановлено виражені протимікробні властивості ДКМ у концентраціях 0,1 %, 0,05 %, 0,025 % щодо музейних штамів *S. aureus* ATCC 25923, *A. baumannii* ATCC 15151, *P. aeruginosa* ATCC 27853, про що свідчила поява чітких зон затримки росту мікроорганізмів на щільному поживному середовищі навколо лунок з розчинами (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Протимікробна активність декаметоксину та композиції декаметоксину з 0,5 % бупівакаїном на музейні штами *P. aeruginosa* ATCC 27853, *A. baumannii* ATCC 15151, *S.aureus* ATCC 25923**

Мікроорганізми	n	Зона затримки росту мікроорганізмів (M±m), мм							
		Декаметоксин				Декаметоксин з бупівакаїном 0,5%			
		0,1%	0,05%	0,025%	0,0125 %	0,1%	0,05%	0,025%	0,0125 %
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	1	20	19	12,0	10	21	22,0	18,0	9,0
<i>A. baumannii</i> ATCC 15151	1	15	11	10,0	8,0	15,0	10,0	11,0	6,0
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	1	11	9	8,0	8,0	14,0	11,0	7,0	6,0

Встановлено достовірні переваги затримки росту музейних штамів навколо лунок з композиційним розчином ДКМ у 0,5 % бупівакаїні, які достовірно не відрізнялись від активності ДКМ. Проте, анестетик бупівакаїн

0,5% в комбінації з ДКМ підсилював ефект антисептика, про що свідчили більші зони затримки росту мікроорганізмів *S.aureus* ATCC 25923 та *P. aeruginosa* ATCC 27853 навколо лунок з цими розчинами (табл. 3.5).

Встановлено виражені протимікробні властивості 0,5% бупівакаїну щодо *A.baumannii*, проте зони затримки росту практично не відрізнялись від лунок з ДКМ. Найкращим протимікробним ефектом володів ДКМ 0,1% у 0.5% бупівакаїні, а найслабшим – ДКМ 0.0125 %+ 0.5% бупівакаїн. Що свідчить про синергічний взаємопотенціюючий антимікробний ефект бупівакаїну і ДКМ (табл. 3.5-3.7).

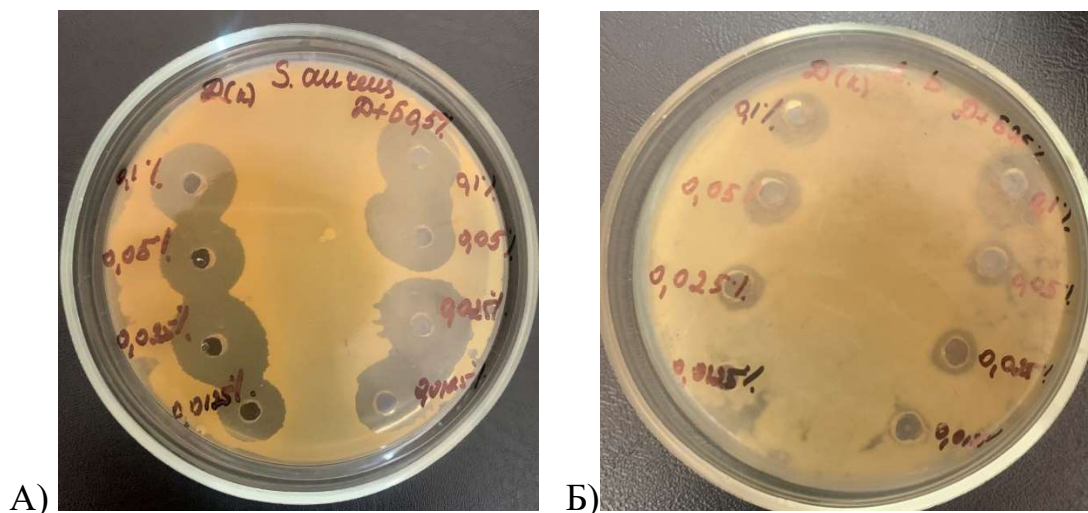
Таблиця 3.6

**Порівняльне дослідження протимікробної активності декаметоксину та його композиції з 0,5 % бупівакаїном на клінічні штами *S. aureus* (метод колодязів)**

Концентрація декаметоксину	Зона затримки росту (d в мм)	
	Декаметоксин (контроль)	Декаметоксин з 0,5% бупівакаїном
0,1 %	20,73± 0,73	21,88± 0,68
0,05 %	17,19± 0,41	22,71± 0,70
0,025 %	17,38± 0,12	20,08± 0,23
0,0125 %	14,97± 0,43	13,31± 0,54

За результатами дослідження антимікробної активності ДКМ та в комбінації з анестетиком бупівакаїном 0,5 % доведено переваги протимікробної активності препарату на основі декаметоксину, який володів вираженим бактеріостатичним та бактерицидним ефектом щодо клінічних штамів золотистого стафілококу. Встановлено виражені протимікробні властивості 0,5 % бупівакаїну та ДКМ 0,1 % та 0,05 % щодо штамів *S. aureus*, про що свідчила поява чітких зон затримки росту мікроорганізмів на щільному поживному середовищі навколо лунок з анальгетиками (рис.3.11, табл. 3.7). Бупівакаїн в концентрації 0,5 % та ДКМ 0,125 % мали слабку антимікробну дію

на стафілокок, про що вказували ознаки появи вторинного росту мікроорганізмів навколо лунок з цими анестетиками через 24 год (рис. 3.11, А). У порівнянні з дією ДКМ та бупівакаїну 0,5% на стафілокок антимікробний ефект щодо *A. baumannii* буд дещо нижчий згідно зон затримки росту навколо лунок (табл.3.7, рис.3.11, Б).



**Рис 3.11.** Протимікробна дія антисептика ДКМ в концентраціях 0,1%, 0,05%, 0,025%, 0,0125 % та локального анестетика 0,5% бупівакаїну в комбінації з ДКМ у відповідних концентраціях на клінічні штами *S.aureus* (А) та *A. baumannii* (Б).

Таблиця 3.7

**Порівняльне дослідження протимікробної активності декаметоксину та його композиції з бупівакаїном (0,5 %) на клінічні штами *A. baumannii* (метод колодязів )**

Концентрація декаметоксину	Зона затримки росту (d в мм )	
	Декаметоксин (контроль)	Декаметоксин з 0,5% бупівакаїном
0,1 %	13,32± 0,18	13,08± 0,23
0,05 %	15,68± 0,78	15,48± 0,34
0,025 %	12,06± 0,12	10,83± 0,16
0,0125 %	8,77± 0,22	8,24± 0,26

Найслабший антимікробний ефект мали ДКМ 0,0125% як в монорозчині так і в композиції з бупівакаїном 0,5%. При порівнянні дії ДКМ та його комбінації з бупівакаїном 0,5% на *A. baumannii* зони затримки росту були практично однакові. Що свідчить про те що бупівакаїн 0,5% мав незначний антимікробний ефект, але водночас не пригнічував дію ДКМ на клінічні штами (табл.3.9). Щодо неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *P. aeruginosa*, то ДКМ 0,1 % володів найкращим протимікробним ефектом, про що свідчила поява чітких зон затримки росту мікроорганізмів на щільному поживному середовищі навколо лунок з антисептиком, найгірший антимікробний ефект спостерігали у 0,0125% ДКМ (табл. 3.8, рис.3.12).

Таблиця 3.8

**Порівняльне дослідження протимікробної активності декаметоксину та його композиції з бупівакаїном (0,5 %) на клінічні штами *P.aeruginosa* (метод колодязів )**

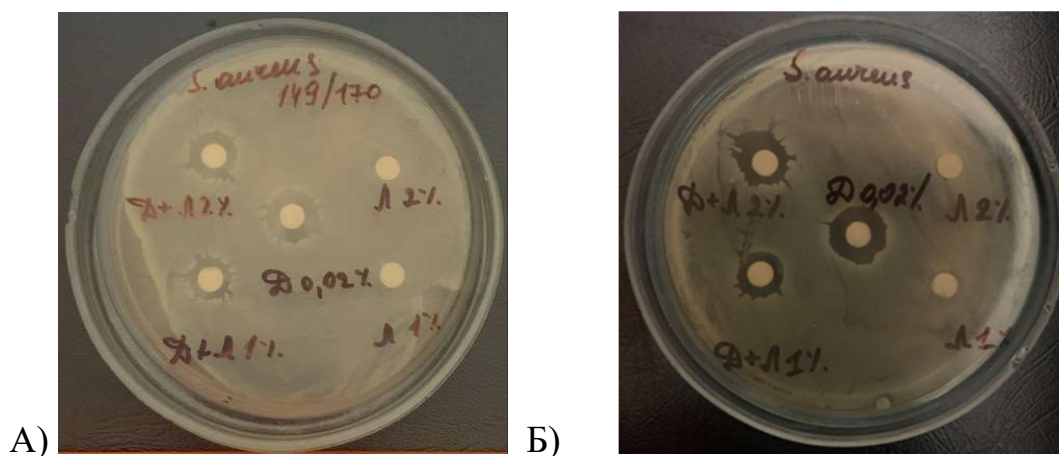
Концентрація декаметоксину	Зона затримки росту (d в мм )	
	Декаметоксин	Декаметоксин з 0,5% бупівакаїном
0,1 %	13,86± 0,21	13,22± 0,16
0,05 %	9,54± 0,14	9,22± 0,31
0,025 %	5,68± 0,66	6,5± 0,10
0,0125 %	2,04± 0,17	1,90± 0,73

Встановили, що ДКМ у композиції з місцевим анестетиком володів практично однаковим із контролем бактеріостатичним ефектом в розчинах відповідних концентрацій. Найгірший антисиньогнійний ефект мала комбінація 0,0125% ДКМ з бупівакаїном 0,5 % (1,90±0,73 мм), що було на ½ менше, ніж у монорозчині ДКМ 0,0125%, тому можна припустити що в даному випадку бупівакаїн пригнічував дію ДКМ на клінічні штами *P. aeruginosa*.

Так, встановлено, що антисептик ДКМ у концентраціях 0,1% та 0,05% має виражені антимікробні властивості щодо клінічних штамів *S. aureus* та *A. baumannii*, анестетик 0,5% бупівакаїн забезпечує синергічний потенціуючий ефект щодо даних бактерій, проте музейний і більшість клінічних штамів *P. aeruginosa* не чутливі до низьких концентрацій ДКМ (0,0125 – 0,025 %) та його відповідних концентрацій у поєднанні з анестетиком бупівакаїном.

### 3.8. Характеристика чутливості *S. aureus* до місцевих анестетиків та їх комбінації з декаметоксином диско-дифузійним методом

Протимікробну активність анестетиків та їх комбінації з антисептиком ДКМ було додатково вивчено за допомогою диско-дифузійного методу (ДДМ). Протимікробні властивості анестетиків вивчали щодо *S. aureus*. В якості контролю був використаний антисептик ДКМ 0,02%, враховуючи його відому антистафілококову дію. Для постановки ДДМ використовували паперові диски, на які були нанесені *ex tempore* анестетики бупівакаїн 0,5%, 0,25%, лідокаїн 1%, 2%, ропівакаїн 0,75%, 0,375% та антисептик ДКМ 0,02% та комбінації даних анестетиків з ДКМ 0,02% у співвідношеннях 2:1. Музейний штам *S. aureus* ATCC 29213 та клінічні штами *S. aureus* проявили високу чутливість до антисептика ДКМ 0,02% (рис.3.12; табл. 3.9).



**Рис. 3.12** Протимікробна дія А) на клінічний штам *S. aureus* 149/170 та Б) музейний штам *S. aureus* ATCC 29213 антисептика ДКМ 0,02% та локального анестетика лідокаїну 2% та 1%.

Таблиця 3.9

**Характеристика чутливості *S. aureus* до анестетиків та їх комбінації з антисептиком декаметоксином**

Антисептики, анестетики (%)	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів (мм)	
	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	клінічні штами <i>S. aureus</i> (n=70)
Декаметоксин 0,02%	14 мм	12,83 ± 2,5 мм
Лідокаїн 2%	7 мм	7,63 ± 2,34 мм
Лідокаїн 1%	5 мм	5,36 ± 1,2
ДКМ + Л 2%	18 мм	15,71 мм ± 1,25 мм
ДКМ + Л 1%	10 мм	12,49 мм ± 1,12 мм
Бупівакаїн 0,5%	5 мм	5,35 ± 1,25 мм
Бупівакаїн 0,25%	5 мм	5,14 ± 0,23 мм
ДКМ + Б 0,5%	8 мм	10,18 ± 3,5 мм
ДКМ + Б 0,25%	7 мм	8,49 ± 2,25 мм
Ропівакаїн 0,75%	5 мм	5,35 ± 1,25 мм
Ропівакаїн 0,375%	5 мм	5,14 ± 0,6 мм
ДКМ + Р 0,75%	9 мм	9,30 ± 2,3 мм
ДКМ + Р 0,375%	7 мм	8,80 ± 2,6 мм

Найкращий антимікробний ефект з анестетиків мав лідокаїн 2% - ЗЗР 7 мм та 7,63 ± 2,34 мм. При комбінації лідокаїну 2% та ДКМ 0,02% встановлено синергічний антимікробний вплив анестетика та антисептика. *S. aureus* проявляв меншу чутливість до 1% лідокаїну, ЗЗР (5,36 ± 1,2 мм). Бупівакаїн в



концентраціях 0,5 % та 0,25 % мав низьку антимікробну дію на *S. aureus*, проте в комбінації з ДКМ 0,02 % встановлено збільшення ЗЗР майже вдвічі. Ропівакаїн 0,75 % та 0,375 % мав низьку дію на *S. aureus*, а в ряді випадків не проявляв антистафілококових властивостей. При комбінованому застосуванні ропівакаїну з 0,02% ДКМ ЗЗР становили менше 10 мм, з урахуванням чого можна припустити, що ропівакаїн пригнічував антимікробні властивості ДКМ щодо *S. aureus* (табл. 3.9).

### **Заклучення до розділу 3**

Аналіз результатів досліджень, наведених у даному розділі свідчить, що потенційні умовно-патогенні збудники періопераційних інфекційних ускладнень *A. baumannii* та *S. aureus*, перебуваючи в планктонній формі, володіють чутливістю до антисептиків ДКМ, октенідину, хлоргексидину та МА бупівакаїну, лідокаїну та ропівакаїну. Мікроорганізми *A. baumannii* зберігають чутливість до антисептиків та анестетиків у концентраціях готових лікарських форм цих засобів. Переваги бактерицидного ефекту на ацінетобактерії мають антисептиків ДКМ, октенідин, а на стафілококи – ДКМ та хлоргексидин. Серед анестетиків, помітні переваги антимікробної дії на *A. baumannii* має 0,5 % бупівакаїн. Лідокаїн та бупівакаїн забезпечують бактерицидний ефект в концентраціях офіційних лікарських форм, в той час як ропіваїн володіє лише бактеріостатичними властивостями щодо золотистого стафілокока. В присутності суббактеріостатичних концентрацій ДКМ, октенідину, хлоргексидину спостерігається потенціювання бактерицидних властивостей бупівакаїну щодо стафілококів та бактеріостатичних властивостей бупівакаїну і лідокаїну щодо *A. baumannii*.

Наукові результати розділу опубліковано в роботах [103, 110, 111, 112].

## РОЗДІЛ 4

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ ТА АНТИСЕПТИКІВ НА ФОРМУВАННЯ ПОШИРЕНИМИ ЗБУДНИКАМИ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ МОНОВИДОВИХ БІОПЛІВОК

Згідно сучасних уявлень, за даними зарубіжних та вітчизняних дослідників, здатність до формування мікроорганізмами біоплівки має вагому роль серед адаптаційних механізмів, які забезпечують мікробну антибіотикорезистентність. Утворений позаклітинний полісахаридний матрикс призводить до того, що мікроорганізми в глибоких шарах біоплівок стають недосяжними для терапевтичних концентрацій антибіотиків [113-115]. Стафілококи та неферментуючі грамнегативні мікроорганізми (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) є відомими патогенами, які здатні до плівкоутворення [116]. Дані мікроорганізми здатні колонізувати медичні імпланти, ендovasкулярні, перидуральні та сечові катетери, інтубаційні трубки, що підвищує ризик зростання інфекційних ускладнень в медичній практиці, пов'язаних за використанням сучасних інвазивних полімерних матеріалів та пристроїв хірургії [117-118].

#### **4.1 Вивчення здатності клінічних штамів *A. baumannii* до утворення біоплівок в присутності антисептиків та місцевих анестетиків**

Для вивчення утворення біоплівок на поверхні лунок при дії анестетиків та антисептика ДКМ проводили фарбування генціанвіолетом і вивчали оптичну щільність (ОЩ) біоплівок кожного штаму *A. baumannii*. Відносно до контролю ОЩ біоплівок розділяли на щільні, помірної щільності та низької щільності. Оцінку проводили через 24, 48 год (табл. 4.1-4.2; рис. 4.1-4.2).

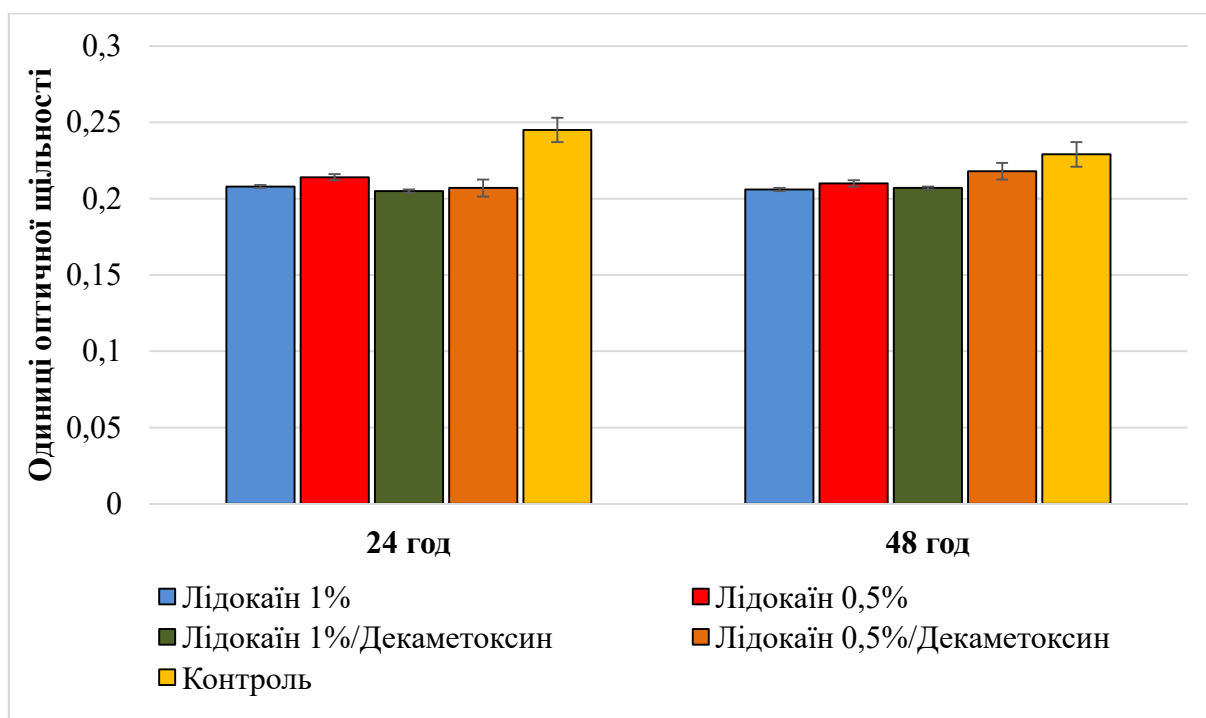
Загалом, через 24 год дослідження бактерицидні властивості щодо даних ізолятів проявляли всі анестетики, як самостійно, так і в присутності суббактеріостатичної концентрації ДКМ. Бактеріостатичну дію на *A. baumannii* даного антисептика реєстрували в присутності  $0,8 \pm 0,01$  мкг/мл. Визначили відносний показник плівкоутворення *A. baumannii* ( $0,220 \pm 0,041$ ) (табл. 4.1).

**Характеристика впливу місцевих анестетиків та декаметоксину на  
біоплівкоутворення клінічних штамів *A.baumannii*  
(в ОЩ) через 24 год**

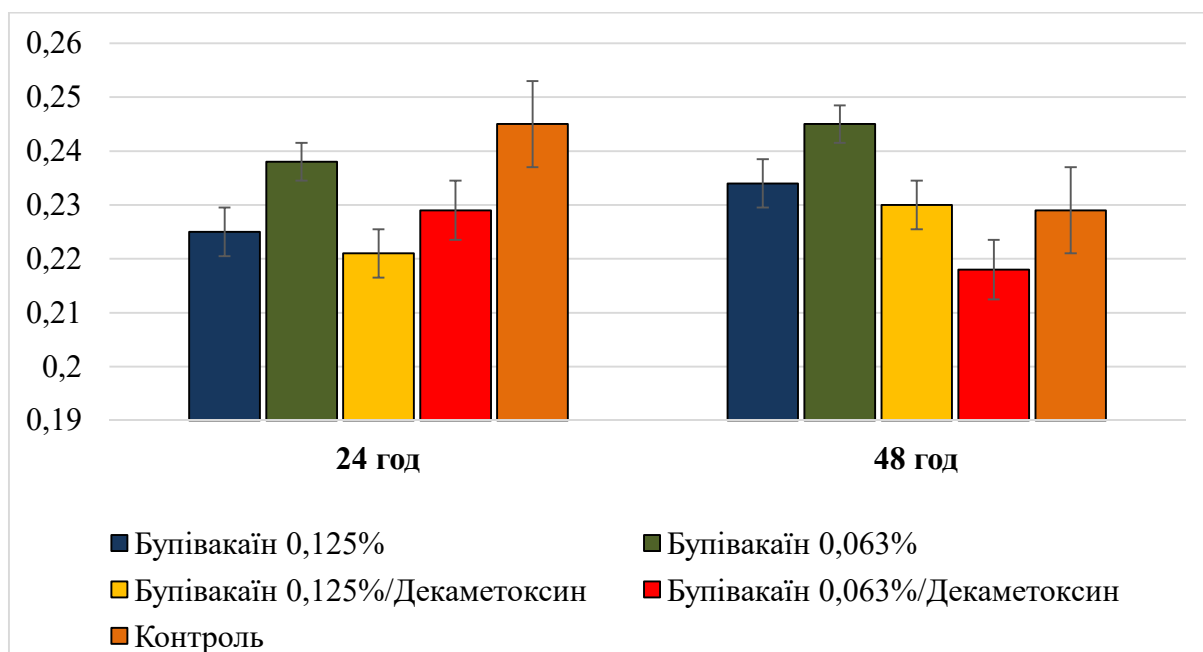
<i>A.baumannii</i> (n=41)	M±m*	min-max**	Характеристика біоплівки
Контроль культури	0,245±0,006	0,240- 0,250	контроль
Лідокаїн 1%	0,207± 0,001	0,204-0,220	низька щільність
Лідокаїн 0,5%	0,208±0,001	0,204-0,220	низька щільність
Бупівакаїн 0,125%	0,214±0,005	0,219-0,228	низька щільність
Бупівакаїн 0,063%	0,238±0,004	0,230-0,243	щільні
Лідокаїн 1% з декаметоксином	0,205±0,001	0,199-0,213	низька щільність
Лідокаїн 0,5% з декаметоксином	0,206±0,001	0,204-0,210	низька щільність
Бупівакаїн 0,125% з декаметоксином	0,221±0,001	0,218-0,23	низька щільність
Бупівакаїн 0,063% з декаметоксином	0,228±0,001	0,221-0,238	низька щільність
ДКМ (суббактеріостатична концентрація)	0,232±0,004	0,222- 0,241	щільні

*Примтка.* \*- середні значення і стандартне відхилення середнього;  
\*\* - діапазон значень оптичної густини від найменшого до найбільшого;  
ДКМ – декаметоксин.

Встановили пригнічення їх здатності утворювати біоплівки в 1,183 та 1,117 разів в присутності 1,0 % лідокаїну та 0,5 % лідокаїну відповідно. В присутності ДКМ з 1% та 0,5% лідокаїном відносний показник плівкоутворення становив 0,205±0,001 та 0,206±0,001, що свідчило про зменшення плівкоутворення *A. baumannii* в 1,195 та 1,189 разів (рис. 4.1) [119].



**Рис. 4.1.** Зміна активності біоплівкоутворення клінічних штамів *A. baumannii* (n=41) в присутності лідокаїну та суббактеріостатичної концентрації декаметоксину; Контроль – контроль культури.



**Рис. 4.2.** Зміна активності біоплівкоутворення клінічних штамів *A. baumannii* (n=41) в присутності бупівакаїну та суббактеріостатичної концентрації декаметоксину ( $2,61 \pm 0,30$  мкг/мл); Контроль – контроль культури.

**Характеристика впливу місцевих анестетиків та антисептика  
декаметоксину на біоплівкоутворення клінічних штамів *A.baumannii*  
(в ОЩ) через 48 год**

<i>A.baumannii</i> (n=41)	M±m*	min-max**	X-ка біоплівки
КК	0,232± 0,006	0,214- 0,258	контроль
Лідокаїн 1%	0,206± 0,001	0,199-0,214	низька щільність
Лідокаїн 0,5%	0,209± 0,005	0,2-0,214	низька щільність
Бупівакаїн 0,125%	0,234± 0,001	0,225-0,238	щільна
Бупівакаїн 0,063%	0,244± 0,004	0,240-0,248	щільна
Лідокаїн 1% з декаметоксином	0,200± 0,001	0,199-0,213	низька щільність
Лідокаїн 0,5% з декаметоксином	0,218± 0,001	0,207-0,224	низька щільність
Бупівакаїн 0,125% з декаметоксином	0,230± 0,001	0,221-0,30	щільна
Бупівакаїн 0,063% з декаметоксином	0,248± 0,001	0,237-0,257	щільна
ДКМ (суббактеріостатична концентрація)	0,240± 0,004	0,222- 0,258	щільна

*Примтка.* ДКМ – декаметоксин.

У присутності 0,125 % бупівакаїну відносний показник плівкоутворення через 24 год культивування штамів *A. baumannii* зменшився у 1,144 раза, а при додаванні ДКМ зменшився в 1,108 раза в порівнянні з контролем. Встановили, що в присутності 0,063 % бупівакаїну сформована ацинетобактеріями біоплівка була щільною. Так, відносний показник ОЩ був меншим у 1,074 раза. У присутності ДКМ через 24 год культивування біоплівка штамів *A. baumannii*

характеризувалась низькою щільністю. Відносний показник оптичної щільності зменшився у 1,056 раза в порівнянні з контролем (рис. 4.2).

Через 48 год відносний показник біоплівкоутворення *A. baumannii* зріс у 0,013раза , оптична щільність біоплівки складала в середньому  $0,232 \pm 0,006$ . В присутності місцевих анестетиків та при додаванні суббактеріостатичної дози ДКМ ОЩ біоплівок залишалась низькою. Найкращі результати були отримані при додаванні в лунки 1,0 % та 0,5 % лідокаїну, де відносний показник зменшувався у 1,056 та 1,071 раза відповідно. При додаванні ДКМ до 1,0 % та 0,5% лідокаїну відносні показники зменшувались у 1,040 та 1,054 раза відповідно [111].

Встановлено, що середній показник плівкоутворення *A. baumannii* ( $0,232 \pm 0,006$ ) майже не змінювався у присутності 0,063 % бупівакаїну ( $0,244 \pm 0,004$ ) та 0,125% бупівакаїну ( $0,234 \pm 0,001$ ). У присутності суббактеріостатичної концентрації ДКМ показник біоплівкоутворення майже не змінювався. При одночасному застосуванні антисептика ДКМ (1/4 мінімальної бактеріостатичної концентрації) з анестетиками – відбувалось посилення інгібуючого впливу останніх на біоплівкоутворення *A. baumannii* у перші 24 год, через 48 год бактеріостатична дія ДКМ знижувалась.

При дослідженні впливу 0,5 - 1,0 % лідокаїну на біоплівкові форми *A. baumannii* визначили достатній протимікробний ефект та низьку ОЩ біоплівки ( $0,207 \pm 0,010$ ) через 24 год та 48 год культивування. При додаванні до лідокаїну ДКМ (1/4 МК) антимікробний ефект підсилювався. При дослідженні ефективності МА бупівакаїну 0,125% та 0,063% щодо плівкових форм *A. baumannii*: анестетики в клінічних концентраціях проявляли протимікробний ефект та чинили супресивну дію на здатність ацінетобактерій продукувати біоплівку, про що свідчили низькі показники щільності біоплівки в присутності анестетиків та з додаванням 1/4 дози ДКМ, проте в порівнянні з лідокаїном продукування біоплівки в присутності бупівакаїну було вищим.

#### 4.2 Вивчення впливу антисептиків та місцевих анестетиків на утворення біоплівок клінічними штамами *S. aureus* на поверхні полімерних судинних катетерів в умовах застосування місцевого анестетика

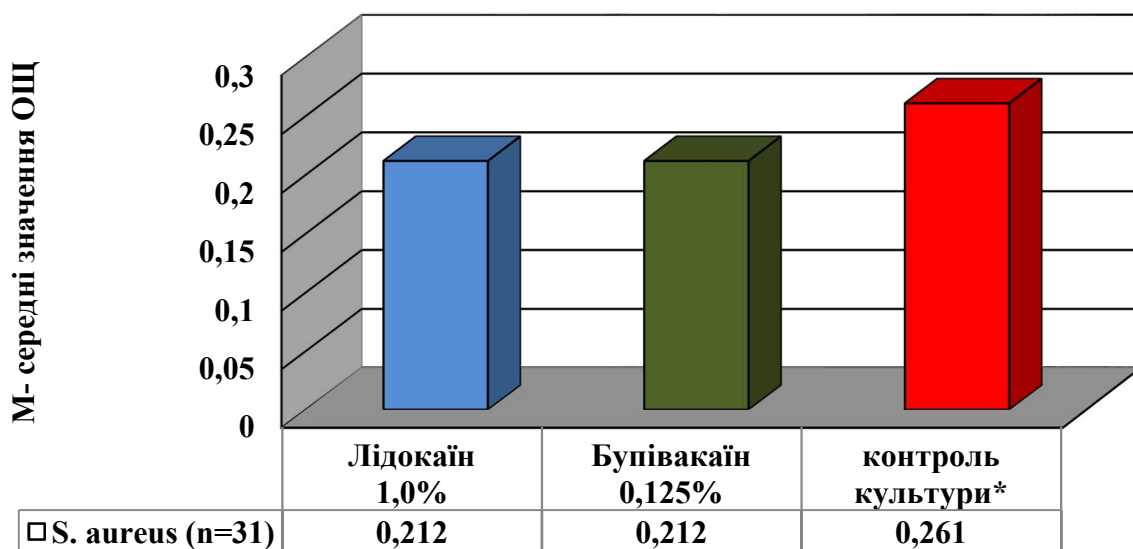
Бактерицидні властивості щодо даних ізолятів проявляв лише антисептик ДКМ в присутності концентрацій, що не перевищували 3,9 мкг/мл відповідно. Бактеріостатичну дію даного антисептика визначала в присутності  $1,73 \pm 0,39$  мкг/мл. Встановили, що в присутності 1,0 % лідокаїну та 0,125 % бупівакаїну здатність утворювати біоплівки пригнічувалась в 0,778 та 0,776 рази відповідно (табл. 4.3.; рис. 4.3).

Таблиця 4.3

#### Характеристика впливу місцевих анестетиків та антисептика декаметоксину на біоплівкоутворення клінічних штамів *S. aureus* (n=31) (в ОЩ)

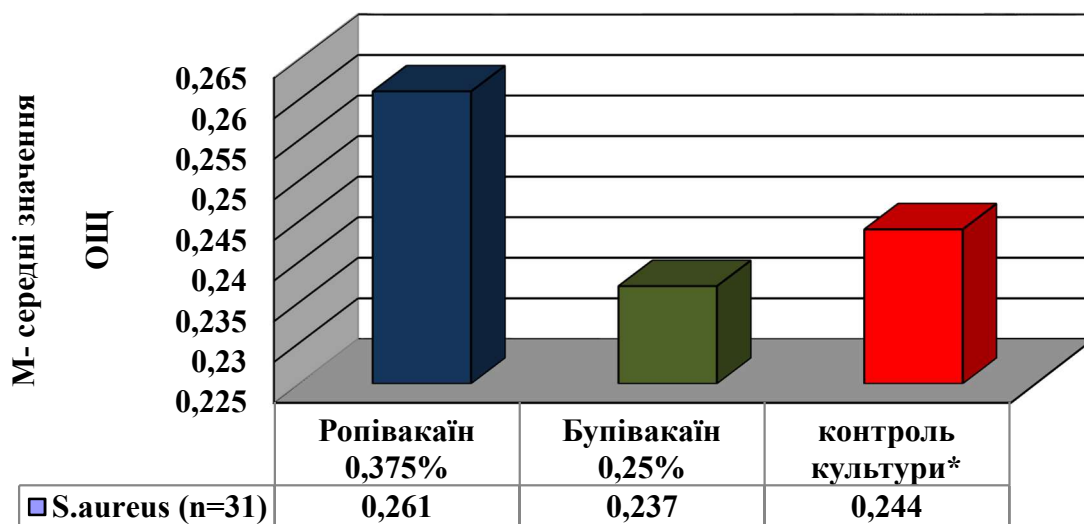
Досліджувані зразки	$M \pm m^*$	min-max**	Характеристика щільності біоплівки
Контроль культури	$0,244 \pm 0,006$	(0,204-0,288)	контроль
Ропівакаїн 0,375%	$0,261 \pm 0,005$	(0,280 -0,310)	щільна
Бупівакаїн 0,125%	$0,212 \pm 0,001$	(0,206-0,224)	низька щільність
Бупівакаїн 0,25%	$0,237 \pm 0,004$	(0,213-0,257)	щільна
Лідокаїн 0,5%	$0,216 \pm 0,001$	(0,211-0,221)	низька щільність
Лідокаїн 1 %	$0,212 \pm 0,001$	(0,206-0,231)	низька щільність
ДКМ (суббактеріостатична концентрація)	$0,208 \pm 0,001$	(0,201-0,214)	низька щільність

\*- середні значення та стандартне відхилення середнього; \*\*- діапазон значень оптичної щільності від найменшого до найбільшого.



**Рис. 4.3.** Здатність до біоплівкоутворення клінічних штамів *S. aureus* (n=31) у присутності лідокаїну 1 % та бупівакаїну 0,125%; \*- середні значення щільності біоплівок *S. aureus* в контролі (в одиницях оптичної щільності).

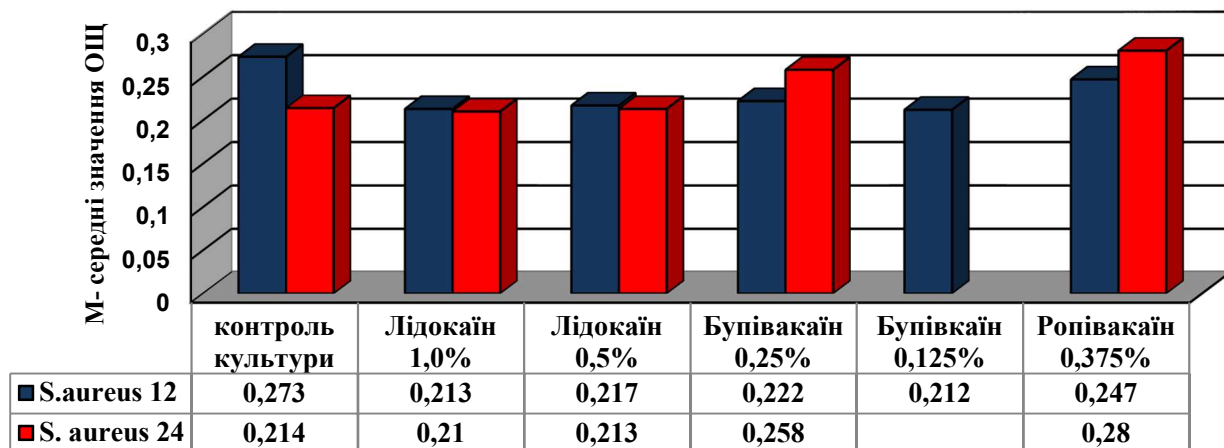
Встановлено, що середній показник плівкоутворення *S. aureus* зростав у присутності 0,375% ропівакаїну та 0,25 % бупівакаїну в 1,308 та 1,206 рази відповідно (рис. 4.4).



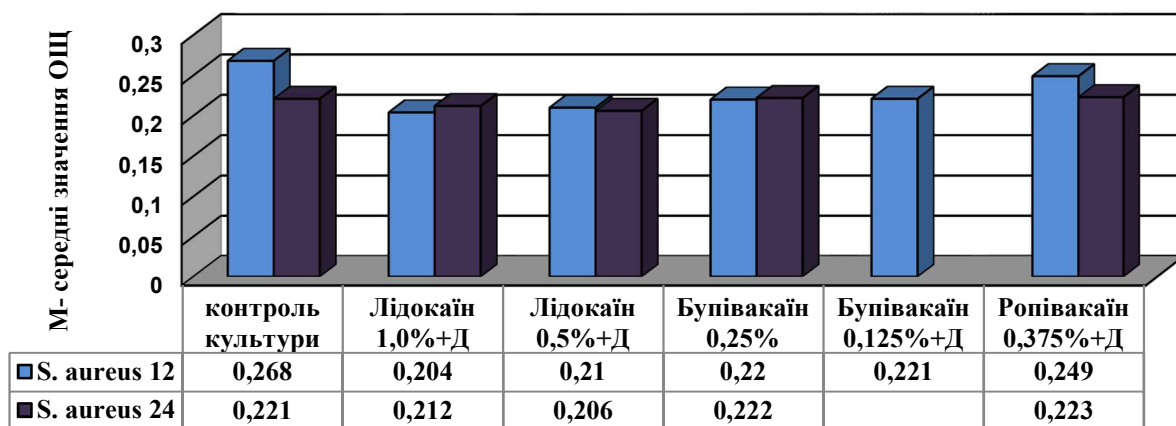
**Рис. 4.4.** Здатність до плівкоутворення клінічних штамів *S. aureus* (n=31) в присутності ропівакаїну та бупівакаїну; \*- середні значення щільності біоплівок культур *S. aureus* в контролі (в одиницях оптичної щільності).



