

НАО Медицинский Университет Караганды

УДК 617-089.844

На правах рукописи

Әнапия Бауржан Бегаліұлы

Оценка клинического применения отечественного ксеногенного биологического покрытия при лечении термических ожогов II-IIIАБ степени площадью 5-30%

8D10100 – «Медицина»

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты:

Туллубаев Берик Еркебуланович,
доктор медицинских наук, ассоциированный
профессор, НАО «Медицинский
Университет Караганды»

Абугалиев Кабылбек Ризабекович,
кандидат медицинских наук, комбустиолог
ТОО «Национальный научный
онкологический центр», ТОО «X-matrix»

Zhylkibayev Assylbek Aitanuly,
Ph.D., The University of Alabama at
Birmingham.

Республика Казахстан
Караганда 2023

Содержание

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 Обзор литературы.....	12
1.1. Эпидемиология ожогов.....	12
1.2. Историческая справка.....	13
1.3. Общая характеристика проблем лечения ожогов.....	14
1.3.1. Механизм течения раневого процесса при ожогах.....	15
1.3.2. Болевой синдром при ожоговой травме, и его психологические аспекты.....	16
1.3.3. Определение глубины ожогового поражения.....	16
1.3.4. Определение площади ожогов.....	19
1.4. Современные принципы лечения ожогов.....	24
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1. Дизайн исследования.....	30
2.1.1. Критерии включения в исследование.....	32
2.1.2. Критерии не включения в исследование.....	33
2.1.3. Критерии исключения из исследования.....	33
2.2. Базовые характеристики участников исследования.....	34
2.3. Техника наложения раневых покрытий на ожоговую поверхность.....	35
2.4. Методы исследования.....	36
2.4.1. Клинические методы исследования.....	36
2.4.2. Лабораторные методы исследования.....	39
2.4.3. Гистоморфометрическая оценка динамики раневого процесса.....	40
2.4.4. Термометрический анализ раневой поверхности.....	44
2.4.5. Методы протоколирования и статистической обработки данных исследования.....	46
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	48
3.1. Клинические особенности течения ожогов II-IIIАБ степени площадью 5-30% с применением КБП «X-GRAFT» и марлевых раневых покрытий.....	48
3.2. Характеристика изменений лабораторных показателей при ожогах II-IIIАБ степени площадью 5-30% с применением КБП «X-GRAFT» и марлевых раневых покрытий.....	57
3.3. Гистоморфометрическая характеристика изменений ожоговых ран II-IIIАБ степени площадью 5-30% с применением КБП «X-GRAFT» и марлевых раневых покрытий.....	64
3.4. Характеристика термометрических изменений при ожогах II-IIIАБ степени площадью 5-30% с применением КБП «X-GRAFT» и марлевых раневых покрытий.....	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	76
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	85

Приложение А.....	98
Приложение Б.....	99
Приложение В.....	100
Приложение Г.....	101
Приложение Д.....	102
Приложение Е.....	108
Приложение Ж.....	110
Приложение З.....	112

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:
Закон Республики Казахстан «О науке» от 18.02.2011 г. № 407-IV ЗРК;

Инструкция по оформлению диссертации и автореферата, утвержденные приказом Председателя ВАК МОН РК №377-3ж от 28.09.2004;

Государственный общеобязательный стандарт послевузовского образования. Докторантура, утвержденный приказом МОН РК от 31 октября 2018 года № 604;

Правила присуждения ученых степеней, утвержденные приказом МОН РК от 31 марта 2011 года № 127;

Межгосударственные стандарты: ГОСТ 7.32-2001 (Введен взамен ГОСТ 7.32-2017 с 01.02.2019 г. с установлением переходного периода для ГОСТ 7.32-2001 до 01.02.2020 г.). Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления;

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления;

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 мая 2015 года №348 О внесении изменения в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 ноября 2009 года № 697 «Об утверждении Правил проведения медико-биологических экспериментов, доклинических (неклинических) и клинических исследований»;

Заключение этической комиссии КГМУ № 4 от 25.09.2017 года. Присвоенный номер 13. Методические рекомендации к оформлению диссертации на соискание степени доктора философии (PhD), доктора по профилю Требования к оформлению диссертаций протокол №8 от 24.03.2016;

Клинический протокол диагностики и лечения «Ожоги II – IIIА-Б - IV степени до 30%, глубоких до 10% поверхности тела (взрослые)» Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «28» июня 2016 года Протокол № 6;

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
DALY	– Годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности (Disability-adjusted life years)
ҚР ДСМ	– министерство здравоохранения Республики Казахстан
НАО МУК	– некоммерческое акционерное общество Медицинский Университет Караганды
КРС	– крупный рогатый скот
КБП	– ксеногенное биологическое покрытие
ККМФД	– комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан (ныне комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан)
МЗРК	
ННЦТО	– Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Батпенова
РК	– Республика Казахстан
ПБ КРС	– париетальная брюшина крупного рогатого скота
ПЙ	– повидон йод
Нв	– гемоглобин
Эр	– эритроциты
Ле	– лейкоциты
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. По данным официального сайта ВОЗ: Термические (тепловые) ожоги — это травма кожи или других органических тканей, причиняемая, в основном, высокими температурами [1]. Ожоги составляют 3,5-5% от общего количества травм. [2]. Ежегодно фиксируется 180000 случаев смертности от ожогов, а так же ожоги являются одной из лидирующих причин увеличения мирового показателя потери лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALY) [1].

Наибольший клинический и научный интерес, представляют собой ожоги II-IIIАБ степени, площадью 5-30%. Что обуславливается распространенностью, трудностью в диагностике и рисками развития некроза кожи условной площадью более 6 ладоней пациента [1,3,4].

Основные проблемы, утяжеляющие состояние пациентов с обширными ранами, площадью более 5%: 1) Влагопотеря. 2) Инфицирование. 3) Нарушение процесса эпителизации и исходящие из них проблемы восстановления трудоспособности, реабилитации. [5]. Ключевым моментом в коррекции данных патологических процессов является выбор оптимального раневого покрытия, оптимальной кратности перевязок [5,6].

Современные перевязочные материалы должны отвечать следующим требованиям: эластичность, оптимальная адгезивность, нетоксичность, имитация поверхности подлежащих слоев [7]. В зависимости от характеристик, сырьевых материалов и производителя, перевязочные материалы подвергаются различным классификациям [8-10]. Исходя из руководства по лечению ожогов, выделяется 3 основных подгруппы: биологические повязки, синтетические повязки, небологические синтетические повязки [5].

По данным исследования Eva Matoušková and Ondrej Mestak из Пражского университета от 2014г. наиболее благоприятные условия для клеточной регенерации в раневом ложе создаются биологическими повязками на основе коллагеновых децеллюляризованных ксеноматриц [7]. Однако, данные биологические покрытия имеют существенный недостаток в виде высокой рыночной стоимости [11-13]. Такая ценовая политика делает значительно ограничивает применение таких перевязочных покрытий в развивающихся странах, на чью долю приходится основная часть ожоговой травмы [1]. Рассматривая на примере Республики Казахстан, которая так же относится к числу развивающихся стран [14], на пролечивание 1 пациента с термическими ожогами, согласно Приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 марта 2022 года № ҚР ДСМ-26 О внесении изменений в приказ исполняющего обязанности Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-170/2020 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования» выделяется 285663,33-468625,51 тенге, в зависимости от локализации, глубины и площади ожогов. [15] Такие суммы не

позволяют производить закуп раневых покрытий иностранного производства [11,12]. Здесь же стоит отметить то, что несмотря на схожую концепцию изготовления, раневые покрытия различных производителей и сделанные из различного сырья показывают разный уровень эффективности на лабораторных и клинических тестированиях [7,16-18].

Разработки в направлении отечественного биологического раневого покрытия на основе консервированной брюшины крупного рогатого скота (КРС) проводились на базе Карагандинского Государственного Медицинского Института (ныне НАО МУК) и Областного Ожогового Центра (ныне отделение Комбустиологии и гнойной травматологии, Многопрофильной больницы Имени профессора Х.Ж.Макажанова) с конца 60-х годов 20 века. Тактика лечения заключалась в механической чистке раны с последующим наложением на раневую поверхность консервированной в 10% растворе формалина париетальной брюшины КРС. За период исследования и применения, консервированная ксенобрюшина показала хорошие результаты в качестве временного раневого покрытия [19]. Однако с распадом Советского Союза, и последующим за этим социально-экономическим кризисом, служба по лечению ожогов пришла в упадок, в том числе и исследования в этом направлении [20].

Новый виток исследования в области разработки отечественных биологических раневых покрытий получили в 2014г., когда группой отечественных ученых в лице Аbugалиева К.Р., Огай В.Б., и др. было разработано и запатентовано отечественное раневое покрытие на основе обесклеточенной париетальной брюшины КРС. [21-24].

Брюшина КРС в качестве сырьевого компонента, является оптимальным выбором для развивающихся стран, так как КРС является одной из наиболее распространенных культур в мировом животноводстве [25-29]. Процесс обесклеточивания позволил получить коллагеновую пластину лишенную антигенных структур и максимально схожую по структуре с человеческим коллагеном [30]

Ксеногенное биологическое покрытие (КБП) «X-GRAFT» представляет собой ткане-инженерную конструкцию, полученную путём удаления клеток из париетальной брюшины крупнорогатого скота. Удаление клеток позволяет минимизировать антигенные свойства ткани, так как оставшаяся коллагеновая матрица по структуре схожа с человеческим коллагеном. Визуально КБП представляет собой тонкую плёнку белесоватого цвета толщиной 0,2 – 0,8 мм. [31].

К данному времени проведены доклинические испытания КБП на лабораторных животных (крысы Вистар) с целью оценки влияния на регенерацию, выживаемость при обширных раневых процессах, а так же при моделировании дефектов передней брюшной стенки и In Vitro с использованием неонатальных дермальных фибробластов человека. Описанные исследования показали ускорение процессов репарации у лабораторных животных, и отсутствие токсичности КБП в отношении неонатальных дермальных фибробластов человека [21,32].

Несмотря на многообещающие результаты доклинического этапа, вопросы клинической эффективности, и влияния КБП «X-GRAFT» на процессы репарации ожоговых ран II-IIIАБ степени остаются открытыми. Учитывая вышеописанные обстоятельства, 06.03.2019г. в ККМФД МЗРК получено разрешение на проведение клинического исследования по протоколу «Оценка безопасности, эффективности применения ксеногенного биологического покрытия «X-GRAFT». В исследовании планировалось изучение клинической эффективности КБП «X-GRAFT», влияние на процесс заживления ожоговых ран II-IIIАБ степени площадью 5-30% от поверхности тела человека.

Научные гипотезы:

Применение КБП «X-GRAFT» улучшит заживление, способствует профилактике вторичного углубления, снизит температуру над раневой поверхностью, а сокращение количества смен раневых покрытий позволит снизить уровень интенсивности боли у пациентов с ожогами II-IIIАБ степени площадью 5-30%.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и изучить влияние КБП «X-GRAFT» на процесс заживления ожоговых ран II-IIIАБ степени площадью 5-30%

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ частоты заживления и развития вторичного углубления ожогов КБП «X-GRAFT» при ожогах II-IIIАБ степени площадью 5-30% при применении КБП «X-GRAFT» и стандартных раневых покрытий.

2. Провести сравнительный анализ процедуральной боли и кратности процедур смены раневых покрытий у пациентов с ожогами II-IIIАБ степени площадью 5-30% при применении КБП «X-GRAFT» и стандартных раневых покрытий.

3. Провести сравнительный термометрический анализ раневой поверхности при применении КБП «X-GRAFT» и стандартных раневых покрытий.

Научная новизна:

– Впервые оценена клиническая эффективность КБП «X-GRAFT» на процесс заживления ожоговых ран II-IIIАБ ст. площадью 5-30% (Приложение А).

– Впервые оценена интенсивность болевых ощущений у пациентов с ожогами II-IIIАБ ст. площадью 5-30%, при применении КБП «X-GRAFT» и стандартных раневых покрытий (Приложение Б).

– Впервые оценено влияние КБП «X-GRAFT» на процесс теплоотдачи из ожоговых ран II-IIIАБ ст. площадью 5-30% (Приложение В).

Основные положения, выносимые на защиту:

– Применение КБП «X-GRAFT» при ожогах II-IIIАБ степени площадью 5-30% улучшает заживление ожоговых ран на 76%, увеличивает возможность предотвращения вторичного углубления ожоговых ран в 5,4 раза по сравнению со стандартными раневыми покрытиями;

– Применение КБП «X-GRAFT» у пациентов с ожогами II-IIIАБ степени площадью 5-30% сократило количество смен раневых покрытий в 4,03 раза, и снизило уровень интенсивности испытываемой боли до полного отсутствия в течении 48 часов после наложения;

– Применение КБП «X-GRAFT» у пациентов с ожогами II-IIIАБ степени площадью 5-30% снижает уровень температуры над раневой поверхностью на 2,65⁰с, эффективнее чем стандартные раневые покрытия.

Практическая значимость работы:

Проведенные в диссертационной работе исследования расширяют имеющиеся представления о применении КБП «X-GRAFT» для лечения ожогов II-IIIАБ степени площадью 5-30%. Накопленная научная база обосновывает возможность полномасштабного клинического применения КБП «X-GRAFT» в качестве приоритетного раневого покрытия для ожоговых ран II-IIIАБ степени и имеет морфологическое обоснование стимуляции репаративного процесса.

Полученные нами результаты клинических исследований позволят покрыть потребность в раневых покрытиях нового поколения для лечения больных с ожогами.

Внедрение в практику

Получен акт внедрения о применении КБП «X-GRAFT» в качестве раневого покрытия при лечении ожогов в отделении Комбустиологии и Гнойной травматологии многопрофильной больницы имени профессора Х.Ж.Макажанова.

Получен акт внедрения о применении программы ЭВМ «Счетчик Площади Ожогов (СПО)-1.0» в качестве программы для расчета и протоколирования площади ожогов в отделении Комбустиологии и Гнойной травматологии многопрофильной больницы имени профессора Х.Ж.Макажанова.

Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами

Клиническая часть исследования была проведена в рамках проекта APP-SSG-17/0236F "Организация серийного производства биологических повязок для лечения ожогов и ран на основе внеклеточного ксеногенного матрикса", финансируемого проектом Fostering Productive Innovation, поддерживаемого Всемирным Банком, Министерством цифрового развития, инноваций и аэрокосмической промышленности Республики Казахстан и Правительством Республики Казахстан.

Личный вклад автора

Диссертантом совместно с научными руководителями Тулеубаевым Б.Е. и Аbugалиевым К.Р. разработана новая программа ЭВМ для расчета площади ожогов «Счетчик Площади Ожогов (СПО)-1.0»

Самостоятельно реализовано рандомизированное клиническое исследование на 57 пациентах (наложение раневых покрытий, анализ состояния раневого ложа, забор материала на морфологическое исследование, мониторинг пациентов после выписки).

В дополнение к клинической части исследования которая была проведена в рамках проекта APP-SSG-17/0236F "Организация серийного производства биологических повязок для лечения ожогов и ран на основе внеклеточного ксеногенного матрикса", для улучшения качества и информативности исследования, диссертантом были дополнительно добавлены фрагменты по гистоморфометрическому анализу и термометрическому анализу поверхности ожоговых ран.

