

МЕТОДОЛОГІЯ І СТАТИСТИЧНА ОБРОБКА РЕЗУЛЬТАТІВ ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ МОДЕЛЕЙ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ РАН У ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНІЙ СЛУЖБІ

Руденко В.В., Шматенко О.П., Притула Р.Л.

Українська військово-медична академія

Резюме. У статті представлений оригінальний комплексний підхід до оцінки клінічної ефективності ранозагоюючих засобів для місцевого застосування в залежності від фази протікання ранового процесу. Показана доцільність запровадження розроблених оригінальних мазей у повсякденну медичну практику.

Ключові слова: експертні оцінки, клінічна ефективність, рана, ранозагоюючі мазі.

Вступ. Місцеве лікування ран відбувається диференційовано в залежності від глибини та локалізації пошкодження, фази ранового процесу та ряду інших чинників [2]. При цьому широко використовуються засоби з різноманітним механізмом дії. У даному випадку медикаментозне лікування повинно передбачати одночасний вплив на кожну ланку патогенезу ранового процесу [3]. Якісний склад лікарських засобів, що застосовуються для місцевого лікування ран, визначається фазою ранового процесу (прояви запальних змін, кількість та характер виділень, наявність некротичної тканини тощо), а також загальною реактивністю пацієнта у вигляді стану його імунітету та неспецифічної резистентності [5]. В залежності від цього обираються як діючі речовини, так і форма їх застосування (розчин, присипка, мазь, лінімент, ранове покриття і т.д.). Відразу після нанесення рани внаслідок різноманітних факторів, у том числі при пораненнях вогнепальною зброєю, побутовому травматизмі або в післяопераційний період необхідно в найкоротший термін виключити розвиток ранової мікрофлори, створюючи тим самим оптимальні

умови переходу ранового процесу у фазу регенерації [2, 5]. Стійкість основних збудників інфекцій до антибактеріальних засобів, тривалість строків загоєння ран та перебування хворого в стаціонарі потребує активного пошуку і розробки нових лікарських засобів з різновекторною позитивною фармакотерапевтичною дією на загоєння ран [1]. При вирішенні даної проблеми актуальним стає визначення як клінічної, так і економічної ефективності нових лікарських засобів або моделей лікування. У зв'язку з цим, метою нашої роботи стала розробка методики відбору оптимальних лікарських препаратів для застосування на різних стадіях ранового процесу з визначенням їх клінічної ефективності для проведення подальших фармакоекономічних досліджень.

Матеріали та методи досліджень. При проведенні досліджень нами були проаналізовані історії хвороб та листи призначень хворих з пошкодженнями шкірних покривів. У дизайн дослідження були включені механічні умовно забрудненні рани, площа яких становила від 5 до 87 см². Рани характеризувалися пошкодженнями епітеліальної та сполучної тканин, мали гладкі, нерегулярні або рвані краї, розташовувалися у місцях з добрим або задовільним кровопостачанням, а також з терміном надання першої медичної допомоги протягом першої доби від настання пошкодження. Групу клінічного порівняння склали 525 хворих з аналогічними за важкістю та етіологією ранами, для яких були застосовані 25 різноманітні моделі місцевого лікування ран. Для реалізації цілей наукового пошуку використані документальний, аналітичний та математико-статистичні методи досліджень.

Результати та їх обговорення. Первинний відбір методик лікування здійснювався при аналізі клінічних ознак і даних лабораторних досліджень, які реєструвалися в історії хвороби хворого. Результативність лікування визначалася методом бальної оцінки (табл. 1) стану хворого відразу при вступі, а потім через 3, 5, 10, 15 днів процесу лікування [1], а також тривалістю загальної госпіталізації. Лікування вважалось ефективним у разі закономірною позитивної динаміки стану хворого та післяопераційної рани, а також не вимагало продовження антибактеріаль-

ної терапії. Зокрема, визначальними чинниками були: нормалізація загального стану хворого, температури тіла, купіювання місцевої запальної реакції, перехід перебігу ранового процесу у фазу регенерації.