Встановлено відмінності зміни оптичної щільності біоплівок досліджуваних культур золотистих стафілококів у присутності різних МА та їх одночасному застосуванні з ДКМ (рис. 4.5; рис. 4.6) [119].



**Рис. 4.5.** Характеристика зміни оптичної щільності при формуванні біоплівки двома клінічними штамми *S. aureus* в присутності місцевих анестетиків різної концентрації.



**Рис. 4.6.** Зміна оптичної щільності при формуванні біоплівки двома клінічними штамми *S. aureus* в присутності місцевих анестетиків різної концентрації в поєднанні з антисептиком декаметоксином; Д – декаметоксин.

Доведено, що при одночасному застосуванні антисептика ДКМ в концентрації 1/4 МІК) з анестетиками – відбувається посилення інгібуючого впливу останніх на біоплівкоутворення *S. aureus*.

При дослідженні впливу антисептика як на планктонні, так і біоплівкові форми клінічних штамів *S. aureus* прослідковувався виражений протимікробний ефект та низька щільність біоплівки ( $0,212 \pm 0,010$ ) ОЩ. При дослідженні ефективності МА як щодо планктонних так і до плівкових форм *S. aureus*: анестетики 0,5 % бупівакаїн, 1 % лідокаїн проявляли достатній протимікробний ефект та чинили супресивну дію на здатність золотистого стафілокока продукувати біоплівку, про що свідчили низькі показники щільності біоплівки в присутності даних засобів. При використанні 0,375% ропівакаїну визначили резистентність клінічних штамів *S. aureus*, які утворювали щільну біоплівку в присутності даного анестетика.

Підсумовуючи результати отриманих даних, було встановлено чутливість планктонних форм *S. aureus* та *A. baumannii* до антисептика декаметоксину та МА, здебільшого у високих концентраціях (лідокаїну 0,5 %, 1%; бупівакаїну 0,25 %, 0,125%), а також посилення інгібуючого впливу анестетиків на біоплівкоутворення при поєднанні з  $\frac{1}{4}$  дози ДКМ. Це може свідчити про доцільність використання комбінацій анестетиків з антисептиком ДКМ у боротьбі з післяопераційною рановою інфекцією, спричиненою клінічними ізолятами *A. baumannii*, *S. aureus* які продукують біоплівки як фактори резистентності [111,119].

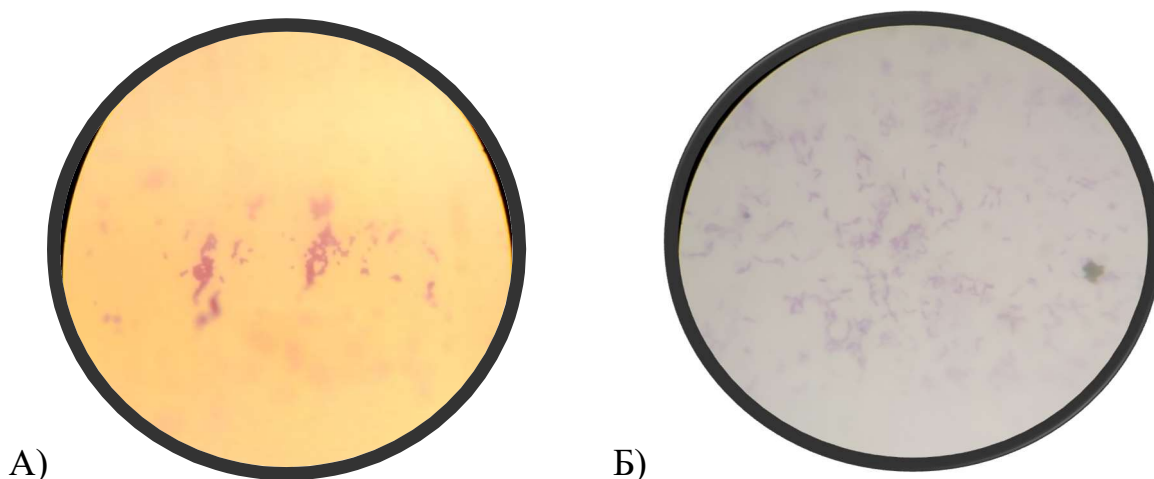
#### **4.3 Дослідження динаміки плівкоутворення умовно-патогенними мікроорганізмами *S. aureus*, *A. baumannii* на судинних катетерах із поліуретану та тефлону в присутності анестетика бупівакаїну**

Інфекційні ускладнення, пов'язані з мікробною колонізацією полімерних поверхонь в т.ч. поверхонь дренажів, центральних венозних катетерів, становлять значний ризик для пацієнтів з хірургічною патологією, зокрема важкохворих у періопераційному періоді [105-106, 120, 121-122 ].

В даному підрозділі наведено результати дослідження динаміки плівкоутворення грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами, які часто колонізують полімерні поверхні судинних катетерів та інших медичних

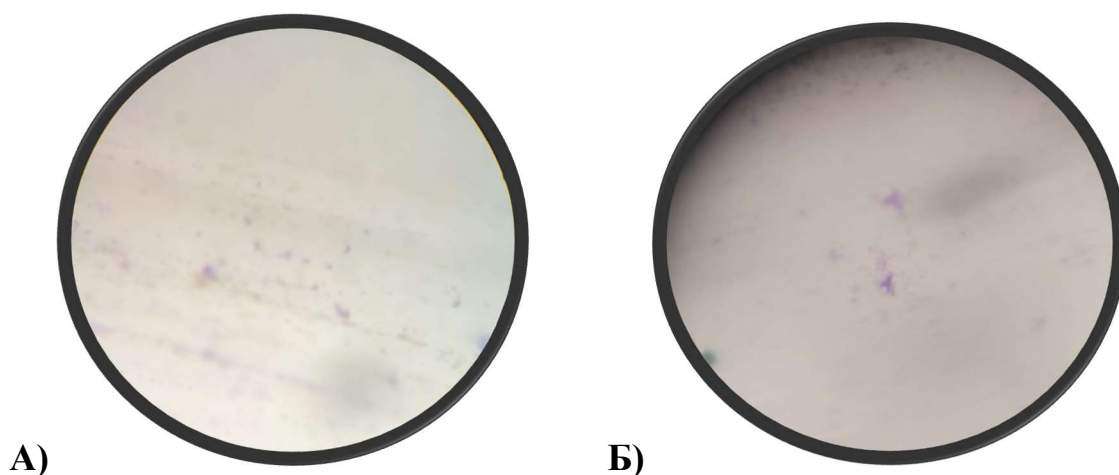
матеріалів, виготовлених із різних полімерів (поліуретан, тефлон), і становлять високий ризик періопераційних ускладнень, за умов впливу анестетика бупівакаїну гідрохлорид 0,25% та попередньої обробки полімерного виробу декаметоксином згідно методики, яка викладена в підрозділі 2.6.

У дослідженні через 48 год на поліуретанових катетерах визначали значну кількість осередків адгезії мікроорганізмів, які склались із груп по 5-10 клітин. *S. aureus* активно колонізував поверхню, утворюючи кластери із більше ніж 100 клітин (рис. 4.7, А). Водночас, за нашими спостереженнями було встановлено менш активну колонізацію *A. baumannii*, мікроколонії склались із 20-30 клітин (рис. 4.7, Б).



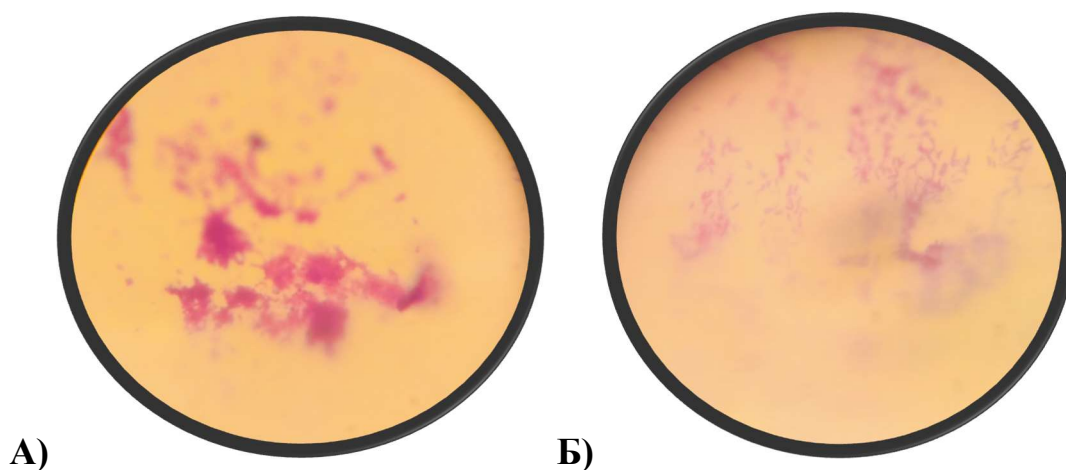
**Рис. 4.7.** Адгезія та колонізація до полімерної поверхні поліуретанового катетера, *S. aureus* (А),  $\times 1500$ ; та адгезія *A. baumannii* (Б),  $\times 1500$ . 48 год.

При мікроскопії фрагментів тефлонових катетерів через 48 год встановлено істотне зменшення кількості осередків адгезії (до 10 клітин мікроорганізмів). Істотної різниці між інтенсивністю адгезії клінічних штамів грампозитивних (*S. aureus*) та грамнегативних (*A. baumannii*) мікроорганізмів не виявлено. Так, через 48 год планктонні форми *S. aureus* та *A. baumannii* вже колонізували поверхню поліуретанових катетерів, та процес утворення біоплівки знаходився на стадії утворення мікроколоній, які були одношаровими і практично не контактували одна з одною. Культури стафілококів більш активно колонізували поверхню, ніж ацінетобактерії (рис.4.8).



**Рис. 4.8.** Адгезія клінічного штаму *S. aureus* (А) та *A. baumannii* (Б) до поверхні тефлонового катетеру, 48 год.  $\times 900$ .

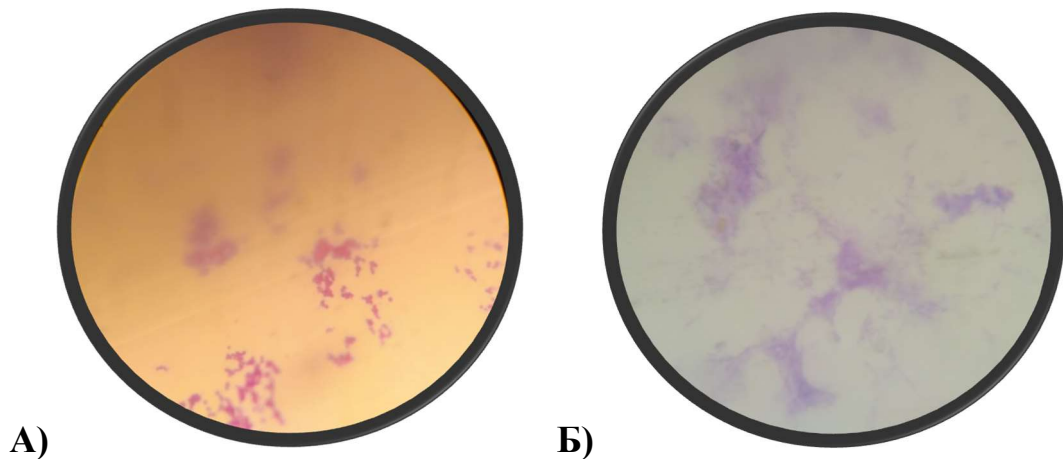
Через 72 год від початку дослідження на поліуретанових катетерах, які інкубували у бульйонній культурі *S. aureus*, мікроскопічно спостерігали утворення потовщених багат шарових мікроколоній, які з'єднувались між собою. В деяких мікроплівках виявляли ознаки початку утворення матриксу навколо мікроорганізмів, що свідчило про дозрівання біоплівки (рис. 4.9, А). Подібні процеси дозрівання біоплівки спостерігали на полімерній поверхні катетерів, які знаходились впродовж 72 год в бульйонній культурі *A. baumannii* (рис.4.9, Б) [119].



**Рис. 4.9.** Дозрівання біоплівки *S. aureus* (А) та *A. baumannii* (Б) на поліуретановій поверхні, 72 год інкубації ( $\times 1500$ ).

Кількість плівок, утворених багат шаровими структурованими колоніями була меншою, більшість мікроскопічно виявлених мікроплівок знаходились на стадії колонізації з ознаками розмноження мікроорганізмів в місці адгезії, відсутністю зв'язку між мікроколоніями, множинною адгезією поодиноких клітин. Визначали ознаки утворення полісахаридного матриксу, які чітко візуалізувались навколо одношарових мікроколоній.

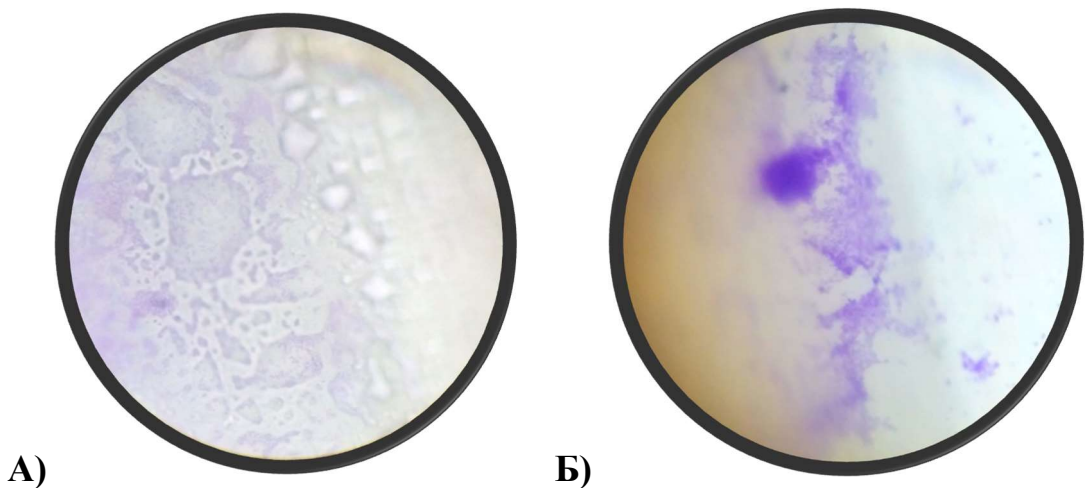
На поверхні тефлонових катетерів після 72 год інкубації в бульйонних культурах штамів мікроорганізмів, виділених з поверхні катетера, мікроскопічно визначали ознаки формування біоплівки у вигляді колонізації, утворення осередків розмноження адгезованих мікроорганізмів. Встановлено, що біоплівки, які почали утворюватися *S. aureus*, знаходились переважно на стадії утворення мікроколоній (колонізація), одношарових структур з ознаками початку розростання по поверхні (рис. 4.10, А). Вивчаючи біоплівки, утворені штамом *A. baumannii*, нами відмічено меншу частину плівок на стадії дозрівання (рис. 4.10, Б), як і на поліуретанових поверхнях катетерів у цей період. Проте, переважна більшість виявлених осередків все ж знаходились на другій стадії утворення біоплівки.



**Рис. 4.10.** Утворення біоплівки золотистого стафілококу на тефлоновій поверхні (А), дозрівання біоплівки акінетобактерій на тефлоновому катетері, утворення зв'язуючих «містків» або трабекул (Б), 72 год інкубації ( $\times 1500$ ).

На четверту добу від початку інкубації (96 год) при мікроскопічному дослідженні стафілококових біоплівки на поверхні поліуретанових катетерів виявлені зрілі біоплівки, в яких мікроорганізми занурені в полісахаридний матрикс, при цьому частка мікроорганізмів була значно меншою за частку полісахаридного матриксу, що характерно для стадії еволюції плівкових утворень. Переважна більшість плівок мала ознаки багат шарової будови, з великою кількістю мікроорганізмів у матриксі, добре вираженими сполученнями в структурі утворення (рис. 4.11, А) [119].

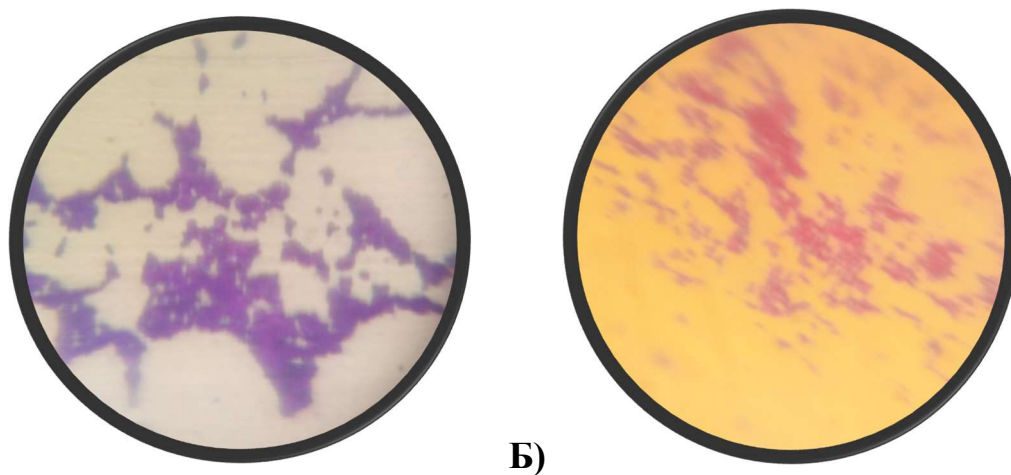
Відповідно, через 96 год інкубації фрагментів поліуретанового катетеру в бульйонній культурі плівкоутворюючого клінічного штаму *A. baumannii*, мікроскопічно реєстрували розростання елементів плівки, збільшення розмірів за рахунок злиття окремих осередків, збільшення щільності. Біоплівки містили мікроорганізми і мали каркас із матриксу. Співвідношення частки матриксу та клітин свідчило про зрілість плівки, кількість бактерій була високою, що свідчило про початок елюції мікроорганізмів з плівки (рис. 4.11, Б).



**Рис. 4.11.** Зріла біоплівка, утворена на поліуретановому катетері *S. aureus* (А) та *A. baumannii* (Б), 96 год,  $\times 900$ .

Встановлено, що через 96 год інкубації *S. aureus* утворював на тефлонових катетерах біоплівки, які дозрівали: осередки розмноження адгезованих мікроорганізмів (мікроколонії) розростались, між ними

утворювались трабекули, переважна кількість утворень була одношаровою (рис. 4.12, А). Подібну мікроскопічну картину спостерігали і при дослідженні плівок, утворених ацінетобактеріями, на тефлонових катетерах. Відмінним були тільки ознаки утворення матриксу та більша щільність острівців структури, що свідчило про багатшаровість. Загалом, мікроскопічна картина також відповідала стадії дозрівання плівки. Водночас визначали морфологічні зміни бактерій в структурі плівки: вони набували овоїдної форми на відміну від типової паличкоподібної (рис. 4.12, Б).

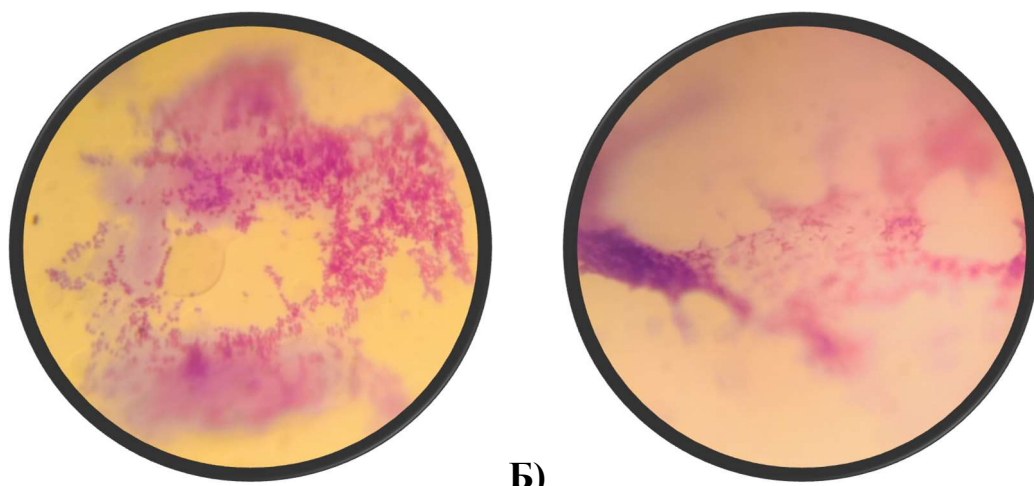


А)

Б)

**Рис. 4.12.** Дозрівання біоплівок *S. aureus* (А), *A. baumannii* (Б) на тефлоновій полімерній поверхні, 96 год × 1500.

На п'яту добу від початку дослідження було встановлено ознаки дозрілих багатшарових утворень на поліуретанових полімерних поверхнях катетерів незалежно від мікроорганізмів, які їх колонізували. Мікроскопічно мікробні плівки мали добре виражену матриксну структуру, частка клітин в матриксному шарі зменшувалась, що свідчило про вивільнення клітин із плівки (рис. 4.13).

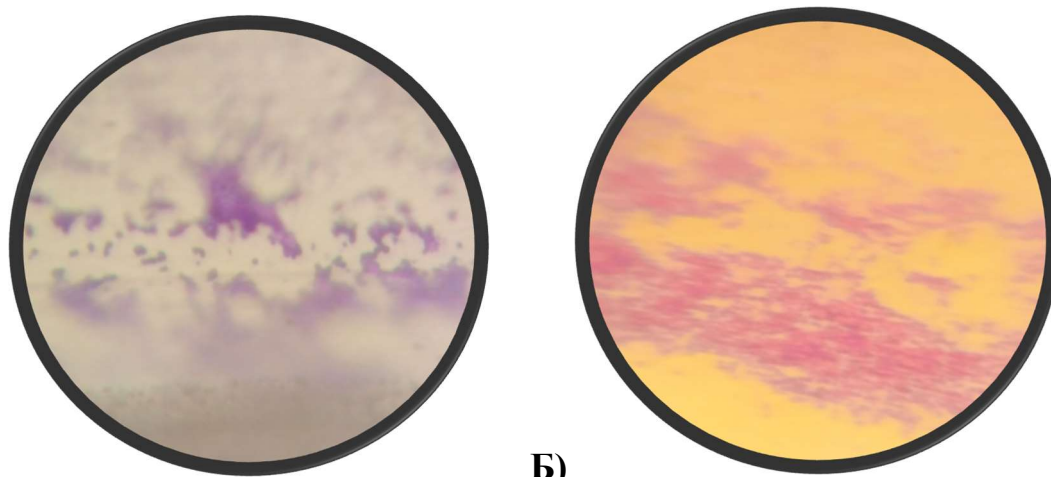


А)

Б)

**Рис. 4.13.** Біоплівка, утворена клінічними штамами *S. aureus* (А), *A. baumannii* (Б) на поліуретановій полімерній поверхні катетера з ознаками вираженої матричної полісахаридної основи (А, Б), зменшення клітинної частки в плівці (Б), 120 год ( $\times 1500$ ).

При мікроскопії плівок, утворених на тефлонових катетерах, як *S. aureus*, так і *A. baumannii*, спостерігали мікроскопічні ознаки зрілих плівок із значною часткою клітин в полісахаридному матриксі (рис. 4.14) [119-120].



А)

Б)

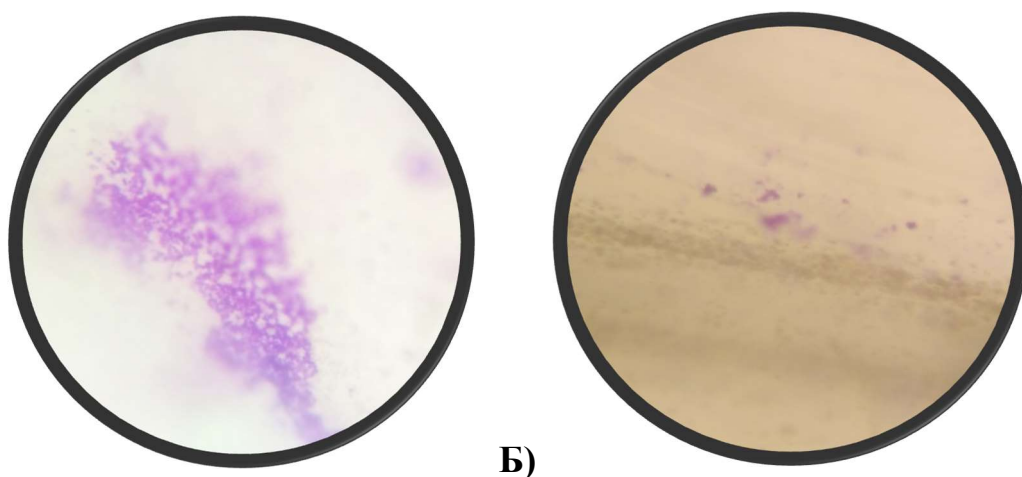
**Рис. 4.14.** Зріла біоплівка на тефлоновому катетері, утворена *S. aureus* (А), *A. baumannii* (Б), 120 год,  $\times 1500$ .

При вивченні впливу анестетика на процес утворення біоплівки на різних етапах нами було проведене мікроскопічне вивчення зафарбованих фрагментів судинних катетерів, що перебували у рідкій культурі



плівкоутворюючих штамів бактерій, які культивували в поживному середовищі з бупівакаїном (об'ємна частка препарату 30 %). Встановлено, що анестетик не впливав на адгезію *S.aureus* до поверхні поліуретанового катетеру: на другу добу інкубації при мікроскопії виявляли поодинокі групи по 20-50 клітин. Проте, при дослідженні катетерів, які знаходились у культурі *A. baumannii*, нам не вдалось виявити осередки адгезії на поверхні катетеру.

Через 72 години на поліуретанових катетерах, колонізованих золотистим стафілококом, відбувалось розростання мікроколоній, їх злиття, мікроскопічна картина була тотожня результатам, отриманим через 48-72 години інкубації без анестетика (рис. 4.15, А). Мікроскопічно спостерігали поодинокі ознаки адгезії *A. baumannii* до поверхні судинного поліуретанового катетера в присутності анестетика лише через 72 год (рис. 4.15, Б).



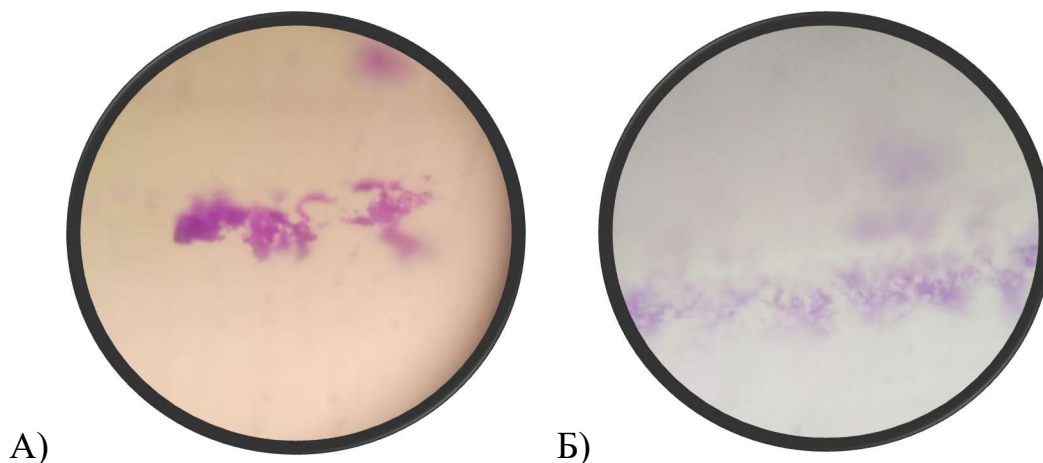
А)

Б)

**Рис. 4.15.** Формування стафілококової біоплівки *S. aureus* (А) та ознаки адгезії *A. baumannii* до поверхні поліуретанового катетеру (Б) в присутності анестетика через 72 год ( $\times 1500$ ).

При подальшому культивуванні в поживному середовищі з анестетиком спостерігали наступні фази еволюції плівок мікроорганізмів. Через 96 год на поліуретановій поверхні катетера визначили ущільнення стафілококових плівок. Реєстрували початок синтезу мікробними клітинами глікокаліксу, який оточував багатоклітинне утворення (рис. 4.16, А). Ацінетобактерії, які

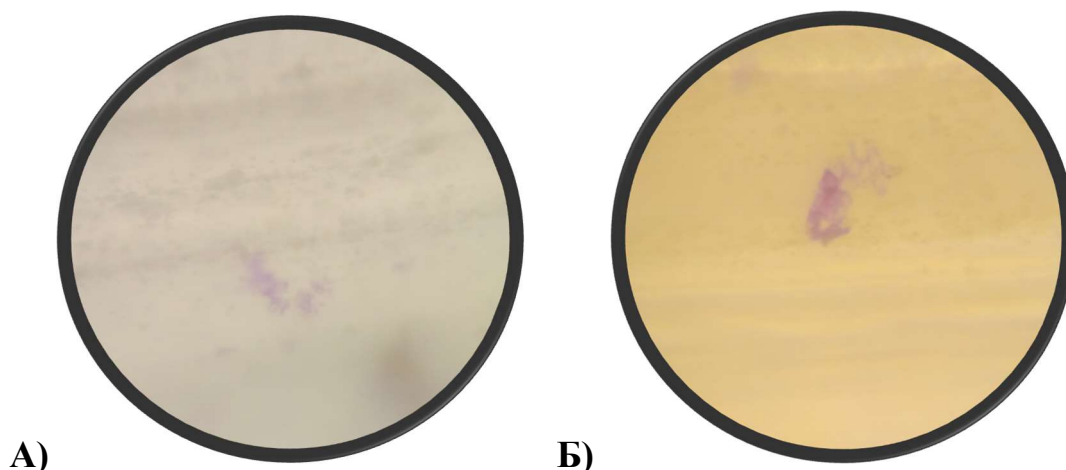
колонізували поверхню катетера, розмножувались, утворювали мікроколонії, які поступово з'єднувались у сітчасту структуру; мікроскопічна картина відповідала фазі дозрівання плівки, яка спостерігалась через 96 години в середовищі без анестетику (рис. 4.16, Б).



**Рис. 4.16.** Дозрівання стафілококової біоплівки (А)  $\times 1500$ ; утворення біоплівки *A. baumannii* на поліуретановому катетері в присутності анестетика, 96 год (Б)  $\times 900$ .

При вивченні впливу препарату бупівакаїну на здатність золотистого стафілококу та ацінетобактерій утворювати плівку на тефлонових судинних катетерах нами було встановлено, що клінічні штами обох збудників адгезувались до тефлонової поверхні в меншій кількості. При мікроскопічному вивченні поверхні катетерів через 48 год інкубації в бактеріальних культурах з додаванням анестетика до поживного середовища були виявлені поодинокі осередки адгезованих клітин, що відповідало мікроскопічній картині вивчення плівкоутворення у середовищі без анестетика в даний період. Динаміка утворення біоплівок через 72 год на тефлоновому катетері в присутності анестетика бупівакаїну відповідала такій, що спостерігалась в стандартному поживному середовищі, але кількість утворень та їх розміри за нашими даними мікроскопії були істотно меншими. При мікроскопії через 96 год мікроскопічних ознак утворення глікокаліксу не спостерігали в біоплівках,

утворених *S. aureus*, та реєстрували початок формування матриксу грамнегативними мікроорганізмами *A. baumannii* в цей період (рис. 4.17, А, Б).



**Рис. 4.17.** Колонізація та біоплівка *S. aureus* (А) та *A. baumannii* (Б) на тефлоновій полімерній поверхні катетера в присутності бупівакаїну гідрохлориду, 96 год × 900.

Таким чином, за даними проведеного дослідження встановлено, що присутність препарату для місцевої анестезії бупівакаїну гідрохлориду не впливала на адгезію *S. aureus* до поверхні поліуретанового катетеру та її наступну колонізацію, однак потенційно, уповільнювала дозрівання біоплівки та утворення полісахаридного матриксу. В середовищі з анестетиком ацінетобактерії повільніше адгезувались до поверхні, відповідно, колонізація і дозрівання плівки наступали пізніше на 24 год, ніж за відсутності анестетика. Процеси адгезії, колонізації та утворення плівок *S. aureus* та *A. baumannii* відбувались значно повільніше на тефлоновій полімерній поверхні в т.ч. у присутності анестетика бупівакаїну, а формування зрілих біоплівок у вигляді багатокластерної структури, оточеної матриксом, спостерігали пізніше (96 год), ніж на поліуретанових поверхнях (72 год). Встановлена закономірність дозволяє сформулювати гіпотезу, щодо меншої здатності бактерій адгезуватись до тефлонових поверхонь, ніж до поверхні поліуретану [119].

#### 4.4 Дослідження впливу попередньої обробки поверхні катетера розчином декаметоксину на процеси плівкоутворення клінічними штамами *S. aureus* та *A. baumannii*

Результати вивчення впливу попередньої обробки поверхні катетеру ДКМ на процеси плівкоутворення продемонстрували здатність антисептика гальмувати адгезію мікроорганізмів до поверхні поліуретанових та тефлонових катетерів. Досліджуючи поверхню катетерів мікроскопічно нам не вдалося виявити осередків адгезії мікроорганізмів на катетерах, які перебували в бульйонній культурі мікроорганізмів впродовж чотирьох діб (96 год). Узагальнення отриманих результатів мікроскопії поверхні катетерів різного полімерного складу, які знаходились 48 – 120 год в бактеріальних культурах мікроорганізмів *S. aureus*, *A. baumannii* з високими плівкоутворювальними властивостями дозволили встановити в залежності від мікроскопічної картини наступні фази утворення біоплівки: I – фаза адгезії та початку колонізації; II – дозрівання плівки шляхом утворення багатоклітинних кластерів (мікроколоній); III – злиття кластерів, утворення багат шарових структур, синтез матриксу (зріла плівка); IV – утворення зрілої матриксної структури, зменшення кількості мікроорганізмів в плівці, фаза елюції бактерій (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

##### Динаміка утворення біоплівки на поверхні катетерів різного складу

Мікроорганізм	Матеріал	Фаза формування біоплівки в залежності від періоду інкубації			
		48 год	72 год	96 год	120 год
<i>S. aureus</i>	Поліуретан	II	III	III-IV	IV
	Тефлон	I	II	III	III
<i>A. baumannii</i>	Поліуретан	I-II	III	III	IV
	Тефлон	I	II	III	III

Встановлені також відмінності узагальнених результатів мікроскопії поверхні досліджуваних катетерів, які знаходились 48 – 120 год в бактеріальних

культурах мікроорганізмів *S. aureus*, *A. baumannii* з додаванням бупівакаїну гідрохлориду (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Динаміка утворення біоплівки на полімерних поверхнях катетерів різного складу в присутності бупівакаїну гідрохлориду**

Мікроорганізм	Матеріал	Фаза формування біоплівки в залежності від періоду інкубації		
		48 год	72 год	96 год
<i>S. aureus</i>	Поліуретан	I	II	III
	Тефлон	I	II	II
<i>A. baumannii</i>	Поліуретан	-	I	II-III
	Тефлон	I	II	II-III

#### Заключення до розділу 4

Одержані результати вказують, що госпітальні штами *A. baumannii* та *S. aureus*, які мають виражену здатність до формування біоплівок, володіють високою чутливістю до ДКМ. Має місце пригнічення їх росту та розмноження в присутності клінічних концентрацій сучасних МА бупівакаїну, лідокаїну, навідміну від ропівакаїну. При одночасному застосуванні антисептика ДКМ (1/4 МІК) з анестетиками – відбувається посилення їх інгібуючого впливу на біоплівкоутворення мікроорганізмів.

Пригнічення процесів адгезії та біоплівкоутворення умовно-патогенними мікроорганізмами *A. baumannii* та *S. aureus* в присутності декаметоксину, локального анестетика бупівакаїну та їх синергічної інгібуючої біоплівкоутворювальної активності бактерій обґрунтовує потенційно високу ефективність застосування даного антисептика, в ділянці введення локальних анестетиків амідного типу для профілактики інфекційних періопераційних ускладнень.

Наукові результати розділу опубліковано в роботах [111, 119, 120].

## РОЗДІЛ 5

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ІНФІЛЬТРАЦІЙНОЇ ТА АПЛІКАЦІЙНОЇ АНЕСТЕЗІЇ В КОМПЛЕКСНІЙ ПРОГРАМІ ПРОФІЛАКТИКИ БОЛЮ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ В ХІРУРГІЇ

#### **5.1. Експериментальне дослідження ефективності місцевого комбінованого застосування антисептика декаметоксину та анестетика лідокаїну на моделі контамінованої рани**

Оптимізація методів післяопераційного лікування больового синдрому в ділянці рани з одночасною місцевою антимікробною тактикою потребує детального розуміння процесів, які запускаються в організмі пацієнта після інфікування. Моделі на тваринах є стандартними інструментами для вивчення широкого спектру зовнішніх травматичних ранових інфекцій [123].

В даному розділі роботи досліджували антимікробний та знеболювальний ефект місцевого застосування антисептика декаметоксину в комбінації з анестетиком лідокаїном на моделі контамінованої рани в експерименті на лабораторних тваринах. В дослідженні використовували сучасний препарат на основі 0,02% ДКМ декасан, зареєстрований в Україні як антисептичний лікарський засіб та місцевий анестетик лідокаїн 10 %, який дозволений до широкого використання для інфільтраційної анестезії післяопераційних ран [78, 124]. Експериментальні дослідження проводили на 52 білих нелінійних щурах-самцях (середня маса –  $253,2 \pm 3,401$  г) згідно методики, описаної у розділі 2.