После кончины руководителя проекта Аbugалиева К.Р. в 2021г. Диссертантом была взята и выполнена функция координатора исследования между ТОО «Х-MATRIX» и МБ. Им.проф. Х.Ж.Макажанова. После чего были оформлены все соответствующие отчетные документы.

Весь материал систематизирован, документирован и оформлен в виде диссертации лично автором.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены:

- на Республиканской научно-практической конференции с международным участием посвященной 80-летнему юбилею доктора медицинских наук, профессора А.М.Жанаспаева «Политравма. Современные подходы к диагностике и комплексному лечению.» (г. Семей, 2020г.);
- на конференции «Батпеневские чтения» (г.Астана, 2021г. 2023г.);
- на конференции «Центральноазиатская онкологическая неделя» (г.Астана 2023г.)
- на расширенном заседании кафедры хирургических дисциплин НАО «Медицинский Университет Караганды»;

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 4 научные работы, из них:

- 2 в научных изданиях рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК;
- **2 публикации в международных научных изданиях, входящих в Q2 информационной базы данных Scopus (на момент публикации 57% и 72%):**
- Berik Tuleubayev., Baurzhan Anapiya., Yerkin-Daur Kurmangaliyev., Kabylbek Abugaliyev. Successful Treatment Outcomes for Partial Thickness Burns by Innovative Bovine Peritoneum Dressing. // Plastic and Reconstructive Surgery - Global

Open: February 2022 - Volume 10 - Issue 2 - p e4150
doi:10.1097/GOX.0000000000004150

– Berik Tuleubayev., Vyacheslav Ogay., Baurzhan Anapiya., Assylbek Zhylkibayev., Dina Saginova., Amina Koshanova., Yerkin-Daur Kurmangaliyev., Kanat Tezekbayev., Nurzhan Bikonurov., Kabylbek Abugaliyev. Therapeutic Treatment of 2A Grade Burns with Decellularized Bovine Peritoneum as a Xenograft: Multicenter Randomized Clinical Trial. // Medicina (Lithuania), 58(6) doi:10.3390/medicina58060819

– Получено 4 свидетельства о внесении сведений в реестр прав на объекты охраняемые авторским правом (Приложения А-Г).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах компьютерного набора текстового редактора Microsoft Word, состоит из введения, 3 разделов основной части, заключения и списка использованных источников. Диссертация имеет 8 приложений. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами и 39 рисунком. Список литературы включает 191 источник на русском и английском языках.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология ожогов

По общим данным ВОЗ за 2018 год, общее число смертельных случаев, вызванных ожогами, составило 180 000 [1]. Тем не менее несмертельные случаи ожогов так же представляют собой опасность в виду развивающихся инфекций и контрактур конечностей [33].

Наиболее часто от ожогов страдают жители развивающихся стран и стран с низким уровнем жизни [1]. При этом количество ожогов в развитых странах Северной Америки, Европы и Юго-Восточной Азии имеет тенденцию к снижению. Сюда же стоит добавить то, что в таких странах как Австралия, Австрия, Болгария, Чили, Китай, Германия, Израиль, Нидерланды, Тайвань и Соединенные Штаты наблюдается тенденция к сокращению длительности госпитализации [34].

Мировые показатели смертности от ожогов составляют 18,27%, при этом наибольшая смертность приходится на Африку 27% от общего числа, за ней следуют Европа (12,40 %), Южная и Центральная Америка (10,60 %), Австралия (7,5 %), Азия (6,76 %) и Северная Америка (5,0 %) [35].

Относительно низкие показатели ожогового травматизма и смертности в развитых странах обусловлены культурой труда, повсеместным применением современных и высокотехнологичных раневых покрытий, и качественной организацией службы оказания помощи при ожогах [34, 35].

Если рассматривать показатели РК, по статистическим данным НИЦТО имени Академика Н.Ж. Батпенова за 2021г. по поводу травм и их профилактики амбулаторно обратилось 1 112 921 человек, и 988 368 человек в травматологический пункт, при общей среднегодовой численности населения в 19 000 988 человек. При этом за 2021 год показатель смертности от несчастных случаев, отравлений и травм составил 59,9 случаев на 100 тысяч населения (11 531 чел.). Из них 9% приходится на ожоги и отморожения [36]. Для сравнения, в 2019-2020г.г. показатель смертности был на уровне 57,76 и 65,35 случаев, на 100 тысяч населения. И соответственно 7% (2019г.) и 6% (2020г.) пришлось на долю ожогов и отморожений [37, 38]. При этом число отравлений, ожогов и прочих травм от воздействия внешних причин в 2021 г. составляет 349 994. [36].

В целом на территории РК функционирует 139 травматолого-ортопедических и ожоговых отделений многопрофильных стационаров, в которых числится 141 койка ожогового профиля. Оборот койки за 2021г. составил 16,6 пациентов в год, а занятость 238,7 койко-дней в год [36]. Таким образом если произвести расчеты из полученных данных, то за год только в условиях стационара было пролечено 2340,6 ожоговых пациента [39].

Полученные по нашей стране данные по количеству и смертности от ожогов, сопоставимы со странами Южной и Центральной Америки, и выше, чем средние показатели по азиатскому региону. Такое положение делает проблему лечения ожогов актуальной в нашей стране, и требует более детального изучения и оптимизации.

1.2 Историческая справка

Для лучшего понимания вопроса лечения ожоговых пациентов, стоит углубиться в его историю. С тех пор как человечество приручило огонь, перед ним встала проблема лечения ожогов [40]. Последующее динамичное развитие тяжелой индустрии и химической промышленности, а также широкое внедрение электрической энергии лишь укоренило потребность человечества в разработке и внедрению эффективных средств лечения ожогов [41-46].

На разных этапах истории, проблема лечения ожогов по-разному воспринималась людьми. Так по данным папирусов датируемых около 1500г. До н.э. неандертальцы использовали настои различных трав для лечения ожоговых ран, а в Древнем Египте широко применялась смесь из камеди, козлиной шерсти и молока женщины, родившей мальчика. В более позднее время (около 5в. До н.э.) на дальнем востоке (современные Китай, Япония), стали применять настойки и экстракты из листьев чая. Легендарный Гиппократ для лечения ожогов применял растопленное сало старой свиньи, смешанное с битумом и смолой. Эта смесь наносилась на ткань, нагревалась над огнем и накладывалась поверх ожоговой раны. Для облегчения боли он использовал повязки пропитанные теплым уксусом, с последующим дублением настоями коры дуба. Выдающиеся врачи древнего Рима Гален и Цельс использовали в качестве лечения смесь из отрубей и меда, а затем корой пробкового дерева и золой, а также применяли вино или уксус. Концептуально противоположным можно считать видение Плиния старшего, который считал, что лучше оставить ожоговые раны открытыми, чем покрывать их различными смазками. Описанные методики свидетельствуют о том, что основная концепция лечения ожогов сводилась к примитивному закрытию ожоговых ран повязками пропитанными различными дубящими веществами [40].

Такой подход был достаточно далек от эффективности и с развитием медицины появилась потребность выведения лечения ожогов в отдельную службу. В 1843г. По инициативе James Syme в шотландии были открыты первые ожоговые палаты, последняя запись о которых датируется 1848г., после чего они были расформированы в связи с выросшим потоком пациентов, получивших травмы в результате инцидентов на железной дороге. Тем не менее, в том же году сэром Edwin Chadwick была открыта первая ожоговая больница [47].

Параллельно с появлением зачатков ожоговой службы, ученые начали выдвигать различные гипотезы о причинах смерти при ожогах. Доминирующей была теория интоксикации выделяющимися из раневого струпа веществами, для борьбы с которыми в 1920-х годах активно применялась дубильная кислота [48,49]. Доктор E.C. Davidson который являлся основным популяризатором данной теории, утверждал, что дубильная кислота не только размягчает ожоговый струп, но и снижает болезненность, влагопотерю и формирует условия для заживления ран [48-50]. Другой ученый, Frank Underhill ввел понятия «ангидремия» и «гемоконцентрация» в лечение ожогов. Он считал, что потеря влаги из ожоговой раны сгущает кровь, что в свою очередь приводит к

кислородному голоданию тканей . С целью коррекции влагопотери, он предлагал проводить объемную инфузионную терапию в течении 1-х суток после получения травмы [51]. В 1931г. Эта теория была доказана Alfred Blalock после проведения лабораторных экспериментов [52]. Однако R. Aldrich модифицировал эту теорию выделив двухфазность картины смерти при ожогах. Он раскритиковал теорию E.C. Davidson утверждая, что основную роль в развитии интоксикации выполняет не раневой струп, а стрептококковая инфекция, и предложил использование кристаллического фиолетового в лечении ран. Таким образом, он выделил отсроченный инфекционный процесс от первичного ожогового шока [53].

Резким и значительным скачком в развитии лечения ожогов послужила вторая мировая война. В этот период в США был организован первый оргкомитет по лечению ожогов, под руководством A.Whipple [54]. В рамках этого комитета было выдвинуто заявление о создании специализированных ожоговых бригад, состоящих из хирурга занимающегося раневой инфекцией и ее лечением, врача терапевта специализирующегося на вопросах инфузионной терапии, поддержке водно-электролитного баланса, нутритивного статуса, пластического хирурга владеющего техникой пересадки кожи, санитаров и медсестёр способных ухаживать за тяжелобольными пациентами [55]. Пенициллин изобретенный Флемингом в 1929г., так же приобрел значительную популярность в этот период [56-58].

Возвращаясь к средствам, применяемым в лечении ран, в 1968г. C.L.Fox описал Сульфадиазин [59]. А немного ранее, в 1964г. были описаны случаи лечения Сульфамилоном [60]. Оба препарата доказали свою эффективность, и используются в настоящее время [61,62].

Однако, подавление инфекционного процесса в раневом ложе не полностью решает проблему лечения ожогов [63-68]. Таким образом, цель данного обзора – выделить наиболее важные проблемы современной комбустиологии, которые бросают вызов научным предпосылкам устоявшихся парадигм, включая диагностику ожогов, и эффективность раневых покрытий пропитанных растворами антиептиков. Кроме того, рассматривая новые концепции течения раневого процесса при ожогах II-IIIАБ степени с особым акцентом на раннюю активную тактику лечения, мы стремимся обсудить новые методы диагностики и терапии, которые могут изменить это опасное состояние.

1.3 Общая характеристика проблем лечения ожогов

На сегодняшний день существует ряд проблемных аспектов, которые существенно влияют на качество и исход лечения пациентов с ожогами. К ним относятся следующие: понимание течения раневого процесса при ожогах, болевой синдром и его психологические аспекты при ожоговой травме, определение глубины и площади ожогового поражения, и современные принципы лечения ожогов. Подробное описание данных проблемных аспектов и концепции их решения будут описаны далее.

1.3.1 Механизм течения раневого процесса при ожогах

Для лучшего понимания этого стоит углубиться в физиологию течения раневого процесса при ожогах. В основе нормального заживления ожоговых ран лежит четыре этапа: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование. Значительное повторение и сочетание клеточных и субклеточных процессов во время этих этапов, вносит свой вклад в процесс заживления, и способствует самостоятельному заживлению большинства ран [8,69].

Внешне, ожоговую рану можно разделить на несколько зон: Центральная зона раны, на которую приходится наибольший контакт с источником повреждения, является наиболее поврежденной и называется «Зона коагуляции». Непосредственно рядом находится «Зона стаза», перфузия клеток в данной зоне снижена, но они могут быть спасены при помощи адекватной регидратации и ухода за раной. По периферии находится «Зона гиперемии». Микроскопически в этой зоне отмечается признаки воспаления клеток без некроза. Эти участки могут помочь в определении того, прогрессируют ли они с течением времени. В ответ на ожоговую травму, повышается проницаемость поврежденных кровеносных сосудов двух внешних зон, что приводит к потере жидкости, белков, электролитов и образованию отека. При наличии циркулярного повреждения давление возникающее из-за этого может привести к компартмент синдрому. Так же потеря жидкости с последующей гемоконцентрацией может стать причиной вторичной ишемии раны [70]. Дополнительное негативное влияние на процесс заживления ожоговой раны могут оказать различные локальные и системные факторы, представленные в таблице 1 [71].

Таблица 1 - Локальные и системные факторы влияющие на заживление ран

Локальные факторы	Системные факторы
Натяжение	Заболевания соединительных тканей
Инородные тела	Гипотермия
Инфекция	Кислород
Ишемия	Курение
Гематомы	Недоедание
Серомы	Желтуха
Отёк	Возраст
Облучение	Сахарный диабет
	Гормональные нарушения
	Уремия
	Химиотерапевтические препараты и другие лекарства

Таким образом, выявляются первые ключевые проблемы в местном лечении ожогов являются своевременное удаление некротизированных тканей, профилактика инфекции, стимуляция репаративных процессов [72].

1.3.2 Болевой синдром при ожоговой травме, и его психологические аспекты

Помимо чисто физиологических аспектов отдельно стоит выделить психологическое состояние пациента во время лечения ожогов. Значительное влияние на общее состояние ожогового пациента оказывает уровень испытываемой им боли [63]. По данным Rodrigo José Alencar de Castro и соавт. от 2013г., в основе физиологии болевых ощущений у пациентов с ожогами отмечают, что в первые моменты после получения ожогов, повреждение тканей вызывает высвобождение медиаторов воспаления. Далее, медиаторы сенсibiliзируют ноцицепторы области повреждения. Передача боли проходит при содействии не миелинизированных С-волокон и тонко миелинизированными А-дельта-волокон. Эти сигналы передаются в дорсальный рог спинного мозга. Клинически это проявляется как повышение тактильной чувствительности, например к обработке раны, наложению и смене повязок [73]. При этом боль которая испытывается во время лечебных вмешательств описывается как отдельная «Процедуральная боль» (Procedural pain) [74,75].

Не контролируемая, длительно испытываемая пациентом боль во время лечения может вызвать у пациента депрессивные расстройства и подорвать доверительные отношения с лечащим врачом [74,76]. В основе тактики лечения ожоговой боли лежит оптимальный подбор анальгезирующего препарата или схемы [75]. Однако, подбор раневого покрытия, не требующего регулярной смены, позволяет значительно снизить болевые ощущения пациента, за счет отсутствия «Процедуральной боли» [77].

1.3.3 Определение глубины ожогового поражения

Точное определение глубины ожога так же является важным фактором в решении дальнейшей тактики лечения [64]. Для точного и понятного описания глубины ожогов сообщества комбустиологов внедрены классификации ожогов по глубине поражения тканей.

На территории РК и постсоветского пространства используется классификация ожогов, предложенная на XXXVII Всесоюзном съезде хирургов в 1960 г. [3]. По данной классификации ожоги делятся на 4 степени (рисунок 1) [78].

Как показано на рисунке 1:

I степень характеризуется — гиперемией и отеком кожи;

II степень характеризуется — поражением поверхностных слоев эпидермиса, пузырями с прозрачным содержимым;

IIIa степень характеризуется — частичным поражением дермы, с сохранением придатков кожи;

Шб степень характеризуется — поражением кожи на всю толщ с частичным захватом подкожно-жировой клетчатки;

IV степень характеризуется — поражением глубоких структур (фасции, мышцы, кости) [78].