Таблиця 1

Бальна оцінка загального стану хворих при травмах та пошкодженнях з порушенням шкірних покривів

Стан	Бали	Пульс (уд./хв.)	Температура тіла, °С	Лейкоцити крові (тис. в 1 мм ³)	Лейкоцитарний індекс інтоксикації	Характер ранових виділень	Стан рани
Задовільний	0	до 70	<37	норма	до 1,6	відсутні	грануляції
Незадовільний	1	70–80	до 38	до 10	1,7–2,0	серозне	некротичний та наліт фібрину
Середньої важкості	2	80–90	38,1–39,0	от 10 до 12	2,1–3,0	серозно-гнійне	некроз з гнійними виділеннями
Тяжкий	3	>90	>39,0	>12	3,0	гнійне	–

Варіанти розрахунку результатів визначення якості проведеного лікування наведені в табл. 2.

На наступному етапі дослідження нами проводилося визначення загальної рейтингової результативності методики, характеристикою якої була динаміка стану хворого. Для цього використовувався кут нахилу (m) кривої лінійної регресії ($y = mx + b$), яка будувалася для кожної методики по 5-ти середнім значенням, що характеризує відповідні бали [4, 6]. У результаті розрахунків та подальшого ранжування методик (від максимально швидкого результативного загоєння до найдовшого терміну регенерації шкірних покривів) був отриманий рейтинговий ряд (табл. 3).

В подальшому визначалася оптимальна кількість методик, які доцільно використовувати для подальшого дослідження. Для цього були застосовані експертні методи оцінювання [7, 8]. Шляхом проведення відкритого голосування експертів для пода-

льшого дослідження були обрані перші п'ять методик, що наведені на початку рейтингового ряду. У голосуванні було враховано той факт, що після 5-й методики, представленої в рейтинговому ряду, темп збільшення кута нахилу кривої лінійної регресії сповільнювався (рис. 1).

Таблиця 2

Клініко-лабораторні результати лікування ран

Номер методики	n	Бали (M±m)					Тривалість госпіталізації (діб.)
		При надходженні	3 день	5 день	10 день	15 день	
Методика 1	7	15,3 ± 0,3	15 ± 0,3	10 ± 0,4	5,8 ± 0,4	2,5 ± 0,2	18 ± 1,7
Методика 2	9	15,3 ± 0,6	14,3 ± 0,2	9,3 ± 0,3	5,4 ± 0,2	3,1 ± 0,2	17 ± 1,3
Методика 3	14	15,4 ± 0,3	13,5 ± 0,3	10,1 ± 0,3	5,7 ± 0,3	2 ± 0,2	21 ± 2,1
Методика 4	9	17,1 ± 0,4	14 ± 0,2	10,3 ± 0,2	5 ± 0,3	3,2 ± 0,3	21 ± 2
Методика 5	15	17,2 ± 0,5	13,7 ± 0,2	10,1 ± 0,2	5,5 ± 0,4	2,3 ± 0,3	17 ± 1,7
Методика 6	10	17 ± 0,3	13,8 ± 0,2	9,8 ± 0,2	5,4 ± 0,2	2,2 ± 0,1	22 ± 2
Методика 7	11	16,4 ± 0,5	14 ± 0,4	10 ± 0,3	5,7 ± 0,2	2,9 ± 0,2	21 ± 1,9
Методика 8	16	14,9 ± 0,3	13,7 ± 0,2	10,4 ± 0,2	6,3 ± 0,4	2,2 ± 0,3	18 ± 1,8
Методика 9	10	16 ± 0,5	13,6 ± 0,4	10,2 ± 0,4	6 ± 0,2	2,4 ± 0,2	20 ± 1,9
Методика 10	7	15,1 ± 0,4	14,5 ± 0,2	9,9 ± 0,2	5,5 ± 0,4	2,8 ± 0,2	20 ± 1,8
Методика 11	19	15,5 ± 0,4	14,1 ± 0,2	10,2 ± 0,3	5,1 ± 0,3	2 ± 0,3	23 ± 2,3
Методика 12	15	17,3 ± 0,6	14,8 ± 0,4	10,6 ± 0,3	5,2 ± 0,2	2,6 ± 0,1	19 ± 1,7
Методика 13	17	16,5 ± 0,6	14,3 ± 0,4	10,8 ± 0,3	5,8 ± 0,2	2,5 ± 0,3	20 ± 2
Методика 14	8	16,1 ± 0,6	13,8 ± 0,3	9,5 ± 0,3	5,9 ± 0,2	2,2 ± 0,2	22 ± 2
Методика 15	16	16,9 ± 0,6	14,6 ± 0,2	9,1 ± 0,4	5,2 ± 0,3	2,9 ± 0,3	22 ± 2,1
Методика 16	14	16,7 ± 0,4	14,1 ± 0,3	9,6 ± 0,4	5,6 ± 0,3	1,9 ± 0,2	18 ± 1,5
Методика 17	18	15,8 ± 0,3	14,5 ± 0,4	9,7 ± 0,4	6,1 ± 0,3	2,6 ± 0,3	23 ± 2,1
Методика 18	9	16,3 ± 0,4	14,2 ± 0,4	9,4 ± 0,2	4,8 ± 0,4	2,3 ± 0,1	23 ± 2,1
Методика 19	18	15,7 ± 0,6	14,7 ± 0,3	9,9 ± 0,4	5,3 ± 0,4	3 ± 0,1	19 ± 1,9
Методика 20	13	16,8 ± 0,5	14,4 ± 0,2	10,5 ± 0,2	5,3 ± 0,3	2,1 ± 0,1	17 ± 1,8
Методика 21	20	15,2 ± 0,5	14,2 ± 0,3	9 ± 0,3	6,2 ± 0,3	1,9 ± 0,1	21 ± 1,9
Методика 22	17	16,6 ± 0,3	13,9 ± 0,3	9,8 ± 0,4	4,9 ± 0,4	2,4 ± 0,1	20 ± 1,8
Методика 23	12	15,9 ± 0,4	14,4 ± 0,3	10,3 ± 0,2	5,6 ± 0,2	2,7 ± 0,1	23 ± 1,9
Методика 24	10	16,2 ± 0,3	15,1 ± 0,4	9,2 ± 0,4	4,7 ± 0,4	2,1 ± 0,2	19 ± 1,8
Методика 25	11	15,6 ± 0,5	13,9 ± 0,4	10,7 ± 0,2	4,6 ± 0,2	2,1 ± 0,3	22 ± 2,2