В результаті мікробіологічного дослідження ранової поверхні на 3 добу після інфікування суттєвих відмінностей в колонізації золотистим стафілококом ран дослідних груп тварин не спостерігали, та в середньому визначали в межах  $10^6$  КУО/мл. Дані виражали згідно загальновідомої методики через десятковий логарифм числа КУО ( $\lg$  КУО/мл). На 5 добу визначали зменшення кількості КУО/мл *S. aureus* на поверхні ран, які обробляли ДКМ та

комбінацією ДКМ з 10% лідокаїном (співвідношення 1:1). Встановлено, що мікробна колонізація ран в групах В (ДКМ) та Д (поєднання ДКМ з лідокаїном) складала  $2,815 \pm 0,116$  ІгКУО/мл та  $4,43 \pm 0,21$  ІгКУО/мл відповідно, що достовірно менше, ніж в контролі  $6,52 \pm 0,18$  КУО/мл та в групі С (1,0 % лідокаїн)  $5,36 \pm 0,23$  ІгКУО/мл (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Динаміка мікробної колонізації рани *S. aureus* (Іг КОЕ/мл;  $M \pm m$ )**

Групи тварин	Мікробна колонізація <i>S.aureus</i> в рані, Іг КУО/мл			
	$M \pm m (\pm 2s)$			
	3 доба <sup>*</sup>	5 доба <sup>а</sup>	7 доба <sup>б</sup>	10 доба
<b>А (Контроль (0,9% NaCL))</b>	$6,11 \pm 0,02$ ( $\pm 0,16$ )	$6,52 \pm 0,02$ ( $\pm 0,16$ )	$3,71 \pm 0,14$ ( $\pm 0,98$ )	$3,28 \pm 0,13$ ( $\pm 0,98$ )
<b>С (Лідокаїн 1%)</b>	$6,19 \pm 0,005$ ( $\pm 0,036$ )	$5,37 \pm 0,13$ ( $\pm 0,93$ )	$3,36 \pm 0,1$ ( $\pm 0,74$ )	$2,1 \pm 0,08$ ( $\pm 0,59$ )
<b>В (Декаметоксин 0,02%)</b>	$5,78 \pm 0,06$ ( $\pm 0,47$ )	$2,82 \pm 0,04$ ( $\pm 0,27$ )	$0,64 \pm 0,29$ ( $\pm 2,09$ )	$0,11 \pm 0,11$ ( $\pm 0,83$ )
<b>Д (Лідокаїн 1%+ Декаметоксин)</b>	$5,91 \pm 0,05$ ( $\pm 0,37$ )	$4,5 \pm 0,05$ ( $\pm 0,4$ )	$2,48 \pm 0,19$ ( $\pm 1,39$ )	$0,32 \pm 0,17$ ( $\pm 1,24$ )

*Примітки:* m – помилка середнього значення вибіркової сукупності, 2s – два стандартних відхилення від середнього (95% усіх випадків знаходяться  $\pm$  двох стандартних відхилень від середнього).

Група А: \* -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 5 доби,  $\tau = 1$  ; <sup>а</sup> -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 7 доби,  $\tau = 1$ ; <sup>б</sup> –  $p > 0,05$  при порівнянні з даними 10 доби,  $\tau = 0,005$ ;

Група С: \* -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 5 доби,  $\tau = 1$  ; <sup>а</sup> -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 7 доби,  $\tau = 1$ ; <sup>б</sup> –  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 10 доби,  $\tau = 1$ ;

Група В: \* -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 5 доби,  $\tau = 1$  ; <sup>а</sup> -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 7 доби,  $\tau = 1$ ; <sup>б</sup> –  $p > 0,05$  при порівнянні з даними 10 доби,  $\tau = 0,31$ ;

Група Д: \* -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 5 доби,  $\tau = 1$  ; <sup>а</sup> -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 7 доби,  $\tau = 1$ ; <sup>б</sup> –  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 10 доби,  $\tau = 1$ ;

Суттєва перевага в зниженні мікробної колонізації золотистим стафілококом була на 7 добу спостереження у групі В, де встановлена майже

повна ерадикація *S. aureus*. ( $p < 0,05$ ). У групі Д було зниження рівня мікробної контамінації у 2 рази. У дослідних групах контролі та при застосуванні лідокаїну було встановлено зниження в 1,3-1,4 раза мікробної контамінації золотистим стафілококом, менше критично допустимого рівня  $10^6$  КУО/мл, в середньому  $3,55 \pm 0,23$  lgКУО/мл в обох групах дослідження ( $p < 0,05$ ; табл. 5.1, додаток В). На 10 добу при місцевому використанні перев'язувального матеріалу просоченого ДКМ та його комбінацією з 1 % лідокаїном не визначали росту мікроорганізмів, а у групі контролю та у групі С встановлено зниження мікробної контамінації *S. aureus* до  $3,280 \pm 0,190$  та  $2,10 \pm 0,08$  lgКУО/мл відповідно ( $p < 0,05$ ) [125].

Аналізуючи отримані результати дослідження по добах, було прослідковано, що у групі контролю мікробна колонізація *S. aureus* в рані на 3 добу ( $6,11 \pm 0,02$ ) в 1,9 рази була більшою, ніж на 10 добу ( $3,28 \pm 0,13$ ). Значення показника достовірно відрізнялось між 3 і 5, 5 і 7 добами ( $p < 0,05$ ), між 7 і 10 добами відсутня достовірна різниця ( $p > 0,05$ ). У групі С найбільше значення показника мікробної колонізації *S. aureus* в рані спостерігали на 3 добу ( $6,19 \pm 0,005$ ), найменше значення – на 10 добу ( $2,1 \pm 0,08$ ). Усі доби вірогідно відрізнялись між собою ( $p < 0,05$ ,  $\tau = 1$ ). При аналізі результатів дослідження у групі В значення показника на 3 добу ( $5,78 \pm 0,06$ ) в 52,5 рази перевищував значення на 10 добу ( $0,11 \pm 0,11$ ). Значення показника достовірно відрізнялось між 3 і 5, 5 і 7 добами ( $p < 0,05$ ,  $\tau = 1$ ), між 7 і 10 добами відсутня достовірна різниця ( $p > 0,05$ ). У групі D найбільше значення показника фіксували на 3 добу ( $5,91 \pm 0,05$ ), найменше – на 10 добу ( $0,32 \pm 0,17$ ). Значення показника мікробна колонізація *S. aureus* в рані достовірно відрізнялось між усіма добами ( $p < 0,05$ ,  $\tau = 1$ ).

При дослідженні порогу больової чутливості перед початком експерименту для контролю було виміряно на здоровій ділянці тіла у всіх групах тварин та встановлено однаковий поріг больової чутливості, який складав  $90,74 \pm 3,760$  г/мм<sup>2</sup> (табл. 5.2).



**Механічний поріг больової чутливості у щурів на тлі введення досліджуваних препаратів**

Групи тварин	Механічний поріг больової чутливості, М ±m (±2s)					
	Здорова ділянка шкіри*	1 доба <sup>α</sup> (після розрізу, одразу)	2 доба <sup>β</sup>	3 доба <sup>γ</sup>	5 доба <sup>φ</sup>	10 доба
А (контроль (0,9% NaCL))	6,05±0,03 (±0,19)	4,53±0,05 (±0,39)	4,83±0,03(±0,19)	4,87±0,03 (±0,18)	5,13±0,02(±0,11)	5,59±0,06 (±0,4)
С (лідоканін 1%)	6,07±0,02 (±0,17)	4,51±0,05 (±0,35)	5,96±0,03 (±0,22)	6,00±0,03(±0,23)	6,02±0,03 (±0,22)	6,07±0,02 (±0,17)
В (ДКМ 0,02%)	6,03±0,03 (±0,21)	4,57±0,05 (±0,38)	4,86±0,03 (±0,19)	4,92±0,01 (±0,11)	5,65±0,06 (±0,44)	6,02±0,03 (±0,22)
Д (ДКМ з 1% лідокаїном)	6,05±0,03 (±0,19)	4,52±0,05 (±0,33)	5,88±0,06 (±0,43)	5,93±0,06 (±0,47)	5,98±0,03 (±0,23)	6,05±0,03 (±0,19)

*Примітки:* група А: \* -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 1 доби (після озрізу, одразу),  $\tau = 1$ ; <sup>α</sup> -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 2 доби,  $\tau = 0,92$ ; <sup>β</sup> -  $p > 0,05$  при порівнянні з даними 3 доби,  $\tau = 0,23$ ; <sup>γ</sup> -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 5 доби,  $\tau = 1$ ; <sup>φ</sup> -  $p < 0,05$  у порівнянні з даними 10 доби,  $\tau = 1$ ;

група С: \* -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 1 доби (після озрізу, одразу),  $\tau = 1$ ; <sup>α</sup> -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 2 доби,  $\tau = 1$ ; <sup>β</sup> -  $p > 0,05$  у порівнянні з даними 3 доби,  $\tau = 0,51$ ; <sup>γ</sup> -  $p > 0,05$  при порівнянні з даними 5 доби,  $\tau = 0,026$ ; <sup>φ</sup> -  $p > 0,05$  при порівнянні з даними 10 доби,  $\tau = 0,14$ ;

група В: \* -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 1 доби (після озрізу, одразу),  $\tau = 1$ ; <sup>α</sup> -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 2 доби,  $\tau = 0,92$ ; <sup>β</sup> -  $p > 0,05$  при порівнянні з даними 3 доби,  $\tau = 0,31$ ; <sup>γ</sup> -  $p < 0,05$  при порівнянні з даними 5 доби,  $\tau = 1$ ; <sup>φ</sup> -  $p < 0,05$  у порівнянні з даними 10 доби,  $\tau = 0,69$ ;

група Д: \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з даними 1 доби (після озрізу, одразу),  $\tau = 1$ ; <sup>α</sup> -  $p < 0,05$  у порівнянні з даними 2 доби,  $\tau = 1$ ; <sup>β</sup> -  $p > 0,05$  у порівнянні з даними 3 доби,  $\tau = 0,05$ ; <sup>γ</sup> -  $p > 0,05$  у порівнянні з даними 5 доби,  $\tau = 0,01$ ; <sup>φ</sup> -  $p > 0,05$  у порівнянні з даними 10 доби,  $\tau = 0,15$ .

Після формування рани поріг больової чутливості достовірно не відрізнявся у всіх досліджуваних тварин, та становив  $3,95 \pm 5,48$  г/мм<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ). За результатами дослідження обчислено середнє значення механічного порогу больової чутливості у щурів різних груп –  $M \pm m (\pm 2s)$ , де  $m$  – помилка середнього значення вибіркової сукупності,  $2s$  – два стандартних відхилення від середнього (95% усіх випадків знаходяться  $\pm$  двох стандартних відхилень від середнього) (табл. 5.2, додаток В) [125].

Було встановлено, що у групі контролю на першу добу (після розрізу одразу) механічний поріг больової чутливості мав найменше значення ( $4,53 \pm 0,05$ ) у порівнянні з наступними добами. У групі А значення показника вірогідно не відрізнялось між 2 і 3 добами ( $p > 0,05$ ), між іншими добами – встановлено вірогідну відмінність ( $p < 0,05$ ). Це пояснюється відсутністю анальгетичного компоненту лікування ран в даній групі.

При застосуванні лідокаїну (група С) найбільше значення показника спостерігали на 10 добу ( $6,07 \pm 0,02$ ). Механічний поріг больової чутливості між 3 і 5, 5 і 10 добами не мав достовірної різниці ( $p > 0,05$ ). Механічний поріг больової чутливості в групі В на 10 добу ( $6,02 \pm 0,03$ ) в 1,3 рази перевищував значення порівняно з 1-шою добою ( $4,57 \pm 0,05$ ). Між 2 і 5 добами не спостерігали достовірної різниці ( $p > 0,05$ ). Значення показника між усіма іншими добами відрізнялись між собою ( $p < 0,05$ ). У групі D показник механічного порогу больової чутливості мав найменше значення в першу добу, одразу після розрізу ( $4,52 \pm 0,05$ ), найбільше значення на 10 добу ( $6,05 \pm 0,03$ ). Значення показника між 1 і 2 добами достовірно відрізнялось ( $p < 0,05$ ), тоді як між 2 і 3, 3 і 5, 5 і 10 добами різниці не встановлено ( $p > 0,05$ ).

Відповідно до вище вказаних термінів визначали площу рани та динаміку її зміни у кожній групі тварин. Спостереження показали, що в кожній групі тварин на третю добу був активний запальний процес, краї рани були валикоподібні, з ознаками набряку, рана вкрита геморагічними кірками, дно гіперероване. Ці ознаки були найвиразнішими у тварин групи контролю (А) (табл. 5.2 ) [125].

**Зміни площі контамінованих ран у у щурів на тлі введення досліджуваних препаратів**

Групи тварин	Площа контамінованої рани, мм <sup>2</sup> M ±m (±2s)			
	1 доба <sup>*</sup>	3 доба <sup>α</sup>	7 доба <sup>β</sup>	10 доба
A (Контроль (0,9% NaCL))	78,5±0,0 (±0,0)	71,15±0,22 (±1,58)	62,61±0,6 (±4,34)	45,48±1,48 (±10,69)
C (Лідокаїн 1%)	78,5±0,0 (±0,0)	60,19±0,63 (±4,51)	44,02±0,57 (±4,14)	26,00±1,05 (±7,6)
B (ДКМ 0,02%)	78,5±0,0 (±0,0)	58,84±0,49 (±3,56)	39,34±3,3 (±23,83)	32,21±0,42 (±3,06)
D (1 % лідокаїн з ДКМ)	78,5±0,0 (±0,0)	53,65±0,82 (±5,88)	39,7±0,72 (±5,22)	22,67±0,54 (±3,87)

*Примітки:*

m – помилка середнього значення вибіркової сукупності, 2s – два стандартних відхилення від середнього (95% усіх випадків знаходяться ± двох стандартних відхилень від середнього)

група А: \* - p<0,05 при порівнянні з даними 3 доби,  $\tau = 1$  ; <sup>α</sup> - p<0,05 при порівнянні з даними 7 доби,  $\tau = 1$ ; <sup>β</sup> – p<0,05 при порівнянні з даними 10 доби,  $\tau = 1$ ;

група С: \* - p<0,05 при порівнянні з даними 3 доби,  $\tau = 1$  ; <sup>α</sup> - p<0,05 при порівнянні з даними 7 доби,  $\tau = 1$ ; <sup>β</sup> – p<0,05 при порівнянні з даними 10 доби,  $\tau = 1$ ;

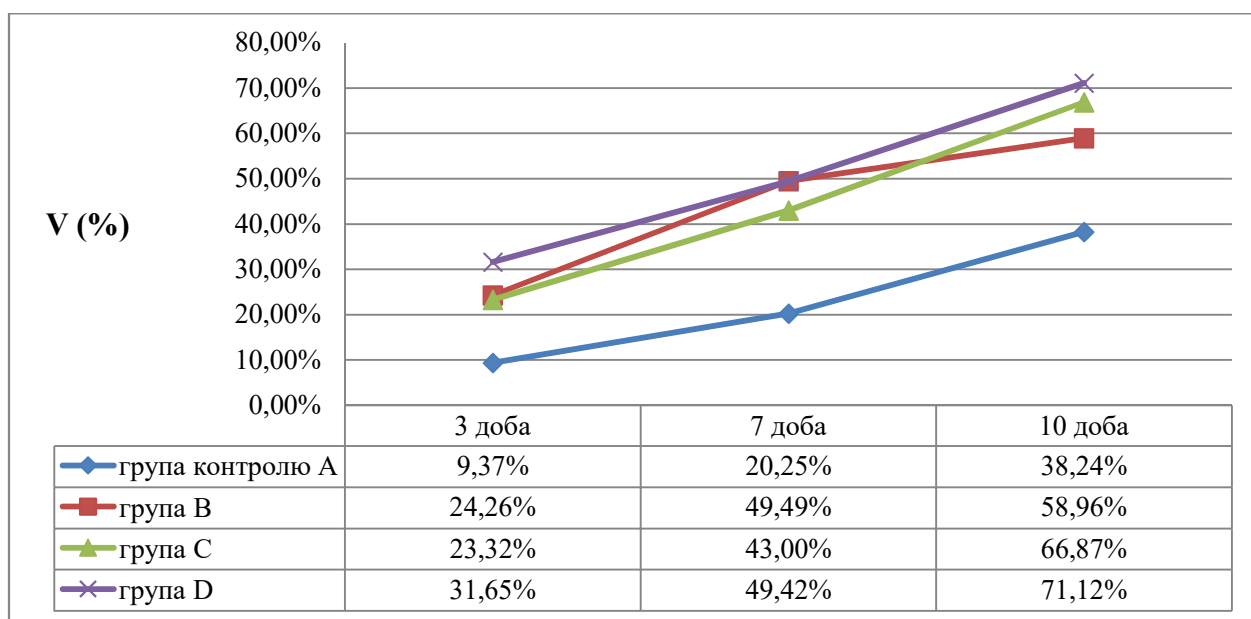
група В: \* - p<0,05 при порівнянні з даними 3 доби,  $\tau = 1$  ; <sup>α</sup> - p<0,05 при порівнянні з даними 7 доби,  $\tau = 1$ ; <sup>β</sup> – p<0,05 при порівнянні з даними 10 доби,  $\tau = 0,72$ ;

група D: \* - p<0,05 при порівнянні з даними 3 доби,  $\tau = 1$  ; <sup>α</sup> - p<0,05 при порівнянні з даними 7 доби,  $\tau = 1$ ; <sup>β</sup> – p<0,05 при порівнянні з даними 10 доби,  $\tau = 1$ ;

У подальші терміни спостереження зареєстровано суттєві зміни у стані ран та перебігу загоєння. На 7-му добу значно зменшилась площа рани у тварин, яким проводили місцеве лікування декаметоксином (група В) та комбінацією ДКМ з 10% лідокаїном (група Д) на 49,49% та 49,42% від початкових даних відповідно, краї рани щільно прилягали до її дна, на якому

починався процес грануляції. Далі загоєння ран у всіх групах характеризувалось формуванням грануляційної тканини, та початком епітелізації рани з країв. Значно активніше процеси епітелізації відбувалися в групах, де місцево використовували ДКМ (групи В та Д). На 10-ту добу стан ран характеризувався подальшим процесом епітелізації з її країв та, відповідно, зменшенням площі рани.

У групі контролю процеси загоєння ран відбувались повільніше на 38,24% від вихідних даних. Виражені позитивні зміни встановлено в ділянці ран у тварин дослідних груп В та Д, у лікуванні яких використовували розчин декаметоксину, у них спостерігали невелику чисту овально-розтягнену рану посередині ділянки моделювання первинної рани (табл. 5.2; рис. 5.1).



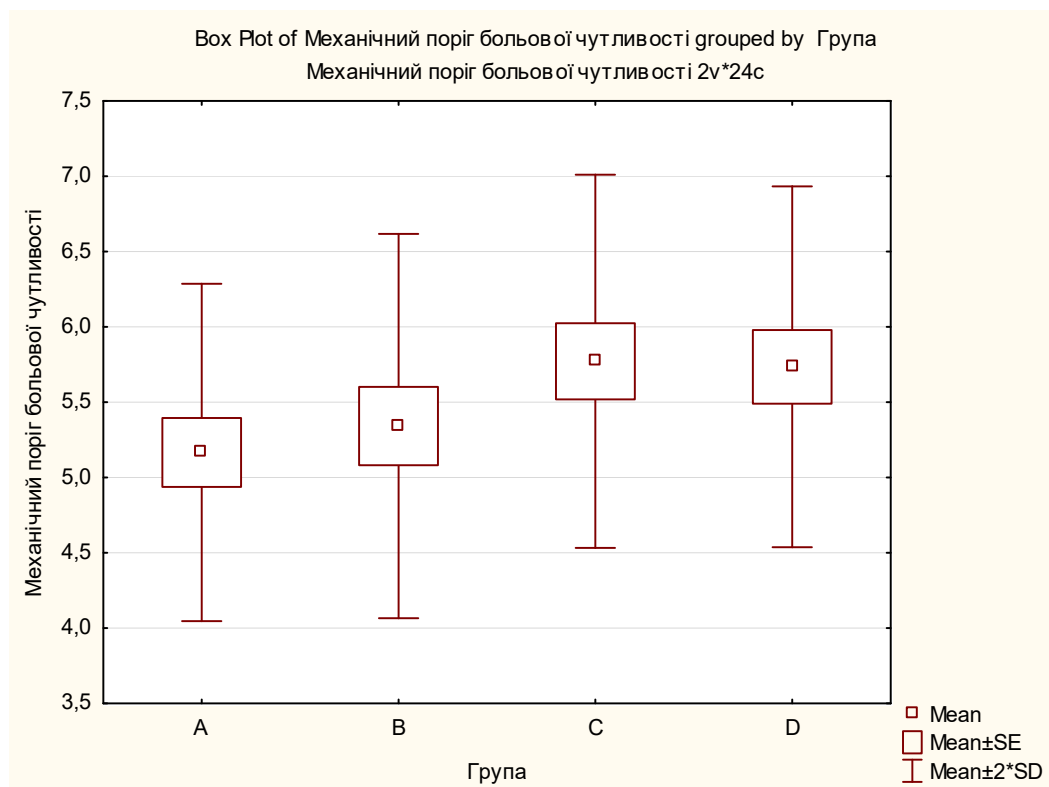
**Рис. 5.1.** Швидкість загоєння контамінованих ран у щурів на тлі місцевого лікування ( V(%)- швидкість загоєння ран).

На 10-ту добу рани в групі контролю були значно більших розмірів, а в групі С дещо зменшилися в порівнянні з контролем на 46,36%. Найкращий результат загоєння та процесу епітелізації ран встановили у групі D (71,12% від вихідних показників). Зменшення величини рани та кінцеві терміни загоєння свідчили про швидкість регенераційних процесів.

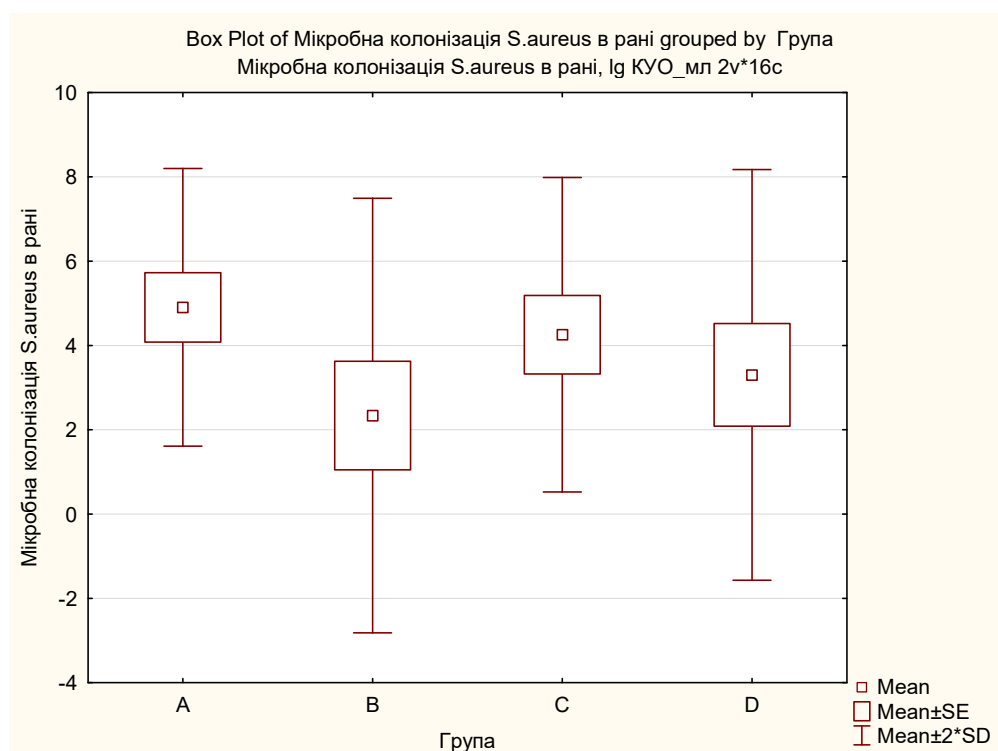
За результатами дослідження в усіх групах площа контамінованої рани у щурів мала найбільше значення на 1 добу, найменше значення – на 10 добу. У групі А площа контамінованої рани у 1 добу ( $78,5 \pm 0,0$ ) в 1,73 рази перевищувала площу рани на 10 добу ( $45,48 \pm 1,48$ ). У групі В площа у 1 добу ( $78,5 \pm 0,0$ ) в 2,44 рази більша за площу на 10 добу ( $32,21 \pm 0,42$ ). У групі С в 1 добу ( $78,5 \pm 0,0$ ) в 3,02 рази більша, ніж на 10 добу ( $26,00 \pm 1,05$ ). У групі D в 1 добу ( $78,5 \pm 0,0$ ) в 3,46 рази більша за 10 добу ( $22,67 \pm 0,54$ ). В усіх групах значення показника площі контамінованої рани достовірно відрізнялось між усіма добами ( $p < 0,05$ ,  $\tau = 1$ ). Проаналізована достовірна відмінність між групами в межах окремого показника (таблиця 1 додаток В).

При аналізі механічного порогу больової чутливості у щурів зареєстровано найбільше значення у групах С ( $5,77 \pm 0,16$ ), D ( $5,74 \pm 0,18$ ). Відмічена достовірна різниця між досліджуваними групами С, D та групою контролю А ( $5,17 \pm 0,13$ ) ( $p < 0,001$ ). Між самими групами С і D відсутня достовірна різниця ( $p > 0,05$ ). Між групою В ( $5,34 \pm 0,16$ ) та контрольною групою А відсутня вірогідна різниця ( $p > 0,05$ ), що пов'язано з відсутністю анальгетичного компонента лікування у цих групах (рис. 5.2).

Аналіз значення показника механічного порогу больової чутливості між групами в цілому за результатами непараметричного дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса (H-критерій) дозволяє стверджувати, що значення показника відрізняється в залежності від групи дослідження щурів ( $H = 52,46$ ,  $p < 0,001$ ). Порівнюючи мікробну колонізацію *S. aureus* в рані у щурів, найбільше середнє значення спостерігали у контрольній групі А ( $4,91 \pm 0,11$ ). Визначено достовірну різницю між усіма досліджуваними групами щурів А ( $4,91 \pm 0,11$ ), В ( $2,34 \pm 0,29$ ), С ( $4,26 \pm 0,23$ ), D ( $3,3 \pm 0,22$ ) ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ). За результатами дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса, значення показника мікробної колонізації *S. aureus* в рані у щурів достовірно відрізнялося в залежності від групи дослідження ( $H = 44,27$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 5.3).

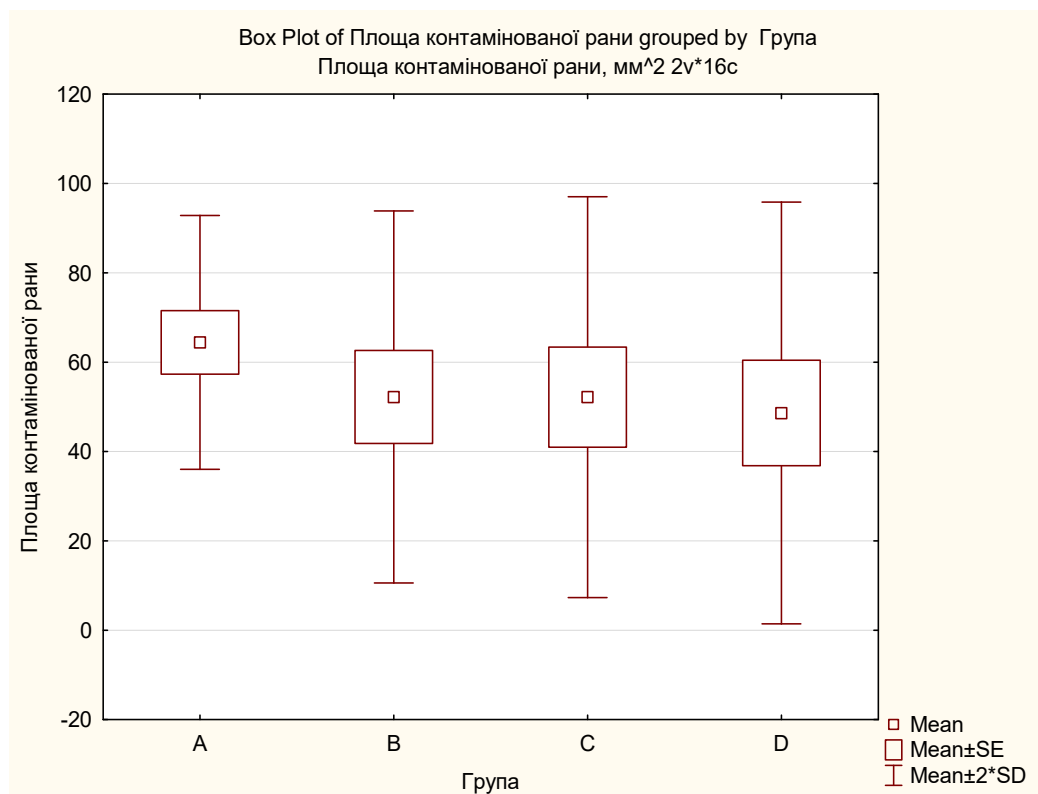


**Рис. 5.2.** Значення механічного порогу больової чутливості у щурів у досліджуваних групах (вікно модуля Box Plots програми STATISTICA 12).



**Рис. 5.3.** Характеристика мікробної колонізації *S. aureus* в рані у щурів у досліджуваних групах, lg КОУ/мл (вікно модуля Box Plots програми STATISTICA 12).

При вимірюванні площі контамінованої рани у щурів досліджуваних груп встановлено, що найбільшу площу мають щури контроль-групи А ( $64,44 \pm 0,11$ ). Достовірна різниця з контрольною групою А спостерігалась в усіх групах В ( $52,22 \pm 0,13$ ), С ( $52,18 \pm 0,11$ ), D ( $48,63 \pm 0,13$ ) ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ). Між групами В, С та D відсутня достовірна відмінність ( $p > 0,05$ ) (рис. 5.4). Порівнюючи групи дослідження в цілому з використанням дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса встановлено достовірні відмінності між ними ( $H=20,15$ ,  $p < 0,001$ ) [125].



**Рис. 5.4.** Характеристика площі контамінованої рани у щурів у досліджуваних групах, мм<sup>2</sup> (вікно модуля Box Plots програми STATISTICA 12).

### Заклучення до розділу 5

Дослідження показало що використання місцевого анестетика для санації рани значно зменшило рівень больової чутливості у тварин при дослідженні мінімального порогу болю монофіламентами Вон-Фрея. А комбінація анестетика з антисептиком ДКМ мала як знеболюючий ефект так і

пришвидшила ерадикацію збудника у рані. Показники швидкості загоєння ран показали, що починаючи з 3-ї доби експерименту площа ран у всіх груп зменшувалась, з достовірно кращим результатом при використанні 0,02 % ДКМ та його комбінації з 1,0% лідокаїном.

Експериментальні дані засвідчують, проведення місцевої анестезії інтраопераційно дозволяє значно знизити потребу в опіоїдах, а їх комбінування з антисептиками може покращити антимікробний ефект та зменшити використання антибіотиків [125]. Різні механізми дії даних препаратів дозволяють призначати їх у комбінації і в малих дозуваннях з метою досягнення значного анальгетичного та антимікробного ефекту, що дає змогу запропонувати використання комбінації антисептиків з анестетиками в клінічній практиці.

Наукові результати розділу опубліковано в роботах [125].



## РОЗДІЛ 6

### КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ, ГІСТО-МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ АНТИСЕПТИКІВ І АНЕСТЕТИКІВ В КОМПЛЕКСНІЙ ПРОГРАМІ ПРОФІЛАКТИКИ БОЛЮ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

#### **6.1. Дослідження особливостей перебігу періопераційного періоду залежно від методів знеболення пацієнтів при хірургічному втручанні з приводу гострого апендициту**

Головним завданням періопераційного знеболення є захист пацієнта від операційного стресу, який провокує в організмі реакції з боку різних систем (нервова, серцево-судинна, ендокринна) та метаболічні зміни і має особливе значення у дитячому віці через недосконалість центральних і периферичних систем нейрогуморальної регуляції і низької адаптації організму дитини [126]. Існує небагато наукових досліджень стану вегетативної нервової системи, гемодинаміки та рівня запальної відповіді при застосуванні під час хірургічних втручань різних способів загальної анестезії, комбінації загальної анестезії та інфільтраційної анестезії, зокрема у періопераційному періоді у дітей [127-129].

**Динаміка змін периферичної гемодинаміки у групах у періопераційному періоді.** В розділі представлені результати дослідження показників периферичної гемодинаміки у періопераційному періоді (частота серцевих скорочень (ЧСС), середній артеріальний тиск (САТ), насичення киснем капілярної крові ( $SpO_2$ ), які дали змогу оцінити вплив на серцево-судинну систему залежно від методу періопераційного знеболення. Під час дослідження показників периферичної гемодинаміки, а саме САТ у всіх пацієнтів, яким планували хірургічне втручання САТ становив  $94,49 \pm 10,6$  мм.рт.ст. Інтраопераційно в усіх пацієнтів було застосовано однакову аналгезію (TIVA) з в/в інфузією опіоїдного анальгетика фентаніл 0,005%), при якій АТ підтримувався у межах вікових норм, в цілому не відрізнявся у трьох досліджуваних групах, та складав  $79,39 \pm 12,6$  мм.рт.ст. (табл. 6.1.).

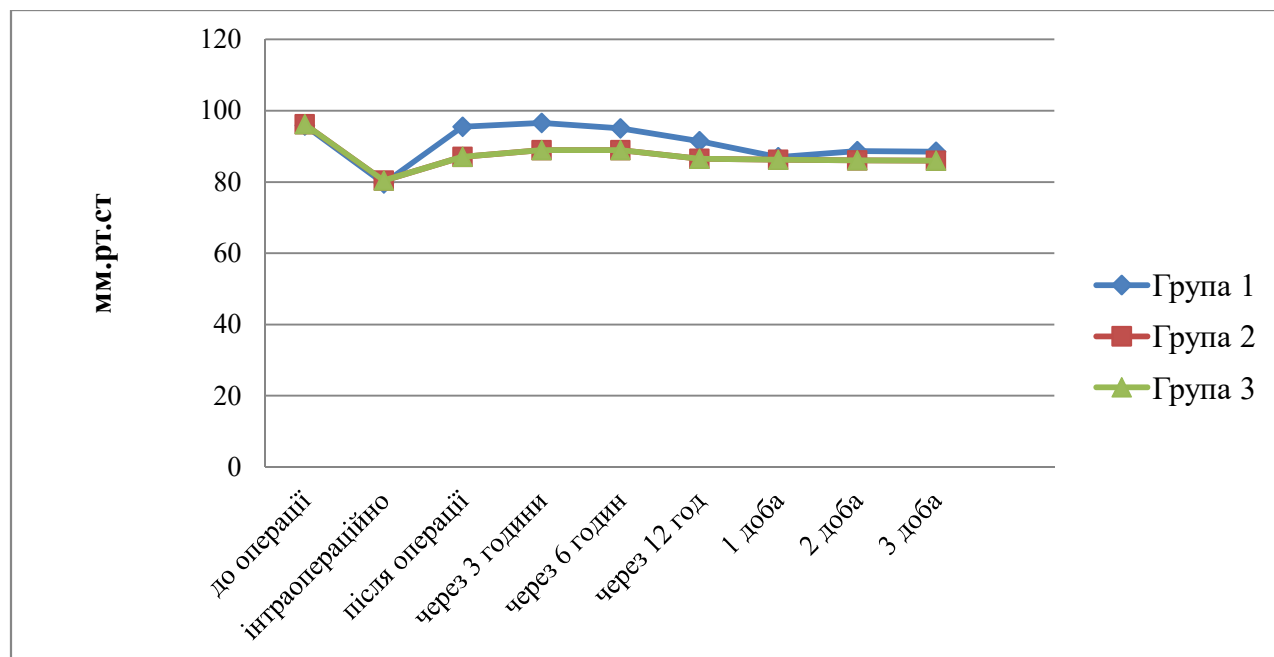
Таблиця 6.1

## Зміни середнього АТ у групах в періопераційному періоді

Період спостереження	Група 1 (загальна анестезія)	Група 2 (загальна та інфільтраційна анестезія рани бупівакаїном)	Група 3 (загальна та інфільтраційна анестезія рани бупівакаїном з ад'ювантом дексаметазоном)	U-критерій Манна-Уїтні, p
До операції	95,89±16,6	96,21±17,3	91,38±13,7	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05
Інтраопераційно	79,6±12,1	80,4±11,6	78,17±14,2	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05
Кінець операції	95,5±14,7	87,08±12,5	89,71±17,8	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05
3 год п/о	96,61±12,6	88,91±16,1	86,78±15,1	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05
6 год п/о	95,08±12,8	88,96±14,8	81,12±13,9	P <sub>1-2</sub> <0,01 P <sub>1-3</sub> <0,01 P <sub>2-3</sub> >0,05
12 год п/о	91,49±12,6	86,49±11,7	85,87±16,1	P <sub>1-2</sub> <0,01 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05
1 доба п/о	86,97±16,1	86,26±14,9	87,24±12,2	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05
2 доба п/о	88,72±11,6	86,09±16,8	76,23±17,8	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05
3 доба п/о	88,49±15,1	85,96±14,6	85,99±13,9	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05

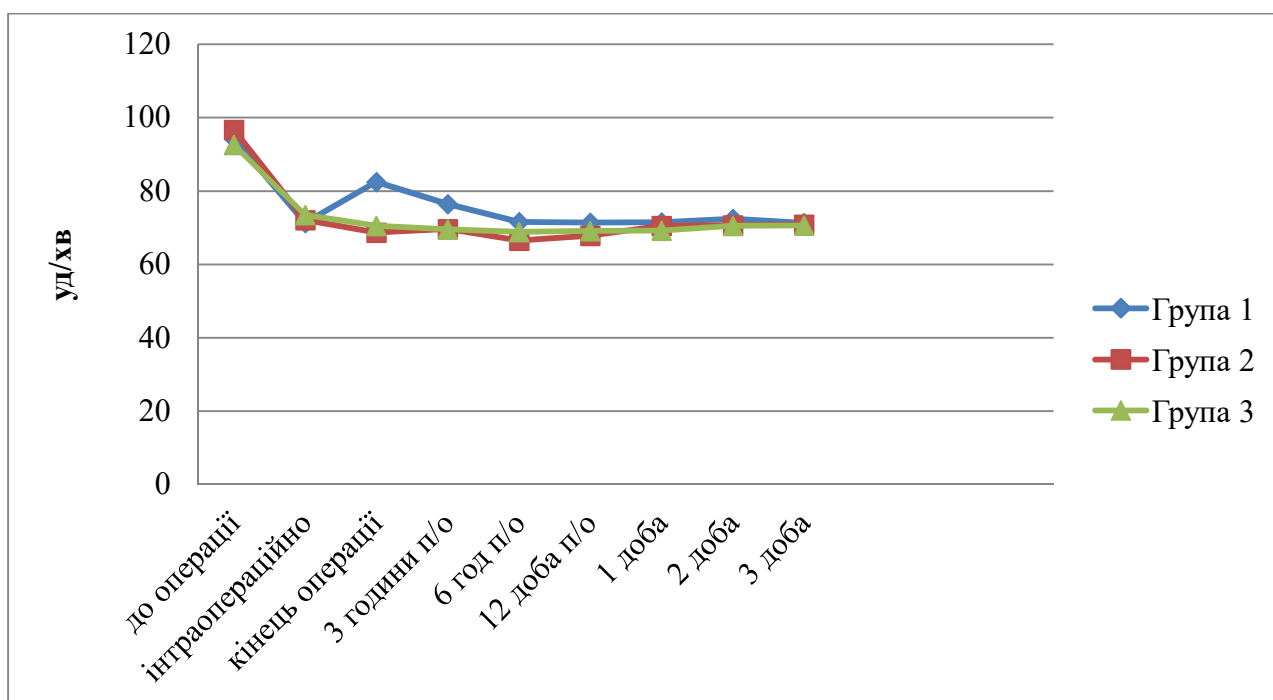
*Примітка.* Для порівняння двох незалежних вибірок, які не розподілені за нормальним законом, використано U-критерій Манна-Уїтні.