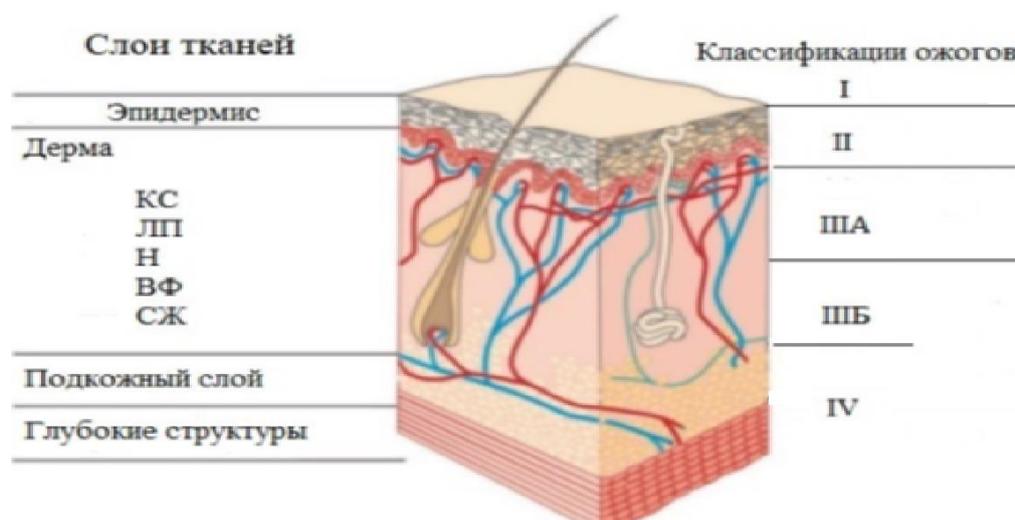


Рисунок 1 - Схематическое изображение слоев тканей и классификации глубины ожогов

Примечание - Слева указаны слои тканей. Обозначения сокращений: КС – кровеносные сосуды; ЛП – лимфатические протоки; Н – нервы; ВФ – волосяные фолликулы; СЖ – сальные железы; Справа указаны степени ожогов. Составлено по источникам [78,79]

С практической точки зрения, ожоги I-IIIА степени имеют тенденцию к самостоятельному заживлению при консервативном лечении, в то время как более глубокие требуют пересадки кожи [80]. Но, несмотря на кажущуюся простоту, точное определение глубины ожога является трудной задачей, особенно в первые часы после получения травмы. Процесс прогрессирования ожоговой раны, или вторичного углубления может занимать от 48 часов до 2-х недель, что в свою очередь вынуждает прибегать к выжидательной тактике лечения и отсрочиванию некоторых лечебных мероприятий [81,82]. Данный процесс преимущественно встречается при ожогах частичной толщины (II-IIIА ст. отечественной классификации) [4].

Для решения проблемы диагностики применяются и разрабатываются различные способы и методики определения глубины ожогового поражения.

Самой распространенной является визуальная оценка специалистом (врачом). В основе этого метода лежит оценка цвета раны, наличие либо отсутствие пузырей, а также тактильных ощущений в виде болезненности и влажности [83]. Однако, данный метод слишком субъективен. Исследования показали, что при виде одной и той же ожоговой раны, разные специалисты дают различную оценку, которая зависит от их опыта, специальности и прочих личных качеств [80,83,84]. Главным же недостатком является то, что в зависимости от механизма получения травмы, не всегда получается точно определить степень

ожога, в то время как выбор тактики лечения не требует отлагательств [4]. Это породило необходимость во внедрении других способов определения степени ожогов, а так же внедрении термина «Ожоги неопределенной глубины» [4,85].

Измерение глубины ожогов на основании оценки перфузии тканей является одним из самых перспективных направлений [85]. Первым взаимосвязь между глубиной ожога и микроваскулярным кровотоком отметил Jackson в 1953г. [86]. На основании изучения этой взаимосвязи получили развитие несколько методик по оценке глубины ожога.

Термография – базируется на замере интенсивности инфракрасного излучения ожоговой раны [87]. Нарушение микроваскулярного кровоснабжения при глубоких ожогах снижает температуру в раневом ложе, в то время как поверхностные ожоги I-II степени повышают [88]. Температурные данные, полученные вовремя термографии раны, сравнивают со здоровыми участками на контралатеральной стороне тела пациента [89]. Учитывая анатомические особенности человеческого организма, такие как наличие непарных областей, особенности расположения сосудов в различных частях тела, являются ограничениями для данной методики. Помимо этого, сама технология проведения термографии только косвенно оценивает состояние кровотока и результаты искажаются разрастанием грануляционной ткани в раневом ложе и теплопотерей во время испарения раневой жидкости [80]. Для коррекции этих технических недостатков, проводится усовершенствование методики за счет применения лазера. Такая доработка является ресурсоемкой и затратной. На данном этапе, несмотря на перспективные результаты, термография не набрала большой популярности в качестве метода выбора для оценки глубины ожогов [90].

Методика применения различных красителей в качестве маркера глубины поражения кожи, основана на их способности прокрашивать ткани и сосуды по которым они доставлены в эти ткани. Таким образом, чем сильнее будет повреждение кожи, тем менее интенсивным будет окрашивание тканей в ране. [91]. Практическое применение показало, что обычные красители типа голубого Эванса и др. не информативны в случае ожогов неполной толщины [92]. Более перспективным в этом направлении оказалось применение флуоресцентного красителя индоцианин зеленого. Видеоангиография с применением индоцианин зеленого позволяет с высокой точностью увидеть динамические изменения в перфузии тканей [93,94]. Однако на клиническую информативность данной методики существенно влияют средства применяемые для местного лечения ожогов [95]. К недостаткам, ограничивающим применение данной методики, так же стоит отнести сложность проведения процедуры, необходимость удерживания пациента в одной позиции с открытой раной от момента перфузии и в течении процедуры (более 10мин.), необходимость в установке сложного и дорогостоящего оборудования [95,96].

Лазерное Доплер сканирование впервые описано Stern в 1975г. [97]. Суть методики основывалась на сканировании эффекта Доплера [98]. В данное время метод лазерного Доплер сканирования является одним из наиболее совершенных

и позволяет добиться точности результата в 97% случаев, что значительно лучше чем при использовании Индоцианин зеленого [99,100]. Проведенный в 2016г. Jin Yong Shin и Hyung Suk Yi мета анализ показал, что несмотря на высокую точность и прогностическую способность, результаты некоторых авторов могут быть завышены. Так же, их анализ показал, что каждый автор придерживается своего алгоритма исследования, что не дает получить единый стандартизированный результат на который можно опираться в полной мере, и из-за чего данная методика требует дальнейшего полномасштабного исследования [101].

Гистоморфологическая оценка глубины повреждения кожи является золотым стандартом, позволяющим в точности охарактеризовать состояние ожоговой раны в момент исследования [102]. Для оценки глубины поражений кожи, производится забор поврежденного фрагмента кожи в одном или нескольких участках, подвергшихся наибольшему тепловому воздействию, после чего образцы окрашиваются и исследуются врачом патоморфологом [103]. К минусам, ограничивающим рутинное клиническое применение данной методики, относятся ее инвазивность, болевой синдром при заборе материала, риск развития раневой инфекции [80]. Но, несмотря на описанные недостатки, данная методика незаменима при проведении исследовательских работ, в том числе и из-за того, что точно позволяет объективно сохранить состояния раневого ложа на точно на момент забора [4,104,105].

Таким образом, учитывая сложности клинической оценки глубины ожогов (в особенности при ожогах II-ШАБ степени), необходим поиск и отработка точного и безопасного метода оценки глубины ожога, что необходимо для своевременного выбора правильной тактики лечения.

1.3.4 Определение площади ожогов

Точность определения площади поражения кожи, так же, как и классификация по глубине, является важным диагностическим фактором в лечении ожогов [65]. Важность этого подчеркивает международная интенция комитета по организации и организации и оказанию помощи при ожогах Американской ассоциации ожогов по инициативе Джеймса Дженга [106]. Активные работы в направлении расчета площади поражения тела ведутся различными учеными с конца 19 века [107-109].

Первая из используемых и наиболее распространенных систем расчета ожогов: Таблица «Lund-Browder», была представлена авторами в 1944г. [110]. В основе данной таблицы лежит двухмерное картирование человеческого тела на листе бумаги, с номинальным присвоением удельного процентного веса каждой части тела (Рисунок 2, таблица 2). Плюсом данной таблицы является относительная простота, так же как показано в таблице 2, она учитывает возрастные особенности изменения пропорций тела. Тем не менее, данная таблица не приспособлена к анатомическим особенностям в виде отсутствия конечностей или их частей, или прочих диспропорций человеческого тела, так же она не учитывает площадь боковых поверхностей тела [111-113]. Но,

несмотря на указанные недостатки, данная методика остается популярной в измерении площади ожогов и не только [61, 114-116].

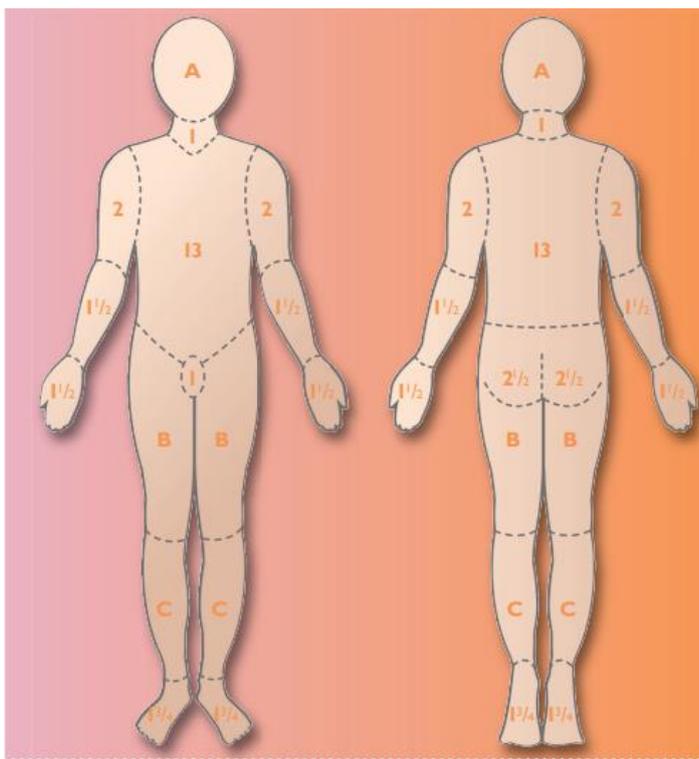


Рисунок 2 - Таблица «Lund-Browder».

Примечание - Цифрами отмечены проценты площади занимаемые выделенными участками тела, относительно общей поверхности тела. Буквами отмечены области тела удельная площадь которых меняется с возрастом (таблица 2). Составлено по источнику [111]

Известным является факт, что площадь ожогов в процентном соотношении с различными частями тела меняется в детских возрастных группах и у взрослых, в связи с чем, таблица «Lund-Browder» идет с дополнением в виде таблицы особенностей удельной площади частей тела изменяющихся с возрастом (Таблица 2).

Таблица 2 - Удельная площадь частей тела изменяющихся в возрастном в процентах (дополнение к рисунку 2)

Удельный процент областей в зависимости от возраста						
Возраст в годах	0	1	5	10	15	Взрослый
А – 1/2 головы	9 1/2%	8 1/2%	6 1/2%	5 1/2%	4 1/2%	3 1/2%
В – 1/2 бедра	2 3/4%	3 1/4%	4%	4 1/4%	4 1/2%	4 3/4%
С – 1/2 голени	2 1/2%	2 1/2%	2 3/4%	3%	3 1/4%	3 1/2%

В комплексе контуры тела человека дополненные процентажем существенно улучшают подсчеты, но на практике, Pullaski и Tenisson в 1940-х годах при помощи расчетов отметили что удельная площадь каждого сегмента

тела кратна девяти, и разработали «Правило девяток», которое распространялось в устном порядке, и впервые было задокументировано Wallace в 1951г. [117]. Как описано выше, каждой области тела пациента присваивается своя номинальная площадь кратная 9. (Рисунок 3). Как и в случае с Таблицей «Lund-Browder» плюсом «Правила девяток» является простота в использовании. Недостатком же является неточность и тенденция к переоцениванию площади поражения кожи [118,119]. В особенности это имеет место при диспропорциях тела, вызванных избыточным весом [113]

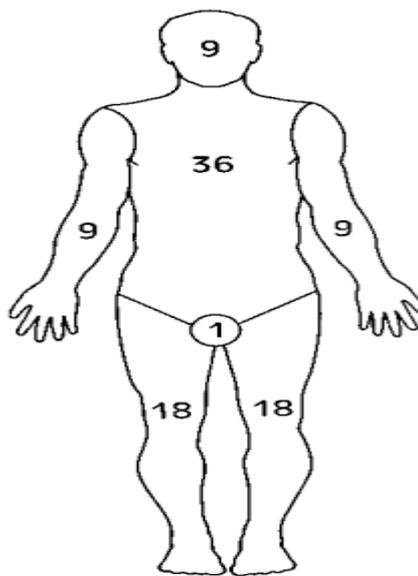


Рисунок 3 - Схематическое изображение «Правила девяток»

Примечание – Как показано на рисунке каждый участок, за исключением промежности (1%), занимает удельную площадь кратную 9. Составлено по источнику [113]

Следующим появилось «Правило Ладоней» по Росситеру которое было впервые описано в “Карманном справочнике по хирургии” под авторством Kirby и Blackburne в 1981г. «Правило ладоней было» разработано на базе Таблицы «Lund-Browder», в расчет бралось условное обозначение что площадь ладони человека представляет 1% от общей поверхности тела [120]. Данная методика сравнима по простоте с предыдущими двумя. Однако, более точные расчеты показали, что площадь ладони занимает в среднем 0,75%-0,94% от общей поверхности тела, а также зависима от гендерной принадлежности пациента (мужчины 0,85%, женщины 0,79%) [121-123]. Диспропорции тела, вызванные потерями частей тела, либо избыточным весом так же не могут быть учтены при данной методике [124,125].

На постсоветском пространстве, так же проводились работы по разработке системы расчета площади ожогов. Наиболее узнаваемой авторской методикой является схема Вилявина, которая не получила широкого применения [126].

Значительное влияние на развитие систем расчета площади ожогов оказало внедрение цифровых технологий [127]. На начальных стадиях это были

адаптированные двумерные таблицы «Lund-Browder» [128]. Но с появлением высокоточных датчиков 3D сканирования, улучшением вычислительных способностей компьютерных технологий появились более точные программы способные учитывать трехмерность и пропорциональные особенности человеческого тела в индивидуальном порядке.

«BurnCase 3D» это некоммерческий программный проект начатый в 2001г. В основе проекта лежит ручной перенос и картирования участков поражения кожи с нативной фотографии, на 3D модель (рисунок 4). Это одна из наиболее точных и совершенных систем расчета площади ожогов на сегодняшний день [129]. Опыт использования данной программы, исследовательской командой показал, что данная программа требовательна к вычислительным характеристикам рабочего компьютера, и требует продвинутых навыков во владении компьютером и работе с цифровыми 3D объектами. Так же, для данной программы не существует языковой адаптации на казахский или русский языки. Совокупность этих факторов ограничивает круг потенциальных пользователей данной программы. Стоит так же добавить, что несмотря на некоммерческий статус использование программы подразумевает ежегодные членские взносы, за счет которых программа дорабатывается [130].