**Рейтинговий ряд ефективності використання моделей
місцевого лікування ран**

Номер методики	Кут нахилу (m)	Рейтингове місце
Методика 24	5,37	1
Методика 18	5,47	2
Методика 25	5,49	3
Методика 16	5,50	4
Методика 20	5,52	5
Методика 22	5,52	6
Методика 6	5,53	7
Методика 11	5,54	8
Методика 12	5,55	9
Методика 15	5,55	10
Методика 5	5,56	11
Методика 21	5,61	12
Методика 14	5,64	13
Методика 4	5,65	14
Методика 3	5,65	15
Методика 1	5,67	16
Методика 13	5,69	17
Методика 19	5,70	18
Методика 23	5,72	19
Методика 10	5,74	20
Методика 17	5,74	21
Методика 9	5,75	22
Методика 7	5,75	23
Методика 2	5,76	24
Методика 8	5,80	25

П'ять відібраних моделей місцевого лікування ран, окремо для застосування в I та II фази ранового процесу порівнювалися за показниками клінічної ефективності з розробленими нами рanoзагоюючими мазями. Таким чином, для порівняння та оцінки лікування I фази ранового процесу відібрані 126 історій хвороб хворих, які випадковим чином були розділені на шість груп. У якості показника ефективності обрана динаміка бактеріальної контамінації та цитологічна картина ранового ексудату.