В періопераційному періоді встановлено найбільше середнє значення АТ в групі 1 до операції ( $95,89 \pm 16,6$ ) та через 3 год після операції ( $96,61 \pm 12,6$ ), а також, групі 2 до операції ( $96,21 \pm 17,3$ ). Найменше значення показників АТ фіксували – у 3 групі на 2 добу після операції ( $76,23 \pm 17,8$ ). Достовірну різницю значень АТ до операції спостерігали тільки між групами 2 і 3 ( $P_{2-3} < 0,05$ ). Встановили відсутність статистично значущої відмінності між групами в інтраопераційному періоді ( $P > 0,05$ ). Наприкінці операції визначили достовірну різницю значень АТ між групою 1 та групами 2, 3 ( $P_{1-2} < 0,05$ ,  $P_{1-3} < 0,05$ ). Через 3 год після операції достовірної різниці між групами не встановлено ( $P > 0,05$ ). Через 6 та 12 год після операції виявили достовірну різницю між групами 1 та 2, 3 ( $P_{1-2} < 0,01$ ,  $P_{1-3} < 0,01$ ). На 2 добу після операції встановлено статистично значущу відмінність лише між групами 1 та 3 ( $P_{1-3} < 0,05$ ). На 1 та 3 добу після операції не виявили достовірної різниці між групами ( $P > 0,05$ ) (рис.6.1) [130].



**Рис. 6.1.** Динаміка зміни середнього артеріального тиску в досліджуваних групах. Група 1 (контроль) – загальна анестезія; Група 2 (порівняння) – загальна анестезія та інфільтраційна анестезія рани анестетиком 0,5% бупівакаїном; група 3 (порівняння) – загальна анестезія та інфільтраційна анестезія рани 0,5% бупівакаїном з ад'ювантом дексаметазоном.

В пацієнтів всіх трьох груп у періопераційному періоді було встановлено відсутність статистично значущої відмінності ЧСС ( $94,5 \pm 13,2$  за хв) перед хірургічним втручанням. Загалом показник ЧСС у пацієнтів був підвищений на 25-35 % від вікових показників, що було обумовлено вираженим абдомінальним больовим синдромом, гіпертермією та загальним занепокоєнням, страхом через хірургічне втручання. Через 15 хв після початку операції ЧСС зменшилася на 24,5 % у порівнянні з показником до операції. Протягом подальшого періоду хірургічного втручання ЧСС залишалась стабільною, коливаючись у межах 5% до кінця операції. В кінці хірургічного втручання у хворих групи 1 ( $n=12$ ) було встановлено підвищення ЧСС на 15,6 % у порівнянні з інтраопераційними показниками (рис. 6.2; табл. 6.2).



**Рис. 6.2.** Динаміка змін ЧСС у досліджуваних групах. Група 1 (контроль) – загальна анестезія; Група 2 (порівняння) – загальна анестезія та інфільтраційна анестезія рани анестетиком 0,5% бупівакаїном; група 3 (порівняння) – загальна анестезія та інфільтраційна анестезія рани анестетиком бупівакаїн 0,5% + ад'ювант дексаметазон.

**Характеристика зміни частоти серцевих скорочень в залежності від застосування різних методів знеболення у групах**

ЧСС	Група 1 (загальна анестезія)	Група 2 (загальна та інфільтраційна анестезія рани бупівакаїном)	Група 3 (загальна та інфільтраційна анестезія рани бупівакаїном з ад'ювантом дексаметазоном)	U-критерій Манна-Уїтні, р
<b>До операції</b>	94,25±13,2	96,7±17,4	92,62±11,9	<b>P<sub>1-2</sub>&gt;0,05</b> <b>P<sub>1-3</sub>&gt;0,05</b> <b>P<sub>2-3</sub>&gt;0,05</b>
<b>Інтраопераційно</b>	71,33±12.2	72,1±11.0	73,5±14.8	<b>P<sub>1-2</sub>&gt;0,05</b> <b>P<sub>1-3</sub>&gt;0,05</b> <b>P<sub>2-3</sub>&gt;0,05</b>
<b>Кінець операції</b>	82,5±9,8	68,7±16,6	70,5±10,3	<b>P<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>P<sub>1-3</sub>&lt;0,01</b> <b>P<sub>2-3</sub>&gt;0,05</b>
<b>3 год п/о</b>	76,75±17.4	69,7±15.7	69,62±8,8	<b>P<sub>1-2</sub>&lt;0,05</b> <b>P<sub>1-3</sub>&lt;0,01</b> <b>P<sub>2-3</sub>&gt;0,05</b>
<b>6 год п/о</b>	71,58±11.5	66,5±13.4	68,87±13.1	<b>P<sub>1-2</sub>&gt;0,05</b> <b>P<sub>1-3</sub>&gt;0,05</b> <b>P<sub>2-3</sub>&gt;0,05</b>
<b>12 год п/о</b>	71,41±10.5	67,8±16.2	69,12±11.8	<b>P<sub>1-2</sub>&gt;0,05</b> <b>P<sub>1-3</sub>&gt;0,05</b> <b>P<sub>2-3</sub>&gt;0,05</b>
<b>1 доба п/о</b>	71,5±16,3	70,5±12,2	69,25±8,5	<b>P<sub>1-2</sub>&gt;0,05</b> <b>P<sub>1-3</sub>&gt;0,05</b> <b>P<sub>2-3</sub>&gt;0,05</b>
<b>2 доба п/о</b>	72,5±13.5	70,7±12.7	70,5±9.3	<b>P<sub>1-2</sub>&gt;0,05</b> <b>P<sub>1-3</sub>&gt;0,05</b> <b>P<sub>2-3</sub>&gt;0,05</b>
<b>3 доба п/о</b>	71,33±12.2	70,9±7.4	70,62±11.4	<b>P<sub>1-2</sub>&gt;0,05</b> <b>P<sub>1-3</sub>&gt;0,05</b> <b>P<sub>2-3</sub>&gt;0,05</b>

*Примітка.* ЧСС виражено в ударах за хвилину; для обчислення р-значення використано U-критерій Манна-Уїтні

У пацієнтів групи 2 (n=10) ЧСС після завершення хірургічного втручання залишались у межах вікових норм, та в порівнянні з

інтраопераційними показниками навіть зменшилась на 4,3%. У групі 3 (n=8) одразу після хірургічного втручання ЧСС також залишась стабільною, та була меншою на 4% від інтраопераційних показників ( $p < 0,05$ ). Найбільше середнє значення ЧСС реєстрували у групах 1, 2, 3 до операції (відповідно  $94,25 \pm 13,2$ ,  $96,7 \pm 17,4$ ,  $92,62 \pm 11,9$ ). Найменше середнє значення ЧСС спостерігалось у групах 2 та 3 через 6 год після операції (відповідно  $66,5 \pm 13,4$   $68,87 \pm 13,1$ ). До операції та в інтраопераційному періоді між групами була відсутня достовірна різниця ( $P > 0,05$ ). Статистично значущу відмінність спостерігали після операції між групами: 1 і 2 ( $P_{1-2} < 0,001$ ), 1 і 3 ( $P_{1-3} < 0,01$ ); через 3 години після операції між групами: 1 і 2 ( $P_{1-2} < 0,05$ ), 1 і 3 ( $P_{1-3} < 0,01$ ) (табл.6.2).

При вивченні насичення киснем в артеріальній крові ( $SpO_2$ ) у всіх досліджуваних групах у різні проміжки часу в періопераційному періоді не було статистичної значущості на всіх проміжках часу ( $p > 0,05$ ; табл. 6.3).

Таблиця 6.3

**Рівень насичення киснем артеріальної крові ( $SpO_2$ ) при застосуванні різних методів знеболення в періопераційному періоді**

$SpO_2$	Група 1	Група 2	Група 3	$p^*$
До операції	98,65	98,4	97,86	0,3
Інтраопераційно	97,5	98,02	98,3	0,5
Кінець операції	98,9	99,3	98,2	0,5

*Примітка.* сатурація капілярної крові киснем – у відсотках (%); \*- в порівнянні з групою 1 (контроль). Група 1 (контроль) – загальна анестезія; група 2 (порівняння) – загальна анестезія та інфільтраційна анестезія рани анестетиком 0,5% бупівакаїном; група 3 (порівняння) – загальна анестезія та інфільтраційна анестезія рани 0,5% бупівакаїном з ад'ювантом дексаметазон.

На основі отриманих даних відразу після операції та в перші 3 год встановлено статистично значущу відмінність у показниках САТ та ЧСС між групою 1 (контроль) та 2; 1 та 3 групою ( $p > 0,05$ ). Так, у 2 та 3 групі показники САТ та ЧСС були дещо меншими, ніж у групі контролю, що могло свідчити

про менш виражений больовий синдром у ранньому післяопераційному періоді, за рахунок досягнення достатнього рівня аналгезії і седатії в післяопераційному періоді та нормалізації вегетативного статусу хворих, які отримували додаткове знеболення місцевим анестетиком.

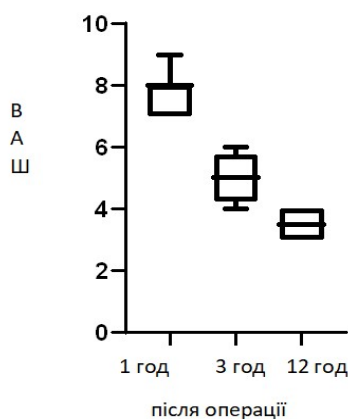
**Характеристика динаміки інтенсивності болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) в періопераційному періоді.** Оцінка болю в післяопераційному періоді відіграє ключову роль в забезпеченні контролю та ефективного прицільного його полегшення [131-133]. У нашому дослідженні використовували візуально аналогову шкалу ВАШ, враховуючи вік дітей, які брали участь у дослідженні, простоту у використанні та інтерпретації шкали та враховуючи доведену високу кореляцію шкали [98].

При вивченні динаміки больового синдрому у дітей з гострим апендицитом було встановлено, що у передопераційному періоді рівень болю за шкалою ВАШ в середньому складав 7,8 балів та майже не відрізнявся у досліджуваних групах. Більшість пацієнтів відмічали сильний біль (43,3 %), частина дітей – помірний (33 %) та дуже сильний (23,3 %) біль, який супроводжувався в'ялістю, порушенням сну, вираженим неспокоєм [130].

Через 3 год післяопераційного періоду 14 пацієнтів (46,6 %) відчували помірний біль, що негативно впливав на настрій, тривожність та порушував сон, а 3 пацієнти (6,6 %) з першої досліджуваної групи відчували сильний біль, який потребував введення опіоїдних анальгетиків та спричиняв сильний дискомфорт. Через 12 год у трьох досліджуваних групах пацієнти відчували слабкий біль, різної інтенсивності, який не потребував додаткового введення знеболення та 2 пацієнтів (6,6 %) першої групи мали помірний біль, який впливав на загальний настрій та сон (табл. 6.4). У післяопераційному періоді у пацієнтів, які отримували TIVA (перша група, n=12), через 3 год після хірургічного втручання рівень болю за ВАШ складав в середньому 6,5 балів (рис. 6.3).

**Розподіл пацієнтів залежно від рівня больових відчуттів за  
візуально-аналоговою шкалою (ВАШ)**

Інтенсивність болю за шкалою ВАШ (бали)	Доопераційний період	Післяопераційний період	
		Через 3 год	Через 12 год
Слабкий біль, абс. (відн.%) 1-4	0 хворих (0%)	13 хворих (43,3%)	28 (93,3 %)
Помірний біль, абс. (відн.%) 5-7	10 хворих (33,3%)	14 хворих (46,6%)	2 (6,6%)
Сильний біль, абс. (відн.%) 8-10	20 хворих (66,6%) : сильний біль 43,3%, дуже сильний – 23,3%	3 (10%)	0 (0%)



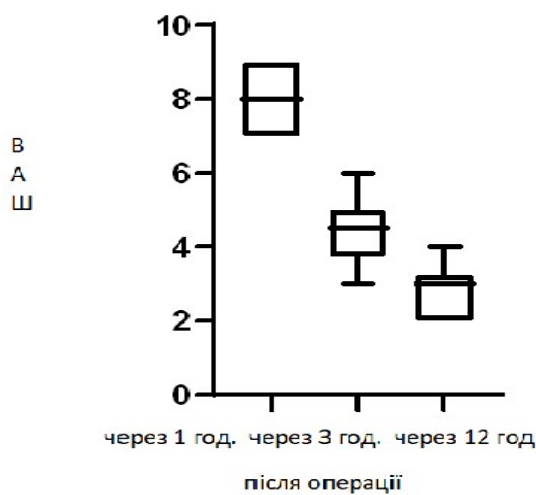
**Рис. 6.3.** Інтенсивність больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою у пацієнтів першої групи спостереження

Біль відповідав помірному рівню інтенсивності, який турбував, порушував сон та потребував додаткового знеболення (опіодні та неопіодні анальгетики в залежності від інтенсивності болю). Через 12 год після хірургічного втручання пацієнти відмітили біль з рівнем інтенсивності 3,5 бала



за ВАШ, при цьому сон був не порушений, а пацієнти потребували планового призначення ненаркотичних анальгетиків кожні 6 год [130,133].

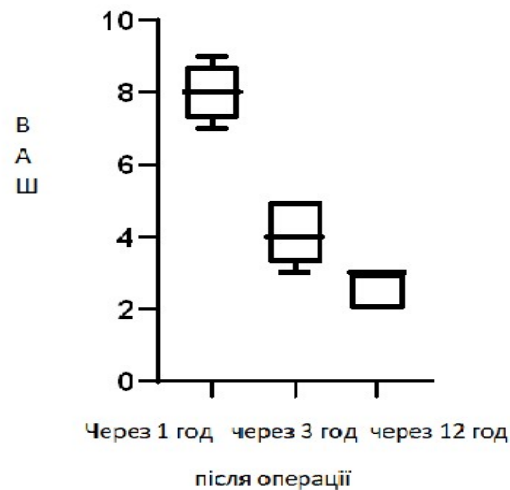
У другій групі спостереження (n=10), після проведення загального знеболення та інфільтраційної анестезії рани 0,5 % бупівакаїном рівень болю за ВАШ через 3 год складав 4,4, що відповідало помірному болю, який не турбував, але міг порушувати нічний сон та періодично потребував додаткового введення ненаркотичних анальгетиків (рис. 6.4).



**Рис 6.4.** Інтенсивність больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою у пацієнтів другої групи спостереження

Через 12 год після хірургічного втручання пацієнти відмітили за шкалою ВАШ біль на рівні 2,4 бали, при якому відчували незначний дискомфорт, відсутність порушень сну та потреби у додатковому призначенні знеболення пацієнтам.

При проведенні загального знеболення та інфільтраційної анестезії рани 0,5% бупівакаїном з додаванням ад'юванта рівень больового відчуття при ВАШ складав 4,1 бали через 3 год після операції та 2,6 бали – через 12 год, що достовірно не відрізнявся від другої групи спостереження, хоча кількісно був найнижчий в порівнянні з 1 та 2 групою спостереження (рис. 6.5).



**Рис 6.5.** Інтенсивність больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою пацієнтів третьої групи спостереження.

**Характеристика змін рівня маркерів стресу (monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2/MCP-1), рівень цукру в крові).** Вміст глюкози в крові традиційно розглядають в якості маркера тяжкості стресу. Концентрація глюкози в крові зростає в умовах неефективного знеболювання, проте також віддзеркалює й тяжкість запальної реакції [134]. Біомаркер CCL2/MCP-1 у плазмі хворих бере участь у запальних каскадних реакціях, пов'язаних з травмою тканин, і є предиктором післяопераційного больового синдрому, що клінічно може вказувати на якість лікування в періопераційному періоді [60].

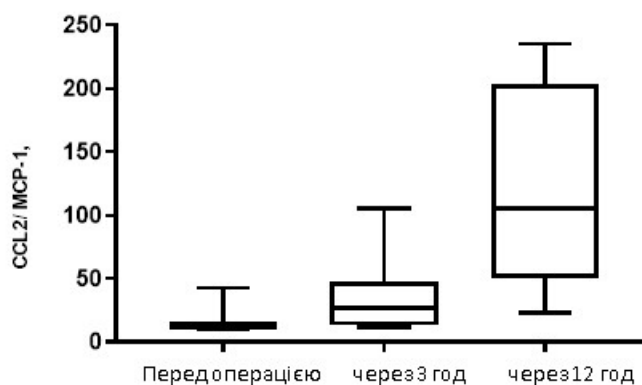
В результаті дослідження встановлено, що рівень CCL2/MCP-1 у плазмі хворих перед операцією в середньому становив  $17,25 \pm 7,8$  пг/мл, зокрема: у пацієнтів 1 групи становив  $16,96 \pm 11,4$  пг/мл, 2 групи –  $18,40 \pm 9,6$  пг/мл та 3 групи –  $16,25 \pm 11,2$  пг/мл. Статистично значуща відмінність між групами відсутня ( $p > 0,05$ ). Тобто, на початку дослідження вихідний рівень CCL2/MCP-1 у плазмі хворих усіх груп спостереження був однаковим (табл. 6.5).

**Статистична характеристика показника CCL2/MCP-1 у досліджуваних групах**

Досліджувані групи пацієнтів	CCL2/MCP-1, M ±m (±2s)		
	до лікування*	3 доба лікування <sup>α</sup>	після лікування
Група 1 (контроль)	15,56±0,68(±4,69)	46,44±2,29(±15,82)	93,35±4,06 (±28,1)
Група 2	16,31±0,59(±3,7)	16,94±0,3(±1,88)	36,26±1,42(±9,05)
Група 3	16,56± 0,5(±2,78)	16,56±0,78(±4,14)	20,32±0,98(±5,54)
t-критерій Стьюдента, p	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05	P <sub>1-2</sub> <0,01 P <sub>1-3</sub> <0,01 P <sub>2-3</sub> >0,05	P <sub>1-2</sub> <0,01 P <sub>1-3</sub> <0,01 P <sub>2-3</sub> <0,05

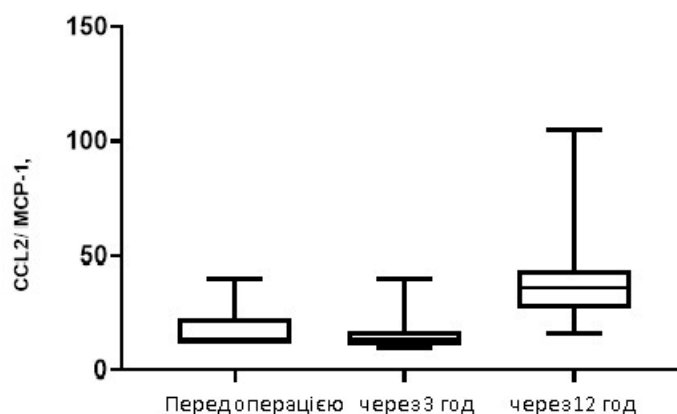
*Примітка.* група 1 (загальна анестезія): \* - p<0,01 при порівнянні з даними 3 доби лікування; <sup>α</sup> - p<0,01 при порівнянні з даними після лікування; група 2 (порівняння) – загальна анестезія та інфільтраційна анестезія рани анестетиком 0,5% бупівакаїном : \* - p>0,05 при порівнянні з даними 3 доби лікування; <sup>α</sup> - p<0,01 при порівнянні з даними після лікування; група 3(порівняння) – загальна анестезія та інфільтраційна анестезія рани 0,5% бупівакаїном з ад'ювантом дексаметазон: \* - p>0,05 при порівнянні з даними 3 доби лікування; <sup>α</sup> - p<0,01 при порівнянні з даними після лікування.

Одержані дані дослідження згідно W-критерію Шапіро-Вілка розподілені за нормальним законом. Для порівняння двох незалежних вибірок використано t-критерій Стьюдента. Так, за результатами досліджень виявлено підвищення рівня CCL2/MCP-1 у плазмі пацієнтів першої групи спостереження (в 2,3 раза) через 3 год після проведення хірургічного втручання, порівняно з показником цієї групи до операції (p<0,05; рис. 6.6). Через 12 год після хірургічного лікування пацієнтів з використанням стандартних методик загального знеболення рівень досліджуваного хемокіну достовірно зростав у 6,7 раза щодо даних, отриманих до операції (p<0,05).



**Рис. 6.6.** Рівень CCL2/MCP-1 у плазмі пацієнтів першої групи спостереження

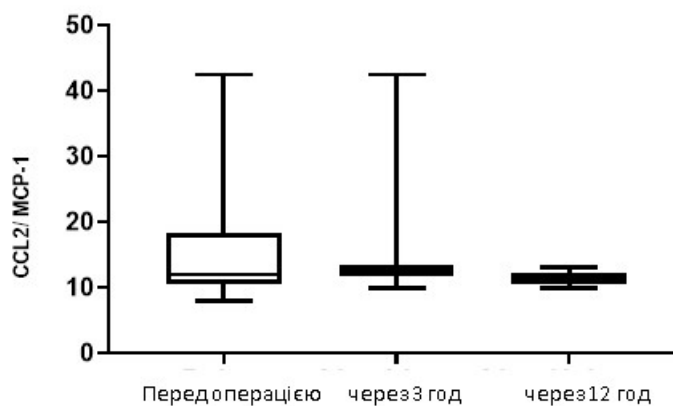
В свою чергу, у пацієнтів другої групи спостереження не виявлено достовірних кількісних змін рівня CCL2/MCP-1 у плазмі пацієнтів через 3 год після хірургічного втручання, у порівнянні з даним показником у групі до операції. Проте, через 12 год після проведеного хірургічного лікування встановлено достовірне зростання показника CCL2/MCP-1 у 2,2 раза в порівнянні з його значеннями до початку операції ( $p < 0,05$ ; рис. 6.7).



**Рис. 6.7.** Рівень CCL2/MCP-1 у плазмі пацієнтів другої групи спостереження

Варто зауважити, що при загальному знеболенні та інфільтраційній анестезії рани місцевим анестетиком бупівакаїном 0,5% з ад'ювантом у пацієнтів третьої групи рівень CCL2/MCP-1 у плазмі статистично не змінювався як через 3 год, так і 12 год після операції, хоча в середньому

кількісно зменшувався. На 3 добу лікування найменше значення показника CCL2/MCP-1 зафіксовано у групі 3, між групами 2 та 3 відсутня достовірна різниця ( $P_{2-3} > 0,05$ ). Після лікування (12-14 доби) спостерігали найбільше значення показника CCL2/MCP-1 у групі 1. (рис. 6.8).



**Рис. 6.8.** Рівень CCL2/MCP-1 у плазмі пацієнтів третьої групи спостереження.

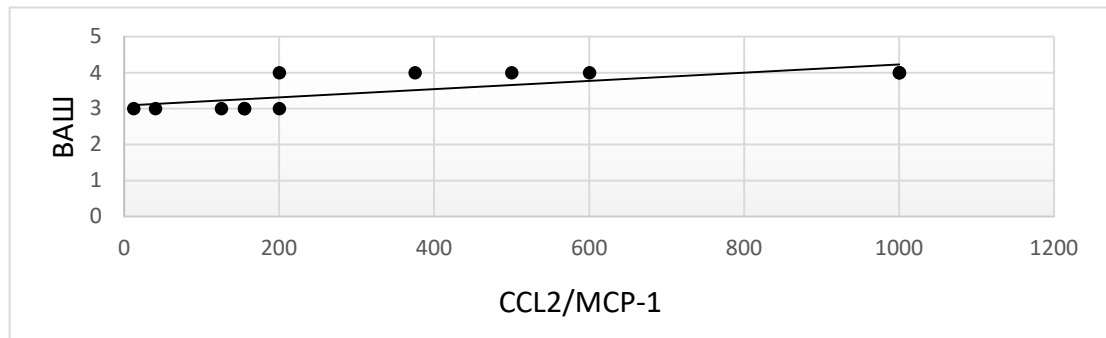
Між усіма групами встановлено статистично значущу відмінність ( $P_{1-2} < 0,01$ ,  $P_{1-3} < 0,01$ ,  $P_{2-3} < 0,05$ ).

У групі 1 на всіх етапах лікування спостерігали статистично значущу відмінність значення показника CCL2/MCP-1. У групі 2 і групі 3 значення показника CCL2/MCP-1 на етапах до лікування та 3 доба лікування статистично не відрізнялось ( $P > 0,05$ ).

Проведене дослідження кореляційних зв'язків між даними об'єктивної оцінки рівня стрес-маркерів (MCP-1) і суб'єктивним сприйняттям пацієнтами больових відчуттів (ВАШ) дозволило встановити коливання коефіцієнта кореляції зазначених параметрів і суб'єктивної оцінки болю при різних методах знеболення від 0,8 до 0,2 ( $p < 0,05$ ), що відповідало від високого до слабого ступеня кореляції на всіх етапах дослідження (рис. 6.9-6.29) [130].

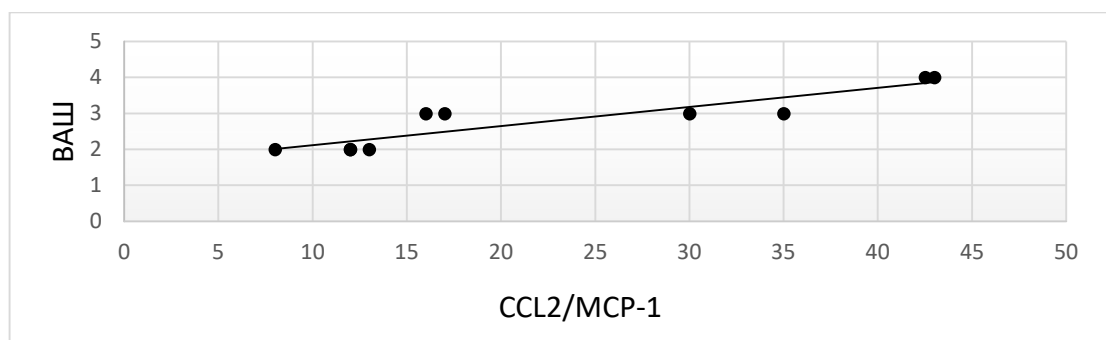
При оцінці рівня больових відчуттів та рівня CCL2/MCP-1 у плазмі хворих в динаміці у першій групі дослідження виявлено стрімке зростання больових відчуттів. Максимальний рівень болю у післяопераційному періоді пацієнти відзначали через 3 год після хірургічного втручання, в той час як

максимальний приріст рівня CCL2/MCP-1 реєстрували через 12 год після операції. Проте, максимальні значення прозапальних цитокінів асоціювали з вищими показниками інтенсивності болю за ВАШ, при цьому встановлено кореляційну залежність середньої сили,  $r = 0,56775$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 6.9).



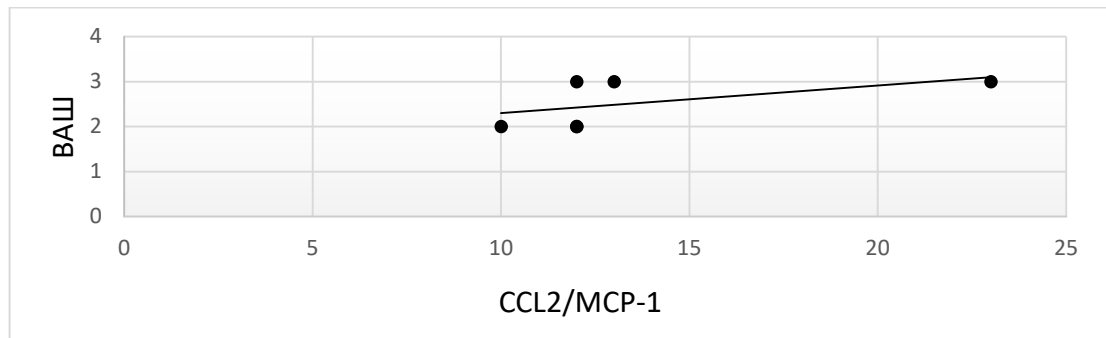
**Рис. 6.9** Коефіцієнт кореляції за Пірсоном ( $r = 0,56775$ ) між рівнем CCL2/MCP-1 та оцінкою болю за ВАШ у першій групі дослідження.

У другій групі спостереження визначили майже однаковий рівень прозапальних маркерів CCL2/MCP-1 у передопераційному і післяопераційному періодах, який достовірно зріс у 2,2 раза через 12 год, що супроводжувалось сильною кореляційною залежністю між ступенем прояву суб'єктивної оцінки болю за ВАШ,  $r = 0,816519$ , ( $p < 0,05$ ) (рис.6.10).



**Рис. 6.10.** Коефіцієнт кореляції за Пірсоном ( $r = 0,816519$ ) між рівнем CCL2/MCP-1 та оцінкою болю за ВАШ у другій групі дослідження.

Враховуючи що у третій групі спостереження рівень CCL2/MCP-1 у плазмі статистично не змінювався у післяопераційному періоді, а показники ВАШ були низькими через 3 та 12 год, кореляційну залежність не встановили, рівень кореляції був найслабший ( $r = 0,215859$ ) (рис. 6.11).



**Рис. 6.11.** Коефіцієнт кореляції за Пірсоном ( $r = 0,215859$ ) між рівнем CCL2/MCP-1 та оцінкою болю за ВАШ у третій групі дослідження.

Можна припустити, що використання в анестезії ад'юванту призвело до зниження маркерів MCP-1 в ранньому післяопераційному періоді та низьких больових відчуттів, внаслідок чого кореляційний взаємозв'язок між цими ознаками не визначали.

**Характеристика показників глікемії в динаміці.** До операції у групах спостерігали найбільше значення глікемії ( $4,38 \pm 0,33$ ,  $4,6 \pm 0,28$ ,  $4,48 \pm 0,26$  ммоль/л відповідно). Середні показники глікемії у всіх групах була близькою до верхньої межі норми. Враховуючи, що в дослідженні брали участь діти без супутніх патологій та ознак гострих інфекційних захворювань, це свідчить про рівень стресу у дітей, враховуючи обставини передопераційної госпіталізації. В кінці хірургічного втручання, після пробудження пацієнтів після анестезії рівень глікемії у досліджуваних групах дещо зменшився в порівнянні з передопераційний періодом, що могло свідчити про достатній рівень знеболення та седатії пацієнтів. Так, глікемія в 1 групі знизилась на  $0,38$  ммоль/л, в групі 2 – знизилась на  $1,3$  ммоль/л, в групі 3 знизилась на  $1,15$  ммоль/л (табл.6.6).

**Значення глікемії в періопераційному періоді у дітей при застосуванні різних методів знеболення, ммоль/л ( $M \pm m$ )**

Цукор крові (ммоль/л)	Група 1	Група 2	Група 3	U-критерій Манна-Уїтні, p
До операції	4,38±0,3	4,6±0,28	4,48±0,26	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$
Кінець операції	4,0±0,09	3,3±0,10	3,33±0,26	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,01$ $P_{2-3} > 0,05$
3 годин п/о	3,5±0,26	3,21±0,80	3,3±0,35	$P_{1-2} < 0,01$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$
6 год п/о	3,3±0,12	3,3±0,03	3,29±0,17	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$
12 год п/о	3,33±0,23	3,3±0,21	3,25±0,17	$P_{1-2} < 0,01$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$

*Примітка.* Група 1 (контроль) – загальна анестезія; група 2 (порівняння) – загальна анестезія та інфільтраційна анестезія рани анестетиком 0,5% бупівакаїном; група 3 (порівняння) – загальна анестезія та інфільтраційна анестезія рани 0,5% бупівакаїном з ад'ювантом дексаметазоном.

Після операції встановлено достовірну різницю показників глікемії між групами, а саме: між 1 і 2 ( $P_{1-2} < 0,001$ ), 1 і 3 ( $P_{1-3} < 0,01$ ); через 3 год: між 1 і 2 ( $P_{1-2} < 0,01$ ), через 12 год: між 1 і 2 ( $P_{1-2} < 0,01$ ), 1 і 3 ( $P_{1-3} < 0,05$ ). Що могло свідчити про кращий рівень знеболення в групах, із застосуванням інфільтрації ран місцевим анестетиком в кінці операції.



У післяопераційному періоді, через 3 год, в групі контролю визначили зниження середніх значень глікемії на 0,88 ммоль/л, в групі 2– зниження на 1,39 ммоль/л, в групі 3 – зниження на 1,18 ммоль/л у порівнянні з передопераційними даними. Через 6, 12 год післяопераційного періоду, рівень цукру у хірургічних хворих залишався стабільним на попередньому рівні. Між групами статистичної відмінності не було, тому дані не мали клінічного значення. Динаміка глікемії в ранньому післяопераційному періоді підтверджує кращий антиноцицептивний захист від додаткової інфільтраційної анестезії порівняно з використанням лише загальних методів знеболення. Проте, в наступні години післяопераційного періоду, враховуючи що пацієнтам призначали додатково опіодні та неопіодні анальгетики, рівень глікемії був стабільний, тому не можливо оцінити рівень стресу між групами.

Таким чином, динаміка глюкози в плазмі крові у дітей при операціях на передній черевній стінці залежать від методу анестезії. Інфільтраційні методи знеболення у ранній післяопераційний період забезпечували стабільні рівні стрес-маркерів, проте в подальшому післяопераційному періоді всі пацієнти потребували додаткових методів знеболення, що свідчить про короткотривалий ефект місцевої анестезії.

**Результати загальнолабораторних досліджень крові у хворих в періопераційному періоді.** Результати визначення кількості лейкоцитів, показників лейкоцитарної формули, ШОЕ та лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) засвідчили наступне. До лікування у хворих основних досліджуваних груп 2 та 3 та групи 1 (контролю) визначали: підвищення кількості лейкоцитів ( $19,32 \pm 0,18$ ,  $17,85 \pm 0,26$  та  $22,06 \pm 0,32$  відповідно). Спостерігали виражений зсув лейкоцитарної формули вліво, що відображало загальну запальну реакцію організму. Рівень паличкоядерних нейтрофілів склав у середньому  $19,81 \pm 0,56$  %,  $11,8 \pm 0,25$  %,  $12,75 \pm 0,33$  %, а сегментоядерних -  $58,5 \pm 0,82$ ,  $66,1 \pm 0,79$ ,  $62,25 \pm 0,71$  % відповідно, з подальшою тенденцією до нормалізації у більш пізні терміни (табл. 6.7).

**Динаміка змін кількості лейкоцитів, показників лейкоцитарної формули, ШОЕ та ЛШ крові у хворих в періопераційному періоді**

Показники	Групи спостереження	Термін спостереження			
		До лікування	3 доба	7 доба	12 доба
1	2	3	4	5	6
Гемоглобін, г/л	Група 1	132,25± 2,3	125,75±1,12	122,9±2,12	123,83±1,89
	Група 2	133,9±1,9	130,4±2,75	127,4±2,3	127,3±1,54
	Група 3	130,75±1,9	123±1,54	121,7±1,8	122,37±1,4
Лейкоцити, г/л	Група 1	22,06±0,32	18,2±0,26	11,77±0,04	8,43±0,11
	Група 2	19,32±0,18	16,5±0,11	10,29±0,12	9,7±0,06
	Група 3	17,85±0,26	16,9±0,06	10,38±0,17	9,9±0,05
Базофіли, %	Група 1	0	0	0	0
	Група 2	0	0	0	0
	Група 3	0	0	0	0
Еозинофіли,%	Група 1	0,58±0,02	0,41±0,02	0,25±0,02	0
	Група 2	0	0	0	0
	Група 3	1,25±0,04	1,0±0,04	0	0
Паличкоядерні нейтрофіли,%	Група 1	19,81±0,56	12,41±0,44	8,25±0,21	7,41±0,18
	Група 2	11,8±0,25	6,6±0,21	4,1±0,18	4,4±0,23
	Група 3	12,75±0,33	8,75±0,19	8,6±0,32	4,00,16
Сегментоядерні нейтрофіли,%	Група 1	58,5±0,82	38,16±0,57	36,66±0,45	36,25±0,56
	Група 2	66,1±0,79	41,5±0,44	39,8±0,58	39,2±0,72
	Група 3	62,25±0,71	43±0,68	39,25±0,69	40,5±0,65

1	2	3	4	5	6
Лімфоцити,%	Група 1	29±0,35	48,91±0,48	54,58±0,09	54,08±0,23
	Група 2	22±0,45	51,9±0,34	55,2±0,22	56,1±0,12
	Група 3	21,16±0,32	47,12±0,18	51,62±0,67	55,37±24
Моноцити,%	Група 1	0,75±0,02	0,08±0,01	0,08±0,01	0
	Група 2	0,4±0,02	0	0	0,20±0,01
	Група 3	0,62±0,04	0,062±0,04	0	0,125±0,01
ШОЕ, мм/год	Група 1	20,16±1,94	16,75±1,29	14,54±1,18	13,91±1,21
	Група 2	12,9±1,18	10,7±1,11	10,6±1,56	10,5±1,11
	Група 3	14,6±1,72	12,1±1,27	11,25±1,91	11,5±1,54
ЛШ	Група 1	3,6±0.08	1,01±0.1	0,7±0.03	0,82±0.12
	Група 2	3,8±0.2	0,93±0.12	0,84±0.08	0,7±0.1
	Група 3	2,9±0.06	1,18±0.06	0,88±0.35	0,72±0.3

*Примітка.* Група 1 (контроль) – загальна анестезія; група 2 (порівняння) – загальна анестезія та інфільтраційна анестезія рани анестетиком 0,5% бупівакаїном; група 3 (порівняння) – загальна анестезія та інфільтраційна анестезія рани 0,5% бупівакаїном з ад'ювантом дексаметазоном.