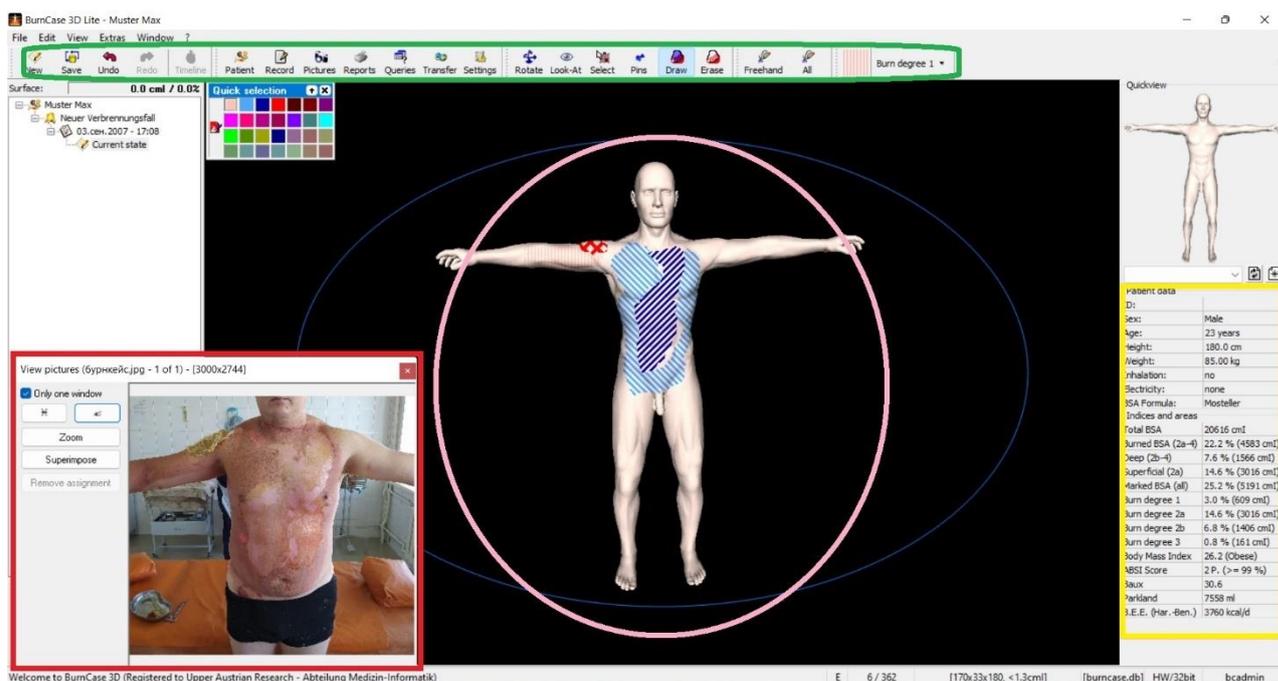


Рисунок 4 - Рабочий интерфейс программы «BurnCase 3D»

Примечание - В левом нижнем углу (красная рамка) располагается нативная фотография пациента, с которой производится срисовывание. На верхней части рабочего окна (зеленая рамка) располагается панель инструментов, при помощи которой производится зарисовка 3D манекена (розовая рамка). На правой части рабочего окна расположена информационная таблица (желтая рамка) содержащая данные пациента и результаты расчетов программы

Аналогом для «BurnCase 3D», служит «Burncalc» разработанная китайскими учеными. «Burncalc» условно состоит из трех частей: система 3D сканирование на основе технологии Kinect®, система 3D реконструкции, система интерактивного расчета площади (рисунки 5,6) [131].

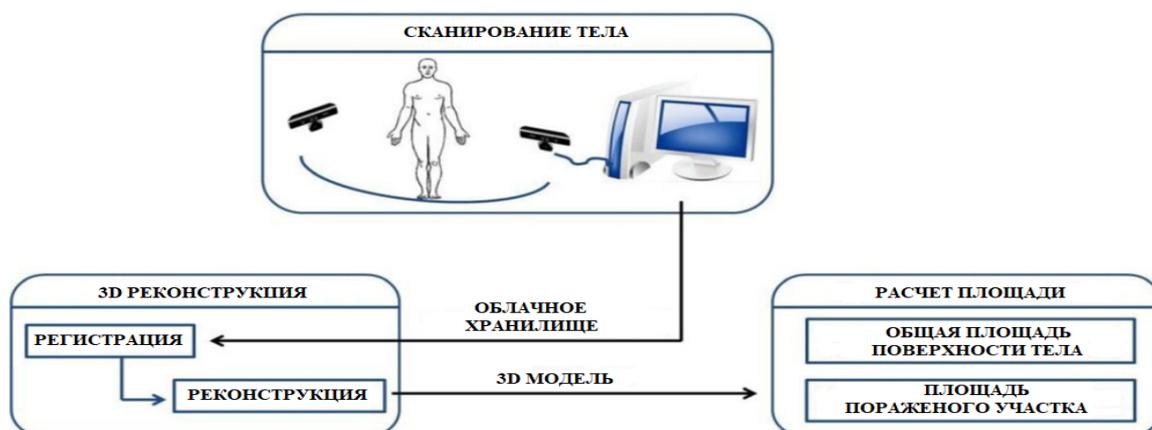


Рисунок 5 - Схема построения связей между частями системы «Burncalc»

Примечание - Сканированные изображения поверхности тела пациента сохраняются в облачном хранилище, затем проходят этап реконструкции. На финальном этапе исследователь получает 3D модель пациента, с маркировкой и расчетом общей площади поверхности тела и площади поражения. Составлено по источнику [131]

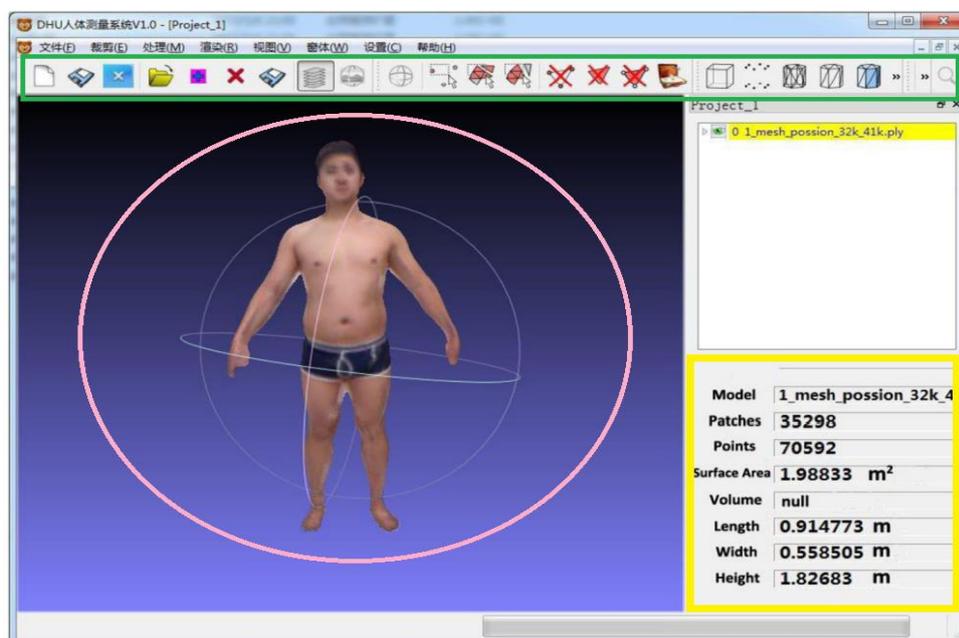


Рисунок 6 - Рабочий интерфейс программы «Burncalc»

Примечание – В левой части окна (розовая рамка) располагается сканированная и реконструированная 3D модель пациента. На верхней части рабочего окна (зеленая рамка) располагается панель инструментов, при помощи которой производится зарисовка 3D модели. На правой части рабочего окна расположена информационная таблица (желтая рамка) содержащая данные пациента и результаты расчетов программы. Составлено по источнику [131]

Интерфейс «Burncalc» более дружелюбен для пользователя, так как зарисовка происходит непосредственно на самой модели пациента. Это исключает лишние манипуляции по сравнению и перезагрузке фотографий пациента под различными ракурсами как в «BurnCase 3D». Однако, «Burncalc» требует применения дополнительного оборудования в виде датчиков сканирования, и в данный момент отсутствует в открытом доступе.

На территории РК используется расчет площади ожогов производится по «Правилу девяток» и «Правилу ладони» [3]. Однако как описано ранее, данные методики требуют объективизации, и не могут быть четко запатентованы, что так же является значимой проблемой не только со стороны прикладной медицины, но и науки, и требует доработок и инноваций в данном направлении [132].

1.4 Современные принципы лечения ожогов

Столпами современной тактики лечения ожогов являются консервативное лечение ожогов I-III степени, и проведение аутодермопластики при более глубоких степенях ожогов. Однако несмотря на такие кардинальные отличия, лечение ожогов любой глубины требует применения современных раневых покрытий, способных отвечать следующим требованиям: эластичность, оптимальная адгезивность, не токсичность, имитация поверхности подлежащих слоев [46].

Потребность в таких покрытиях при поверхностных ожогах объясняется рисками развития вторичного углубления и инфекционных осложнений, которые могут привести к необходимости проведения аутодермопластики. При более глубоких ожогах, ситуация обстоит серьезнее. Пациенты с глубокими ожогами площадью более 5%, на начальной стадии более нуждаются в реанимационных мероприятиях, направленных на поддержание водно-электролитного баланса, нутритивного статуса и прочих витальных процессов. В такой период оперативное лечение может создать дополнительный стресс для организма и усугубить состояние пациента. Так же, при получении обширных ожогов имеет место дефицит донорских тканей для выполнения аутодермопластики. И последним, но не менее важным моментом создающим потребность в раневых покрытиях является проблема пограничных ожогов, или ожогов неопределенной глубины описанные в главе 1.3.3. Механизм, получения ожоговой травмы подразумевает неоднородное повреждение, и не всегда делает возможным точно определить глубину поражения на различных участках раневой поверхности. Совокупность описанных выше факторов, делает вопрос раневых покрытий критически значимым в современной комбустиологии.

В наши дни различные авторы предлагают свои версии классификации раневых покрытий. Такая вариабельность обусловлена на выделении тех или иных характеристиках раневых покрытий, которые авторы считают наиболее актуальными. При этом некоторые раневые покрытия могут совмещать в себе различные свойства способные относить их к различным группам [8,9,10,133-135].

Исходя из целей исследования исследовательской группой, было принято и немного доработано разделение раневых покрытий описанное Eleanor Curtis and Nicole S. Gibran на «Однодневные» и «Многодневные», с последующим детальным рассмотрением каждой группы и ее наиболее распространенных представителей. К «однодневным» нами были отнесены марлевые либо текстильные покрытия пропитанные различными антисептическими, требующие регулярной смены. К «многодневным» различные раневые покрытия на биологической и синтетической основе не требующие смены в течении нескольких суток и более.

Одновневные повязки, представленные по большей части марлевыми, нашли широкое применение с 1891г., когда впервые были произведены компанией Johnson&Johnson в промышленном масштабе [136]. Основными плюсами марлевых повязок является их дешевизна, доступность и большая впитывающая способность [9]. Так же, для борьбы с раневой инфекцией производится пропитывание марлевых (текстильных) повязок различными средствами с антибактериальным эффектом [10,137,138]. В качестве такого средства в странах Западной Европы, Южной и Северной Америки предпочитают сульфадиазин серебра, а на территории РК приоритет отдается Повидон-Йоду [3,61,139,140]. К недостаткам марлевых повязок относится необходимость проводить регулярные смены повязок, которые сопровождаются значительными болезненными ощущениями для пациента, могут привести к депрессивным расстройствам [141,142]. Так же, пористая структура марлевых повязок, при длительном нахождении на поверхности ран пропитываясь экссудатом способствует развитию раневой инфекции, что делает их применение потенциально опасным для здоровья пациента [143].

Группа многодневных повязок представлена более обширным списком раневых покрытий, которые разделены исследовательской группой на гидрогелевые, гидроколлоидные и биологические.

Гидрогелевые повязки представляют из себя высоко гидратированные полимеры, трехмерно сшитые между собой при помощи молекулярных и надмолекулярных физических и химических связей с удельным весом воды $\geq 30\%$ [144]. Структура и формфактор гидрогелевых раневых покрытий позволяет им принимать рельеф раневого ложа [145] В основной спектр применения гидрогелевых повязок входят неинфицированные сухие раны и раны с малым объемом экссудата, с целью их увлажнения, стимуляции аутолиза, и удаления струпа [146]. Таким образом, к достоинствам гидрогелевых повязок относятся: способность впитывать раневой экссудат; поддержание влажной среды; поддержание газообмена; теплоизоляция; предотвращение бактериальной контаминации; безопасность; безболезненность и легкость проведения процедуры смены повязок [147,148]. Рыночная стоимость гидрогелевых повязок, так же может быть отнесена к их достоинствам. Стоимость гидрогелевой повязки AmeriGel[®] составляет 26,49-27,5\$ за упаковку и 2,65-2,75\$ за одну повязку [149].

Наряду с достоинствами у гидрогелевых повязок есть и ряд недостатков: необходимость наложения вторичных фиксирующих повязок, необходимость проводить периодическую смену повязок (1 раз в 2-3 дня), не полностью контролируемый процесс деградации под воздействием раневых ферментов, ограничение по объему абсорбции раневого экссудата [148,150,151]. Современные гидрогелевые повязки находятся в процессе доработки, и проводятся многочисленные исследования по их модификации и устранению недостатков. Для улучшения антибактериальных свойств ведутся активные разработки по применению целлюлозных гидрогелей с серебряными наночастицами [152], фотополимеризирующим гидрогелем с полипептидом ϵ -полилизин [153], и другими веществами имеющими антибактериальный эффект [154-156]. Так же ведутся работы по контролю процесса деградации гидрогелевых повязок [150,151]. Несмотря на это, перечисленные выше недостатки, в особенности нестабильная форма склонная к деформации при физическом воздействии, отсутствие самостоятельной адгезии (фиксации) к раневому ложу, делают этот тип повязок непопулярным, в особенности на первичном этапе оказания помощи при ожогах [148,157]. В дополнение, нами хотелось бы отметить, что при проведении анализа литературы исследовательской группой не получены данные по гемостатическому эффекту гидрогелевых повязок.

Гидроколлоидные раневые покрытия представляют из себя двухслойную пластину, внутренний слой которой состоит суспензии гидроколлоидных частиц, а наружный из паропроницаемой пленки [158]. Механизм их действия заключается во впитывании, гидроколлоидным слоем раневого экссудата, за счет чего поддерживается оптимальная влажная среда. В то же время наружный слой повязки делает закрытие раны герметичным и предотвращает попадание инородных агентов в раневое ложе [159]. Теоретически и экспериментально, такие характеристики делают гидроколлоидные повязки привлекательными в отношении ожоговых ран [160]. Однако, значительным минусом гидроколлоидных повязок является их адгезивность, что затрудняет их удаление из раневого ложа, и вызывает болевые ощущения у пациента [161]. Так же, гидроколлоидные повязки аналогично с гидрогелевыми обладают ограниченным впитывающим потенциалом, и требуют периодической замены [162].