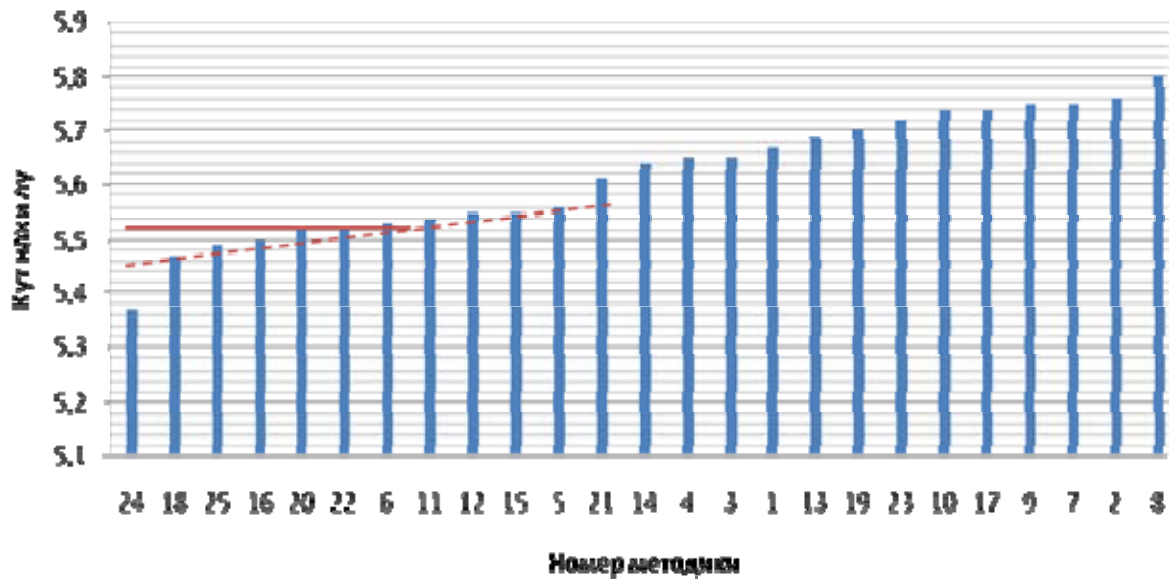


Рис. Рис. 1. Розподіл кута нахилу лінійних регресій, що характеризують клініко-лабораторні показники застосування місцевих ранозагоюючих засобів

Для визначення результативності загоєння ран в першій фазі ранового процесу був використаний наступний підхід: оцінювався факт переходу між типами цитограм для кожного пацієнта. При відсутності переходу на день оцінювання, у порівнянні з попереднім днем, пацієнту призначався бал “0”, якщо перехід був на один тип цитограми, то присвоювався бал “1”, якщо на два типи цитограми, то бал “2”.

У всіх хворих при надходженні до стаціонару визначалася забрудненість поверхні рани, яка перевищувала 105 КУО/г і становила в середньому 103–107 КУО/г. При цитологічному дослідженні в ранах переважали некротичний і дегенеративно-запальний типи цитограм. Повне очищення ран від ділянок некрозу відбувалося на 3–4 добу від початку лікування. До кінця фази запалення рівень мікробної контамінації у хворих становив 103–105 КУО/г тканини. До цього часу відбувався перехід типу цитограми в регенераторно-запальний (табл. 4). За результатами досліджень визначено, що до завершення 5-ої доби рівень мікробної контамінації менш ніж 103 КУО/г тканини становив 90,5% у хворих основної групи (яким застосовували розроблену мазь для лікування I фази ранового процесу) і 61,9%; 28,6%;

**Динаміка зміни мікробного забруднення ран
в I фазу ранового процесу**

КУО/г	Основна група, n			Методика 24, n			Методика 18, n			Методика 25, n			Методика 16, n			Методика 20, n								
	до лікування	1	3	5	до лікування	1	3	5	до лікування	1	3	5	до лікування	1	3	5	до лікування	1	3	5				
Більше 10 ⁵	17	12	1	0	15	10	5	0	16	11	5	1	19	14	4	1	18	13	3	0	18	12	5	0
10 ³ -10 ⁵	4	7	16	2	6	8	8	8	5	9	10	13	2	5	9	12	3	7	8	15	3	7	12	15
Менше 10 ³	0	2	4	19	0	5	8	13	0	1	6	6	0	2	8	8	0	1	10	6	0	2	4	6
Тип цитограм:																								
- некротичний	15	8	2	0	15	7	1	0	18	11	5	1	17	10	4	2	17	11	6	1	14	9	4	0
- дегенеративно-запальний	5	9	4	0	5	12	5	4	3	9	7	6	3	8	8	5	2	8	7	9	4	11	7	2
- запальний	1	2	7	3	1	2	8	5	0	1	6	7	1	2	7	6	2	2	5	9	3	1	7	7
регенеративно-запальний	0	2	8	18	0	0	7	12	0	0	3	7	0	1	2	8	0	0	3	2	0	0	3	12

38,1%; 28, 6%; 28,6% у хворих контрольних груп відповідно. Таким чином, число хворих з низькою мікробної контамінацією в основній групі достовірно збільшилося ($p < 0,05$), у порівнянні з рівнем мікробного забруднення у групах порівняння.