Патологічних змін з боку інших формених елементів крові встановлено не було, проте у порівнянні з результатами, отриманими у більш пізні терміни, було виявлено зменшення кількості лімфоцитів (29±0,35 %, 22±0,45%, 21,16±0,32 % відповідно), рівень яких відновлюється лише на 3 добу, досягаючи показників 48,91±0,48 %, 51,9±0,34 %, 47,12±0,18 % і зберігаючи подібні межі протягом усього наступного періоду спостереження. Показник ШОЕ при поступленні був підвищеним в групі контролю, та складав 20,16±1,94 мм/год, в групі порівняння 2 та 3 були дещо нищими – 12,9 ± 1,18 та 14,6 ± 1,72

відповідно мм/год. В подальшому визначали тенденцію до зниження рівня цих показників, та їх нормалізацію на 12 добу у всіх групах спостереження. ЛП при госпіталізації був підвищеним і в групі контролю становив  $3,6 \pm 0,08$ , а в групах порівняння 2 та 3 –  $3,8 \pm 0,2$  та  $2,9 \pm 0,06$  відповідно. В подальшому визначали тенденцію до зниження цього показника, рівень якого на 3 добу у всіх групах був межах норми ( $1,01 \pm 0,1$ ,  $0,93 \pm 0,12$ ,  $1,18 \pm 0,06$ ), статистично не відрізнявся, та не мав клінічного значення [135].

Під час дослідження динаміки змін кількості лейкоцитів, показників лейкоцитарної формули, ШОЕ та ЛП крові у хворих в періопераційному періоді не було виявлено статистично значущої відмінності між групами ( $p = 0,1511$ ). У всіх групах відмічали тенденцію до зменшення прозапальних показників периферичної крові на фоні комплексного лікування.

**Динаміка змін показника кількості мікроорганізмів в рані в періопераційному періоді.** Мікробіологічне дослідження кількісного та якісного мікробіологічного складу ранового ексудату у пацієнтів з гострим апендицитом в періопераційному періоді показало, що середня кількість мікроорганізмів на рановій поверхні на третю добу спостереження була однаковою в усіх досліджуваних групах і становила в десяткових логарифмах близько 8,24. Така кількість мікроорганізмів свідчила про значне інфікування хірургічних рани. Виходячи з результатів ідентифікації в переважній більшості випадків домінували представники *S. aureus* висівали (37,7 %).

Наприкінці першого тижня лікування у пацієнтів 2 та 3 груп встановлено зниження кількості мікроорганізмів в рановому ексудаті до  $3,5 \pm 0,22$  та  $3,78 \pm 0,23$  відповідно (в десяткових логарифмах), тобто майже в 1000 разів. За результатами мікробіологічного дослідження ранового вмісту, в групі контролю кількість мікроорганізмів зменшилась лише в 100 разів і становила lg ( $5,3 \pm 0,37$ ). На 14 добу лікування у всіх досліджуваних групах відмічали зменшення мікробної колонізації поверхонь хірургічних ран, проте в 2 та 3 групах було виділено значно менше мікроорганізмів (lg ( $2,3 \pm 0,86$ ) та lg ( $1,78 \pm 0,53$ )), ніж в групі контролю (lg ( $3,6 \pm 0,53$ ) КУО/мл), що свідчило про

сприятливий перебіг ранового процесу. Водночас, в переважній більшості ран паралельно виявляли представників нормальної мікробіоти шкіри (*Corynebacterium spp.*, *S. epidermidis*) (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

**Ступінь мікробної колонізації хірургічних ран хворих  
у післяопераційному періоді**

Термін спостереження	Загальна кількість умовно-патогенних мікроорганізмів в 1 мл ексудату виражена в lg			Домінуючі види мікроорганізмів		
	Групи дослідження					
	1	2	3	1	2	3
3 день	8,14± 0,31	7,89± 0,82	8,02± 0,22	<i>S. aureus</i> <i>A.baumannii</i> <i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> <i>A. baumannii</i> <i>S. epidermidis</i>	<i>S.aureus</i>
7 день	5,3± 0,37	3,5± 0,22	3,78± 0,23	<i>S. aureus</i> , <i>A. baumannii</i>	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	<i>S.aureus</i>
14 день	3,6± 0,53	2,3± 0,86	1,78± 0,53	<i>S. aureus</i> <i>S.epidermidis</i>	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>Corynebacterium spp.</i> ,	<i>S. aureus</i> <i>Corynebacterium spp.</i> ,

*Примітка.* Група 1 (контроль) – загальна анестезія; група 2 (порівняння) – загальна анестезія та інфільтраційна анестезія рани анестетиком 0,5% бупівакаїном; група 3 (порівняння) – загальна анестезія та інфільтраційна анестезія рани 0,5% бупівакаїном з ад'ювантом дексаметазоном.

Таким чином, у всіх хворих, які брали участь у дослідженні, нами виявлено істотну мікробну колонізацію ранової поверхні на початку перебігу ранового процесу, що призводило до розвитку інфекційних ускладнень. При застосуванні для перев'язок післяопераційних ран препаратів на основі ДКМ та місцевого анестетика 0,25 % бупівакаїну, відмічали зменшення кількості

мікроорганізмів нижче порогових значень ( $10^5$  КУО/мл) вже на першому тижні лікування, з подальшим заселенням ранової поверхні представниками нормальної мікробіоти шкіри (другий тиждень лікування), що гіпотетично свідчило про ознаки початку епітелізації рани. Отже, дані бактеріологічного дослідження вмісту ран переконливо свідчать про ефективність одночасного місцевого застосування антимікробної композиції декаметоксину та локального анестетика у попередженні розвитку ранової інфекції та пришвидшення ерадикації бактеріальних колонізаторів з ран [135].

**Взаємозв'язок між показниками мікробної колонізації хірургічних ран хворих та показником ССL2/МСР-1 в плазмі крові у періопераційному періоді.** Для встановлення взаємозв'язку між ССL2/МСР-1 та загальним ступенем мікробної колонізації хірургічних ран на 3 добу лікування був проведений кореляційний аналіз із обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r_s$ ) (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

**Характеристика взаємозв'язку загальної кількості умовно-патогенних мікроорганізмів в 1 мл ексудату та ССL2/МСР-1 на 3 добу лікування**

Рангова кореляція	Загальна кількість умовно-патогенних мікроорганізмів в 1 мл ексудату, lg КУО/мл		
	Група 1	Група 2	Група 3
Спірмена, $r_s$			
ССL2/МСР-1	-0,2	0,23	0,3

Встановлено слабкий кореляційний зв'язок між загальною кількістю умовно-патогенних мікроорганізмів та ССL2/МСР-1 на 3 добу лікування у групах дослідження. У групі 1 ( $r_s = -0,2$ ;  $p < 0,05$ ) спостерігали зворотні кореляційні зв'язки. У групі 2 ( $r_s = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ) та групі 3 ( $r_s = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ) наявний прямий кореляційний зв'язок. Це свідчить про те, що із зменшенням

CCL2/MCP-1 вірогідність зменшення загальної кількості умовно-патогенних мікроорганізмів зростає. Можна припустити що інфільтраційна анестезія та антисептична обробка ран в періопераційному періоді призводила до зменшення запального процесу та мікробної колонізації в рані прямопропорційно.

Згідно кореляційного аналізу після лікування спостерігали слабкі взаємозв'язки між показником загальної кількості умовно-патогенних мікроорганізмів в 1 мл ексудату та CCL2/MCP-1 (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

**Характеристика взаємозв'язку загальної кількості умовно-патогенних мікроорганізмів в 1 мл ексудату та CCL2/MCP-1 після лікування**

Рангова кореляція Спірмена, $r_s$	Загальна кількість умовно-патогенних мікроорганізмів в 1 мл ексудату, lg КУО/мл		
	Група 1	Група 2	Група 3
CCL2/MCP-1	-0,15	0,23	0,16

У групах 2 ( $r_s = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ) та 3 ( $r_s = -0,16$ ;  $p < 0,05$ ) встановили прямі кореляційні зв'язки.

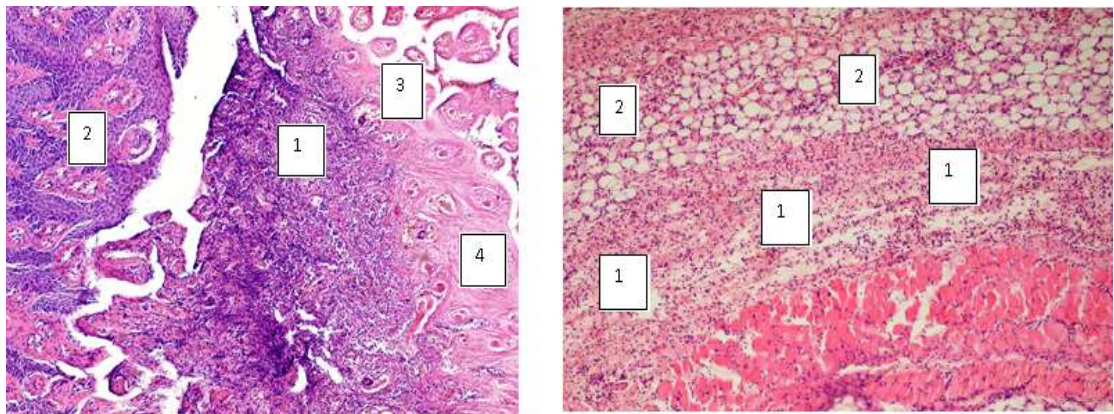
**6.2 Гісто-морфологічні особливості перебігу репаративних процесів в періопераційних ранах при застосуванні комплексної програми профілактики болю та інфекційних ускладнень**

Гнійно-некротичні ураження тканин стопи у хворих на цукровий діабет (ЦД) представляють собою серйозні ускладнення, що характеризуються тривалим процесом загоєння з високим ризиком інфікування [136-138]. Рациональна місцева антимікробна тактика ефективно сприяє загоєнню ран, контамінованих мікроорганізмами, та є важливою складовою терапії ран з критичним рівнем мікробної колонізації [139-140]. Згідно ряду досліджень антисептик ДКМ розглядають як ефективний та безпечний антимікробний

засіб, який підтримує процес загоєння ран, особливо хронічних, завдяки його хорошій тканинній сумісності та високому пролонгованому антимікробному ефекту [7,9].

Щоб оцінити антимікробний ефект антисептиків (ДКМ та повідон йоду) та їх комбінації з місцевим анестетиком, в клінічних умовах було проведено порівняльне морфологічне дослідження перебігу ранового процесу при гнійно-некротичних ураженнях нижніх кінцівок хворих з цукровим діабетом при різних підходах до місцевого лікування у періопераційному періоді.

У біоптатах ран, одержаних на першу добу, у хворих всіх досліджуваних груп перед санацією рани у тканинах дна та стінок виразкового дефекту визначали подібні морфологічні зміни у вигляді дефектів тканин шкіри на всю товщу дерми до гіподерми та фасціальньо-м'язових структур (рис. 6.12-6.13).



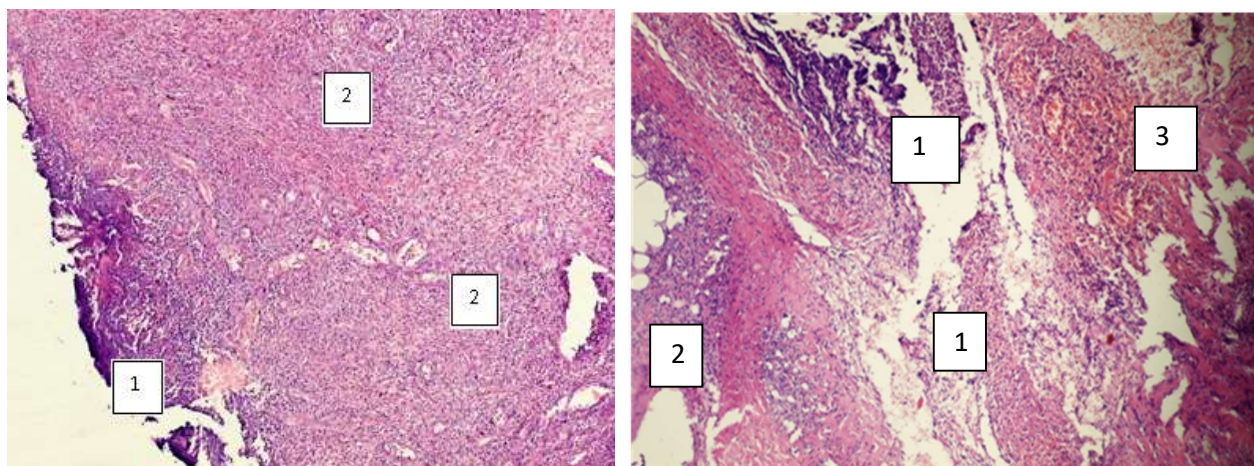
А)

Б)

**Рис. 6.12 А)** Краї виразкового дефекту в І-шу добу. І група хворих. Дифузна запальна поліморфно-клітинна інфільтрація (1), псевдоепітеліоматозна гіперплазія епідермісу (2), ділянка коагуляційного некрозу (3), застійне повнокрів'я судин з гіалінізованими стінками (4).  
**Б)** Дно виразкового дефекту в І-шу добу до операції, І група хворих, дифузне гнійне запалення в гіподермі з переходом на м'язову тканину. Забарвлення гематоксилін-еозин,  $\times 100$ . Поперечно посмугована м'язова тканина з фасцією, у яких визначається рясна інфільтрація сегментоядерними лейкоцитами з домішкою лімфогістіоцитарних елементів (1), значний набряк фіброзної



тканини дерми та гіподерми із гнійно-продуктивним запаленням (2).  
Забарвлення гематоксилін-еозин,  $\times 100$ .



А)

Б)

**Рис. 6.13.** А). Виразковий дефект (до операції). II група хворих. Відсутність епідермісу, шар некротизованих тканин (1). Дифузна запальна поліморфно-клітинна інфільтрація, слабо розвинена грануляційна тканина (2).  
Б). Дно виразкового дефекту (до операції), III група хворих. Забарвлення гематоксилін-еозин,  $\times 100$ . Відсутність зрілої грануляційної тканини. Виражені деструктивні зміни, дифузне гнійно-продуктивне запалення (1) з переходом на фасціальні структури, жирову клітковину (2). Дилатовані повнокровні судини гемомікроциркуляції, діapedезні вогнищеві крововиливи (3). Забарвлення гематоксилін-еозин,  $\times 100$ .

Визначили дно рани з нерівним контуром, яке випинало за рахунок окремих ділянок збереженої дерми, було вкрите шаром некротизованих тканин з ознаками коагуляційного некрозу різного ступеня інфільтрації сегментоядерними нейтрофілами. У більшості випадків не визначали чіткого демаркаційного валу. Спостерігали судини з ознаками гіалінізованої або фіброзованої потовщеної стінки; субепітеліальну інфільтрацію дерми сегментоядерними лейкоцитами, одноядерними клітинами типу моноцитів крові, лімфоцитами, гістіоцитами і клітинами запалення (плазматичні, лімфогістіоцитарні клітини; табл. 6.11) [141,142].

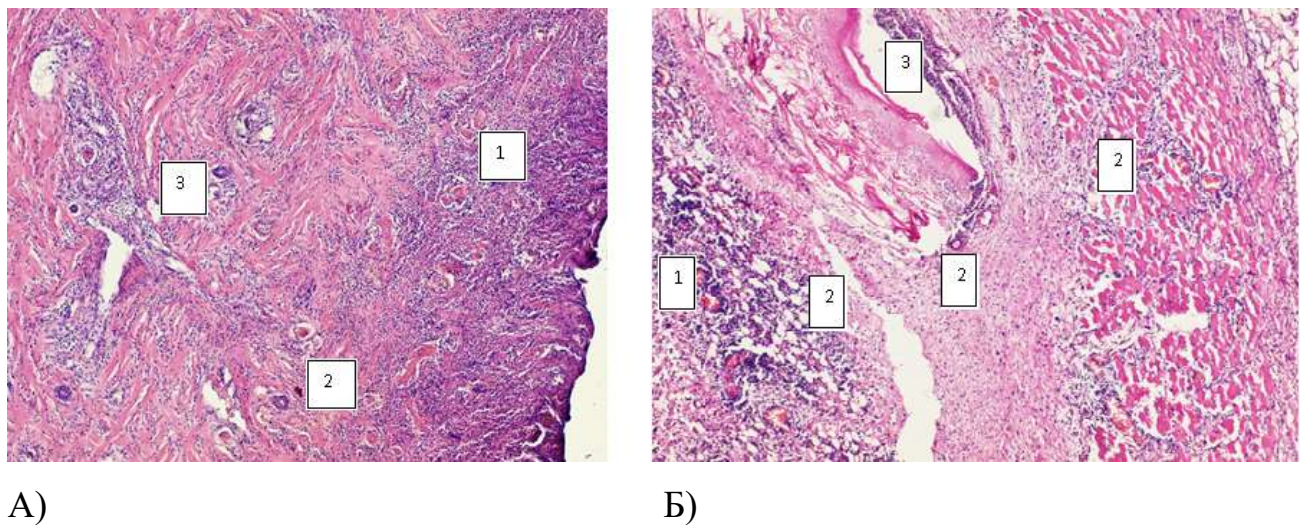
Таблиця 6.11.

**Порівняльна характеристика морфологічних показників перебігу ранового процесу при гнійно-некротичних ураженнях нижніх кінцівок хворих з цукровим діабетом при різних підходах до місцевого лікування у періопераційному періоді**

Показники	1 доба	I досліджувана група		II досліджувана група		III досліджувана група	
		3 доба	7 доба	3 доба	7 доба	3 доба	7 доба
Відносна площа русла судин мікроциркуляторного русла, %	-	12,68 ± 5,88	10,06 ± 2,41	18,24 ± 5,16	9,62 ± 2,11	21,42 ± 3,67	8,12 ± 1,24
Середній діаметр судин грануляційної тканини, мкм	-	16,14 ± 4,75	13,16 ± 3,11	19,32 ± 6,99	12,02 ± 0,98	22,08 ± 10,56	10,14 ± 1,85
Відносна площа стромального набряку, %	-	25,12 ± 3,03	22,42 ± 0,69	21,28 ± 5,16	19,08 ± 0,72	16,48 ± 2,2	13,23 ± 1,11
Щільність запальноклітинного інфільтрата	566 ± 116	512 ± 16	284 ± 55,01	435 ± 35	274 ± 44,01	360 ± 90,06	179 ± 24,04
Кількість сегментоядерних лейкоцитів в 1 мм <sup>2</sup>	328 ± 33	304 ± 68	125 ± 16,04	262 ± 54	104 ± 10,21	98 ± 19,0	82 ± 6,12
Кількість плазмоцитів в 1 мм <sup>2</sup>	132 ± 24	122 ± 36	107 ± 9,2	103 ± 17	92 ± 4,4	86 ± 14,23	63 ± 4,02
Кількість лімфогістіоцитарних елементів в 1 мм <sup>2</sup>	106 ± 10	86 ± 9	52 ± 4,1	70 ± 14	42 ± 6,02	56 ± 6,02	34 ± 3,12
Кількість фібробластів в 1 мм <sup>2</sup>	-	-	24 ± 3,2	12 ± 5,6	36 ± 5,8	22 ± 11,2	49 ± 6,12

*Примітка.* В лікуванні ран місцево застосовували: I група – повідон-йод; II група – повідон-йод та локальна інфільтраційна анестезія; III група – 0,02 % декаметоксин та локальна інфільтраційна анестезія. 1- доба – до початку місцевої післяопераційної терапії ран.

На третю добу від початку лікування у хворих всіх досліджуваних груп також визначали виразки з дефектом тканин шкіри на всю товщу дерми. Так, у хворих I групи (група порівняння) грануляційна тканина характеризувалась відсутністю зрілих волокнистих структур, малою кількістю новоутворених судин, запальною клітинною інфільтрацією, з перевагою сегментоядерних лейкоцитів. Зберігались ознаки значного порушення мікрогемодинаміки (рис. 6.14). [141,142].



**Рис. 6.14. А)** Ділянка шкіри з виразковим дефектом через 3-и доби після лікування, I група хворих. Відсутність епідермісу, тонкий прошарок некротизованих тканин, значна інфільтрація сегментоядерними нейтрофільними лейкоцитами тканин в краях виразкового дефекту (1), кровоносні судини з потовщеною стінкою (2), помірний набряк фіброзної тканини (3). **Б)** Дно виразкового дефекту через 3-и доби після лікування, I-а група хворих. Застійне повнокрів'я судин (1), дифузна поліморфно-клітинна інфільтрація дерми та гіподерми, з переходом на фасцію та м'язову тканину (2), випадіння фібрину (3) на 3 добу після лікування. I-а група. Забарвлення гематоксилін-еозин.  $\times 100$ .

Краї виразкового дефекту були нерівні внаслідок зон некрозу, які безпосередньо переходили у дно за рахунок набряку дерми та розширення прилеглої гіподерми з відсутнім епідермісом. Структура підлеглої жирової клітковини гіподерми була порушена за рахунок вогнищ некрозу та вираженої

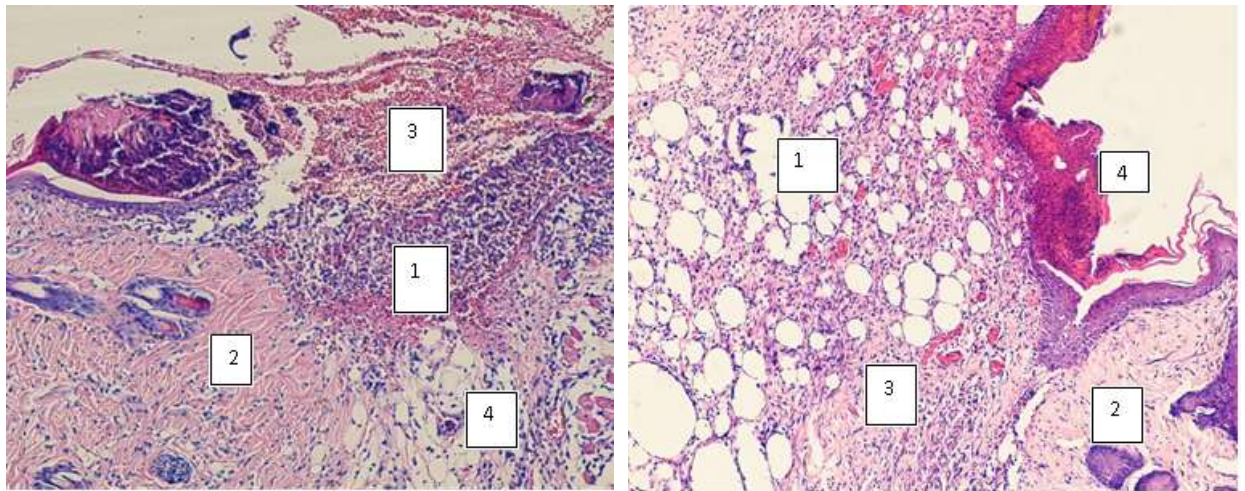
інфільтрації сегментоядерними лейкоцитами, значна кількість яких була з ознаками лейкоклазії.. Також, спостерігали набряк та дистрофічні зміни ендотелію, крайове стояння лейкоцитів, лейко- та лімфостаз. Визначали дифузний запальний поліморфно-клітинний інфільтрат в поперечно-посмугованих м'язах: ендо-, перимізії та фасціальних структурах. Елементи грануляційної тканини не визначали (рис. 6.14, Б).

В II групі спостереження у хворих, які отримували локальну інфільтраційну анестезію та місцеве застосування повідон-йоду на 3 - тю добу визначали дещо кращу динаміку тканевих змін у порівнянні з 1 групою спостереження. Визначався виразковий дефект тканин шкіри на  $\frac{3}{4}$  об'єму дерми. Встановлено потовщення епідермісу в краях виразок за рахунок проліферації клітин базальних шарів. Дно виразок, пошарово утворене прошарком тканинного детриту та гіподермою. Запальний клітинний інфільтрат був представлений сегментоядерними лейкоцитами (окремі з них з ознаками лейкоплазії) та помірною кількістю лімфогістіоцитарних елементів. Судини мікрогемодинамічного русла – з ознаками нерівномірного повнокров'я та незначного набряку гіподерми. В краях та дні виразкового дефекту визначали у невеликій кількості пучки колагенових волокон щільної волокнистої неоформленої сполучної тканини (рис.6.15, А).

Реєстрували зменшення на  $\frac{1}{3}$  кількості запальних клітин (сегментоядерних лейкоцитів, плазматичних, лімфогістіоцитарних елементів) у порівнянні з групою спостереження. Загальна щільність запальноклітинного інфільтрату зменшилась у 1,3 раза в порівнянні до операції лікування та у 1,17 раза в порівнянні з групою спостереження. Спостерігали появу молодих фібробластів, а також збільшення відносної площі русла судин грануляційної тканини у 1,4 раза, на відміну від першої групи спостереження (контроль) (табл. 6.11).

У хворих III групи спостереження на 3 добу після хірургічного втручання встановлено значне зменшення патологічної судинної реакції в порівнянні з попередніми групами, про що свідчило зменшення

периваскулярного та стромального набряку. Водночас все ще зберігалось повнокрів'я, стази в деяких судинах (рис. 6.15, Б).



А)

Б)

**Рис. 6.15 А).** Ділянка шкіри з виразковим дефектом через 3-и доби спостереження. Друга група. Запальний клітинний інфільтрат представлений помірною кількістю сегментоядерних лейкоцитів та лімфогістіоцитарних елементів (1), епідерміс в краях виразкового дефекту (2), тканинний детрит (3), набряк гіподерми (4). Забарвлення гематоксилін-еозин.  $\times 200$ .

**Б).** Дно, краї виразкового дефекту на 3-тю добу від початку експерименту, третя група хворих. Грануляційна тканина із залишками адипоцитів з помірною поліморфно-клітинною запальною інфільтрацією (1), проліферація молодого епітелію в краях виразкового дефекту (2), застійне повнокров'я судин (3), рановий струп (4). Забарвлення гематоксилін-еозин.  $\times 100$ .

Встановлено ознаки проліферації епітелію в краях рани, формування грануляційної тканини на дні рани з великою кількістю повнокровних судин, помірною лейкоцитарною інфільтрацією і незначною некротичною зоною. Зменшення кількості лімфоцитів, клітин моноцитарного ряду в порівнянні з контролем. Визначали гігантські багатоядерні клітини сторонніх тіл, як реакція на ушкоджені ліпоцити. Відносна площа периваскулярного та стромального

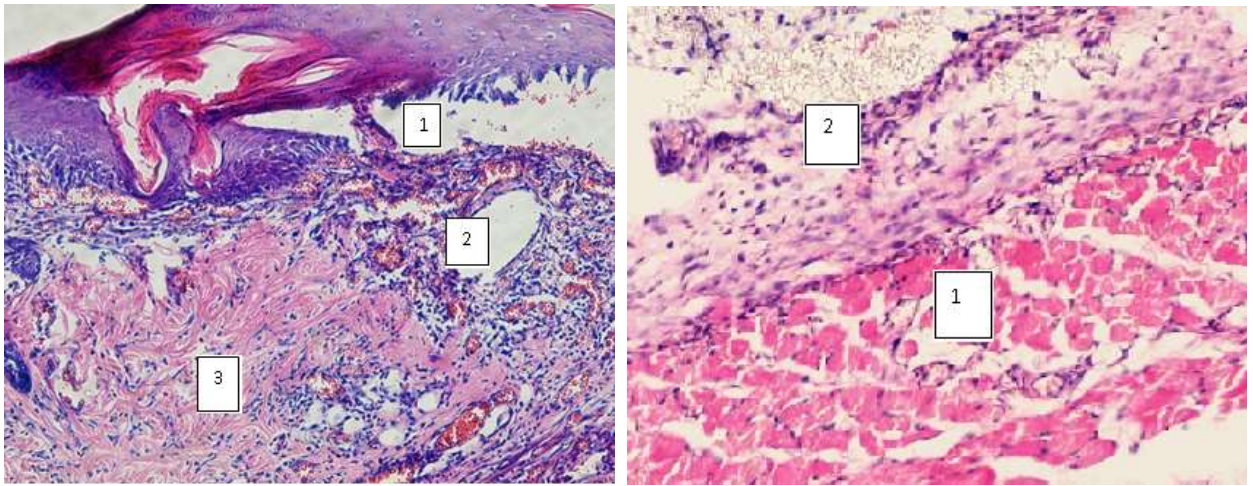
набряку зменшилась та була на  $8,64 \pm 2,2$  % та  $4,88,64 \pm 2,36$  % меншою, ніж у 1 та 2 групі відповідно. Відносна площа судинних грануляцій була у 1,6 разів більшою, ніж в 1 групі та у 0,8 разів більшою чим 2 групі спостереження (табл. 6.11, рис.6.35, Б) [141,142].

На 7-му добу спостереження у хворих I групи визначали проліферацію епітелію в краях виразок з ознаками локального наростання його пласту на грануляційну тканину без чіткої базальної мембрани. В складі збагаченої судинами грануляційної тканини визначали рясну інфільтрацію сегментоядерними лейкоцитами, з поодинокими дрібними вогнищами некрозів і поліморфноклітинною запальною інфільтрацією У дні виразок визначали поперечно посмуговану м'язову тканину, покриту фасцією, з ознаками лімфогістіоцитарної інфільтрації без вмісту сегментоядерних лейкоцитів. Зберігалися ознаки застійного повнокрів'я судин, незначний набряк фіброзної тканини дерми за відсутності ознак нагноєння у цей термін (рис.6.16, А).

Встановлено у порівнянні з 3 добою зменшення на  $1/3$  запальноклітинного інфільтрату, появу активних форм фібробластів ( $24 \pm 3,2$  в  $1 \text{ мм}^2$ ), зменшення щільності запального клітинного інфільтрату вдвічі, мало виражені ознаки стромального набряку та інших патологічних судинних реакцій. Частина судин була у стані редукції (табл. 6.11).

В порівнянні рани пацієнтів, які отримували локальну аналгезію та ДКМ (3 група) спостерігали зменшення площі судин грануляцій у 2,6 рази в порівнянні з 3 добою лікування, але практично не визначали її відмінностей з такою у 1 та 2 групах спостереження (рис. 6.16, Б).

Запальноклітинні елементи були представлені невеликою кількістю сегментоядерних лейкоцитів, плазмоцидів, лімфогістіоцитарних елементів. Число активних форм фібробластів зросло у двічі в порівнянні з 3 днем лікування та було у 1,5 рази більше чим у 2 групі лослідження та у 2,3 рази більше чим у групі контролю (табл. 6.11).

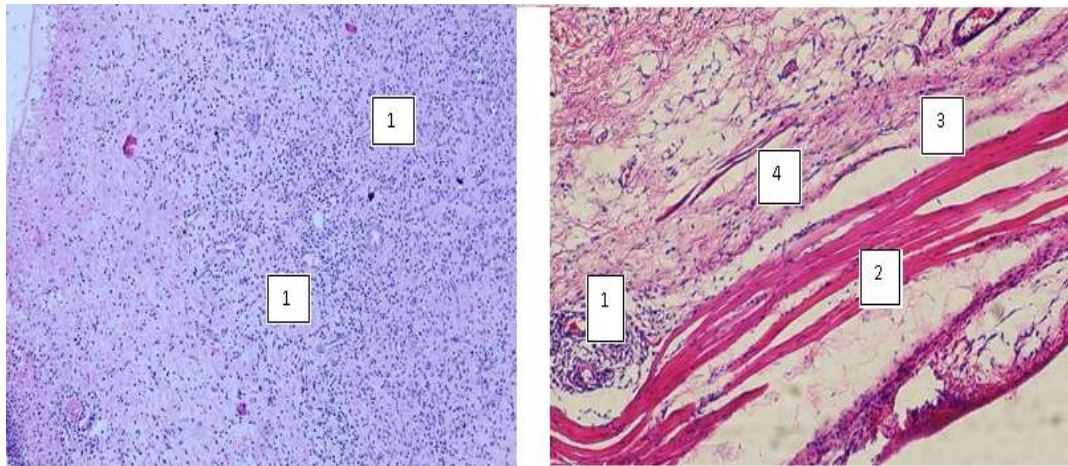


А)

Б)

**Рис. 6.16. А).** Дно, край виразкового дефекту на 7-му добу, перша група. Проліферація епітелію (1) в краях виразкового дефекту, грануляційна тканина, багата на судини, з запаленням (2), в глибоких шарах грануляційна тканина заміщується на молоду рубцеву (3). **Б).** Дно виразкового дефекту через 7 діб від початку експерименту, третя група. М'язова тканина без запальноклітинної реакції (1), фасція з набряком, незначною лімфогістіоцитарною інфільтрацією без домішки сегментоядерних лейкоцитів (2). Забарвлення гематоксилін-еозин.  $\times 100$ .

У хворих II групи на 7 - му добу спостереження також зберігались ознаки запалення. Водночас, було встановлено зменшення в динаміці запально-клітинної інфільтрації, що набула продуктивного характеру. Визначали проліферацію багатошарового плоского епітелію в краях дефекту, грануляційну тканину з низьким вмістом колагенових волокон, ознаками інфільтрації невеликої кількості лімфо-гістіоцитарних елементів на дні дефекту (рис. 6.17, А). В глибоких відділах та краях дефекту відмічено заміщення грануляційної тканини молодою рубцевою фіброзною тканиною, в якій подекуди визначали незначну інфільтрацію лімфогістіоцитарними елементами (рис. 6.17 Б).



А)

Б)

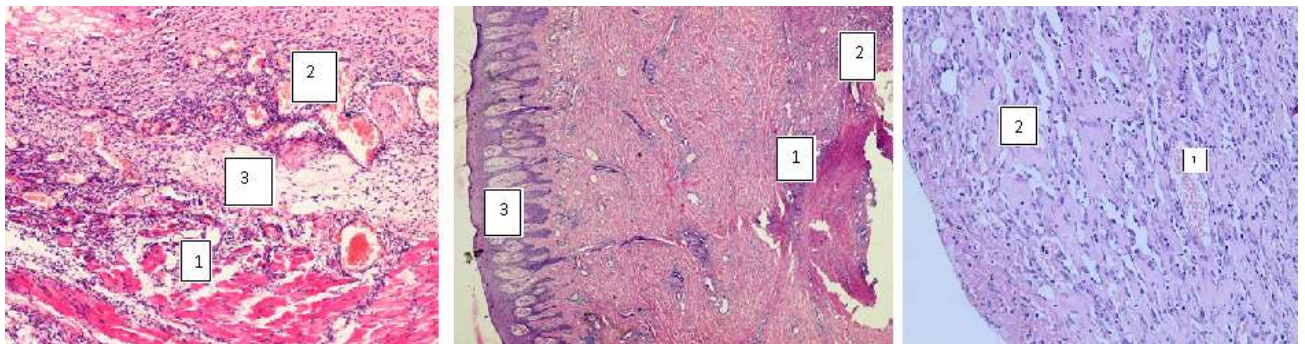
**Рис. 6.17** А) Дно, краї виразкового дефекту на 7-му добу від початку експерименту, друга група. Зріла грануляційна тканина із заміщенням фіброзною тканиною, в якій визначається помірна інфільтрація лімфогістіоцитарними елементами (1). Забарвлення гематоксилін-еозин.  $\times 100$ .  
 Б) Ділянка м'язу та фасції в ділянці виразкового дефекту на 7-му добу. Друга група. Незначна вогнищева лімфогістіоцитарна інфільтрація (1) фасції, скелетний м'яз (2) без запальної клітинної реакції, помірне повнокрів'я судин (3), незначний набряк фіброзної та жирової тканин (4). Забарвлення гематоксилін-еозин.  $\times 200$ .

Було встановлено зменшення в динаміці ознак запальноклітинної інфільтрації відносно попереднього терміну – зменшення сегментоядерних лейкоцитів у 2 рази в порівнянні з 3 добою та у 1,8 разів в порівнянні з групою контролю, мало місце зменшення кількості лімфогістіоцитарних елементів та плазмоцитів у 1,16 рази в порівнянні з 1 групою, реєстрували появу значної кількості молодих форм фібробластів –  $42 \pm 6,02$  в  $1 \text{ мм}^2$ . Щільність запального клітинного інфільтрату була практично однаковою з групою контролю.. Стромальний набряк та інші патологічні судинні реакції були менш виражені.. Гістологічно частина судин перебувала у стані редукції (табл. 6.11).