Биологические повязки – это тканеинженерные конструкции, по свойствам приближенные к нативной коже человека, и предназначенные для временного выполнения ее функции в раневом ложе. На сегодняшний день, покрытия данного типа являются стандартом в лечении ожогов II-IIIАБ степени [77]. В качестве сырьевого материала, наиболее часто выступают: свиная кожа, кожа КРС, аллогенная кожа, а так же аллогенный амнион [77,163-166]. В процессе приготовления раневого покрытия, проводится процесс обесклеточивания, за счет чего устраняется антигенная структура, и сохраняется базальная коллагеновая мембрана, которая в перспективе будет выполнять барьерную функцию, и одновременно выполнять роль каркаса для фиксации стволовых клеток в раневом ложе [167,168]. Исследования показали, что биологические

покрытия являются наиболее перспективными в лечении ожоговых ран [77]. При этом, клинические и лабораторные исследования показывают, что в зависимости от происхождения и технологии выработки, раневые покрытия показывают различную степень и эффективность влияния на процесс заживления ожоговых ран. По данным исследования Eva Matoušková and Ondrej Mestak из Карлова университета от 2014г. коллагеновые матрицы на основе обесклеточенной свиной дермы, в том числе композитная повязка с силиклоновой прослойкой различных производителей показали значительно отличающийся друг от друга уровень роста кератиноцитов *in vitro* [7]. Исследования на человеке показывают, что реэпителизация ожоговых ран II-IIIАБ степени при использовании свиного ксенографта наступает в течении $13,22 \pm 2,1$ дней [16], применение сшитого дермального матрикса на основе коллагена бычьего сухожилия связанного с гликозаминогликанами (Integra™), позволяет добиться реэпителизации в период от 10-14 дней до 8 недель, со средним результатом 30 дней [17], Композитное покрытие на основе дермальной матрицы свиньи с силиконом Biobrane® при лечении ожогов у детей обеспечивает заживление ран в течении 9 ± 5 дней [18]. Такие сроки реэпителизации ожоговых ран делают биологические повязки наиболее перспективными в лечении ожогов.

Несмотря на описанные выше достоинства, высокая рыночная стоимость биологических раневых покрытий ограничивает их применение в развивающихся странах и странах с низким уровнем достатка. К примеру: фрагмент раневого покрытия Biobrane® фирмы Smith & Nephew размерами 13×13 сантиметров стоит 527,35 долларов США [11], стоимость другого раневого покрытия Integra® Matrix Wound Dressing на основе коллагена из сухожилий КРС размером 4×5 дюймов стоит 169,99 долларов США [12], при этом, по другим данным, квадратный сантиметр этого же раневого покрытия варьируется в диапазоне 15 – 30 долларов США за квадратный сантиметр, так же, как и раневое покрытие Allograft на основе обесклеточенной кадаверной дермы [13]. В это же время бюджет на лечение 1 пациента с термическими ожогами, согласно Приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 марта 2022 года № ҚР ДСМ-26 О внесении изменений в приказ исполняющего обязанности Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-170/2020 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования» выделяется 285663,33-468625,51 тенге, в зависимости от локализации, глубины и площади ожогов. При таких суммах финансирования, импорт современных раневых покрытий из-за рубежа является неподъемным. Что в свою очередь лишь обостряет проблему ожогов и создает вакуум на рынке раневых покрытий. Решения данной проблемы лежит в создании и внедрении, отечественного раневого покрытия, способного удовлетворить такие клинические требования как эффективность и безопасность, и экономические как приемлемая себестоимость, и простота в изготовлении [15,4,85]. В 2010г. группой отечественных ученых в лице Абугалиева К.Р., Огай В.Б., и др. было разработано

и запатентовано отечественное раневое покрытие на основе обескелоченной париетальной брюшины КРС под коммерческим названием «X-GRAFT» [21-24].

Брюшина КРС в качестве сырьевого компонента, является оптимальным выбором для развивающихся стран, так как КРС является одной из наиболее распространенных культур в мировом животноводстве [25-29]. Процесс обескелочивания позволил получить коллагеновую пластину лишенную антигенных структур и максимально схожую по структуре с человеческим коллагеном [30]

Ксеногенное биологическое покрытие (КБП) «X-GRAFT» представляет собой ткане-инженерную конструкцию, полученную путём удаления клеток из париетальной брюшины крупнорогатого скота. Удаление клеток позволяет минимизировать антигенные свойства ткани, так как оставшаяся коллагеновая матрица по структуре схожа с человеческим коллагеном. Визуально КБП представляет собой тонкую плёнку белесоватого цвета толщиной 0,2 – 0,8 мм. [31].

К данному времени проведены доклинические испытания КБП на лабораторных животных (крысы Вистар) с целью оценки влияния на регенерацию, выживаемость при обширных раневых процессах, а так же при моделировании дефектов передней брюшной стенки и In Vitro с использованием неонатальных дермальных фибробластов человека. Описанные исследования показали ускорение процессов репарации у лабораторных животных, и отсутствие токсичности КБП в отношении неонатальных дермальных фибробластов человека [21,32].

Несмотря на многообещающие результаты доклинического этапа, вопросы клинической эффективности, и влияния КБП «X-GRAFT» на процессы репарации ожоговых ран II-IIIАБ степени остаются открытыми. Учитывая вышеописанные обстоятельства, 06.03.2019г. в ККМФД МЗРК получено разрешение на проведение клинического исследования по протоколу «Оценка безопасности, эффективности применения ксеногенного биологического покрытия «X-GRAFT». В исследование планируется изучение клинической эффективности КБП «X-GRAFT», влияние на процесс заживления ожоговых ран II-IIIАБ степени площадью 5-30% от поверхности тела.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование по теме диссертационной работы проводилось на базе кафедры хирургических болезней НАО «МУК», отделения Комбустиологии и гнойной травматологии многопрофильной больницы им. Проф. Х.Ж. Макажанова г. Караганда, отделения патоморфологии клиники медицинского университета НАО «МУК», в период с 2019 по 2021 годы и являлось частью проекта APP-SSG-17/0236F "Организация серийного производства биологических повязок для лечения ожогов и ран на основе внеклеточного ксеногенного матрикса", финансируемого проектом Fostering Productive Innovation, поддерживаемого Всемирным Банком, Министерством цифрового развития, инноваций и аэрокосмической промышленности Республики Казахстан и Правительством Республики Казахстан. Программа проекта была одобрена на заседании Центральной этической комиссии Республики Казахстан 25 января 2019 года. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и поправками и зарегистрировано в Комитете по контролю медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 06.03.2019г. под идентификационным номером № KZ90VMX00000189.

Отечественное ксенобиологическое покрытие «X-GRAFT», поставлялось на клиническую базу исследования в фасовочной упаковке, в готовом к употреблению виде. Хранение и транспортировка готовой продукции осуществлялось в холодильной камере, при температуре $+2^{\circ}\text{C}$ - $+4^{\circ}\text{C}$, в течении 1 года. В распакованном виде, КБП «X-GRAFT» представляет собой тонкую плёнку белесоватого цвета размерами 10 x 10 см., толщиной 0,2 – 0,8 мм. (рисунок 7) [31].

Показанием для применения КБП «X-GRAFT» в рамках исследования являлись:

- Ожоги кожи II-IIIАВ степени

В ходе исследования изучали клинические, гистологические, лабораторные, термометрические изменения при лечении ожогов II-IIIАВ степени с применением отечественного ксенобиологического раневого покрытия КБП «X-GRAFT».

Исследование в целом проведено с участием 57 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении Комбустиологии и гнойной травматологии многопрофильной больницы имени профессора Х.Ж. Макажанова.

Объем выборки рассчитывался с помощью двустороннего t-теста, проведенного с ошибкой первого типа 0,05 мощностью 0,80 и размером эффекта 0,8 в программе PASS Sample Size Software®, NCSS LLC, East Kaysville, Utah, USA.



Рисунок 7 - Внешний вид КБП «X-GRAFT»

Примечание – А – вид фасовочной упаковки, с описанием изделия; Б – герметичный пакет со стерильным блистером внутри, и наклейкой дублирующей информацию об изделии; В – стерильный блистерный пакет с КБП «X-GRAFT», в левом нижнем углу масштабная линейка – 1 см.; Г – вид изделия в распакованом состоянии

2.1 Дизайн исследования.

Нами проведено открытое, контролируемое рандомизированное клиническое исследование (рисунок 8).

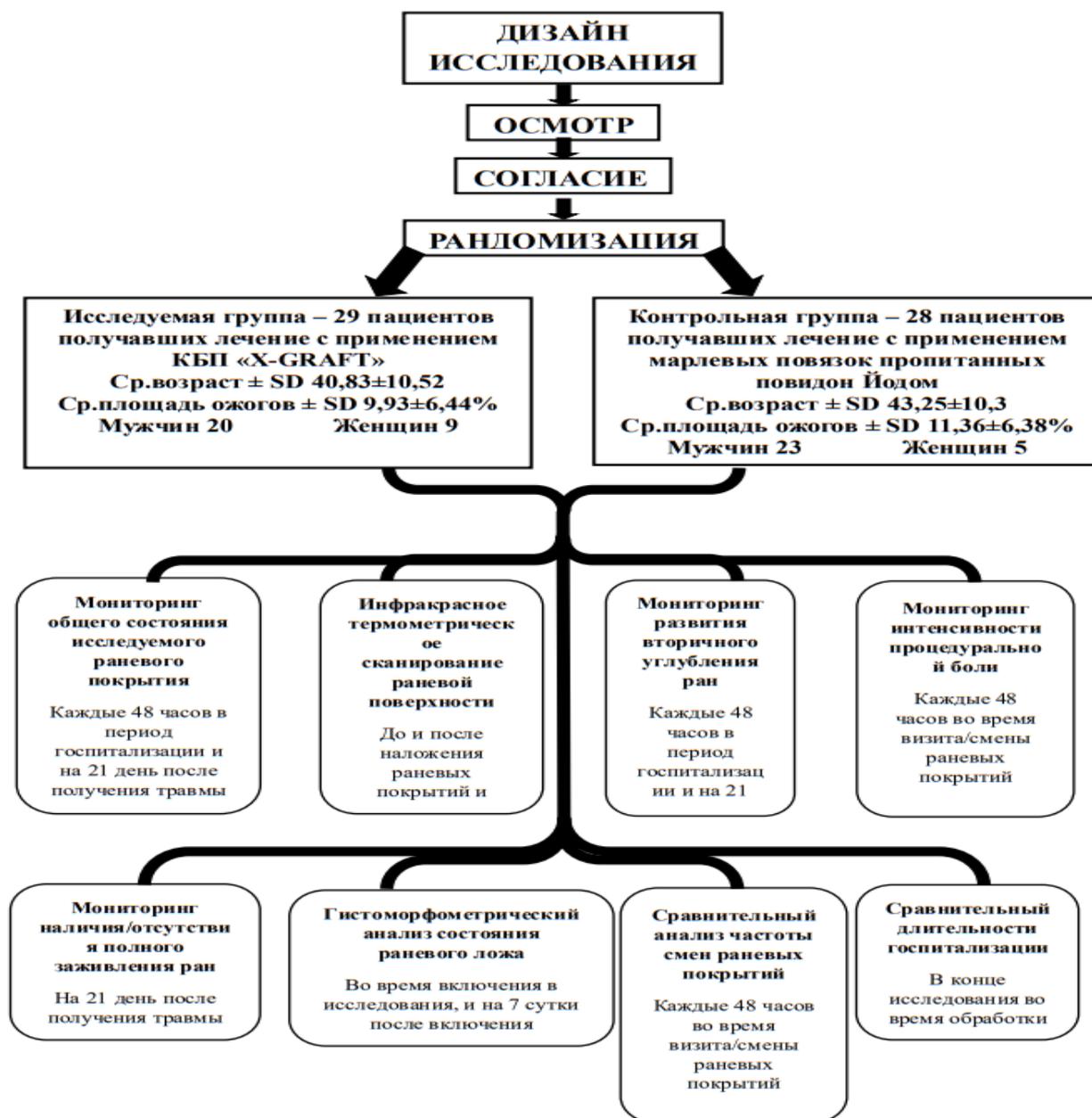


Рисунок 8. Дизайн исследования

Участники исследования отбирались из числа пациентов отделения Комбустиологии и гнойной травматологии многопрофильной больницы имени профессора Х.Ж. Макажанова, в соответствии с критериями включения в исследование. В течении 24-часов после поступления пациента в отделение, проводился контрольный осмотр пациента исследователем на предмет соответствия критериям исследователя. Дополнительно проводился расчет площади ожогов по правилу ладоней. Площадь ожогов выводилась из среднего показателя по трем системам. При соответствии пациента всем критериям включения в исследование, с пациентом проводилась информирующая беседа о целях, рисках, перспективах исследования, правах пациента, выдавался «Информационный листок» и лист согласия участия в исследовании. В случае необходимости, пациенту предоставлялось дополнительное время для изучения

информации по исследованию. При согласии пациента на участие в исследовании, проводилось распределение пациента в одну из исследуемых групп. Распределение участников по группам проводилась путем рандомизации с генерацией случайных чисел, для исключения предвзятости со стороны членов исследовательской группы. После рандомизации, для обезличивания и предотвращения утечки личных данных каждому пациенту присваивался индивидуальный буквенно-цифровой код. Пример индивидуального кода и расшифровка представлены на рисунке 9.



Рисунок 9 - Пример и расшифровка индивидуального кода участника исследования

Примечание – В качестве кода группы обозначались: Исследуемая группа – «01»; контрольная группа – «02». Порядковый номер участника присваивался каждому участнику по мере включения в исследование

После рандомизации исследовательской группой проводились плановые осмотры каждые 48 часов и на 14 день после выписки.

Лечение пациентов обеих групп осуществлялось в соответствии с протоколами диагностики и лечения ожогов Республики Казахстан, за исключением применения КБП «X-GRAFT» в качестве раневого покрытия у пациентов исследуемой группы.

2.1.1 Критерии включения в исследование

В исследование включались пациенты обоих полов, соответствующие всем нижеперечисленным критериям:

- Возраст 18-60 лет;
- Термические ожоги II – ШАБ ст. площадью от 5 до 30% поверхности тела;
- Письменное информированное согласие пациента на участие в данном исследовании;

- Отсутствие декомпенсированной патологии сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы в анамнезе;
- Отсутствие патологии ЦНС с нарушением психически поведенческих расстройств;
- Отсутствие онкозаболеваний на поздних стадиях;
- Отсутствие ВИЧ, Зоонозных инфекций;
- Отсутствие аллергических заболеваний, повышенную чувствительность к материалам, используемым в исследовании;
- Отсутствие беременности.

2.1.2 Критерии не включения в исследование.

В исследование не включались лица, которые соответствовали одному и более из перечисленных ниже критериев:

- Термические ожоги менее 5% и/или более 30% от общей поверхности тела;
- Пациенты с ожогами IV степени, вне зависимости от площади поражения тела;
- Пациенты с ожогами I степени, вне зависимости от площади поражения тела;
- Пациенты старше в возрасте <18 и >60 лет;
- Беременные;
- Пациенты с декомпенсированной патологией сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы в анамнезе;
- Пациенты с патологией ЦНС с нарушением психически поведенческих расстройств;
- Пациенты систематически принимающие препараты способные повлиять на процесс заживления ран, такие как стероиды;
- Пациенты с наличием онкозаболеваний на поздних стадиях;
- Пациенты с ВИЧ, Зоонозными инфекциями;
- Пациенты с повышенной чувствительностью к материалам, используемым в исследовании;
- Наркотическая зависимость в анамнезе.