Як видно з даних табл. 4, цитологічні зміни свідчили про перехід типу цитограми у запально-регенераторну до 5–6 доби. Кількість хворих з регенераторно-запальним типом цитограми в основній групі до завершення 5-ти діб склав 85,7%, хоча в контрольних групах ця кількість становила 57,1%; 33,3%; 38,1%; 9,5%; 57,1% відповідно.

Для визначення результативності загоєння ран в першій фазі ранового процесу був використаний наступний підхід: оцінювався факт переходу між типами цитогам для кожного пацієнта. При відсутності переходу на день оцінювання, у порівнянні з попереднім днем, пацієнту призначався бал “0”, якщо перехід був на один тип цитограми, то присвоювався бал “1”, якщо на два типи цитограми, то бал “2”.

Таким чином, число хворих з регенераторно-запальним типом цитограми в основній групі збільшилося достовірно більше ($p < 0,05$), ніж у контрольних групах.

Далі визначалася загальна сума набраних балів. Вважалося, що чим більше переходів було відзначено для пацієнтів, тим більш результативним є лікування. Результати даного етапу досліджень представлені в табл. 5.

Таблиця 5

Бальна оцінка результативність моделей місцевого лікування ран в I фазу ранового процесу за цитологічними характеристиками та показниками мікробного забруднення

Тип методики	Отриманий бал за цитологічними показниками	Отриманий бал за показниками мікробного забруднення
Основна методика	49	43
Методика 24	39	34
Методика 18	36	30
Методика 25	35	28
Методика 16	31	25
Методика 20	29	27

За результатами розрахунків (табл. 5) було визначено, що найбільш клінічно ефективною є модель місцевої терапії в I фазу ранового процесу, яка включала мазь з розробленим оригінальним складом, до якого увійшли цефтриаксон, клотримазол, німесулід та анестезин, а також мазева основа на основі поліетиленоксиду, що забезпечує підвищення клінічної ефективності мазі.

Для визначення клінічної ефективності лікування ран в II фазу ранового процесу були обрані різноманітні схеми місцевої фармакотерапії. При цьому узагальненим показником ефективності зазначеної групи препаратів експертами обрано дані щодо динаміки скорочення площі поверхні рани. Відомо, що фаза регенерації у хворих, які включені у групи порівняння, на відміну від пацієнтів, які отримували місцеве лікування за допомогою розробленої нами мазі, також характеризувалася утворенням грануляційної тканини, проте репаративні процеси в рані у зазначених контингентів постраждалих йшли більш повільно. Зміна запально-регенераторного типу цитограми на регенеративний тип відбувалася лише на шосту добу від початку місцевого лікування. Повне загоєння ран до 20 доби наступало достовірно швидше у хворих, яким лікування проводили за допомогою розробленої нами оригінальної мазі ($p < 0,05$) (у 18 (86%) хворих основної групи і у 12 (57%) – груп порівняння). Серед незагоєних ран (на 20 добу) у разі застосування розробленої нами мазі для застосування в II фазу ранового процесу, площа ранових дефектів зменшилася в середньому на 74%, а в групах порівняння – на 41% (табл. 6).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про прискорення термінів очищення ран і купіювання запально-деструктивних явищ, ранньому включенні репаративних механізмів на тлі застосування мазі, зі вмістом метронідазолу, клотримазолу, метилурацилу та складної комплексної мазевої основи, яка завдяки високій осмотичній активності надає препарату додаткову фармакотерапевтичну дію та підвищує загальний клінічний ефект мазі. Відсутність побічних реакцій, простота і зручність використання під час перев'язок дозволяє

рекомендувати мазь розробленого складу для широкого використання в повсякденній клінічній практиці в умовах військово-медичної служби.