На 14-ту добу у всіх групах визначали зменшення запальної клітинної інфільтрації, часткову заміну грануляційної тканини рубцевою з редукцією судин (рис. 6.18). В першій (контроль) групі хворих, які отримували в складі



місцевого лікування антисептик повідон-йод в ранах зберігались помірні запальні зміни, недостатній ангиогенез, низька активність молодих фібробластів, що свідчило про пригнічення розвитку грануляцій та загоєння рани (рис. 6.18 А)). На дні виразок ознаки лімфогістіоцитарної інфільтрації і вмістом сегментоядерних лейкоцитів дилатацію та застійне повнокрів'я судин, помірний набряк фіброзної тканини дерми, без ознак нагноєння.



А)

Б)

В)

**Рис. 6.18** А) Морфологічні зміни тканин дна виразкового дефекту на 14-ту добу. I-а група. Поперечно посмугована м'язова тканина, покрита фасцією, у яких ще зберігалась переважно лімфогістіоцитарна інфільтрація (1), застійне повнокрів'я судин (2), помірний набряк фіброзної тканини (3). Забарвлення гематоксилін-еозин.  $\times 100$ . Б) Дно, краї виразкового дефекту на 14 – ту добу від початку експерименту, II-га група. В глибоких шарах дна та краях виразкового дефекту грануляційна тканина заміщується молодою рубцевою (1), незначна лімфогістіоцитарна інфільтрація глибоких шарів дерми (2), епідерміс з чисельними та глибокими акантотичними тяжами (3). Забарвлення гематоксилін-еозин.  $\times 100$ . В) Дно виразкового дефекту через 14 діб від початку експерименту, III-тя група. Артеріоли малого калібра зі сплосченим ендотелієм (1), розсіяна незначна лімфогістіоцитарна інфільтрація без вмісту сегментоядерних лейкоцитів (2). Забарвлення гематоксилін-еозин.  $\times 400$ .

При дослідженні тканин рани у пацієнтів II експериментальної групи, яким проведено місцеву анестезію 2% лідокаїном та місцеву антимікробну

терапію повідон-йодом на 14 - ту добу гістологічна картина була кращою, ніж в контрольній групі. Грануляційна тканина була представлена невеликою кількістю аморфної еозинофільної речовини з помірною кількістю колагенових волокон. В аморфній проміжній речовині ще зберігалась незначна кількість різних форм клітинних елементів запалення грануляційної тканини (невелика кількість плазматичних клітин, поодинокі макрофаги) без вогнищ некрозу. Реєстрували судини гемомікроциркуляції у великій кількості, судини грануляційної тканини помірного кровонаповнення з помірним периваскулярним набряком та ознаками складжу еритроцитів у деяких судинах (рис. 6.18 Б) [142].

При дослідженні тканин виразок у пацієнтів третьої групи спостереження, яким була виконана місцева анестезія 2% лідокаїном і місцева антимікробна терапія антисептиком на основі ДКМ на 14-ту добу визначали частково зрілу грануляційну та молоду рубцеву тканину з помірною кількістю молодих фібробластів з більшою кількістю колагенових волокон в порівнянні з іншими групами спостереження. Вогнища некрозу не визначали, мала місце незначна лімфогістіоцитарна інфільтрація без вмісту сегментоядерних лейкоцитів. Епітелізація рани до цього терміну не відбулась, проте у порівнянні з пацієнтами, які водночас з локальною анестезією місцево отримували повідон-йод, при використанні ДКМ встановили значне покращення ангиогенезу та зменшення стромального набряку, судинної реакції, запальної інфільтрації, що чітко засвідчило покращення мікрогемоциркуляції в уражених тканинах та відповідно, мало прогностично сприятливе значення для прискорення процесу загоєння рани (рис. 6.18 В).

Отже, зменшення запальної реакції тканин з формуванням грануляційної тканини достатньої зрілості в періопераційному періоді за умов застосування антисептика на основі 0,02 % ДКМ та повідон-йоду в комбінації з анестетиком 2 % лідокаїном забезпечило сприятливі умови для ефективної дерматопластики та епітелізації рани [141,142].

## Заклучення до розділу 6

Дослідження стану пацієнтів дитячого віку, яким проводили хірургічне втручання з приводу гострого апендициту, в залежності від тактики інтраопераційного знеболення показує, що періопераційна аналгетична ефективність інфільтрації місцевого анестетика в рану має обмежений вплив на гемодинаміку з помітними статистично значущими перевагами показників САТ та ЧСС у порівнянні з пацієнтами, які отримували загальну анестезію ( $p > 0,05$ ).

Інфільтраційні методи знеболення забезпечують стабільні рівні стрес-маркерів (глюкоза в плазмі крові, CCL2/MCP-1) вже в перші 3 год після операції із достовірно кращим рівнем знеболення в ранньому післяопераційному періоді у порівнянні з загальним знеболенням за показниками суб'єктивного сприйняття пацієнтами болю за ВАШ ( $p < 0,05$ ).

Поєднане місцеве застосування 0,02 % декаметоксину та місцевого анестетика 0,25% бупівакаїну сприяє зменшенню кількості мікроорганізмів нижче  $10^5$  КУО/мл в ділянці післяопераційних ран, що корелює з рівнем прозапальних цитокінів CCL2/MCP-1 (прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ) на першому тижні лікування в післяопераційному періоді та характеризується зменшенням запального процесу та заселенням ранової поверхні представниками нормальної мікрофлори шкіри.

Застосування регіонарної аналгезії з післяопераційним локальним введенням анестетика в поєднанні з місцевою антимікробною терапією антисептичним препаратом на основі ДКМ забезпечує сприятливий перебіг ранозагоєння після хірургічної обробки виразок у пацієнтів з діабетичною стопою, що супроводжувалось скороченням термінів відновлення тканин в ділянці ран у порівнянні з помітною уповільненою регенерацією при використанні стандартної тактики загальної інтраопераційної анестезії і стандартного післяопераційного знеболення та місцевої антимікробної терапії.

Наукові результати розділу опубліковано в роботах [130, 133, 135, 141-142].

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Незважаючи на значний прогрес, досягнутий у покращенні інфекційного контролю, включаючи методи стерилізації, вентиляції та кондиціонування операційних залів та лікарняних палат, новітні хірургічні методики та доступність антимікробної профілактики, інфекції ділянки хірургічного втручання залишаються важливою причиною захворюваності, тривалої госпіталізації та летальності [143]. Згідно наукових даних, ХРІ відповідає за рівень смертності в 3% випадків, а 75% причин летальності, безпосередньо пов'язані з післяопераційними інфекційними ускладненнями. Такі ускладнення є значним економічним тягарем для галузі охорони здоров'я, з щорічними витратами до 3,3 мільярдів доларів США [144].

Більшість антимікробних методів лікування, доступних на сьогодні, були, як правило, розроблені та випробувані на планктонних бактеріях. У результаті вони часто неефективні проти мікробних біоплівки, з якими пов'язують до 80 % післяопераційних ускладнень. Стійкість біоплівкових форм бактерій (*A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* та ін..) до антимікробних засобів неймовірно ускладнює боротьбу з ними [145,146]. Такі обставини є викликом до пошуку та розробки нових антимікробних і антибіоплівкових стратегій лікування.

Дослідження мікробної колонізації ранової поверхні у пацієнтів з періопераційними інфекційно-запальними ускладненнями та поверхні ЦВК проведене методом змивів з поверхні ЦВК, що не менше 5-ти діб знаходились у підключичних венах пацієнтів з хірургічною патологією та забору ексудату з поверхні рани інтраопераційно, охопило 95 хірургічних хворих (з них 30 дітей та 65 хворих дорослого віку) та 37 ЦВК вилучених від пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Загалом з періопераційних ран виділили 153 штами бактерій (92 штами одержано від дорослих пацієнтів, 61 штама – від дітей). Серед виділених мікроорганізмів частка грамнегативних мікроорганізмів загалом складала 48,36%. Питома вага неферментуючих грамнегативних

паличкоподібних бактерій у їх числі дорівнювала 30,06 %. Частка грампозитивних коків у загальній кількості виділених штамів становила 45,75 %, з яких *S. aureus* склав 33,33 %.

Варто відмітити, що одержані нами результати співпадають із відомими даними зарубіжних та вітчизняних дослідників, які вказували на значну роль стафілококів та грамнегативних умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема представників грамнегативних неферментуючих бактерій у розвитку періопераційних інфекційних ускладнень [1-4].

Проте, слід зазначити, що етіологічний профіль виділених культур залежав безпосередньо від терміну забору матеріалу. Так, згідно даних дослідників, відомо, що в перші три доби значно переважали грампозитивні бактерії (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*), з подальшим помітним домінуванням грамнегативних мікроорганізмів (*E. coli*, *P. aeruginosae*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*), що було підтверджено нашими даними [112].

Одержані дані підтверджуються результатами досліджень, якими було встановлено, що етіологічна структура інфекцій при діабетичній стопі та опіковій хворобі включає грампозитивні і грамнегативні збудники [112,142]. Встановлено, що *S. aureus* є провідним збудником, який здатний спричиняти інфекційний процес діабетичної стопи самостійно та в поєднанні з іншими мікроорганізмами [147-148]. Ці дані корелюють з проведеним нами дослідженням мікробної контамінації періопераційних ран у хворих з діабетичною стопою.

Згідно даних міжнародних досліджень, *S. aureus* є переважним збудником хірургічної ранової інфекції у всьому світі з рівнем поширеності від 4,6 % до 54,4 % [149]. Грамнегативні бактерії *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* та грампозитивні *Enterococci*, переважали після операцій на кишківнику [69]. Ці дані збігаються з проведеним нами дослідженням бактеріального профілю в дітей, після проведеного хірургічного лікування з приводу гострого флегмонозного апендициту.

Встановлено, що серед виділених мікроорганізмів з поверхні ЦВК до грампозитивних належали 41,46 %, до грамнегативних бактерій – 50,61 % та до дріжджоподібних грибів роду *Candida* – 9,8 %. Грамнегативні бактерії достовірно частіше ( $p \leq 0,05$ ) переважали в етіологічній структурі інфекцій, пов'язаних з центральною катетеризацією вен у хірургічних хворих відділень інтенсивної терапії у порівнянні з грампозитивними мікроорганізмами.

Незважаючи на різні хірургічні патології, різні механізми інфікування ран, вікові особливості складу нормобіоти, локальні особливості мікроекології лікувальних закладів, різні відмінності у правилах лікування та догляду та ін., проведений порівняльний аналіз найбільш поширених ізолятів з періопераційних ран усіх трьох груп продемонстрував, що мікроорганізми *A. baumannii*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* домінували в усіх зразках.

Вивчення антибіотикочутливості ацінетобактерій та псевдомонад показало їх високу антибіотикорезистентність. Виділені штами *P. aeruginosa* виявляли загалом вищий рівень резистентності до антибіотиків, у порівнянні з *A. baumannii*. Так, до цефтазидиму були чутливими менше половини виділених штамів псевдомонад, до фторхінолонів, тетрациклінів, аміноглікозидів були чутливими половина з досліджених штамів. Найвищий рівень чутливості псевдомонад виявили до меропенему (100%). До ампіциліну-сульбактаму взагалі не було виявлено чутливості ні в одного з виділених штамів.

Клінічні штами *A. baumannii* виявились резистентними до ципрофлоксацину (81,64 %) та левофлоксацину (83,68 %), цефтазидиму (32,85 %). Серед аміноглікозидів збудники мали чутливість лише до тобраміцину (73,46 %), що була подібною до тетрациклінів (доксацикліну 79,59 %). Зберігали чутливість, також до карбапенемів (меропенем 87,7 %).

Виділені клінічні ізоляти *S. aureus* демонстрували високу резистентність до амоксициліну (70 %), цефалоспоринів III покоління (77,0 – 94,29 %), до лінкозамідів (лінкоміцин 84,29 %). В нашому дослідженні встановили низьку чутливість *S. aureus* до меропенему (2,85 %), азитроміцину (68,5 %), доксацикліну (68,57 %). При цьому спостерігали високу чутливість до

аміноглікозидів III покоління (88,5 – 97,14 %), ванкомицину (98,57 %), фторхінолонів (72,8 – 78,57 %).

Отримані дані щодо чутливості виділених бактерій свідчать про зниження ефективності антибіотиків широкого спектру дії (цефалоспоринів, аміноглікозидів, фторхінолонів, карбапенемів, тетрациклінів) щодо видів, які є найбільш вагомими збудниками ІПНМД, що доводить необхідність розробки профілактичних заходів, направлених на зменшення контамінації періопераційних хірургічних ран та медичного обладнання, з використанням ефективних та безпечних при контакті з організмом людини антимікробних місцевих препаратів.

Згідно даних вітчизняних та міжнародних досліджень антисептичні засоби мають жорсткі механізми впливу на мікроорганізми, на відміну від антибіотиків, пошкоджуючи поверхневі структури бактеріальних клітин унеможливають їх швидку адаптацію. Місцеві анестетики, які зазвичай застосовують в хірургії та анестезіології для знеболення також демонструють різні рівні антимікробної активності проти різних бактерій, дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Комбінування антисептика з анестетиком дозволяє отримати оптимальний антимікробний та анестезуючий ефекти в місцевій терапії хірургічних та інфекційних ран.

Для дослідження та порівняльного аналізу були використані антисептики на основі декаметоксину, октенідину, хлоргексидину та місцеві анестетики : бупівакаїн (0,5, 0,25, 0,125 %), лідокаїн (1, 0,5 %) та ропівакаїн (0,75, 0,375 %). На основі проведених досліджень протимікробної активності анестетиків на музейних еталонних штаммах *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853 та *A. baumannii* ATCC 15151 та виділених від пацієнтів з періопераційними інфекційними ускладненнями клінічних ізолятах мікроорганізмів (*A. baumannii*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*) стандартним методом лунок (“колодязів”) на щільному поживному середовищі було доведено переваги ДКМ, який ефективно затримував ріст *S. aureus* ( $20,10 \pm 0,53$  мм), *A. baumannii* ( $22,20 \pm 0,63$  мм), *P. aeruginosa* ( $18,10 \pm 0,13$  мм). Доведено

чутливість клінічних штамів цих збудників інфекційних ускладнень до місцевого анестетика бупівакаїну 0,5 %, з вірогідною перевагою антимікробних властивостей останнього щодо всіх досліджуваних мікроорганізмів, зони затримки росту яких складали *S. aureus* –  $10,20 \pm 0,73$  мм, *A. baumannii* –  $9,30 \pm 0,30$  мм, *P. aeruginosa* –  $6,30 \pm 0,26$  мм, порівняно з 2 % лідокаїном, який забезпечив помірні антимікробні властивості. Ропівакаїн 0,75 % та бупівакаїн в концентрації 0,25% мали слабкий та тимчасовий бактеріостатичний ефект щодо музейних та клінічних штамів ( $p < 0,001$ ).

При вивченні бактеріостатичних та бактерицидних властивостей анестетиків, антисептиків, та їх комбінацій щодо ізолятів умовно-патогенних мікроорганізмів (*S. aureus* та *A. baumannii*) стандартним методом двократних серійних розведень було встановлено бактеріостатичну дію бупівакаїну, лідокаїну та ропівакаїну на досліджувані мікроорганізми в межах діючих концентрацій даних препаратів, які забезпечують анальгетичну дію. Доведено переваги бактеріостатичних властивостей 0,5 % бупівакаїну щодо досліджуваних збудників (3900 мкг/мл;  $p < 0,001$ ). Лідокаїн забезпечував бактеріостатичну дію на клінічні штами ацїтенобактерій в присутності високих концентрацій (МІК 5000-1000 мкг/мл). Ропівакаїн володів найнижчими антимікробними властивостями проти досліджуваних збудників, проявляв слабку інгібуючу дію на *A. baumannii* при високих концентраціях препарату (МІК 7500 мкг/мл) та не володів бактерицидним ефектом. Встановлено, що клінічні ізоляти *S. aureus* були чутливими до усіх трьох досліджуваних анестетиків в межах діючих концентрацій.

Одержані дані засвідчили достовірні переваги бактеріостатичних та бактерицидних властивостей ДКМ та октенідину в порівнянні з хлоргексидином щодо клінічних штамів *A. baumannii* в 1,7 та 2,3 раза відповідно ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що протимікробні властивості ДКМ, хлоргексидину та октенідину щодо золотистого стафілококу були відповідно в 12,58, 2,9 та 2,04 раза сильніші, ніж щодо ацинетобактерій ( $p < 0,001$ ).



При додаванні суббактеріостатичної дози ДКМ до анестетиків, було встановлено найвищі антимікробні властивості щодо *A. baumannii* у бупівакаїну, (МБцК  $3000 \pm 86,76$  мкг/мл), а бактеріостатичний ефект у бупівакаїну визначали при МІК  $2500$  мкг/мл. Бактеріостатична та бактерицидна дія анестетика лідокаїну практично не відрізнялась від попередніх показників без додавання антисептика та в середньому склала МІК  $6818,76 \pm 78,51$  та МБцК  $10000 \pm 11,1$  мкг/мл. Суббактеріостатичні дози октенідину також мали підсилюючий антимікробний ефект на анестетики (МІК лідокаїну та бупівакаїну зменшилась вдвічі, МІК ропівакаїну – у 1,5 рази). В присутності суббактеріостатичних концентрацій хлоргексидину бупівакаїн та ропівакаїн пригнічували ріст і розмноження *A. baumannii* в присутності МІК що був менший у 1,5 та у 1,2 рази відповідно). В присутності хлоргексидину встановлено найкраще потенціювання антимікробних властивостей лідокаїну 2 % та бупівакаїну 0,5 % щодо клінічних штамів *S. aureus*.

Дослідженнями антимікробної активності 0,5 % розчину анестетика бупівакаїну в поєднанні з антисептиком ДКМ в різних концентраціях (0,1%, 0,05%, 0,025%, 0,0125%) методом лунок було доведено наявність синергічного ефекту при використанні даних препаратів в комбінації щодо клінічних штамів *S. aureus* та *A. baumannii*. Водночас, музейний та більшість виділених клінічних штамів *P. aeruginosa* взагалі були не чутливі до 0,0125 – 0,025 % ДКМ у складі композиції з 0,5 % бупівакаїном так і в контролі. Що свідчить про слабкий антимікробний ефект на клінічні штами *P. aeruginosa* низьких концентрацій ДКМ та при його поєднанні з бупівакаїном.

Вивчення протимікробної активності анестетиків та їх комбінації з антисептиком ДКМ за допомогою ДДМ продемонструвало найкращий антимікробний ефект щодо *S. aureus* 2% лідокаїну та синергічний антимікробний вплив 2% лідокаїну з 0,02% ДКМ, при імпрегнації *ex tempore* паперових дисків. Проведені нами дослідження підтверджуються даними інших дослідників, які вивчали здатність місцевих анестетиків у концентраціях, що використовуються в клінічних умовах (бупівакаїн 0,125%-0,75%; лідокаїн 1%-

3%) пригнічують ріст багатьох бактерій і грибів за різних умов [35-36]. Бупівакаїн і лідокаїн пригнічують ріст значно більшою мірою, ніж ропівакаїн [35-36, 42-46].

Одержані дані корелюють з даними літератури в яких була показана висока протимікробна дія ДКМ і хлоргексидину на грампозитивні умовно-патогенні мікроорганізми, неферментуючі грамнегативні бактерії та доведено високі протимікробні властивості октенідину щодо збудників інфекційних ускладнень [107, 110, 112].

Згідно наукових досліджень стафілококи та представники неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) є найбільш відомими патогенами, які здатні до плівкоутворення. Відомо, що мікроорганізми, а особливо клінічні ізоляти *S. aureus*, здатні колонізувати медичні імпланти, ендоваскулярні, перидуральні та сечові катетери, інтубаційні трубки [122].

Дослідження процесу біоплівкоутворення виділених клінічних ізолятів *S. aureus* та *A. baumannii* в присутності антисептика ДКМ і анестетиків (лідокаїн, бупівакаїн) та їх комбінованого впливу статичним способом в полістиролових 96-лункових планшетах за методом *G. D. Christensen* дозволили встановити виражене пригнічення здатності утворювати біоплівки *A. baumannii* через 24 год в 1,183 та 1,117 разів в присутності 1,0 % та 0,5 % лідокаїну відповідно, а в присутності ДКМ з 1% та 0,5% лідокаїном – в 1,195 та 1,189 разів, відповідно. Було доведено, що при одночасному застосуванні антисептика декаметоксину (1/4 мінімальної бактеріостатичної концентрації) з анестетиками – відбувалось посилення інгібуючого впливу останніх на біоплівкоутворення *A. baumannii* у перші 24 год, через 48 год оптична щільність біоплівок залишалась низькою.

Встановили, що в присутності 1,0 % лідокаїну та 0,125 % бупівакаїну здатність утворювати біоплівки штамами *S. aureus* пригнічувалась в 0,778 та 0,776 разів відповідно. Проте, при одночасному застосуванні антисептика ДКМ

в концентрації  $\frac{1}{4}$  МІК з анестетиками – відбувалося посилення інгібуючого впливу останніх на біоплівкоутворення *S. aureus*.

Оскільки, катетер-асоційовані інфекції кровотоку (КАІК) посідають третє місце серед усіх інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги (20 %), і перше місце серед причин бактеріємії (в т.ч. до 87 % первинних), в т.ч. в періопераційному періоді, підвищує ризик летальності (до 19-25 % у США та країнах Європи) важливим є пошук засобів ефективної ерадикації умовно-патогенних мікроорганізмів на полімерних поверхнях катетерів [106, 150].

При вивченні впливу анестетика на процес утворення біоплівки на полімерних поверхнях медичного призначення було встановлено, що присутність препарату для місцевої анестезії бупівакаїну гідрохлориду не впливала на адгезію *S. aureus* до поверхні поліуретанового катетеру та її наступну колонізацію, однак потенційно, уповільнювала дозрівання біоплівки та утворення полісахаридного матриксу. В середовищі з анестетиком грамнегативні ацінетобактерії повільніше адгезувались до поверхні, відповідно, колонізація і дозрівання плівки наступали на 24 год пізніше, ніж за відсутності анестетика. Після попередньої обробки поверхні катетерів ДКМ та 0,5% бупівакаїну було продемонстровано здатність катіонного детергенту гальмувати процеси адгезії *S. aureus*, *A. baumannii* до поверхні як поліуретанових, так і тefлонових катетерів, які перебували в бульйонній культурі мікроорганізмів впродовж чотирьох діб (96 год).

Здатність ефективного пригнічення процесів адгезії та біоплівкоутворення умовно-патогенними мікроорганізмами, які належать до розповсюджених етіологічних чинників інфекцій, пов'язаних із застосуванням полімерних медичних матеріалів, в присутності антисептичного препарату ДКМ, локального анестетика бупівакаїну обґрунтовує потенційно високу ефективність їх застосування для профілактики інфекційних періопераційних ускладнень.

Ефективної мікробної ерадикації нижче рівня  $10^6$  КУО/мл вдалось досягти на 7 добу спостереження при застосуванні 1 % лідокаїну для

промивання рани в експерименті на моделі контамінованої рани золотистим стафілококом у лабораторних тварин. При додаванні до анестетика 0,02 % розчину ДКМ (у співвідношенні 1:1) доведено вдвічі вищий антимікробний ефект та достатню аналгезію рани вже в перші 5 діб ( $p < 0,05$ ).

Дані нашого дослідження підтверджуються даними наукової літератури, де вивчали бактерицидні та бактеріостатичні властивості лідокаїну шляхом додавання суспензії, що містить  $10^5$  колонієутворюючих одиниць бактерій, до різних концентрацій лідокаїну (1 %, 2 % і 4 %, 10%) та встановили, що препарат володіє бактеріостатичними та помірними бактерицидними властивостями щодо поширених збудників інтраопераційних інфекційних ускладнень, таких як *S. aureus*, *E. faecalis*, і навіть *P. aeruginosa*. А також, результати дослідження корелюють з даними літератури в яких була показана висока протимікробна дія ДКМ на грампозитивні умовно-патогенні мікроорганізми [6,7,9].

Важливо, що водночас з антимікробною ефективністю, аналгезією застосування ДКМ з локальним анестетиком супроводжувалось також зменшенням площі рани, починаючи з 3-ї доби експерименту, на відміну від щурів, які не отримували лікування. Що підтверджено результатами кореляційного аналізу про наявний сильний кореляційний зв'язок між усіма показниками досліджуваних груп щурів ( $p < 0,05$ ). Дані проведеного дослідження підтвержені рядом наукових робіт, в яких зазначено що обробка інфікованих ран антисептиком ДКМ, який немає цитотоксичних властивостей на клітини хазяїна в порівнянні з іншими антисептиками, скорочує час загоєння хірургічних ран [53,83].

За результатами клінічного дослідження за участю 30 пацієнтів дитячого віку (середній вік  $10,5 \pm 6,5$ ), яким проводили хірургічне втручання на нижній частині передньої черевної стінки з приводу гострого ускладненого апендициту, було встановлено статистично значущу відмінність у показниках САТ та ЧСС між групами в залежності від обраної тактики періопераційного знеболення ( $p > 0,05$ ). Так, в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів, які

отримували комбіновану загальну анестезію з локальним введенням анестетика у вигляді інфільтрації з додаванням ад'юванта і без нього реєстрували показники САТ та ЧСС були меншими, ніж в пацієнтів із загальною анестезією, що корелювало з раннім зниженням до норми показників ВАШ і свідчило про зменшення больового синдрому, нормалізацію вегетативного статусу хворих та досягнення достатнього рівня аналгезії в післяопераційному періоді.

Під час дослідження динаміки змін кількості лейкоцитів, показників лейкоцитарної формули, ШОЕ та лейкоцитарного індексу інтоксикації крові у хворих у періопераційному періоді не було виявлено статистично значущої відмінності між досліджуваними групами ( $p=0,1511$ ), що характеризувалось тенденцією до зменшення та нормалізації на 3-тю добу після операції та не мало суттєвого клінічного значення.

У ранньому післяопераційному періоді динаміка глюкози в плазмі крові, як маркера стресу у дітей при операціях на передній черевній стінці відрізнялась в залежності від методу анестезії. Достовірна різниця між групами виявлена після операції: між 1 і 2 ( $P1-2<0,001$ ), 1 і 3 ( $P1-3<0,01$ ); через 3 години після операції: між 1 і 2 ( $P1-2<0,01$ ), через 12 годин після операції: між 1 і 2 ( $P1-2<0,01$ ), 1 і 3 ( $P1-3<0,05$ ). Ці дані можуть свідчити про кращий рівень знеболення в групах, де виконувалась інфільтрація ран місцевим анестетиком в кінці операції.

Як показали результати, дослідження маркера запальної відповіді МСР-1, значно вищі його рівні були характерні для пацієнтів, в яких проводили стандартні методи загального знеболення, а найнижчі – у пацієнтів з комбінацією загального знеболення та інфільтраційної анестезії рани місцевим анестетиком 0,5 % бупівакаїном з ад'ювантом дексаметазоном. При дослідженні кореляційних зв'язків між даними об'єктивної оцінки рівня стрес-маркерів (МСР-1) і суб'єктивним сприйняттям пацієнтами больових відчуттів за шкалою ВАШ було вивчено, що максимальні значення прозапальних цитокінів асоціювали з вищими показниками інтенсивності болю за ВАШ, при цьому встановлено кореляційну залежність середньої сили,  $r = 0,56775$  ( $p < 0,05$ )

У всіх хворих, які брали участь у дослідженні, нами виявлено істотну мікробну колонізацію ранової поверхні на початку перебігу ранового процесу, що призводило до розвитку інфекційних ускладнень. При застосуванні для перев'язок післяопераційних ран препаратів на основі декаметоксину та місцевого анестетика 0,25% бупівакаїну, відмічали зменшення кількості мікроорганізмів (переважно *S. aureus* – 37,7 % випадків) нижче  $10^5$  КУО/мл вже на першому тижні лікування.

Статистично було вивчено кореляційні зв'язки між ступенем мікробної колонізації хірургічних ран та МСР-1 у досліджуваних групах. Починаючи з третьої доби після операції встановлено прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ) у пацієнтів, що отримали комбінацію загального знеболення та інфільтраційної анестезії рани 0,5 % бупівакаїном. Що свідчило зменшення МСР-1 супроводжувалось зростанням вірогідності зменшення загальної кількості умовно-патогенних мікроорганізмів в рані.

Можна зробити висновок, що (CCL2/ МСР-1) у сироватці крові є критерієм активності клітинного імунітету пацієнта у періопераційному періоді у відповідь на запальний процес та є чутливим індикатором інтенсивності больового синдрому, як показника нейроендокринного стресу у відповідь на травму, що дозволяє визнати його маркером активності імунопатологічного процесу із запальною реалізацією [151,152]. На основі отриманих даних можна стверджувати про позитивний ефект застосування антимікробної композиції декаметоксину та місцевого анестетика у попередженні розвитку мікробної інфекції рани, зменшення запального процесу та пришвидшення очищення рани від бактеріальних колонізацій.

Враховуючи дитячий вік пацієнтів, було вирішено провести додаткове гісто-морфологічне дослідження нагноєних ран у пацієнтів дорослого віку з синдромом діабетичної стопи яким планувалась некректомія з підготовкою до дерматопластики. Було отримано інформативну згоду від пацієнтів на лікування та забір матеріалів на дослідження.

Так, в дослідженні за участю 21 пацієнта, яким проводили хірургічні втручання з приводу синдрому діабетичної стопи (некректомія – 38%, некро- та секвестректомія – 23,8%, розтин абсцесів і флегмон – 23,8%, ампутація пальців – 9,5%, стоп і кінцівок – 4,7%) було доведено, що застосування регіонарної аналгезії з післяопераційним локальним введенням анестетика в поєднанні з місцевою антимікробною терапією антисептичним препаратом на основі декаметоксину та повідон-йоду забезпечувало сприятливий перебіг ранозагоєння після хірургічної обробки виразок у пацієнтів з діабетичною стопою. Це супроводжувалось скороченням термінів відновлення тканин в ділянці ран, в той час як при використанні стандартної тактики загального інтраопераційного знеболення та місцевої терапії на сьому добу зберігались ознаки незавершеного формування регенерату шкіри.

Одним з головних складових ефективного лікування трофічних виразок є адекватне знезараження рани. Відомі антимікробні переваги повідон-йоду особливо щодо *P. aeruginosa* та *S. aureus*, навіть за наявності біоплівки [7]. Згідно нашого дослідження, встановлено, що при застосуванні в післяопераційному періоді стандартного знеболення та місцевої антимікробної терапії антисептичним препаратом повідон йод загоєння ран на сьому добу характеризувалось дещо уповільненою регенерацією, навіть супроводжувалось нагноєнням ран (9,5 %), що збільшувало терміни утворення повноцінної грануляційної тканини. Ці дані співпадають з рядом досліджень, де повідомляють про здатність повідон-йоду інгібувати надмірний рівень протеази в хронічних незагоєних ранах, а також цитотоксичність його 10% розчину щодо фібробластів та кератиноцитів [7,9].

Найбільш сприятливо перебіг ранового процесу відбувався при застосуванні антисептика на основі 0,02 % ДКМ в комбінації з анестетиком 2% лідокаїном. Згідно даних літератури всмоктування ДКМ неушкодженою шкірою та рановою поверхнею дуже низька і ймовірність передозування вкрай мало ймовірна. При спільному застосуванні ДКМ і антибактеріальних препаратів в процесі лікування підвищується чутливість

антибіотикорезистентних мікроорганізмів до антибіотиків. Так, в нашому дослідженні спостерігалось зменшення запальної реакції тканин з формуванням грануляційної тканини достатньої зрілості при місцевому використанні ДКМ та анестетику лідокаїну 2%, що забезпечило сприятливі умови для ефективної дерматопластики та епітелізації рани.

Необхідно зазначити, що за нашими даними місцева терапія антисептиками на основі четвертинних амонієвих сполук в поєднанні з локальними анестетиками в періопераційному періоді забезпечує переваги знеболюючої дії, водночас з додатковим антимікробним та протизапальним ефектом, зменшує потребу у системних анальгезуючих препаратах та скорочує терміни ранозагоєння. Проведення інфільтраційної анестезії в комплексі з місцевою терапією антисептиками є технічно простою та доступною маніпуляцією, що супроводжується низькою кількістю небажаних явищ та ускладнень.



## ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено нове вирішення важливої науково-практичної задачі сучасної медицини щодо оптимізації патогенетичних підходів профілактики болю та періопераційних інфекційних ускладнень на основі проведеного всебічного мікробіологічного, експериментального, клінічного обґрунтування застосування в ділянці хірургічного втручання засобів із анальгезуючими та протимікробними властивостями.

1. Поверхні періопераційних ран у хірургічних хворих контамінують умовно-патогенні мікроорганізми (87,5 %), видовий склад яких характеризується різноманіттям: у опікових хворих переважають грамнегативні бактерії (65,97 %), зокрема *Acinetobacter spp.* (до 33,92 %), *P. aeruginosa* (до 14,28 %), з поміж грампозитивних рани виділяють бактерії роду *Staphylococcus* (*S. aureus* – 26,7%), значно рідше *Enterococcus* (3,57 %); у пацієнтів з ускладненим синдромом діабетичної стопи поверхню виразкового дефекту переважно колонізують представники кокової групи бактерій (*S. aureus*, *E. faecalis*, *S. agalactiae*, *S. epidermidis*) до 60,92 %, і грамнегативних мікроорганізми *A. baumannii* (11,11 %) і *P. aeruginosa* (5,5 %); періопераційні рани передньої черевної стінки, колонізують переважно *Staphylococcus spp.* (45,89 %), що часто входять до складу мікробних асоціацій, а також неферментуючих грамнегативних паличок становить (23,23 %), з переважанням ацінетобактерій у хірургічних пацієнтів дитячого віку з ускладненими формами флегмонозного апендициту (обмежений перитоніт, оментит, мезоденіт). Грамнегативні бактерії достовірно частіше переважають в структурі мікробних колонізаторів полімерних засобів медичного призначення (центральні венозні катетери – 50,61 %) у періопераційному періоді серед важкохворих ( $p \leq 0,05$ ). Клінічні штами домінуючих збудників періопераційних інфекційних ускладнень, поширені в лікувальних закладах м. Вінниці, характеризуються високою резистентністю до пеніцилінових, цефалоспоринових, карбапенемних,

аміноглікозидних антибіотиків та фторхінолонів, що ускладнює вибір універсального ефективного хіміотерапевтичного засобу проти потенційних збудників ранової інфекції.

2. Сучасні антисептики на основі катіон-вмісних поверхнево-активних сполук декаметоксин, хлоргексидин, октенідин забезпечують ефективне пригнічення розмноження та загибель клінічних штамів провідних мікробних контамінантів поверхонь хірургічних ран та полімерних засобів медичного призначення (*Staphylococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*). Зокрема, декаметоксин та хлоргексидин володіють достовірними перевагами бактеріостатичної, бактерицидної дії на *S. aureus* над октенідином в 12,58 та 2,9 рази, відповідно ( $p < 0,001$ ). Декаметоксин та октенідин бактерицидно діють на клінічних штамів *A. baumannii* достовірно ефективніше в порівнянні з хлоргексидином у 1,7 та 2,3 рази відповідно ( $p < 0,05$ ).

3. Місцеві анестетики 0,5, 0,25 % бупівакаїн, лідокаїн 2 %, ропівакаїну 0,75 % володіють варіабельними антимікробними властивостями щодо грамнегативних збудників періопераційних ускладнень *A. baumannii*, *P. aeruginosa* та грампозитивних коків (*S. aureus*), зокрема 0,5 % бупівакаїн діє бактеріостатично щодо всіх досліджуваних грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів; 2 % лідокаїн забезпечує ефективну бактеріостатичну антистафілококову дію та помірні антимікробні властивості щодо грамнегативних бактерій. Ропівакаїн 0,75 % та бупівакаїн в концентрації 0,25 % мають слабкий та тимчасовий бактеріостатичний ефект щодо музейних та клінічних штамів *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ( $p < 0,001$ ). Суббактеріостатичні концентрації декаметоксину, октенідину, хлоргексидину потенціюють антимікробні властивості місцевих анестетиків 2 % лідокаїну та 0,5 % бупівакаїну щодо *S. aureus* та *A. baumannii*, з помітною перевагою синергічної антистафілококової дії комбінації лідокаїну з декаметоксином, бупівакаїну з хлоргексидином. В присутності декаметоксину бупівакаїн проявляє найвищий антимікробний ефект на *A. baumannii* ( $p < 0,05$ ) і володіє слабкими антимікробними властивостями щодо *P. aeruginosa*.

4. Місцеві анестетики в клінічних концентраціях лідокаїн 0,5%-1,0% та бупівакаїн 0,125%-0,063% проявляють протимікробний ефект щодо планктонних форм клінічних штамів *S. aureus*, *A. baumannii* та чинять виражену супресивну дію на здатність стафілокока і ацинетобактера продукувати біоплівку, зменшуючи її оптичну щільність вже у перші 24 год застосування. При додаванні до лідокаїну та бупівакаїну  $\frac{1}{4}$  від МІК декаметоксину антибіоплівкоутворювальний ефект посилюється в перші 24 год (в 0,778 та 0,776 рази відповідно). В присутності 0,375 % ропівакаїну визначається резистентність клінічних штамів *S. aureus*, які при цьому утворюють щільну біоплівку.

5. Експериментально доведено, що місцеве лікування контамінованої рани 0,02 % декаметоксином володіє найкращими показниками швидкої періопераційної ерадикації *S. aureus*, яка значно пришвидшується при одночасному застосуванні анестетика лідокаїну з декаметоксином і досягається удвічі швидше в перші 24 год, додатково забезпечуючи достатній знеболюючий ефект та сприятливі умови для загоєння хірургічних ран вторинним натягом та ранньої епітелізації.

6. Використання додатково інфільтраційної анестезії 0,5 % бупівакаїном в т.ч. з використанням ад'юванту дексаметазону при операціях на передній черевній стінці у дітей достовірно забезпечує інтраопераційну нормалізацію вегетативного статусу хворих, стабільні рівні стрес-маркерів (цукру крові, МСР-1/ССL2), дозволяє значно знизити застосування опіоїдних аналгетиків (на 43,3.4 – 46.6%), забезпечуючи тривалу та якісну аналгезією в ранньому післяопераційному періоді (ВАШ – 4 ,1 бали через 3 год, 2,6 балів – через 6 год), а також супроводжується раннім зменшенням кількості мікроорганізмів нижче  $10^5$  КУО/мл (перший тиждень лікування), заселенням ранової поверхні представниками нормальної мікробіоти шкіри (другий тиждень лікування) у порівнянні з використанням інтраопераційно лише загальної анестезії.