2.1.3 Критерии исключения из исследования.

Из исследования исключались следующие пациенты:

- Пациенты изъявившие желание самовольно покинуть исследование, на любом его этапе;
- Пациенты у которых в ходе исследования выявлена непереносимость изделия или компонентов, входящих в его состав;
- Пациенты у которых выявлены медицинские показания, возникшие в ходе исследования;
- Недисциплинированность больного (самовольное снятие повязок, невыполнение режима стационарного лечения);
- Прекращение терапии более чем на 24 часа по требованию исследуемого;
- Несоблюдение правил участия в исследовании;

- Пациенты у которых в ходе исследования выявлялись противопоказания к применению раневых покрытий используемых в рамках исследования;

2.2 Базовые характеристики участников исследования

Всего в исследовании приняло участие 57 человек, в возрастном диапазоне 18-59 лет. Из них: 29 в исследуемой и 28 в контрольной группе. Базовые характеристики участников исследования представлены в таблице 3, рисунках 10,11.

Таблица 3 - Базовые характеристики и сопоставимость групп

Параметр		Исследование	Контроль	<i>p</i> (Колмогорова-Смирнова)	<i>p</i>
N		29	28	-	
Пол	М	20	23	-	0,25 ^x
	Ж	9	5	-	
Возраст	Mean ± SD	40,83±10,52	43,25±10,3	0,43	0,38 ^t
Площадь ожоговой поверхности	Mean ± SD	9,93±6,44	11,36±6,38	0,46	0,35 ^t

Примечание: ^x – Хи-квадрат Пирсона; ^t – *t*-Критерий Стьюдента

Как показано в таблице 3, в исследовании приняло участие 14 женщин (9 в исследуемой, 5 в контрольной), и 43 мужчины (20 в исследуемой и 23 в контрольной). Статистический анализ соотношения мужчин и женщин не показал наличие значимой разницы в гендерном составе групп, участвовавших в исследовании ($p \approx 0,25$).

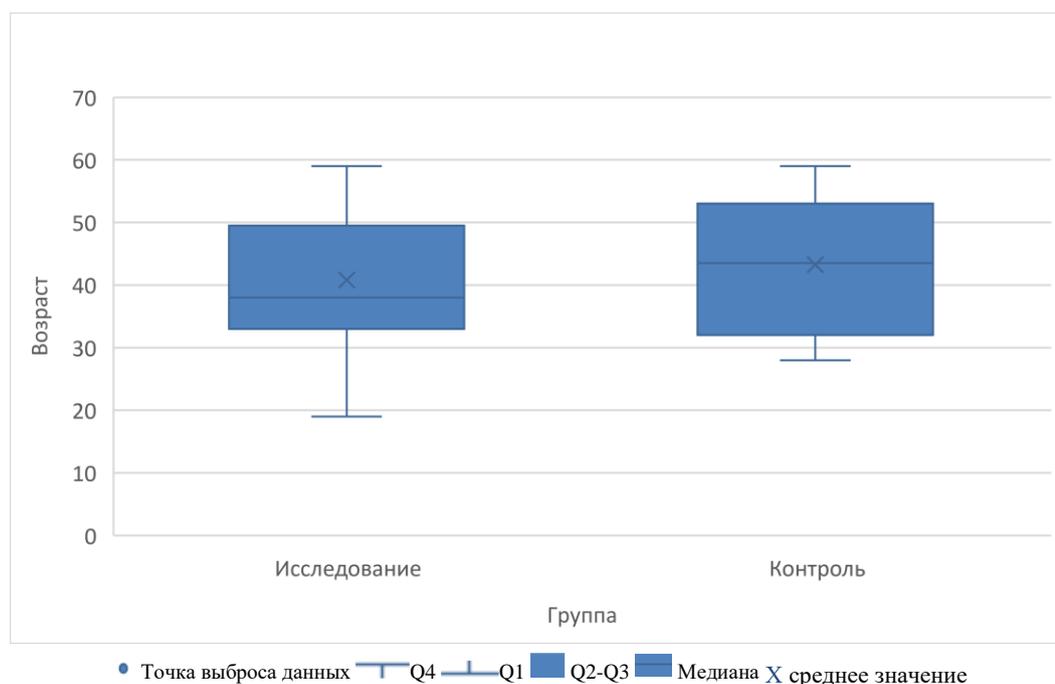


Рисунок 10 – Возрастные характеристики пациентов в сравниваемых группах

Как проиллюстрировано в рисунке 10, и таблице 3, размах показателей возраста располагался в пределах 19-59 лет в исследуемой, и 28-59 в контрольной группах. При этом, данные имели нормальное распределение, без выбросов ($p \approx 0,25$). Среднее значение возраста со стандартным отклонением в исследуемой группе составило $40,83 \pm 10,52$ против $43,25 \pm 10,3$ в контрольной. Анализ показал, что значимых возрастных отличий между участниками обеих групп нет ($p \approx 0,38$).

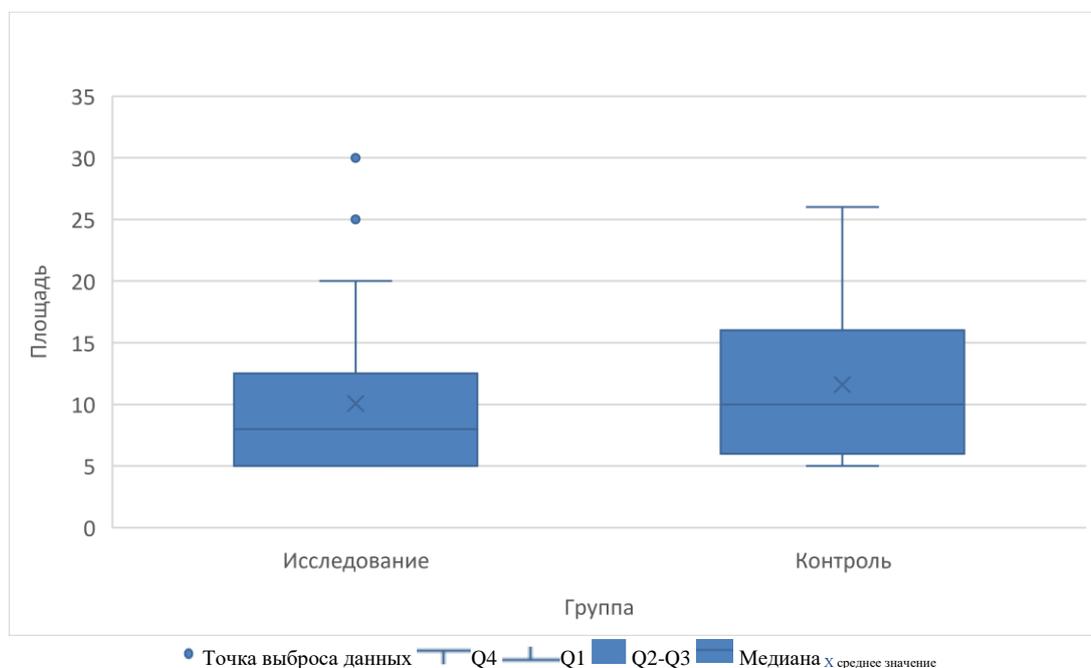


Рисунок 11 – Характеристики площади ожогов в сравниваемых группах

Показатели площади ожогов в обеих группах имели нормальное распределение ($p \approx 0,46$) (рисунок 11). Размах показателей в исследуемой группе составил 5-30%, в контрольной 5-26%. Так же в исследуемой группе имелись единичные выбросы в виде 25% и 30% площади ожогов. Среднее значение показателей площади ожогов составило $9,93 \pm 6,44\%$ в исследуемой и $11,36 \pm 6,38\%$ в контрольной группах. Проверка значимых отличий в площади ожогов между сравниваемыми группами не показала значимых результатов ($p \approx 0,38$).

Полученные аналитические данные показали отсутствие значимых различий в базовых показателях между группами, что указывает на их сопоставимость для дальнейшего сравнения исследуемых параметров.

2.3 Техника и наложения раневых покрытий на раневую поверхность

После включения в исследование и распределения в группу, всем пациентам производилась механическая очистка ран от поврежденных фрагментов эпителия, внешних загрязнителей, вскрывались и удалялись ишемические пузыри. Далее пациент получал лечение в зависимости от группы, в которую был распределен.

Пациентам исследуемой группы на всю раневую поверхность укладывались листы КБП «X-GRAFT» размерами 10x10см. После наложения КБП «X-GRAFT» проводилась его фиксация путем наложения циркулярных повязок марлевым бинтом.

Удаление или замена одного или более листков КБП «X-GRAFT» в одном из следующих случаев:

- Развитие аллергической реакции или гиперчувствительности к раневому покрытию;
- Отсутствие адгезии раневого покрытия во время контрольного осмотра;
- Лизис раневого покрытия;
- Развитие раневой инфекции под раневым покрытием;
- Вторичное углубление ожогов под раневым покрытием;
- Самостоятельное отхождение повязок в случае заживления раны.

Пациентам контрольной группы на всю раневую поверхность укладывались 4-х слойные марлевые повязки пропитанные 10% раствором Повидон Йода. После наложения марлевых повязок проводилась их фиксация путем наложения циркулярных повязок марлевым бинтом.

Замена марлевых повязок проводилась каждые 48 часов или чаще при обильном промокании повязок, раневым отделяемым. Повязки переставали накладываться в случае:

- Развитие аллергической реакции или гиперчувствительности к раневому покрытию или антисептическому препарату;
- Вторичное углубление ожогов;
- Полное заживление раны.

2.4 Методы исследования

С целью изучения эффективности КБП «X-GRAFT» исследовательской группой проводился анализ клинических, лабораторных, гистоморфометрических и термометрических методов исследования.

2.4.1 Клинические методы исследования

Оценка клинических параметров проводилась в момент включения участника в исследование, каждые следующие 48 часов в течении периода госпитализации и на 21 день после получения травмы. Во время визита, исследователем фиксировались следующие параметры:

1. Наличие/отсутствие полного заживления ран - В качестве главного клинического параметра эффективности проведенного лечения оценивалось наличие либо отсутствие полного заживления ран на 21 день с момента получения травмы. Зажившими считались раны с полной реэпителизацией по всей раны, и отхождением раневых покрытий. В случае наличия остаточных адгезированных фрагментов раневых покрытий, результат считался как отсутствие полного заживления, и фиксировался в индивидуальную регистрационную карту участника.

2. Сроки госпитализации - участников исследования в стационаре, рассчитывалось количеством календарных дней с момента госпитализации до момента выписки под амбулаторное наблюдение по месту жительства, как важный фармакоэкономический показатель. Пациенты, которые покидали стационар по собственному желанию, без объективных медицинских показаний расценивались как недисциплинированные, и исключались из исследования согласно критериям исключения.

3. Общее поведение раневого покрытия – В силу того что данное клиническое испытание являлось первым для испытываемого раневого покрытия, описывались общие характеристики поведения раневого покрытия на раневой поверхности, такие как: высыхание или его отсутствие, адгезия либо ее отсутствие, расширение или сокращение в площади, и прочие качественные изменения которые могли бы возникнуть в ходе исследования.

4. Количество смен повязок за период госпитализации - Каждая смена раневых покрытий фиксировалась во время плановых визитов исследовательской группы. Плановая смена раневых покрытий в контрольной группе проводилась каждые 48 часов. Процедура заключалась в полном удалении марлевых повязок, экссудата, раневого налета, если таковой имелся, и повторного наложения марлевых повязок с 10% повидон-йодом. В случаях обильного промокания повязок или скопления тканевого выпота, процедура выполнялась чаще и фиксировалась в индивидуальную регистрационную карту участника. Перед сменой раневых покрытий в исследуемой группе оценивалось общее состояние исследуемого раневого покрытия, и его поведение на поверхности раневого ложа. Смена раневых покрытий в исследуемой группе проводилась только при наличии показаний. В качестве показаний для смены раневых покрытий выступали: отсутствие адгезии, лизис раневого покрытия. Сменой раневых покрытий считалась замена одного или более листка КБП. Процедура заключалась в удалении необходимого листка КБП, обработки раневой поверхности 10% повидон-йодом, и повторным наложением раневого покрытия. Каждая смена раневых покрытий фиксировалась в индивидуальную регистрационную карту участника.

Так же, непосредственно во время смены раневых покрытий оценивались следующие параметры:

5. Наличие/отсутствие вторичного углубления ран – удаление раневых покрытий позволяло получить открытый доступ к раневому ложу. Формирование струпа, изъязвлений, гнойно-некротического налета, углубление раневого ложа служили в качестве признака вторичного углубления ожоговых ран. Каждый эпизод развития вторичного углубления ран фиксировался в индивидуальную регистрационную карту участника. Пациентам проводилось аутодермопластика.

6. Интенсивность боли, испытываемой пациентом в течении 30 минут после смены раневых покрытий/визитов – Оценка боли производилась по шкале гримас Вонга-Бейкера (рисунок 12), используемой в качестве стандарта при ведении медицинской документации. Для оценки интенсивности боли, пациенту

выдавался лист со шкалой (таблица 4), которую он заполнял в течении исследования, затем полученные данные переносились в индивидуальную регистрационную карту пациента. Оценка боли производилась исследовательской группой с момента первичного наложения покрытий, продолжала фиксироваться во время каждого визита, до выписки участника исследования из стационара. В случае проведения внеплановой смены раневых покрытий, визиту присваивался очередной порядковый номер в индивидуальной регистрационной карте участника, и производилась фиксация интенсивности боли (таблица 4). В случае отсутствия показаний для смены раневых покрытий во время контрольного визита, фиксировался уровень интенсивности боли, испытываемый пациентом во время визита.



Рисунок 12 – Шкала гримас Вонга-Бейкера предназначена для оценки состояния взрослых пациентов и детей старше 3 лет. Шкала гримас состоит из 6 лиц, начиная от смеющегося (нет боли) до плачущего (боль невыносимая)

Примечание – Составлено по источнику [169]

Таблица 4 - Аналоговая шкала интенсивности боли, с графиком визитов

Характер боли	Балл	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит n
Нет боли	0				+
Боль незначительная	2				
Боль умеренная	4		+	+	
Боль терпимая	6	+			
Боль выраженная	8				
Боль невыносимая	10				

Примечание – Как показано в таблице 4, каждому уровню интенсивности боли присваивался свой соответствующий балл в диапазоне от 0 до 10. В последующем сравнение полученных результатов между двумя группами проводилось по каждому визиту

7. Наличие нежелательных эффектов от проводимой терапии - в качестве нежелательных эффектов от проводимой терапии рассматривалось развитие аллергических реакций, резкого ухудшения состояния пациента и прочих состояний, не предусмотренных программой исследования.

2.4.2 Лабораторные методы исследования

У каждого пациента, участвовавшего в исследовании, на момент включения (госпитализации) производился забор крови, мочи с целью фиксации лабораторных показателей пациента на момент включения. В случае выявления критических изменений в лабораторных показателях, обусловленных наличием сопутствующей патологией сердечно-сосудистой, эндокринной, мочевыделительной систем, и системы крови в стадии декомпенсации, которые могут повлиять на качество исследования, пациент не включался в исследование, и ему проводилась соответствующая коррекция согласно протоколам диагностики и лечение РК.