Таблиця 6

Динаміка скорочення площі ранової поверхні

Період спостереження	Основна		Методика 24, п		Методика 18, п		Методика 25, п		Методика 16, п		Методика 20, п	
	S, мм ²	Yt, %	S, мм ²	Yt, %	S, мм ²	Yt, %	S, мм ²	Yt, %	S, мм ²	Yt, %	S, мм ²	Yt, %
до лікування	910,3	0,0	870,4	0,0	884,5	0,0	867,5	0,0	866,2	0,0	890,3	0,0
5 доба	825,5	9,3	752,3	13,6	801,3	9,4	734,3	15,4	729,9	15,7	792,6	11,0
10 доба	521,2	42,7	613,5	29,5	632,6	28,5	622,4	28,3	601,4	30,6	624,1	29,9
15 доба	311,7	65,8	580,3	33,3	498,4	43,7	501,8	42,2	507,7	41,4	451,5	49,3
20 доба	155,1	83,0	320,9	63,1	350,7	60,4	398,3	54,1	419,4	51,6	348,7	60,8

Висновки:

1. Запропонована оригінальна методика документального аналізу у поєднанні з подальшими експертними оцінками, що дає змогу визначити перелік схем фармакотерапії місцевого лікування ран для потреб військово-медичної служби.

2. Запропонована методик апробована на прикладі аналізу тактик лікування ран в I та II фазу ранового процесу, в результаті чого проведено їх ранжування та визначені схеми лікування, що мають кращі фармакотерапевтичні характеристики.

3. Результати дослідження свідчать про доцільність подальшого наукового пошуку у напрямку проведення клініко-економічного аналізу та запровадження у повсякденну медичну практику розроблених оригінальних мазей, які можуть успішно використовуватися в I та II фазах ранового процесу в умовах військово-медичної служби.

Література:

1. Блаутин Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения / Л.А. Блаутин // Consilium medicum: хірургія (прилож). – 2007. – №1. – С. 9–16.

2. Луцевич О.Э. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / О.Э. Луцевич, О.Б. Тамразова, А.Ю. Шикунова и др. // Хирургия. – 2011. – №5. – С. 72–77.

3. Чадаев А.П. Современные методики местного медикаментозного лечения инфицированных ран / А.П. Чадаев, А.Д. Климиашвили // РМЖ. – 2002. – №26. – С. 14–19.

4. Абдулаева З.Ш. Сравнительный клинико-экономический анализ программ местного лечения гнойных ран в зависимости от применяемых медикаментозных препаратов / В.В. Мельников, М.А. Епинетов, З.Ш. Абдулаева // Астраханский медицинский журнал, 2009, № 2. – С. 30–34.

5. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации: Учебное пособие. – К.: Вища шк., 1991. – 271 с.

6. Шиган Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях.- М.: Медицина, 2006. – 208с.

7. Экспертные оценки в научно-техническом прогнозировании / Отв. ред. В.С. Михалевич. – К., Наукова думка, 1984. – 160 с.

8. Dalkey N., Brown B., Cochran S. Use of Selfratings to Improve Group Estimates// Technology Forecasting. – 2009. – №6. – P. 19–24.

МЕТОДОЛОГИЯ И СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПТИМАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАН В ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЕ

Руденко В.В., Шматенко А.П., Притула Р.Л.

Резюме. *В статье представлен оригинальный комплексный подход к оценке клинической эффективности ранозаживляющих средств для местного применения в зависимости от фазы протекания раневого процесса. Показана целесообразность введения разработанных оригинальных мазей в повседневную медицинскую практику.*

Ключевые слова: *экспертные оценки, клиническая эффективность, рана, ранозаживляющие мази.*

**METHODOLOGY AND STATISTICAL TREATMENT
OF RESULTS DETERMINATION OF THE OPTIMAL
MODEL OF LOCAL TREATMENT OF WOUNDS IN THE
MILITARY MEDICAL SERVICES**

V. Rudenko, A. Shmatenko, R. Prytula

Summary. *The paper presents an original integrated approach to the assessment of clinical efficacy of wound healing for topical application, depending on the phase of the flow of wound healing. The efficiency of the introduction of the original ointments designed to everyday medical practice.*

Keywords: *expert assessments, clinical efficacy, wound, wound healing ointment.*