7. Використання після хірургічної обробки діабетичних виразок стопи місцевого лікування антисептиком та післяопераційним введенням локального

анестетика 2 % лідокаїну забезпечує сприятливий перебіг ранозагоєння, що супроводжується скороченням термінів відновлення тканин в ділянці ран, зменшенням запальної тканинної реакції з формуванням грануляційної тканини достатньої зрілості, створюючи сприятливі умови для ефективної дерматопластики та епітелізації рани в порівнянні з використанням стандартної тактики загального інтраопераційного знеболення.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1 На основі результатів всебічного експериментально-клінічного дослідження антимікробної дії місцевих анестетиків: бупівакаїну 0,5 %, лідокаїну 2 %, ропівакаїну 0,75 % та їх поєднання з антисептиками (декаметоксин, хлоргексидин, октенідин) було доведено антимікробний ефект анестетиків та наявність синергічного ефекту щодо клінічних штамів *S. aureus* та *A. baumannii* при їх використанні у місцевому лікуванні ран, що дозволяє рекомендувати застосування комбінації даних препаратів в періопераційному періоді для профілактики мікробних ускладнень в хірургії.

2 Оскільки методика інфільтраційної анестезії є ефективною, технічно простою для виконання, з мінімальними побічними ефектами, може використовуватися в комплексі місцевої терапії з антисептиками і загальним знеболенням, не вимагає великих матеріальних затрат та може бути успішно використана в періопераційному анестезіологічному забезпеченні у дорослих та дітей, як додатковий універсальний метод одночасного знеболення і профілактики інфекційних ускладнень. Враховуючи чутливість потенційних мікробних збудників до анестетиків і антисептиків, згідно методики рекомендовано використання 0,25 % розчину бупівакаїну в лікуванні та профілактиці післяопераційних гнійно-запальних ран шляхом інфільтраційного введення 0,25 % розчину бупівакаїну в краї рани 2 мг/кг та накладання аплікаційної пов'язки з 0,5 % розчину бупівакаїну або поєднання 0,5 % бупівакаїну разом із 0,02 % декаметоксином (у співвідношенні 1:1). (Пат. України №149099, а, МПК А61В17/06, А61F13/15, А61К31/24, А61М5/158, А61М19/00, А61Р23/02. Спосіб профілактики болю та інфекційних періопераційних ускладнень в ділянці післяопераційної рани/ Бабіна Ю.М., Дмитрієв Д.В., Назарчук О.А. заявник та патентовласник Бабіна Ю.М. - № а201909832; заявл. 16.09.19; опубл. 17.03.21, Бюл.№ 43.).

3 Попередня обробка поверхні центральних венонних катетерів розчинами 0,02 % декаметоксину та 0,5 % бупівакаїну забезпечує ефективне пригнічення утворення біоплівки мікроорганізмами *S. aureus*, *A. baumannii* на полімерних поліуретанових і тefлонових поверхнях медичного призначення, що дозволяє рекомендувати використання антисептика декаметоксину з анестетиком бупівакаїном для профілактики періопераційних інфекційних ускладнень, пов'язаних із застосуванням центральних венонних катетерів у пацієнтів.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Ashoobi, M. T., Asgary, M. R., Sarafi, M., Fathalipour, N., Pirooz, A., Jafaryparvar, Z., ... & Delshad, M. S. E. (2023). Incidence rate and risk factors of surgical wound infection in general surgery patients: A cross-sectional study. *International Wound Journal*, 20(7), 2640-2648. doi:[10.1111/iwj.14137](https://doi.org/10.1111/iwj.14137)
2. Persson, M. (2019). Airborne contamination and surgical site infection: could a thirty-year-old idea help solve the problem?. *Medical Hypotheses*, 132.
3. Barry, C. L. (2021). Surgical Wound Infections. *Physician Assistant Clinics*, 6(2), 295-307.
4. Baviskar, A.S., Khatib, K.I., Rajpal, D., Dongare, H.C. Nosocomial infections in surgical intensive care unit: A retrospective single-center study. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2019 Jan-Mar;9(1):16-20. doi: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS\_57\_18. PMID: 30989063; PMCID: PMC6423928
5. Березняков, І.Г. (2020). Стан антибіотикорезистентності в Україні. Результати дослідження АУРА. *Здоров'я України*. №5, 21-23
6. Назарчук, О.А., et al. (2018) Характеристика етіологічної структури та чутливості до антибіотиків, антисептиків збудників інфекційних ускладнень органів дихання у дітей з критичними станами. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22, № 2, 311-317.
7. Палій, Д.В.; Назарчук, О.А.; Береза, Б.М.(2014). Протимікробні, фізико-хімічні властивості лікарських антисептичних препаратів. *Аннали Мечниковського інституту*, № 4, 61-66.
8. Вільцанюк, О. А., Беляєв, П. В., Вільцанюк О. О., & Вернигородський, С. В. (2017). Порівняльна оцінка ефективності використання композиції на основі нанодисперсного кремнезему з антимікробними властивостями для місцевого лікування гнійно-запальних процесів. *Klinicheskaia khirurgiia*, (2), 13-15.
9. Нагайчук, В.І, Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Вовк, І. М., & Дмитрієв, Д. В. (2018). Ефективність місцевого застосування антимікробних засобів з

програмованим вивільненням антисептика в рани пацієнтів з опіковою травмою. *Klinicheskaia khirurgiia*, 85(3), 52-56

10. Георгіянци, М. А., Корсунов, В. А., & Пушкар, М. Б. (2022). Внутрішньовенна неопіодна аналгезія як компонент періопераційного знеболювання: літературний огляд використання ібупрофену для внутрішньовенного застосування. *EMERGENCY MEDICINE*, 18(1), 21-27.

11. Дубров, С. О., Дмитрієв, Д. В. (2022). Місце сучасних регіональних технік знеболення в періопераційному періоді. Переваги пролонгової епідуральної аналгезії ропівакаїном. *Pain Medicine*, №2, С.7-11 [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(99\).2022.265831](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(99).2022.265831)

12. Gebhart, G. F., & Bielefeldt, K. (2011). Physiology of visceral pain. *Comprehensive Physiology*, 6(4), 1609-1633.

13. Kucera, T. J., & Boezaart, A. P. (2014). Regional anesthesia does not consistently block ischemic pain: two further cases and a review of the literature. *Pain Medicine*, 15(2), 316-319.

14. Halling, F., Neff, A., Ziebart, T. (2021). Local Anesthetic Usage Among Dentists: German and International Data. *Anesth Prog*, 68(1),19-25. doi: 10.2344/anpr-67-03-12.

15. Kesici, U., Demirci, M.; Kesici, S. (2019). Antimicrobial effects of local anaesthetics. *International Wound Journal*, №16(4), 1029-1033. <https://doi.org/10.1111/iwj.13153>

16. Razavi, B.M, Fazly, B., Bibi, S. (2019). A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38, 991-1002. doi:10.1007/s10096-018-03460-4

17. Kaewjiranai, T, Srisatjaluk, R.L, Sakdajeyont, W., Pairuchvej, V., Wongsirichat, N. (2018). The efficiency of topical anesthetics as antimicrobial agents: A review of use in dentistry. *J Dent Anesth Pain Med*,18(4),223-233. doi: 10.17245/jdapm.2018.18.4.223. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30186969; PMCID: PMC6115368.

18. Liu K, Ye L, Sun W, Hao L, Luo Y, Chen J. (2018). Does Use of Lidocaine



Affect Culture of Synovial Fluid Obtained to Diagnose Periprosthetic Joint Infection (PJI)? An *In Vitro* Study. *Med Sci Monit*, №24, 448–452.

19. Черній, В.І., Нестеренко, О.М., Лісний, І.І., Кучин, Ю.Л. (2019). Актуальні проблеми періопераційного періоду: менеджмент больового синдрому та оптимальна тромбопрофілактика. «Хірургія, Ортопедія, Травматологія, Інтенсивна терапія», № 4 (38), с. 8-9.

20. Ткаченко, Р.О, Зайченко, С.П, Рибін, М.С, Тянь, О.В. (2019). Періопераційний період у пацієнтів при гінекологічних операціях. *Медицина невідкладних станів*, №2, с. 246.

21. Savarese, J.J., Tabler, N.G. Jr. (2017). Multimodal analgesia as an alternative to the risks of opioid monotherapy in surgical pain management. *J Healthc Risk Manag*, №37(1);, с.24-30. doi: 10.1002/jhrm.21262. PMID: 28719091.

22. Joliat, G. R., Kobayashi, K., Hasegawa, K., Thomson, J. E., Padbury, R., Scott, M., ... & Melloul, E. (2023). Guidelines for perioperative care for liver surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations 2022. *World journal of surgery*, 47(1), 11-34.

23. Debono, B., Wainwright, T. W., Wang, M. Y., Sigmundsson, F. G., Yang, M. M., Smid-Nanninga, H., ... & de Boer, H. D. (2021). Consensus statement for perioperative care in lumbar spinal fusion: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *The spine journal*, 21(5), 729-752.

24. Knezevic, N. N., Aijaz, T., Camacho-Ortega, A., & Candido, K. D. (2021). A retrospective analysis of gabapentinoid and opioids to opioid monotherapy for pain relief in patients with chronic neck and low back pain. *Pain Medicine*, 22(8), 1760-1766.

25. Hijma, H. J., & Groeneveld, G. J. (2021). Analgesic drug development: Proof-of-mechanism and proof-of-concept in early phase clinical studies. *Medicine in Drug Discovery*, 10: 100083. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2021.100083>.

26. Mathiesen O, Wetterslev J, Kontinen VK, et al. Adverse effects of perioperative paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58:1182–1198.

DOI: [10.1111/aas.12380](https://doi.org/10.1111/aas.12380)

27. Rawal, N.(2016) Current issues in postoperative pain management. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, 33.3, с.160-171.

28. Дмитрієв, Д.В. (2016). Обґрунтування використання регіональної аналгезії для обезболення в ранньому післяопераційному періоді у дітей з онкопатологією. *Медицина невідкладних станів*, № 3, с. 75-82.

29. Єфімова, О. О., Тарасенко, С. О., & Кунатовський, М. В. (2018). Ефективність мультимодальної аналгезії у пацієнтів із захворюванням щитоподібної залози. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*, (4 (64)), 86.

30. Починок, О.О., Кучинська, І.А., Дзюба, Д.О. (2021). Післяопераційне знеболення методом аналгезії, контрольованої пацієнтом. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, № 21.(3), с. 280-284. DOI10.31718/2077-1096.21.3.280

31. Rawal, N. (2012). Epidural technique for postoperative pain – gold standard no more? *Reg Anesth Pain Med* , 37, с.310–317.

32. Li, H., Chen, R., Yang, Z. et al. (2018). Comparison of the postoperative effect between epidural anesthesia and continuous wound infiltration on patients with open surgeries: A meta-analysis. *J. Clin. Anesthesia*, №51, С.- 20-31. DOI: [10.1016/j.jclinane.2018.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.07.008)

33. Альбокрінов, А.А. Удосконалення периферичних регіонарних блокад передньої черевної стінки у дітей : автореферат дис. канд. мед. наук : 14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія / А. А. Альбокрінов ; Харк. нац. мед. ун-т МОЗ України. - Харків, 2016; 23: с. : іл. - Бібліогр.: с. 17-19.

34. Svircevic, V., van Dijk, D., Nierich, A. P., Passier, M. P., Kalkman, C. J., van der Heijden, G. J., & Bax, L. (2011). Meta-analysis of thoracic epidural anesthesia versus general anesthesia for cardiac surgery. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 114(2), 271-282.

35. Vigneault, L., Turgeon, A. F., Côté, D., Lauzier, F., Zarychanski, R., Moore, L., ... & Fergusson, D. A. (2011). Perioperative intravenous lidocaine infusion for

postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*, 58(1), 22-37.

36. Richman, J. M., Liu, S. S., Courpas, G., Wong, R., Rowlingson, A. J., McGready, J., ... & Wu, C. L. (2006). Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 102(1), 248-257.

37. Davies, R. G., Myles, P. S., & Graham, J. M. (2006). A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy—a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 96(4), 418-426.

38. Liang, X. L., An, R., Chen, Q., & Liu, H. L. (2021). The analgesic effects of thoracic paravertebral block versus thoracic epidural anesthesia after thoracoscopic surgery: a meta-analysis. *Journal of Pain Research*, 815-825.

39. Nobre, L. V., Cunha, G. P., Sousa, P. C. C. B. D., Takeda, A., & Ferraro, L. H. C. (2020). Peripheral nerve block and rebound pain: literature review. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 69, 587-593.

40. Soler, J., Sciortino, N., Badagliacqua, S., Ryan, C., & Marchand, G. (2022). Analgesic Efficacy of Multiple Single-Shot Peripheral Nerve Blocks on Postoperative Short-Term Opioid Usage and Clinical Outcomes in a Suburban Hospital Setting. *Journal of Clinical Medicine Research*, 14(6), 219.

41. Licina, A., Silvers, A. (2022). Perioperative Intravenous Lidocaine Infusion for Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Surgery of the Spine: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Med*, 23(1), c. 45-56. doi: 10.1093/pm/pnab210

42. Jones, C., & Kelliher, L. (2021). What is optimal analgesia for major surgery?. *Digestive Medicine Research*, 4., 61.

43. Borck, M., Wandrey, J.D., Höft, M. *et al* (2022). Local infiltration analgesia versus peripheral nerve block anaesthesia in total knee arthroplasty: a pharmacoeconomic comparison. *BMC Anesthesiol*, **22** (1), c. 80. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01620-w>

44. Vorobeichik, L., Brull, R., Bowry, R., Laffey, J. G., & Abdallah, F. W.

(2018). Should continuous rather than single-injection interscalene block be routinely offered for major shoulder surgery? A meta-analysis of the analgesic and side-effects profiles. *British Journal of Anaesthesia*, 120(4), 679–692. doi:10.1016/j.bja.2017.11.104

45. Cuvillon, P., Le Sache, F., Demattei, C., Lidzborski, L., Zoric, L., Riou, B., ... & Raux, M. (2016). Continuous interscalene brachial plexus nerve block prolongs unilateral diaphragmatic dysfunction. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 35(6), 383-390.

46. Joshi, G.P., Kehlet, H. (2018) Postoperative pain management in the era of ERAS: An overview. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 33(3), c.259–267. doi: 10.1016/j.bpa.2019.07.016

47. Dumlu, E.G, Tokaç, M, Öcal, H, Durak, D., Kara, H, Kılıç, M, Yalçın, A.(2015). Local bupivacaine for postoperative pain management in thyroidectomized patients: A prospective and controlled clinical study. *Ulus Cerrahi Derg.*, 32(3), p. 173-7. doi: 10.5152/UCD.2015.3138.

48. LeBlanc, K. M., Sweitzer, S. (2015). Systematic Review of Clinical Evidence for Local Anesthetic Wound Infiltration in Reduction of Post-Surgical Pain. *Internal Medicine: Open Access*, 05(06), P. Available from: <https://doi.org/10.4172/2165-8048.1000207>

49. Muhammed, Shafi. C, Varma, B, R, Shenoy, M, Kutty, S. M (2021). Assessment of post-operative analgesia in modified radical mastectomy patients using surgical wound irrigation with 0.25% bupivacaine. *Indian J Clin Anaesth*, 8(4), p. 507-510

50. McDermott, K. W., & Liang, L. (2019). Overview of Major Ambulatory Surgeries Performed in Hospital-Owned Facilities Statistical Brief# 287. *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs* 287, p. 1-18.

51. Marchand, G., Ware, K., Govindan, M., Masoud, A. T., King, A., Ruther, S., ... & Sainz, K. (2021). A systematic review and meta-analysis of intraperitoneal bupivacaine in laparoscopic gynecologic surgery. *Journal of Pain Research*, 2699-2707.

52. Romualdi, P., Grilli, M., Canonico, P. L., Collino, M., & Dickenson, A. H. (2019). Pharmacological rationale for tapentadol therapy: a review of new evidence. *Journal of pain research*, 1513-1520.

53. Бабіна, Ю.М., Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А. (2018). Місцеві анестетики як препарати з анальгетичною та антимікробною дією у профілактиці хірургічної ранової інфекції. Харківська хірургічна школа, 5-6, 109-116

54. Wautier, Jean-Luc., Marie-Paule, Wautier. (2023). "Pro- and Anti-Inflammatory Prostaglandins and Cytokines in Humans: A Mini Review" *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (11), 647. <https://doi.org/10.3390/ijms24119647>

55. Kido, K., Gautam, M., Benson, C. J., Gu, H., & Brennan, T. J. (2013). Effect of deep tissue incision on pH responses of afferent fibers and dorsal root ganglia innervating muscle. *Anesthesiology*, 119, 1186–1197.

56. Kaliyaperumal, S, Wilson, K, Aeffner, F, Dean, C. (2020). Animal Models of Peripheral Pain: Biology Review and Application for Drug Discovery. *Toxicologic Pathology*; 48(1), 202-219. doi:10.1177/0192623319857051

57. Романенко, Ю. І., Григорова, І. А., Романенко, І. В., & Романенко, І. Ю. (2019). Особливості больового синдрому у пацієнтів з епізодичним і хронічним головним болем напруження. *Міжнародний неврологічний журнал*, (2), 18-24.

58. Pan, Y., Hu, Q., Yang, Y., Nie, H., Yin, C., Wei, H., ... & Liu, B. (2023). Characterization of pain-related behaviors and gene expression profiling of peripheral sensory ganglia in a mouse model of acute ankle sprain. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 17, 1189489.

59. Ji, R. R., Chamesian, A., and Zhang, Y. Q. (2016). Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science* 354, 572–577. doi: 10.1126/science.aaf8924

60. Wang, X. M., Hamza, M., Wu, T. X., and Dionne, R. A. (2009). Upregulation of IL-6, IL-8 and CCL2 gene expression after acute inflammation: correlation to clinical pain. *Pain* 142, 275–283. doi: 10.1016/j.pain.2009.02.001

61. Wang T; HE, Che. (2018). Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine & growth factor reviews*, 44, 38-50. DOI: [10.1016/j.cytogfr.2018.10.002](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.10.002)
62. Skaper, S. D., Facci, L., Zusso, M., & Giusti, P. (2017). Neuroinflammation, Mast Cells, and Glia: Dangerous Liaisons. *The Neuroscientist*, 23(5), 478–498. doi:10.1177/1073858416687249
63. Wang, X.-M., Hamza, M., Wu, T.-X., & Dionne, R. A. (2009). Upregulation of IL-6, IL-8 and CCL2 gene expression after acute inflammation: Correlation to clinical pain. *Pain*, 142(3), 275–283. doi:10.1016/j.pain.2009.02.001
64. Liu, S., Li, N., Zhu, Q., Zhu, B., Wu, T., Wang, G., ... Luo, Q. (2018). Increased Serum MCP-1 Levels in Systemic Vasculitis Patients with Renal Involvement. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 38(9), 406–412. doi:10.1089/jir.2017.0140
65. Hou, S., Liu, Z., Shen, H., & Wu, D. (2019). Damage-Associated Molecular Pattern-Triggered Immunity in Plants. *Frontiers in Plant Science*, 10. doi:10.3389/fpls.2019.00646
66. Fletcher, D., Fermanian, C., Mardaye, A., & Aegerter, P. (2008). A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain*, 137(2), 441–451. doi:10.1016/j.pain.2008.02.026
67. Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., ... Baloch, Z. (2018). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and Drug Resistance*, Volume 11, 1645–1658. doi:10.2147/idr.s173867
68. Tosi, M., Roat, E., De Biasi, S., Munari, E., Venturelli, S., Coloretti, I., ... Girardis, M. (2018). Multidrug resistant bacteria in critically ill patients: a step further antibiotic therapy. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine*, 2, 103–103. doi:10.21037/jeccm.2018.11.08
69. Tosi, M., Roat, E., De Biasi, S., Munari, E., Venturelli, S., Coloretti, I., ... & Girardis, M. (2018). Multidrug resistant bacteria in critically ill patients: a step

further antibiotic therapy. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine*, 2.

70. Li, G, Walker, M.J, De, Oliveira, D.M.P.(2022) Vancomycin Resistance in *Enterococcus* and *Staphylococcus aureus*. *Microorganisms*, 11(1),24. doi: 10.3390/microorganisms11010024..

71. Наказ Міністерства охорони здоров'я України, від 17.05.2022 №822, «Про затвердження Стандарту «Парентеральна периопераційна антибіотикопрофілактика»

72. Tobe, M., Suto, T., & Saito, S. (2018). The history and progress of local anesthesia: multiple approaches to elongate the action. *Journal of Anesthesia*, 32(4), 632–636. doi:10.1007/s00540-018-2514-8

73. Marks, J. L., Ata, B., & Tulandi, T. (2012). Systematic Review and Metaanalysis of Intraperitoneal Instillation of Local Anesthetics for Reduction of Pain After Gynecologic Laparoscopy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 19(5), 545–553. doi:10.1016/j.jmig.2012.04.002

74. Lokeshwar, S.D, Horodyski, L., Lahorewala, S.S, Morera, D.S, Arora, H, Kava B, Ramasamy, R. (2019). The Effect of Bupivacaine on the Efficacy of Antibiotic Coating on Penile Implants in Preventing Infection. *Sex Med*. 2019 ,7(3),337-344. doi: 10.1016/j.esxm.2019.06.007.

75. Szabó, Z., Szentkirályi, É., Kovács, T., Györffy, Ö., Sütő, B., Báta, I., & Kerényi, M. (2021). Helyi érzéstelenítők antibakteriális hatása. *Orvosi Hetilap*, 162(5), 171-176.

76. Schmidt, R.M, Rosenkranz, H.S. (1970). Antimicrobial activity of local anesthetics: lidocaine and procaine. *J Infect Dis*. 121(6), 597-607. doi: 10.1093/infdis/121.6.597.

77. Becker, D. E., & Reed, K. L. (2012). Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *Anesthesia Progress*, 59(2), 90–102. doi:10.2344/0003-3006-59.2.90

78. Moore, P. A., & Hersh, E. V. (2010). Local anesthetics: pharmacology and toxicity. *Dental Clinics*, 54(4), 587-599.

79. Thompson EM, Andrews DD, Christ-Libertin C. Efficacy and safety of

procedural sedation and analgesia for burn wound care. *J Burn Care Res.* 2012;33:504–9.

80. JAMES III, F. M., GEORGE, R. H., NAIEM, H., & WHITE, G. J. (1976). Bacteriologic aspects of epidural analgesia. *Anesthesia & Analgesia*, 55(2), 187-190.

81. Lillieborg, S., Aanderud, L. (2017). EMLA anaesthetic cream for debridement of burns: a study of plasma concentrations of lidocaine and prilocaine and a review of the literature. *Int J Burns Traum*, 7(6), 88-97

82. Pina-Vaz, C., Gonçalves Rodrigues, A., Sansonetty, F., Martinez-De-Oliveira, J., Fonseca, A. F., & Mårdh, P. A. (2000). Antifungal activity of local anesthetics against *Candida* species. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 8(3-4), 124-137.

83. Ковальчук, В. П., Кондратюк, В. М., Фоміна, Н. С., & Коваленко, І. М. (2017). Мікробіологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування антибіотиків і Декасану. *Медицина неотложных состояний*, (8), 39-42.

84. Компендіум 2019 — лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка — К.: МОРІОН, 2019. — 2480 с. Джерело: <https://compendium.com.ua/dec/268735/>

85. Assadian, O. (2016). Octenidine dihydrochloride: chemical characteristics and antimicrobial properties. *Journal of wound care*, 25(3 Suppl), S3-6.

86. Marco, O., Hamitaga, F., & Alessia, A. (2022). Subcutaneous Tissue Swelling and Prolonged Edema: Unexpected Outcomes of the Disinfection Through Octenidine Dihydrochloride (Octenisept®). *International Journal of Clinical Pediatrics*, 11(1), 9-13.

87. Бактеріологічний контроль поживних середовищ : інформаційний лист МОЗ України № 05.4.1/1670. Київ, 2000.

88. Беркли Р. (1997). Определитель бактерий Берджи: в 2-х томах/Р. Беркли и др., под ред. Дж. Хоулта; 1997-96.

89. Наказ Міністерства охорони здоров'я України, від 05.04.2007 №8167 «Методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» (електронний ресурс).



90. Національний план дій щодо боротьби із стійкістю до протимікробних препаратів. Затверджено розпорядженням Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 116-р (електронний ресурс)

91. EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING, et al. EUCAST (2018). Guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or public health importance. *The European committee on antimicrobial susceptibility testing*, 2018, 156142-6.

92. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. (2014). CLSI document M100-S24 (ISBN 1-56238-897-5 [Print]; ISBN 1-56238-898-3 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute.

93. Christensen, G. D., Simpson, W. A., Younger, J. J., Baddour, L. M., Barrett, F. F., Melton, D. M., & Beachey, E. H. (1985). Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. *Journal of clinical microbiology*, 22(6), 996-1006.

94. Лапач, С. Н., Чубенко, А. В., & Бабич, П. Н. (2000). Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. *К.: Морион*, 320, 8.

95. Нагайчук, В. І., Назарчук, О. А., Чорнопищук, Р. М., Гормаш, П. П., & Бабіна, Ю. М. (2019) Особливості перебігу ранового процесу в гострому періоді опікової хвороби залежно від використаного антисептика. *Perioperative medicine*, 2(2), 14-23.

96. Корнієнко, В. В. (2013). Планіметрія поверхні опікової рани при використанні хітозанових мембран, 1 (4.), С. 390-397.

97. Камінський, О. В. (2021). Огляд сучасних рекомендацій з лікування цукрового діабету 2-го типу. *Ліки України*, (2 (248)), 7-12.

98. Huskisson, E. C., JONES, J., & SCOTT, P. J. (1976). Application of visual-analogue scales to the measurement of functional capacity. *Rheumatology*, 15(3), 185-187.

99. Ленік, Р. Г., Савицький, І. В., Ціповяз, С. В., Защук, Р. Г., М'ястківська, І. В., Леник, Р. Г., ... & М'ястковская, И. В. (2019). Дослідження динаміки лейкоцитарного та еритроцитарного індексів інтоксикації в патогенезі експериментального перитоніту. *Український журнал медицини, біології та спорту*, № 5 (21), 57-61.
100. Василенко, О. А., & Сенча, І. А. (2012). Математично-статистичні методи аналізу в прикладних дослідженнях.с.166
101. Kvolik, S., Kristek, J., ŠAKIĆ, K., TAKAČ, I., & Gulam, D. (2009). A wound infiltration as a method of postoperative analgesia. *Periodicum biologorum*, 111(2), 241-246.
102. Nazarchuk, A. A., Nazarchuk, G. G., Paliy, D. V., Gonchar, O. O., Bereza, B. N., Oliynyk, D. P., & Zaderey, N. V. (2014). The research of pathogens' sensitivity to modern antimicrobial medicines at purulent inflammatory diseases. *Journal of ear, nose and throat diseases*, 1, 52-57.
103. Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А., Бабіна, Ю.М., Столярчук, О.В. (2021). Дослідження етіології та антибіотикочутливості провідних збудників післяопераційних інфекційних ускладнень. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Серія «Медицина»*, 41, 51-63.
104. Marschall, J., Mermel, L. A., Fakhri, M., Hadaway, L., Kallen, A., O'Grady, N. P., ... Yokoe, D. S. (2014). Strategies to Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 35(07), 753–771. doi:10.1086/676533
105. Alanazi, K. H., Alqahtani, M., Humayun, T., Alanazi, A., Aldecoa, Y. S., Alshanbari, N., El-Saed, A., & Bin Saleh, G. (2021). Burden of central-line-associated bloodstream infections in 106 Ministry of Health hospitals of Saudi Arabia: a 2-year surveillance study. *International Journal of Infection Control*, 17(1). <https://doi.org/10.3396/ijic.v17.20978>
106. Aminzadeh, Z., Simpson, P., & Athan, E. (2019). Central venous catheter associated blood stream infections (CVC-BSIs) in the non-intensive care settings: Epidemiology, microbiology and outcomes. *Infection, Disease &*

*Health*. doi:10.1016/j.idh.2019.07.003.

107. Палій Г.К., Павлюк С.В., Дудар А., Палій Д., Кулик А.В. (2018). Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів. *Доповіді Вінницького національного медичного університету*, 22 (3), 417-421. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22\(3\)-04](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-04)

108. Bagnyuk, N.A., Nazarchuk, O.A., Babina, Y.M., Chornopryshchuk, R.M., Kulyk, A.V. (2020) Antimicrobial activity of antiseptics in the prevention of postoperative infectious Complications. *Biomedical and biosocial anthropology*, 40, 33-36.

109. Салманов, А. Г., Марієвський, В. Ф., & Хобзей, М. К. (2010). Резистентність бактерій до антисептиків та дезінфікуючих засобів. *Український медичний часопис*, (6), 51-56.

110. Бабіна, Ю.М., Назарчук, О.А., Дмитрієв, Д.В., Римша, О.В., Бегма, М.А. (2020). Дослідження чутливості клінічних штамів *S. aureus* до декаметоксину та місцевих анестетиків. *Art of Medicine*, 3(15), 17-22.

111. Nazarchuk, O., Dmytriiev, D., Babina, Y., Faustova, M., Burkot, V. (2022). Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 93 (1), e2022003.

112. Shaprynsky, V, Nazarchuk, O, Faustova, M, Mitiuk, B., Dmytriiev, D., Dobrovanov, O., Kralinsky, K., Babina, Y. (2020). Some aspects of infectious complications in patients with surgical diseases multicentr trials. *Lekarsky Obzor*, 69 (7-8), 257 – 260.

113. O'Toole, G. A., & Kolter, R. (1998). Initiation of biofilm formation in *Pseudomonas fluorescens* WCS365 proceeds via multiple, convergent signalling pathways: a genetic analysis. *Molecular microbiology*, 28(3), 449-461.

114. Zapotoczna, M., Forde, É., Hogan, S., Humphreys, H., O’Gara, J. P., Fitzgerald-Hughes, D., ... & O’Neill, E. (2017). Eradication of *Staphylococcus aureus* biofilm infections using synthetic antimicrobial peptides. *The Journal of infectious*

*diseases*, 215(6), 975-983.

115. Zapotoczna, M., O'Neill, E., & O'Gara, J. P. (2016). Untangling the diverse and redundant mechanisms of *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *PLoS pathogens*, 12(7), e1005671.

116. Hrynyshyn, A., Simões, M., & Borges, A. (2022). Biofilms in surgical site infections: Recent advances and novel prevention and eradication strategies. *Antibiotics*, 11(1), 69.

117. NIH Guide: Research on Microbial Biofilms. [(accessed on 30 October 2021)]; Available online: <https://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/pa-03-047.html>

118. Verderosa, A. D., Totsika, M., & Fairfull-Smith, K. E. (2019). Bacterial biofilm eradication agents: a current review. *Frontiers in chemistry*, 7, 824.

119. Dmytriiev, D, Nazarchuk, O, Faustova, M, Babina, Y., Dmytriiev, K., Dobrovanov, O., Kralinsky, K. (2021). Local Anesthetics contributing the struggling Biofilm-forming activity of *S. Aureus* colonizing surfaces of venous catheters. Multicenter Clinical trial. *Lekarsky Obzor*, 70 (1), 21 – 24

120. Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А., Бабіна, Ю.М., Андрієць, А.А., Андрієць, Є.В. (2019). Вибір внутрішньосудинного катетера: сучасний погляд і власний досвід. *Journal of Perioperative medicine*, 2(1), 38-49.

121. Penesyán, A., Gillings, M., & Paulsen, I. T. (2015). Antibiotic discovery: combatting bacterial resistance in cells and in biofilm communities. *Molecules*, 20(4), 5286-5298.

122. Jocyline, M., Hannah, I., & Waithira, M. (2018). Predictors and prevalence of central line associated blood stream infections among adult patients in critical care units-Kenyatta national hospital. *American Journal of Nursing Science*, 7(1), 1-13.

123. Попадюк, О. Я. (2013). Патоморфологічні особливості відновлення пошкоджених м'яких тканин із застосуванням біорозчинної полімерної плівки в експерименті. *Український журнал хірургії*, (4), 67-72.

124. Percival, S. L., Finnegan, S., Donelli, G., Vuotto, C., Rimmer, S., & Lipsky, B. A. (2016). Antiseptics for treating infected wounds: efficacy on biofilms

and effect of pH. *Critical reviews in microbiology*, 42(2), 293-309.

125. Babina, Y. (2023). Experimental investigation of the effectiveness of local application of a combination of antiseptic and anesthetic on the model of contaminated wound. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 27 (2), 190-196.

126. Koh, J. C., Song, Y., Kim, S. Y., Park, S., Ko, S. H., & Han, D. W. (2017). Postoperative pain and patient-controlled epidural analgesia-related adverse effects in young and elderly patients: a retrospective analysis of 2,435 patients. *Journal of Pain Research*, Volume 10, 897–904. doi:10.2147/jpr.s133235.

127. Chiu, I. M., Ribeiro, F., & Woolf, C. J. (2016). Pain and infection: pathogen detection by nociceptors. *Pain*, 157(6), 1192.

128. Seidelman, J. L., Mantyh, C. R., & Anderson, D. J. (2023). Surgical site infection prevention: a review. *JAMA*, 329(3), 244-252.

129. Andersen B.M. *Prevention and Control of Infections in Hospitals: Practice and Theory*. Springer; Cham, Switzerland: 2019. Prevention of Postoperative Wound Infections; pp. 377–437.

130. Бабіна, Ю., Дмитрієв, Д., Назарчук, О., Фаустова, М. (2021). Дослідження рівня CCL2/MCP-1 у сироватці крові хірургічних хворих як маркера адекватності періопераційного знеболення. *PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE*, 3, 47–53.

131. Gall, O., Champigneulle, B., Schweitzer, B., Deram, T., Maupain, O., Montmayeur Verchere, J., & Orliaguet, G. (2015). Postoperative pain assessment in children: a pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index. *British Journal of Anaesthesia*, 115(6), 890–895. doi:10.1093/bja/aev361.

132. Hollmann, M. W., Rathmell, J. P., & Lirk, P. (2019). Optimal postoperative pain management: redefining the role for opioids. *The Lancet*, 393(10180), 1483-1485.

133. Pasichnyk, O., Konoplitskyi, V., Korobko, Y., Babina, Y., Dmyrtriiev, D., Nazarchuk, O. (2022). Determination of CCL2 / MCP-1 levels in the serum of children with melanocytic nevus in the postoperative period after using different

methods of surgical treatment. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 93(2):e2021464.

134. Пушкар, М. Б., & Георгіянц, М. А. (2015). Маркери стресу та стан регуляторних систем при аденомомії у дітей. *Медицина неотложных состояний*, (5), 144-147.

135. Бабіна, Ю.Н., Коноплицький, В.С., Калінчук, О.О., Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А., Андрієць, Є.В. (2019). Досвід місцевого використання 0,25% бупівакаїну для лікування післяопераційного больового синдрому. *PainMedicine Journal*, 4 (1), 15-21.

136. Conte, M. S., Bradbury, A. W., Kolh, P., White, J. V., Dick, F., Fitridge, R., ... Murad, M. H. (2019). *Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. Journal of Vascular Surgery*, 69(6), 3S–125S.e40. doi:10.1016/j.jvs.2019.02.016

137. Gök, Ü., Selek, Ö., Selek, A., Güdük, A., & Güner, M. Ç. (2016). *Survival evaluation of the patients with diabetic major lower-extremity amputations. MUSCULOSKELETAL SURGERY*, 100(2), 145–148. doi:10.1007/s12306-016-0399-y

138. Hoogveen, R. C., Dorresteijn, J. A., Kriegsman, D. M., & Valk, G. D. (2015). *Complex interventions for preventing diabetic foot ulceration. Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd007610.pub.

139. Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А., Бабіна, Ю.М. (2021). Періопераційна антибіотикопрофілактика в хірургії. *Journal of Perioperative medicine*, 4(1), 11-17.

140. European Centre for Disease Prevention and Control . Healthcare-Associated Infections: Surgical Site Infections. European Centre for Disease Prevention and Control; Stockholm, Sweden: 2019.

141. Babina, Y., Dmyrtriiev, D., Nazarchuk, O., Hormash, P. (2021). Morphological research of the effectiveness of perioperative local use of anesthetics and antiseptics in patients with purulent-necrotic lesions of lower extremities in diabetes mellitus. *Reports of Morphology*, 3 (27), 22-28.

142. Babina, Y., Dmyrtriiev, D., Nazarchuk, O., Hormash, P.,

Vernyhorodskiy, S. (2021). Effectiveness of Perioperative Local Use of Anesthetics and Antiseptics in Patients with Purulent-necrotic Lesions of Lower Extremities in Diabetes Mellitus. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33, 356-364.

143. Young, P. Y., & Khadaroo, R. G. (2014). Surgical site infections. *Surgical Clinics*, 94(6), 1245-1264.

144. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Healthcare Safety Network (NHSN) [(accessed on 9 September 2021)]; Available online: <https://www.cdc.gov/nhsn/psc/ssi/index.html>

145. Verderosa, A. D., Totsika, M., & Fairfull-Smith, K. E. (2019). Bacterial biofilm eradication agents: a current review. *Frontiers in chemistry*, 7, 824.

146. Percival, S. L. (2017). Importance of biofilm formation in surgical infection. *Journal of British Surgery*, 104(2), e85-e94.

147. Mendoza-Martínez P. et al. (2021). Clinical and microbiological characteristics of patients with diabetic foot. *Medicina Interna de México*, 37.2, 196-211/

148. Espinoza-Tavera A., Hernandez-Garcia G., Cantua-Ramirez RC., et al. (2014). Prevalence and Antibiotic Resistance Profile of Microorganisms Isolated from Diabetic Foot In-Fections. *UAT Science*, 84-89.