Контрольный забор анализов проводился на 10 сутки с момента включения пациента в исследование. В случае возникновения локальной или системной воспалительной реакции, ухудшения состояния пациента, или прочих нежелательных эффектов раневого покрытия забор лабораторных анализов проводился внепланово и фиксировался в индивидуальную регистрационную карту участников. В случае выписки пациента из стационара ранее 10 суток с момента включения в исследование, за контрольные данные брались результаты лабораторных анализов полученные к моменту выписки. Дополнительно, сравнительный анализ лабораторных данных полученных к моменту выписки из стационара у пациентов находившихся на стационарном лечении более 10 суток не проводился, в виду того что, одним из критериев выписки из стационара является стабилизация и нормализация лабораторных показателей, что делает полученные результаты между группами максимально приближенными.

Сравнение каждого из лабораторных параметров проходило в соответствии с рисунком 13.



Рисунок 13 - Схема сравнения лабораторных параметров

Как показано на рисунке 13, проводился сравнительный анализ исходных данных по каждому параметру между группами с целью выявления сопоставимости групп. Далее проводился сравнительный анализ между исходными показателями каждого параметра и их показателями в динамике, для выявления значимых изменений за контрольный период. И в дополнение

проводился сравнительный анализ показателей каждого параметра в динамике между группами, для выявления значимых различий.

В качестве лабораторных маркеров развития после ожоговой анемии, проводился сравнительный анализ уровня гемоглобина и эритроцитов в обеих группах [170,171].

Для оценки воспалительной реакции в организме проводился сравнительный анализ уровня лейкоцитов в крови [172]. В динамике нормально текущего раневого процесса, на начальных стадиях имеет место нарастание уровня лейкоцитов в крови, со снижением динамике, в процессе лечения [173]. В случае подъема уровня лейкоцитов в сочетании со стойким повышением температуры тела выше 38⁰С в течении суток, и/или локальной воспалительной реакцией в раневом ложе, дополнительно проводился забор С-реактивного белка и прокальцитонина с целью исключения сепсиса [172,174]. Лечение исследуемым раневым покрытием прекращалось. Проводилось дообследование и коррекция показателей согласно протоколам диагностики и лечения РК. Информация фиксировалась в индивидуальную регистрационную карту участника, как развитие нежелательного эффекта. Инцидент рассчитывался как развитие воспалительной реакции на раневое покрытие. В случае повышения уровня С-реактивного белка и прокальцитонина, инцидент рассчитывался как развитие воспалительной реакции с сепсисом на раневое покрытие.

Так с целью выявления влияния исследуемого раневого покрытия на прочие системы организма проводился анализ уровня лабораторных маркеров гепатотоксичности (АЛТ, АСТ, общий билирубин), нефротоксичности (мочевина, креатинин), неспецифических маркеров воспаления (уровень лейкоцитов крови) [175,176]. Сравнительный анализ по каждому из показателей проводился между группами в начале лечения, для контроля сопоставимости исходных результатов, и во время контрольного забора анализов, для сравнения изменений между группами в динамике. Так же проводился сравнительный анализ изменения динамики показателей в каждой из групп по отдельности.

В случае фиксации у пациента исследуемой группы повышения показателей уровня АЛТ, АСТ, Общего билирубина, мочевины, креатинина выше референсных значений, в сочетании с развитием локальной воспалительной реакции со стороны раневого ложа, лечение исследуемым раневым покрытием прекращалось. Проводилось дообследование и коррекция показателей согласно протоколам диагностики и лечения РК. Информация фиксировалась в индивидуальную регистрационную карту участника, как развитие нежелательного эффекта. Инцидент рассчитывался как развитие токсического эффекта.

2.4.3 Гистоморфометрическая оценка динамики раневого процесса

После включения в исследование, перед наложением раневых покрытий, каждому участнику методом панч биопсии производился забор полнослойного фрагмента кожи 1-3мм с центрального участка раневой поверхности. Во время гистоморфологического исследования оценивалась глубина и состояние

раневого ложа [177]. Для простоты забора контрольного образца кожи в исследуемой группе

Забор контрольного образца кожи на 7 день после первичного наложения повязок [178]. Место забора так же находилось в центре раневой поверхности на расстоянии до 1 сантиметра от места первичного забора кожи. Для упрощения процесса биопсии во время контрольного забора кожи в исследуемой группе, листы КБП «X-GRAFT» накладывали таким образом, чтобы место предполагаемого забора кожи находилось на стыке между листами раневых покрытий. При необходимости край одного из листков частично отгибался от раневой поверхности. В контрольной группе забор проводился после полного снятия раневых покрытий.

Подготовка и обработка биопсийного материала - Материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине. Далее фрагменты толщиной не более 4 мм укладывали в гистологические кассеты и для получения парафиновых блоков и проводили проводку в тканевом процессоре карусельного типа. С каждого парафинового блока получали репрезентативные гистологические срезы толщиной 5 мкм.

Окраску гематоксилином и эозином использовали для определения общего морфологического паттерна регенерации ожоговой раны, реэпителизации и воспалительного паттерна. После фиксации в 10% формалине материал подвергался обработке химическими реактивами (изопропиловый спирт, ксилол, парафиновая среда) в тканевом процессоре по этаблированному протоколу. После ориентации материала в гистокассетах, материал заливался в парафин с формированием блока для гистологической нарезки материала.

Для гистологической оценки коллагена использовали окраску трихромом Массона.

Морфометрический анализ проводился на базе отделения патоморфологии, клиники медицинского университета НАО «МУК», двумя независимыми исследователями без сведений о принадлежности исследуемого материала клинической группе. Основные морфометрические измерения и фотографирование проводилось с помощью микроскопа «Leica DM1000» с цифровым цветным микрофотографированием и программным обеспечением «Image» (рисунок 14).



Рисунок 14 - Микроскоп Leica DM1000

Оценка регенерации ожоговой раны проводилась на основе полуколичественной оценки параметров описанных в таблице 5.

Таблица 5 - Система полуколичественной гистоморфометрической оценки регенерации ожоговой раны

Критерий	Балл			
	0	1	2	3
1	2	3	4	5
Эпидермис				
Реэпителизация	Отсутствие пролиферации эпителия в $\geq 70\%$ тканей	Частичное remodelирование эпителия в $\geq 50\%$ ткани	Умеренная пролиферация эпителия в $\geq 60\%$ тканей	Полное remodelирование эпителия в $\geq 80\%$ ткани
Дерма				
Острое воспаление	Отсутствует	Скудное	Умеренное	Обильное
Хроническое воспаление	Отсутствует	Скудное	Умеренное	Обильное
Количество грануляционной ткани	Отсутствует	Скудное	Умеренное	Обильное
Грануляционная ткань / созревание фибробластов	Незрелая	Легкое созревание	Умеренное созревание	Зрелая
Ангиогенез	Отсутствует	До 5 на 1 поле зрения ($\times 200$)	6-10 на 1 поле зрения ($\times 200$)	Более 10 на 1 поле зрения ($\times 200$)
Количество коллагена	Отсутствует	Скудное	Умеренное	Обильное
Ориентация коллагеновых волокон	-	Вертикальная	Смешанная	Горизонтальная

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5
Паттерн коллагена	-	Ретикулярный	Смешанный	Пучковый

Гистоморфометрическая оценка регенерации эпидермиса - Как показано в таблице 5, для достижения цели и задач исследования было проведено сравнительное морфометрическое исследование в представленных группах реэпителизации.

Гистопатологический анализ реэпителизации проводился на всей площади ожоговой раны для каждого образца в каждой группе на увеличении $\times 200$. Критерий оценивался в баллах: 0 баллов – отсутствие пролиферации эпителия в $\geq 70\%$ тканей, 1 балл – частичное ремоделирование эпителия $\geq 50\%$ ткани, 2 балла – умеренная пролиферация эпителия в $\geq 60\%$ тканей, 3 балла - полное ремоделирование эпителия в $\geq 80\%$ ткани (Таблица 5).

Гистоморфометрическая оценка регенерации дермы - Как показано в таблице 5, для оценки регенерации дермы было проведено сравнительное морфометрическое исследование:

- (1) воспалительной реакции (острое / хроническое воспаление),
- (2) грануляционной ткани,
- (3) ангиогенеза
- (4) коллагеновых волокон.

Оценка воспалительных клеток проводилась на большом увеличении объектива микроскопа ($\times 400$), за результат был принят балл, составляющий среднее арифметическое значение 8 рандомных полей зрения.

Воспалительная реакция (острая / хроническая) оценивалась с использованием шкалы от нуля до трех баллов 0 баллов - отсутствие воспалительных клеток; 1 балл - единичные гранулоциты /лимфоциты и плазматические клетки (в среднем от 1 до 9 на 1 поле зрения $\times 200$, 2 балла - увеличение количества гранулоцитов / лимфоцитов, нейтрофилов и плазматических клеток (более 10 на 1 поле зрения $\times 200$), 3 балла - большое количество воспалительных клеток с диффузной инфильтрацией или фокальными агрегатами полиморфноядерными лейкоцитами (микроабсцессы) / формированием лимфоидных фолликулов.

Количество грануляционной ткани - среднее значение количества грануляционной ткани оцениваемое по отношению к другим тканям в гистологическом срезе.

Грануляционная ткань / созревание фибробластов – зрелость определялось формой и ориентацией фибробластов. Зрелые фибробласты тонкие и обычно расположены уплотненными параллельными слоями, незрелые фиброциты имеют звездчатую форму и менее организованы

Ангиогенез оценивали путём подсчёта среднего количества сосудов для каждого образца на 10 полей зрения с увеличением $\times 10$. Сосуды

идентифицировали по наличию красных кровяных телец и эндотелиальных клеток. Количество сосудов оценивали на тех же участках ткани, что и клеточный инфильтрат.

Количество коллагена – среднее значение количества коллагеновых волокон оценивали по отношению к другим тканям в гистологическом срезе.

Количество зрелого / незрелого коллагена исследовалась при окраске трихромом Массона, который зрелые волокна коллагена окрашивает в темно-синий цвет, а волокна незрелого коллагена - в голубой.

Ориентация коллагеновых волокон – направление волокон коллагена в ткани.

Паттерн коллагена – преимущественный тип организации распределения волокон коллагена: «пучковый» - пучки утолщенных фибрилл расположены параллельно, или же формируют коллагеновые муфты кровеносных сосудов, «ретикулярный» - коллагеновые волокна тонкие, их немного и их расположение хаотично, «смешанный» - представлены и пучковый и ретикулярный паттерны.

2.4.4 Термометрический анализ показателей раневой поверхности

Термометрическое сканирование раневого ложа проводилось ручным термографом Hikvision DS-2TP31B-3AUF, с цифровым дисплеем отображающим термометрическую карту раневого ложа. (Рисунок 15).

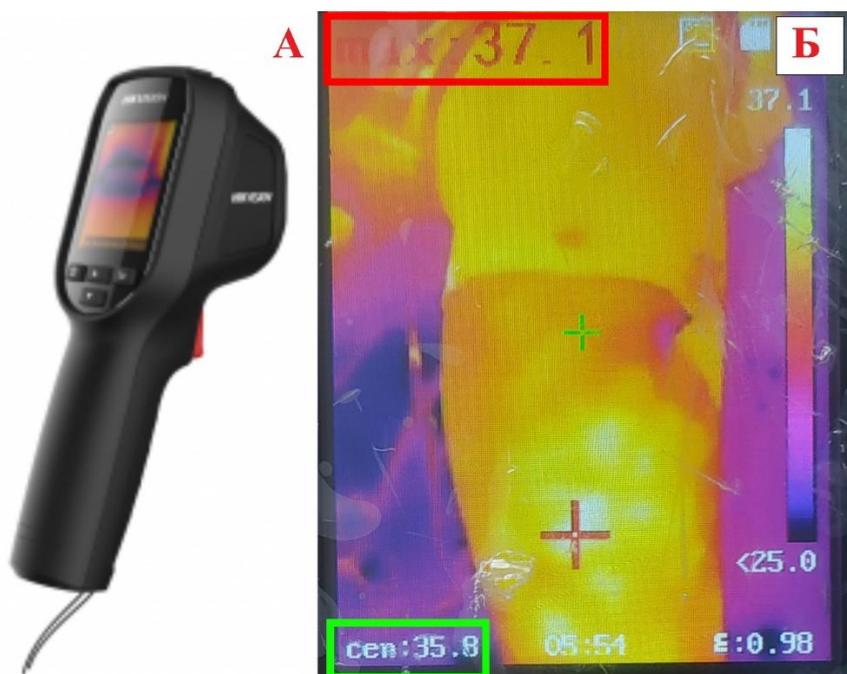


Рисунок 15 - Ручной термограф Hikvision DS-2TP31B-3AUF и цифровое изображение термометрической карты раневой поверхности

Примечание – А – внешний вид ручного термографа Hikvision DS-2TP31B-3AUF; Б – термометрическая картина раневого ложа. Красным знаком «+» отмечен участок раны в котором зарегистрирована максимальная температура. Цифровое обозначение максимальной температуры обозначено в левом верхнем углу (красная рамка). Зеленым знаком «+» отмечен центральный участок дисплея. Цифровое обозначение температуры в центральном участке представлена в левом нижнем углу (зеленая рамка)

Процедура проводилась непосредственно перед наложением раневых покрытий, и после их наложения. Для сравнения температуры раневого ложа с общей температурой тела производился замер температуры на контралатеральном участке тела. В случае поражения ожогами контралатерального участка тела, замер температуры проводился на максимально близком к контралатеральному участку тела, отдаленному на 20см от края ожоговой раны. Последующие контрольные замеры температуры проводились через 48 часов (следующий визита исследователя). В время контрольных визитов производились замеры общей температуры тела и в области раневых покрытий. Температура в раневом ложе не замерялась так как это требовало удаления адгезированных листов КБП «X-GRAFT», что могло привести к искажению результатов лечения. Все термометрические показатели фиксировались в индивидуальной регистрационной карте пациента.

Полученные в результате термометрического исследования данные анализировались следующим образом:

- Сравнительный анализ температуры раневой поверхности между двумя группами с целью определения сопоставимости данных;
- Сравнительный анализ температуры тела между двумя группами с целью определения сопоставимости данных;
- Сравнительный анализ температуры раневой поверхности и температуры тела в каждой из групп с целью выявления различий;
- Сравнительный анализ температуры раневой поверхности до и после наложения раневых покрытий в каждой из групп с целью определения эффективности теплоизоляции раневых покрытий;
- Сравнительный анализ температуры тела до и после наложения раневых покрытий с целью определения влияния раневых покрытий на температуру тела;
- Сравнительный анализ температуры раневого ложа после наложения раневых покрытий между группами с целью определения различий в эффективности теплоизоляционных свойств сравниваемых раневых покрытий;
- Сравнительный анализ температуры тела после наложения раневых покрытий между группами с целью выявления различий влияния раневых покрытий на температуру тела;
- Сравнительный анализ температуры раневой поверхности после наложения раневых покрытий и на момент контрольной термометрии в каждой из групп с целью определения эффективности сохранения теплоизоляционного эффекта раневых покрытий;
- Сравнительный анализ температуры тела после наложения раневых покрытий и на момент контрольной термометрии с целью определения влияния раневых покрытий на температуру тела в динамике;
- Сравнительный анализ температуры раневого ложа на момент контрольной термометрии между группами с целью определения различий

в сохранении эффективности теплоизоляционных свойств сравниваемых раневых покрытий;

- Сравнительный анализ температуры тела на момент контрольной термометрии между группами с целью выявления различий влияния раневых покрытий на температуру тела в динамике;
- Фиксация эпизодов повышения температуры тела выше $37,0^{\circ}\text{C}$ после контрольного замера с целью выявления нежелательных эффектов исследуемого раневого покрытия [179]. В случае фиксации эпизода повышения тела, с одновременной локальной воспалительной реакцией, случай фиксировался в индивидуальной регистрационной карте пациента как проявление нежелательного эффекта.