149. Simpson, J. C., Bao, X., & Agarwala, A. (2019). Pain management in enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols. *Clinics in colon and rectal surgery*, 32(02), 121-128.

150. Kim, S., Song, I. A., Lee, B., & Oh, T. K. (2023). Risk factors for discontinuation of intravenous patient-controlled analgesia after general surgery: a retrospective cohort study. *Scientific Reports*, 13(1), 18318.

151. Sixt, S., Gruber, M., Kollé, G., Galla, T., & Bitzinger, D. (2023). The Effect of Local Anesthetics on Neutrophils in the Context of Different Isolation Techniques. *Biomedicines*, 11(8), 2170.

152. Morton, N. S. (2012). *The pain-free ward: myth or reality*. *Pediatric Anesthesia*, 22(6), 527–529. doi:10.1111/j.1460-9592.2012.03881.x

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### Список публікацій здобувача

#### НАУКОВІ ПРАЦІ, У ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бабіна, Ю.М., Назарчук, О.А., Дмитрієв, Д.В., Римша, О.В., Бегма, М.А. (2020). Дослідження чутливості клінічних штамів *S. aureus* до декаметоксину та місцевих анестетиків. *Art of Medicine*, 3(15), 17-22.
2. Нагайчук, В. І., Назарчук, О. А., Бабіна, Ю. М., Осадчук, Н. І., Бобир, В. В., Дмитрієв, Д. В., Палій, Д.В., Макац, Є. Ф., Чорнопищук, Р.М. (2020). Аналітичне прогнозування чутливості до фторхінолонів *S. aureus* як збудників інфекційних ускладнень при опіках. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 24 (1), 25-29.
3. Babina, Y., Dmytriiev, D., Nazarchuk, O., Hormash, P. (2021). Morphological research of the effectiveness of perioperative local use of anesthetics and antiseptics in patients with purulent-necrotic lesions of lower extremities in diabetes mellitus. *Reports of Morphology*, 3 (27), 22-28.
4. Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А., Бабіна, Ю.М., Столярчук, О.В. (2021). Дослідження етіології та антибіотикочутливості провідних збудників післяопераційних інфекційних ускладнень. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Серія «Медицина»*, 41, 51-63.
5. Babina, Y. (2023). Experimental investigation of the effectiveness of local application of a combination of antiseptic and anesthetic on the model of contaminated wound. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 27 (2), 190-196.
6. Shaprynsky, V, Nazarchuk, O, Faustova, M, Mitiuk, B., Dmytriiev, D., Dobrovanov, O., Kralinsky, K., Babina, Y. (2020). Some aspects of infectious



complications in patients with surgical diseases multicentr trials. *Lekarsky Obzor*, 69 (7-8), 257 – 260.

7. Dmytriiev, D, Nazarchuk, O, Faustova, M, Babina, Y., Dmytriiev, K., Dobrovanov, O., Kralinsky, K. (2021). Local Anesthetics contributing the struggling Biofilm-forming activity of *S. Aureus* colonizing surfaces of venous catheters. Multicenter Clinical trial. *Lekarsky Obzor*, 70 (1), 21 – 24.

8. Nazarchuk, O., Dmyrtriiev, D., Babina, Y., Faustova, M., Burkot, V. (2022). Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 93 (1), e2022003.

9. Babina, Y., Dmyrtriiev, D., Nazarchuk, O., Hormash, P., Vernyhorodskyi, S. (2021). Effectiveness of Perioperative Local Use of Anesthetics and Antiseptics in Patients with Purulent-necrotic Lesions of Lower Extremities in Diabetes Mellitus. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33, 356-364.

### **НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

10. Патент на корисну модель №149099, Україна, МПК А61В17/06, А61F13/15, А61К31/24, А61М5/158, А61М19/00, А61Р23/02. Спосіб профілактики болю та інфекційних періопераційних ускладнень в ділянці післяопераційної рани/ Бабіна Ю.М., Дмитрієв Д.В., Назарчук О.А. заявник та патентовласник Бабіна Ю.М. - № а201909832; заявл. 16.09.19; опубл. 17.03.21, Бюл.№ 43.

11. Бабіна, Ю.М., Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А. (2018). Місцеві анестетики як преперати з аналгетичною та антимікробною дією у профілактиці хірургічної ранової інфекції. *Харківська хірургічна школа*, 5-6, 109-116.

12. Дмитрієв, Д., Назарчук, О., Бабіна, Ю. та Майструк, С. (2020). Клініко-мікробіологічні дослідження ефективності аміноглікозидів при гнійно-запальних процесах. *Аннали Інституту Мечникова*, (2), 77–85.
13. Бабіна, Ю., Дмитрієв, Д., Назарчук, О., Фаустова, М. (2021). Дослідження рівня CCL2/MCP-1 у сироватці крові хірургічних хворих як маркера адекватності періопераційного знеболення. *Pain, Anaesthesia & Intensive Care*, 3, 47–53.
14. Бабіна, Ю.Н., Коноплицький, В.С., Калінчук, О.О., Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А., Андрієць, Є.В. (2019). Досвід місцевого використання 0,25% бупівакаїну для лікування післяопераційного больового синдрому. *PainMedicine Journal*, 4 (1), 15-21.
15. Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А., Бабіна, Ю.М., Андрієць, А.А., Андрієць, Є.В. (2019). Вибір внутрішньосудинного катетера: сучасний погляд і власний досвід. *Journal of Perioperative medicine*, 2(1), 38-49.
16. Нагайчук, В.І., Назарчук, О.А., Чернопищук, Р.М., Гормаш, П.П., Бабіна, Ю.М. (2019). Особливості перебігу ранового процесу в гострому періоді опікової хвороби залежно від використаного антисептика. *Journal of Perioperative medicine*, 2 (2), 14-22.
17. Дмитрієв, Д.В., Назарчук, О.А., Бабіна, Ю.М. (2021). Періопераційна антибіотикопрфілактика в хірургії. *Journal of Perioperative medicine*, 4(1), 11-17.
18. Vagnyuk, N.A., Nazarchuk, O.A., Babina, Y.M., Chornopyschuk, R.M., Kulyk, A.V. (2020) Antimicrobial activity of antiseptics in the prevention of postoperative infectious Complications. *Biomedical and biosocial anthropology*, 40, 33-36.

**Апробація результатів дисертації:**

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю Молодіжна анестезіологічна конференція «Тріщинські читання», (м.Київ, 16-19 жовтня, 2019). – усна доповідь.
2. Міжнародна медична конференція «Британсько-Український Симпозіум», (м. Київ, 17-20 квітня, 2019). – публікація тез.
3. V-ї науково-практична конференція «Галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (ГАА), (м.Тернопіль, 20-21 лютого, 2020) – усна доповідь, публікація тез.
4. Науково-практична конференція «Мікробіологічні читання пам'яті професора Ю.Л.Волянського», (м. Харків, 12 лютого, 2020). – публікація тез.
5. XVII науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку-2020», ( , м.Вінниця, 8-10 квітня, 2020 ). – публікація тез.
6. Британсько-український симпозіум «Протоколи vs індивідуалізація лікування в анестезіології та інтенсивній терапії», ( м. Київ, 15-17 жовтня, 2020).- публікація тез.
7. Конгрес Анестезіологів України, (м.Київ, 25-26 вересня, 2020 року).- усна доповідь.
8. The international scientific and practical conference « Medicine and Health care in modern society: topical issues and current aspects», (Lublin, Republic of Poland, February 26–27, 2021).- публікація тез.
9. 17th World Congress of Anaesthesiologists, (Prague, Czech Republic, September 1-5, 2021).- публікація тез.
10. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень», ( м.Полтава, 8 жовтня, 2021) – публікація тез.
11. 6th International Conference on Prevention & Infection Control (ICPIC2021), (Geneva, 14-17 September 2021).- стендова доповідь.

## Додаток Б

## АКТИ ВПРОВАДЖЕНЬ


«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи закладу вищої освіти Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, професор



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Обґрунтування застосування засобів з анальгезуючими та антимікробними властивостями для профілактики болю та періопераційних інфекційних ускладнень.
- Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.  
**Розробник:** Бабіна Юліана Миколаївна.
- Джерела інформації:**
  - Спосіб профілактики болю та інфекційних періопераційних ускладнень в ділянці післяопераційної рани: пат. 149099 Україна : А61В17/06, А61F13/15, А61К31/24, А61М5/158, А61М19/00, А61Р23/02 / Ю. М. Бабіна, Д. Д. Дмитрієв, О. А. Назарчук - № а2019099832; заявл. 16.09.2019; опубл. 20.10.2021, Бюл. № 42.
  - Babina Y., Nazarchuk O., Dmytriiev D., Rymsha O. Behma M.** Research of sensitivity of clinical strains of *S. aureus* to decamethoxin and local anesthetics. *Art of Medicine*. 2020; 4, (№3 (15)): 17 - 22. DOI:https://doi.org/10.21802/artm.2020.3.15.17.
  - Dmytriiev D, Nazarchuk O, Faustova M, **Babina Y.** et al. Local Anesthetics contributing the struggling Biofilm-forming activity of *S. aureus* colonizing surfaces of venous catheters. Multicenter Clinical trial. *Lekarsky Obzor*. 2021; 70 (1): 21 – 24.
  - Nazarchuk O., Dmytriiev D., **Babina Y.**, Faustova M., & Burkot, V. Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 2022; 93(1): e2022003 DOI: 10.23750/abm.v93i1.11842.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Заклад вищої освіти Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, кафедра мікробіології (протокол засідання № 2 від 10 жовтня 2023 р.).
- Результати застосування** пропозиції за період з червня 2023 по теперішній час. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри мікробіології на практичних заняттях.
- Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі забезпечують поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо антимікробних властивостей лікарських засобів для місцевої анестезії та антисептиків щодо умовно-патогенних збудників періопераційних інфекційних ускладнень.

Відповідальний за впровадження: к.мед.н., доцент ЗВО  Ірина БОВК

Завідувач кафедри мікробіології ЗВО  
Вінницький національний медичний  
університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України,  
д.мед.н., професор

 Валентин КОВАЛЬЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з  
науково-педагогічної роботи Буковинського  
державного медичного університету

доцент Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ  
« 16 » жовтня 2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
результатів наукових досліджень

**1. Назва пропозиції: “Обґрунтування застосування засобів з анальгезуючими та антимікробними властивостями для профілактики болю та періопераційних інфекційних ускладнень”.**

**2. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.

**3. Розробник:** Бабіна Юліана Миколаївна

**4. Джерело інформації:**

1. Дослідження чутливості клінічних штамів *S. aureus* до декаметоксину та місцевих анестетиків / Ю.М. Бабіна, О.А. Назарчук, Д.В. Дмитрієв, О.В. Римша, М.А. Бегма // Art of Medicine. 2020.- № 3 (Т.15)- с. 17-22.
2. Аналітичне прогнозування чутливості до фторхінолонів *S. aureus* як збудників інфекційних ускладнень при опіках/ В.І. Нагайчук, О.А. Назарчук, Ю.М. Бабіна, Н.І. Осадчук, В.В. Бобир, Д.В. Дмитрієв, Д.В. Палій, Є.Ф. Макац, Р.М. Чернопищук // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020.- № 24 (Т.1)- С. 25-29.
3. Morphological research of the effectiveness of perioperative local use of anesthetics and antiseptics in patients with purulent-necrotic lesions of lower extremities in diabetes mellitus/ Y. Babina, D. Dmytriiiev, O. Nazarchuk, P. Hormash // Reports of Morphology. 2021.-№ 3 (Т. 27)- С. 22-28.
4. Дослідження етіології та антибіотикочутливості провідних збудників післяопераційних інфекційних ускладнень/ Д.В. Дмитрієв, О.А. Назарчук, Ю.М. Бабіна, О.В. Столярчук// Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Серія «Медицина». 2021. №41.- С. 51-63.
5. Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications/ O. Nazarchuk, D. Dmytriiiev, Y.Babina, M.Faustova, V.Burkot // Acta Bio Medica: Atenei Parmensis. 2022. № 93 ( Т.1).- e2022003

**5. Де впроваджено.** Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Буковинського державного медичного університету (протокол засідання № 6 від 13.10.2023 р.).

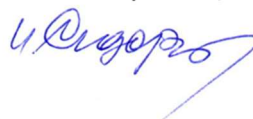
**6. Ефективність впровадження:** покращено якість знань щодо властивостей домінуючих збудників періопераційних інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги та сучасні можливості ефективної боротьби з ними за допомогою сучасних антисептиків та місцевих анестетиків.

Голова комісії  
завідувач кафедри мікробіології, вірусології  
та імунології Буковинського  
державного медичного університету,  
доктор медичних наук, професор



Святослав ДЕЙНЕКА

Відповідальний за впровадження  
професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології,  
доктор медичних наук, професор

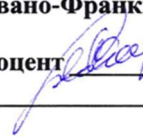


Ігор СИДОРЧУК



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

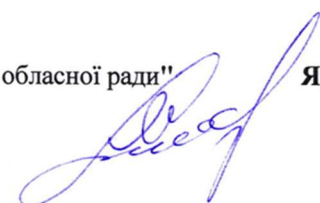
Медичний директор КНП "Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради"

к.мед.н, доцент  Ярослав СЕМКОВИЧ  
2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: Обґрунтування застосування засобів з анальгезуючими та антимікробними властивостями для профілактики болю та періопераційних інфекційних ускладнень»
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
3. Розробник: Бабіна Юліана Миколаївна
4. Джерело інформації:
  1. Дослідження чутливості клінічних штамів *S. aureus* до декаметоксину та місцевих анестетиків / Ю.М. Бабіна, О.А. Назарчук, Д.В. Дмитрієв, О.В. Римша, М.А. Бегма // Art of Medicine. 2020.- № 3 (Т.15)- с. 17-22.
  2. Аналітичне прогнозування чутливості до фторхінолонів *S. aureus* як збудників інфекційних ускладнень при опіках/ В.І. Нагайчук, О.А. Назарчук, Ю.М. Бабіна, Н.І. Осадчук, В.В. Бобир, Д.В. Дмитрієв, Д.В. Палій, Є.Ф. Макац, Р.М. Чернопищук // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020.- № 24 (Т.1)- С. 25-29.
  3. Morphological research of the effectiveness of perioperative local use of anesthetics and antiseptics in patients with purulent-necrotic lesions of lower extremities in diabetes mellitus/ Y. Babina, D. Dmyrtriiev, O. Nazarchuk, P. Hormash // Reports of Morphology. 2021.-№ 3 (Т. 27)- С. 22-28.
  4. Дослідження етіології та антибіотикочутливості провідних збудників післяопераційних інфекційних ускладнень/ Д.В. Дмитрієв, О.А. Назарчук, Ю.М. Бабіна, О.В. Столярчук// Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Серія «Медицина». 2021. №41.- С. 51-63.
  5. Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications/ O. Nazarchuk, D. Dmyrtriiev, Y. Babina, M. Faustova, V. Burkot // Acta Bio Medica: Atenei Parmensis. 2022. № 93 (Т.1).- e2022003
  6. Experimental investigation of the effectiveness of local application of a combination of antiseptic and anesthetic on the model of contaminated wound/ Y. Babina // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2023. № 27 (Т. 2).- С. 190-196.
  7. Де впроваджено: в практичну діяльність закладу КНП "Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради"
  8. Ефективність впровадження: відповідно до запропонованої інформації щодо ефективності антимікробних та знеболюючих засобів покращено підходи до профілактики болю та періопераційних інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги з використанням сучасних антисептиків та анестетиків.

#### Відповідальний за впровадження:

Медичний директор КНП  
"Івано-Франківська обласна дитяча  
клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради"  Ярослав СЕМКОВИЧ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Полтавського державного медичного університету МОЗ України професор

Валентин ДВОРНИК  
2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Обґрунтування застосування засобів з анальгезуючими та антимікробними властивостями для профілактики болю та періопераційних інфекційних ускладнень.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.  
**Розробник:** Бабіна Юліана Миколаївна.
3. **Джерела інформації:**
  1. Спосіб профілактики болю та інфекційних періопераційних ускладнень в ділянці післяопераційної рани: пат. 149099 Україна : А61В17/06, А61F13/15, А61К31/24, А61М5/158, А61М19/00, А61Р23/02 / Ю. М. Бабіна, Д. Д. Дмитрієв, О. А. Назарчук.- № а2019099832; заявл. 16.09.2019; опубл. 20.10.2021, Бюл. № 42.
  2. Babina Y., Nazarchuk O., Dmytriiev D., Rymsha O. Behma M. Research of sensitivity of clinical strains of S. aureus to decamethoxin and local anesthetics. *Art of Medicine*. 2020; 4, (№3 (15)): 17 - 22. DOI:<https://doi.org/10.21802/artm.2020.3.15.17>.
  3. Dmytriiev D, Nazarchuk O, Faustova M, Babina Y. et al. Local Anesthetics contributing the struggling Biofilm-forming activity of S. aureus colonizing surfaces of venous catheters. Multicenter Clinical trial. *Lekarsky Obzor*. 2021; 70 (1): 21 – 24.
  4. Nazarchuk O., Dmytriiev D., Babina Y., Faustova M., & Burkot, V. Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of Acinetobacter baumannii as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 2022; 93(1): e2022003 DOI: 10.23750/abm.v93i1.11842.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Заклад вищої освіти Полтавський державний медичний університет МОЗ України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (протокол засідання № 2 від 06.09. 2023 р.).
5. **Результати застосування** пропозиції за період з червня 2023 по теперішній час. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри мікробіології на практичних заняттях.
6. **Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі забезпечують поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо антимікробних властивостей лікарських засобів для місцевої анестезії та антисептиків щодо умовно-патогенних збудників періопераційних інфекційних ускладнень.

Відповідальний за впровадження:

к.мед.н., доцент



Марія ФАУСТОВА

Завідувач кафедри мікробіології,  
вірусології та імунології  
Полтавський державний медичний університет  
д.мед.н., професор



Галина ЛОБАНЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

д. мед. н., професор

А. Г. Шульгай

« \_\_\_\_\_ 2023 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: Обґрунтування застосування засобів з анальгезуючими та антимікробними властивостями для профілактики болю та періопераційних інфекційних ускладнень»
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
3. Розробник: Бабіна Юліана Миколаївна
4. Джерело інформації:
  1. Дослідження чутливості клінічних штамів *S. aureus* до декаметоксину та місцевих анестетиків / Ю.М. Бабіна, О.А. Назарчук, Д.В. Дмитрієв, О.В. Римша, М.А. Бегма // Art of Medicine. 2020.- № 3 (Т.15)- с. 17-22.
  2. Аналітичне прогнозування чутливості до фторхінолонів *S. aureus* як збудників інфекційних ускладнень при опіках/ В.І. Нагайчук, О.А. Назарчук, Ю.М. Бабіна, Н.І. Осадчук, В.В. Бобир, Д.В. Дмитрієв, Д.В. Палій, Є.Ф. Макац, Р.М. Чернопищук // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020.- № 24 (Т.1)- С. 25-29.
  3. Дослідження етіології та антибіотикочутливості провідних збудників післяопераційних інфекційних ускладнень/ Д.В. Дмитрієв, О.А. Назарчук, Ю.М. Бабіна, О.В. Столярчук// Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Серія «Медицина». 2021. №41.- С. 51-63.
  4. Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications/ O. Nazarchuk, D. Dmyrtriiiev, Y. Babina, M. Faustova, V. Burkot // Acta Bio Medica: Atenei Parmensis. 2022. № 93 ( Т.1).- e2022003
  5. Experimental investigation of the effectiveness of local application of a combination of antiseptic and anesthetic on the model of contaminated wound/ Y. Babina // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2023. № 27 (Т. 2).- С. 190-196.
5. Де введено. Введено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол засідання № \_\_ від \_\_\_\_\_ 2023 р.).
6. Ефективність впровадження: покращено сучасні уявлення здобувачів вищої освіти про біологічні властивості домінуючих збудників періопераційних інфекційних ускладнень та можливості ефективної боротьби з ними з використанням сучасних антисептиків та анестетиків.

Відповідальний за впровадження  
Завідувач кафедри мікробіології, вірусології  
та імунології Тернопільського  
національного медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
доктор медичних наук, професор

 С.І. Климнюк




«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Проректор з наукової роботи  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
МОН України  
д.м.н., професор  
Іван МИРОНЮК




### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Обґрунтування застосування засобів з анальгезуючими та антимікробними властивостями для профілактики болю та періопераційних інфекційних ускладнень.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.  
**Розробник:** Бабіна Юліана Миколаївна.
3. **Джерела інформації:**
  1. Спосіб профілактики болю та інфекційних періопераційних ускладнень в ділянці післяопераційної рани: пат. 149099 Україна : А61В17/06, А61F13/15, А61К31/24, А61М5/158, А61М19/00, А61Р23/02 / **Ю. М. Бабіна**, Д. Д. Дмитрієв, О. А. Назарчук.- № а2019099832; заявл. 16.09.2019; опубл. 20.10.2021, Бюл. № 42.
  2. **Babina Y.**, Nazarchuk O., Dmytriiev D., Rymsha O. Behma M. Research of sensitivity of clinical strains of *S. aureus* to decamethoxin and local anesthetics. *Art of Medicine*. 2020; 4, (№3 (15): 17 - 22. DOI:<https://doi.org/10.21802/artm.2020.3.15.17>.
  3. Dmytriiev D, Nazarchuk O, Faustova M, **Babina Y.** et al. Local Anesthetics contributing the struggling Biofilm-forming activity of *S. aureus* colonizing surfaces of venous catheters. Multicenter Clinical trial. *Lekarskyi Obzor*. 2021; 70 (1): 21 – 24.
  4. Nazarchuk O., Dmytriiev D., **Babina Y.**, Faustova M., & Burkot, V. Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 2022; 93(1): e2022003 DOI: 10.23750/abm.v93i1.11842.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Заклад вищої освіти ДВНЗ «Ужгородський Національний університет», кафедра мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних захворювань медичного факультету (протокол засідання № 1 від 30.08 2023 р.).
5. **Результати застосування** пропозиції за період з червня 2023 по теперішній час. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри мікробіології на практичних заняттях.
6. **Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі забезпечують поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо антимікробних властивостей лікарських засобів для місцевої анестезії та антисептиків щодо умовно-патогенних збудників періопераційних інфекційних ускладнень.

Відповідальний за впровадження: к.мед.н., доцент  Антон КОГУТИЧ

Завідувач кафедри мікробіології, вірусології,  
епідеміології з курсом інфекційних захворювань  
медичного факультету ДВНЗ  
«Ужгородський Національний університет»,  
д.мед.н., професор

 Галина КОВАЛЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
ДВНЗ «Ужгородський  
національний університет»  
національний  
МОН України

д.м.н., професор Іван МИРОНЮК



2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Обґрунтування застосування засобів з анальгезуючими та антимікробними властивостями для профілактики болю та періопераційних інфекційних ускладнень.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.  
**Розробник:** Бабіна Юліана Миколаївна.
3. **Джерела інформації:**
  1. Спосіб профілактики болю та інфекційних періопераційних ускладнень в ділянці післяопераційної рани: пат. 149099 Україна : А61В17/06, А61F13/15, А61К31/24, А61М5/158, А61М19/00, А61Р23/02 / **Ю. М. Бабіна**, Д. Д. Дмитрієв, О. А. Назарчук.- № а2019099832; заявл. 16.09.2019; опубл. 20.10.2021, Бюл. № 42.
  2. **Babina Y.**, Nazarchuk O., Dmytriiev D., Rymsha O. Behma M. Research of sensitivity of clinical strains of *S. aureus* to decamethoxin and local anesthetics. *Art of Medicine*. 2020; 4, (№3 (15): 17 - 22. DOI:<https://doi.org/10.21802/artm.2020.3.15.17>.
  3. Dmytriiev D, Nazarchuk O, Faustova M, **Babina Y.** et al. Local Anesthetics contributing the struggling Biofilm-forming activity of *S. aureus* colonizing surfaces of venous catheters. Multicenter Clinical trial. *Lekarsky Obzor*. 2021; 70 (1): 21 – 24.
  4. Nazarchuk O., Dmytriiev D., **Babina Y.**, Faustova M., & Burkot, V. Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 2022; 93(1): e2022003 DOI: 10.23750/abm.v93i1.11842.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Заклад вищої освіти ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедра хірургічних хвороб медичного факультету (протокол засідання № 1 від 31 серпня 2023 р.).
5. **Результати застосування** пропозиції за період з червня 2023 по теперішній час. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри хірургічних хвороб на практичних заняттях.
6. **Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі забезпечують поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо антимікробних властивостей лікарських засобів для місцевої анестезії та антисептиків щодо умовно-патогенних збудників періопераційних інфекційних ускладнень.

Відповідальний за впровадження: доктор філософії

Вікторія ГАДЖЕГА

Завідувач кафедри хірургічних хвороб  
медичного факультету ДВНЗ  
«Ужгородський національний університет»,  
д.мед.н., професор

Патріція БОЛДІЖАР

## ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник головного лікаря з медичної частини  
Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами  
Доцент кафедри анестезіології НУОЗ України імені П.Л. Шупика, к.мед.н.

Андрій СТРОКАНЬ

2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Обґрунтування застосування засобів з анальгезуючими та антимікробними властивостями для профілактики болю та періопераційних інфекційних ускладнень.
- Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.  
**Розробник:** Бабіна Юліана Миколаївна.
- Джерела інформації:**
  - Спосіб профілактики болю та інфекційних періопераційних ускладнень в ділянці післяопераційної рани: пат. 149099 Україна : А61В17/06, А61F13/15, А61К31/24, А61М5/158, А61М19/00, А61Р23/02 / Ю. М. Бабіна, Д. Д. Дмитрієв, О. А. Назарчук. - № а2019099832; заявл. 16.09.2019; опубл. 20.10.2021, Бюл. № 42.
  - Babina Y., Nazarchuk O., Dmytriiiev D., Rymsha O. Behma M. Research of sensitivity of clinical strains of *S. aureus* to decamethoxin and local anesthetics. *Art of Medicine*. 2020; 4, (№3 (15): 17 - 22. DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2020.3.15.17>.
  - Dmytriiiev D, Nazarchuk O, Faustova M, Babina Y. et al. Local Anesthetics contributing the struggling Biofilm-forming activity of *S. aureus* colonizing surfaces of venous catheters. Multicenter Clinical trial. *Lekarskyi Obzor*. 2021; 70 (1): 21 – 24.
  - Nazarchuk O., Dmytriiiev D., Babina Y., Faustova M., & Burkot, V. Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Bio Medica: Aeterei Parmensis*, 2022; 93(1): e2022003 DOI: 10.23750/abm.v93i1.11842.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами Центр анестезіології та інтенсивної терапії (протокол засідання № \_\_ від \_\_ \_\_ 2023 р.).
- Результати застосування пропозиції за період з червня 2023 по теперішній час.** Матеріали використовуються в навчальному процесі Центру анестезіології та інтенсивної терапії на практичних заняттях.
- Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі забезпечують поглиблення знань лікарів анестезіологів, лікарів-інтернів, які проходять інтернатуру на базі лікарні щодо антимікробних властивостей лікарських засобів для місцевої анестезії та антисептиків щодо умовно-патогенних збудників періопераційних інфекційних ускладнень.

Відповідальний за впровадження: к.мед.н.

Керівник центру анестезіології та інтенсивної терапії



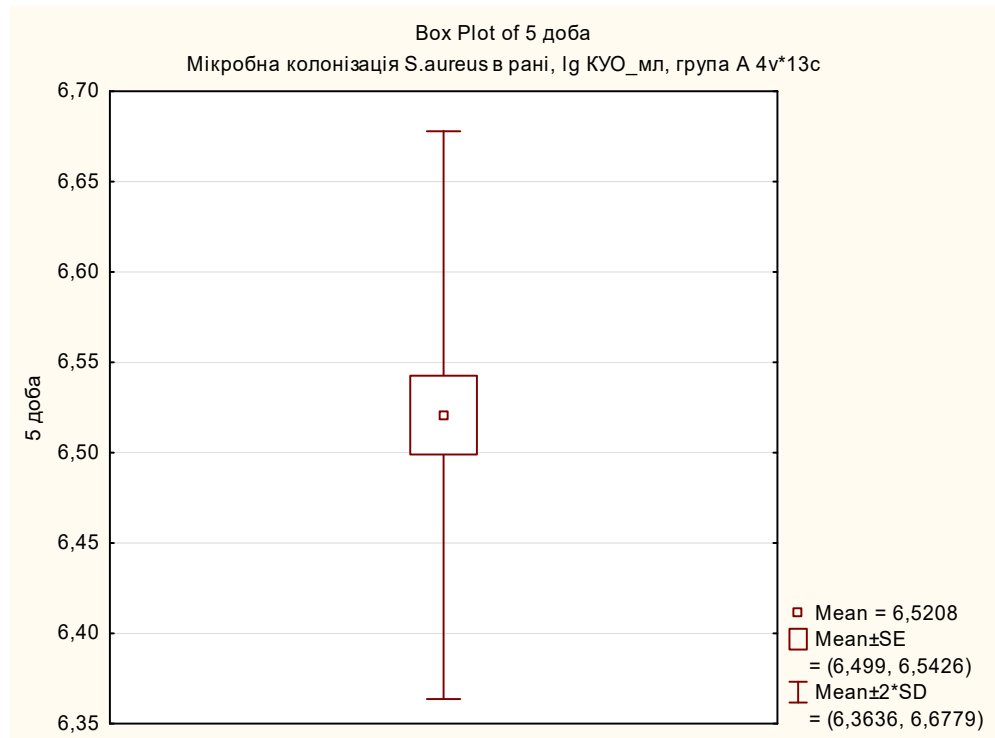
Володимир МАРЦІНІВ

## Додаток В

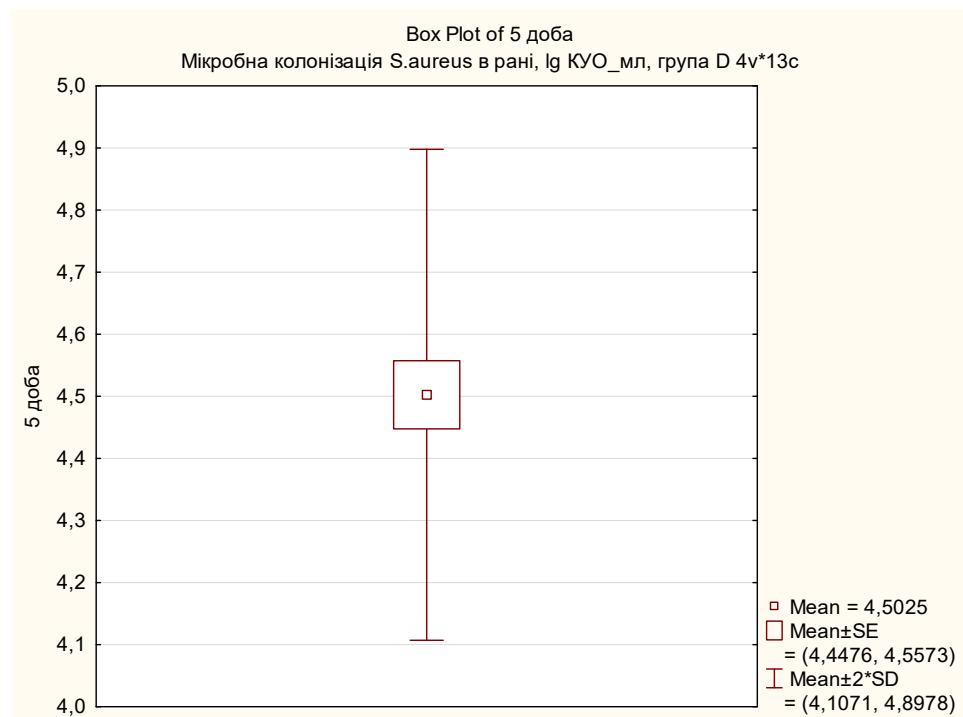
Таблиця 1

## Результати дослідження достовірної відмінності між групами

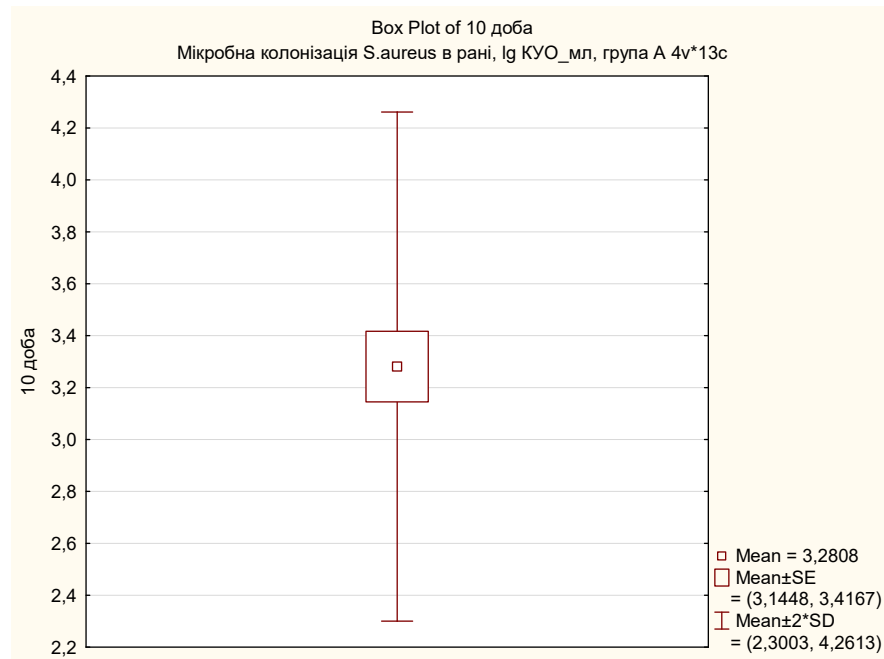
Показник, одиниці вимірювання	U-тест Манна-Уїтні, р	H-критерій
Механічний поріг больової чутливості	$p_{A-B} > 0,05$ $p_{A-C} < 0,001$ $p_{A-D} < 0,001$ $p_{B-C} < 0,001$ $p_{B-D} < 0,001$ $p_{C-D} > 0,05$	$H = 52,46$ $p < 0,001$
Мікробна колонізація S.aureus в рані, lg КОУ/мл	$p_{A-B} < 0,001$ $p_{A-C} < 0,05$ $p_{A-D} < 0,001$ $p_{B-C} < 0,001$ $p_{B-D} < 0,05$ $p_{C-D} < 0,05$	$H = 44,27$ $p < 0,001$
Площа контамінованої рани, мм <sup>2</sup>	$p_{A-B} < 0,001$ $p_{A-C} < 0,05$ $p_{A-D} < 0,001$ $p_{B-C} > 0,05$ $p_{B-D} > 0,05$ $p_{C-D} > 0,05$	$H = 20,15$ $p < 0,001$



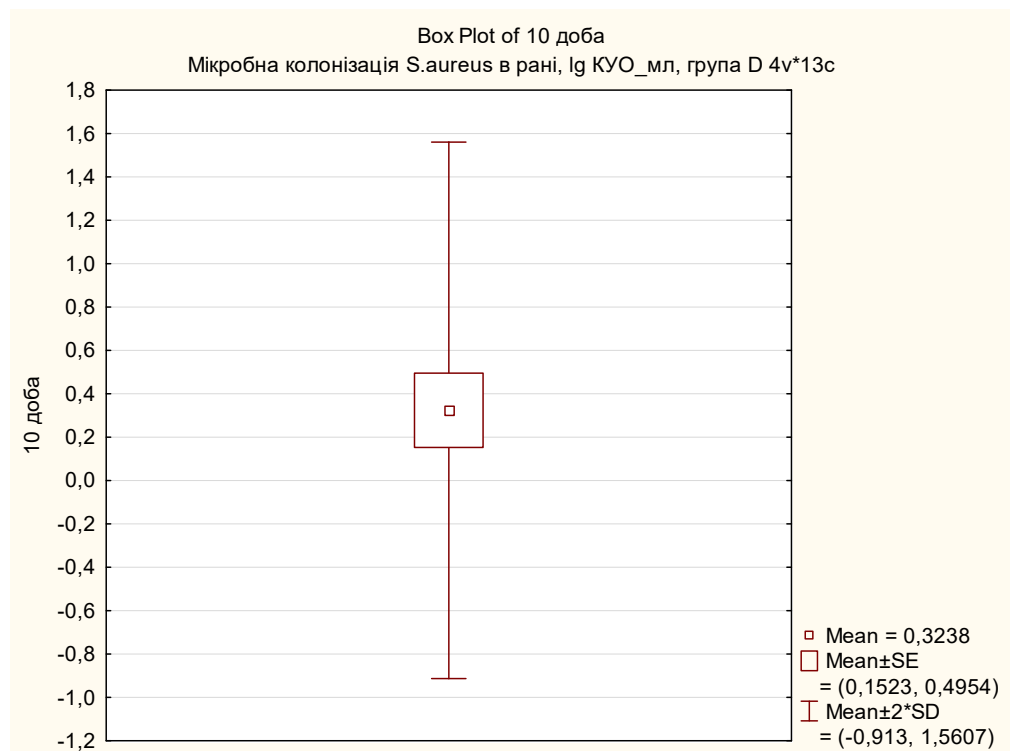
**Рис. 1.** Вікно модуля Box Plots програми STATISTICA 12 щодо результатів описової статистики мікробної колонізації *S. aureus* в рані (lg КУО/мл) у щурів , 5 доба, група А у 2021 р.



**Рис. 2.** Вікно модуля Box Plots програми STATISTICA 12 щодо результатів описової статистики мікробної колонізації *S.aureus* в рані (lg КУО/мл) у щурів , 5 доба, група D у 2021 р.



**Рис. 3.** Вікно модуля Box Plots програми STATISTICA 12 щодо результатів описової статистики мікробної колонізації *S. aureus* в рані (lg КОУ/мл) у щурів , 10 доба, група А у 2021 р.



**Рис. 4.** Вікно модуля Box Plots програми STATISTICA 12 щодо результатів описової статистики мікробної колонізації *S.aureus* в рані (lg КОУ/мл) у щурів , 10 доба, група D у 2021 р.

## Додаток Г

## Патенти на корисну модель