2.4.5 Методы протоколирования и статистической обработки данных исследования

Фиксация полученных в результате наблюдения за пациентами данных проводилась в индивидуальные регистрационные карты (Приложение Д). Которые заполнялись индивидуально на каждого пациента, в соответствии с методами, примененными в рамках исследования и графику их выполнения. Для протоколирования, облегчения обработки данных площади поражения кожи, для объективизации данного фактора использовался перенос площади ожоговой поверхности с фотографий на трехмерную модель в разработанной исследовательской командой программе ЭВМ [132] (рисунок 16). Принцип работы программы основан на полной разбивке поверхности трехмерной модели на структурные единицы (пиксели) и их процентное деление. После закрашивания, процент неокрашенных пикселей отнимается от основного числа и результат высвечивается в рабочем окне.

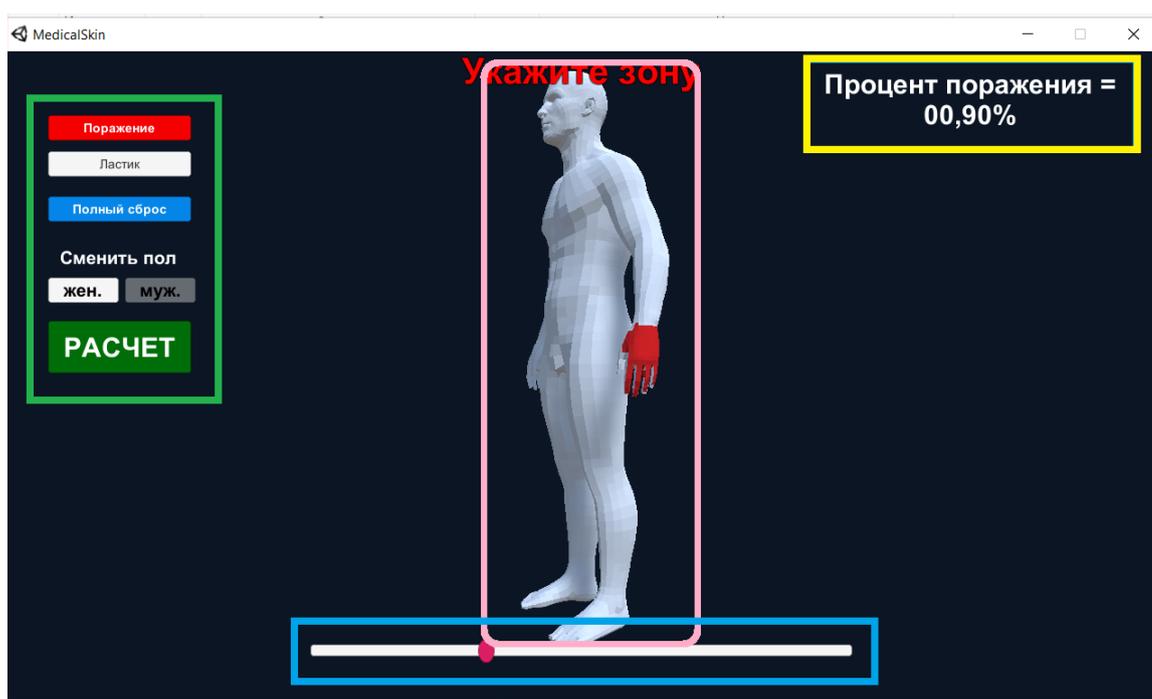


Рисунок 16 - Рабочий интерфейс программы «СПО-1»

Примечание – В центральной части окна (розовая рамка) располагается 3D модель пациента. На левой части рабочего окна (зеленая рамка) располагается панель инструментов, при помощи которой производится зарисовка 3D модели, и выбор гендера 3D модели. На правой части рабочего окна расположена информационная строка (желтая рамка) содержащая результаты расчетов программы. В нижней части рабочего окна имеется регулятор вращения пациента (голубая рамка) на 360°

Как показано на рисунке 16, в качестве условного участка поражения, зарисована тыльная поверхность ладони пациента, которой по расчетам программы присвоено 0,9%. Такие результаты расчета площади поражения, показывают что погрешность получаемая при применении «СПО-1» меньше чем погрешность получаемая при расчетах методом «Правилом ладоней», который является самым популярным среди отечественных травматологов и комбустиологов [3,121-123].

Обработка полученных данных проводилась с использованием Microsoft Excel®, Microsoft, New York, NY, USA, IBM SPSS Statistics® V 26, Armonk, NY, USA, PASS Sample Size Software®, NCCSS LLC, East Kaysville, Utah, USA.

Объем выборки рассчитывался с помощью двустороннего t-теста, проведенного с ошибкой первого типа 0,05 мощность 0,80 и размер эффекта 0,8. Для простоты интерпретации и использования, все данные округлены до 0,00. Статистически значимым значение считалось при $p < 0,05$.

Количественные переменные были первоначально проанализированы с использованием теста Колмогорова-Смирнова для определения нормальности распределения.

Для описательной статистики параметрических данных использовалось среднее значение и стандартное отклонение. Для непараметрических данных использовались минимальное и максимальное значение, медиана, и межквартильный диапазон. Графическое отображение полученных данных осуществлялось при помощи столбчатых диаграмм и ящиков с усами.

Проверка статистических гипотез между независимыми выборками при наличии параметрических данных проводилась при помощи t-теста Стьюдента для независимых выборок. Для аналогичных выборок с непараметрическими данными использовался U-критерий Манна-Уитни.

Статистические гипотезы между зависимыми выборками при наличии параметрических данных проверялись t-тестом Стьюдента для парных выборок. Аналогичные выборки с набором непараметрических данных проверялись при помощи критерия Вилкоксона.

Анализа статистических гипотез при качественных данных в исследованных выборках проводился при помощи непараметрического критерия хи-квадрат Пирсона. Для описательной статистики производился расчет процентов, рисков и шансов. Для определения измерения силы связи между категориальными полями использовался расчет V Крамера.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинические особенности течения ожогов II-ШАБ степени площадью 5-30% с применением КБП «X-GRAFT» и марлевых раневых покрытий

По результатам исследования у 47 из 57 участников исследования на момент осмотра имело место полное заживление ожоговых ран (рисунок 17, таблица 6).

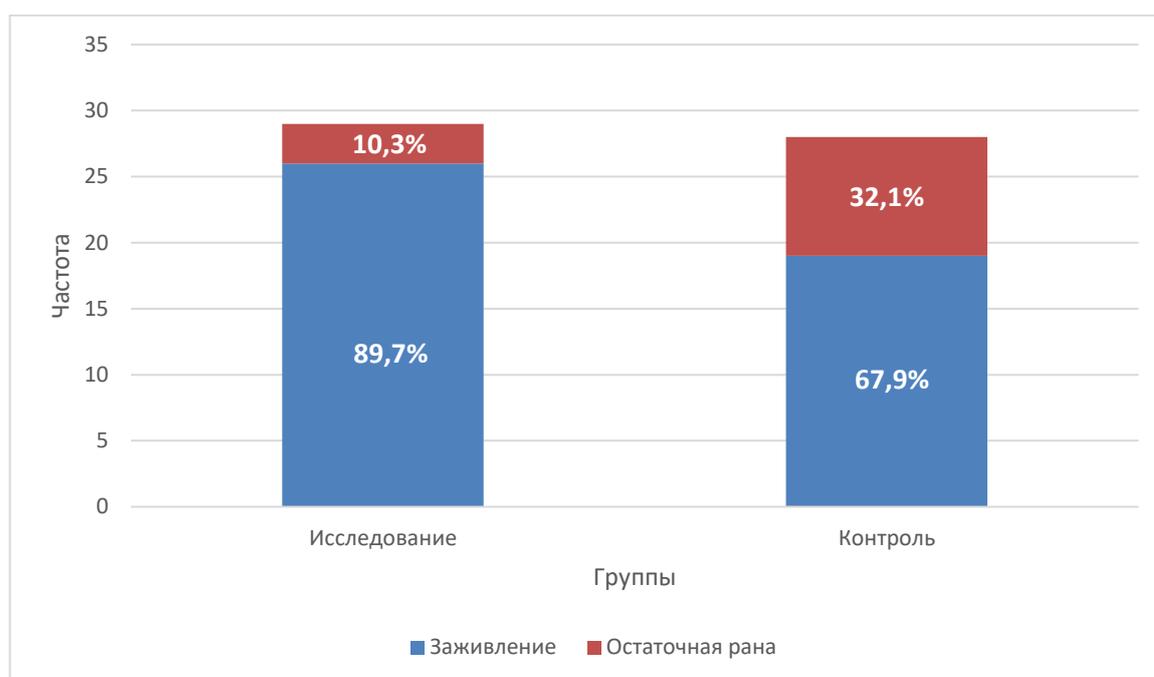


Рисунок 17 - Соотношение случаев заживления и остаточных ран в сравниваемых группах на момент контрольного осмотра

Таблица 6 - Анализ заживления ран на момент контрольного осмотра

Группа	N	Остаточные раны		Заживление		ОР Остаточные раны [ДИ 95%]	ОР Заживление [ДИ 95%]	ОШ [ДИ 95%]	V	P ^x
		Число	Процент	Число	Процент					
Исследование	29	3	10,3%	26	89,7%	0,32 [0.1-1,07]	1,33 [0,99-1,75]	0,24 [0,06- 1,02]	0,27	0,04
Контроль	28	9	32,1%	19	67,9%					
Общее	57	12	21,1%	45	78,9%					

Примечание - V- V-Крамера/^x – Хи-Квадрат Пирсона

Как показано в таблице 6, в исследуемой группе полное заживление ран произошло у 89,7% участников исследуемой группы, против 67,9% в контрольной. В абсолютных показателях это равно 26 участникам исследуемой группы и 19 контрольной. Анализ полученных результатов показал, что имеются значимые различия в частоте заживления ожоговых ран между исследуемой и контрольной группами ($p \approx 0,04$), со средней силой связи ($V \approx 0,27$). Анализ шансов и рисков показал, что относительные риски сохранения незажившей ожоговой раны у пациентов контрольной группы на 68% (1-0,32) выше чем в контрольной,

а риски заживления ожоговых ран в исследуемой группе в 1,33 раза больше. Отношение шансов на заживление выявило, что показатели заживления ожоговых ран у пациентов исследуемой группы на 76% выше (1-0,24).

Суммируя полученные аналитические данные, мы можем утверждать что при применении КБП «X-GRAFT» заживление ожоговых ран II-IIIАБ степени, площадью 5-30% происходит значительно чаще в сравнении с контрольной группой ($p \approx 0,04$).

Результаты анализа сроков госпитализации показали, что длительность стационарного лечения у пациентов исследуемой группы составила $9,07 \pm 4,93$ дней, против $10,29 \pm 6,68$ дней в контрольной группе (таблица 7, рисунок 18).

Таблица 7 - Результаты анализа сроков госпитализации между сравниваемыми группами

Группа	p^k	Mean \pm SD	p^t
Исследование	0,73	9,07 \pm 4,93	0,44
Контроль		10.29 \pm 6.68	
Примечание - ^k – Критерий Колмогорова-Смирнова/ ^t – t-Критерий Стьюдента			

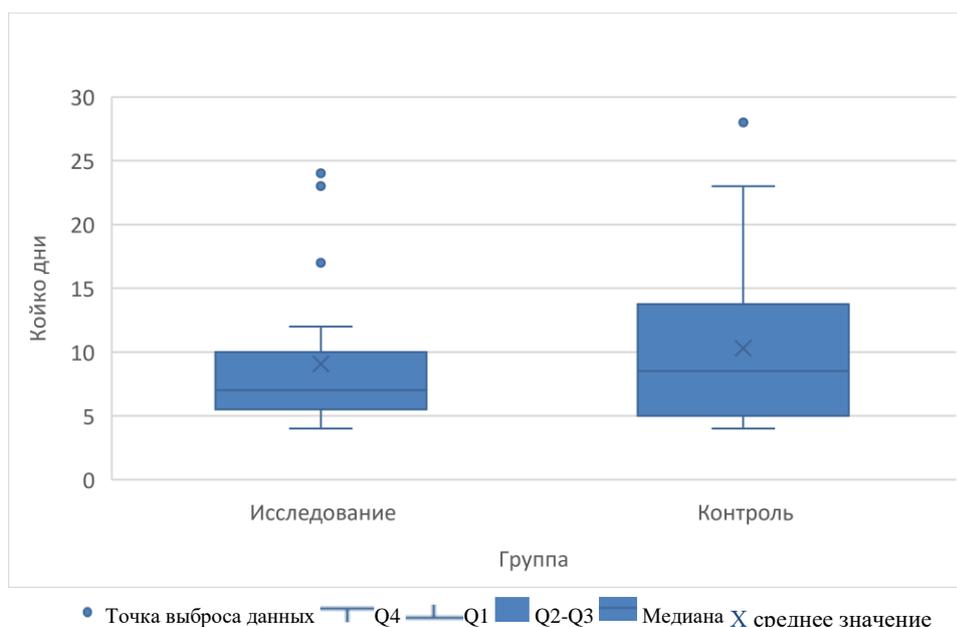


Рисунок 18 – Характеристика данных по длительности стационарного лечения

Как показано в таблице 7 и рисунке 18, минимальный срок госпитализации у пациентов в обеих группах составил 4 дня, в то время как максимальный срок госпитализации в исследуемой группе составил 24 дня, в контрольной 28 дней. Данные в обеих группах имели нормальное распределение ($p \approx 0,73$). При этом показатели исследуемой группы имели большую скученность, с тремя выбросами в 17, 23 и 24 дня. В контрольной группе имелся единичный выброс на отметке 28 дней. Таким образом, статистический анализ полученных данных показал отсутствие значимой разницы в сроках прибывания участников сравниваемых групп в стационаре. Из чего следует вывод что, применение КБП

«X-GRAFT» при ожогах II-IIIАБ степени, площадью 5-30% не сокращает сроки прибывания пациентов в стационаре ($p \approx 0,44$).

За период исследования, при отсутствии показаний к смене повязок в виде отсутствия адгезии, лизиса раневого покрытия отмечено следующее поведение раневого покрытия на раневой поверхности: Непосредственно после наложения на раневую поверхность КБП «X-GRAFT» принимает рельеф раневого покрытия и происходит умеренная адгезия раневого покрытия к ране (рисунок 19).



Рисунок 19 – Вид ожоговой раны непосредственно после наложения КБП X-«GRAFT»

Примечание – Раневые покрытия адгезировались, и приняли рельеф раневой поверхности

К моменту первого контрольного визита через 48 часов, происходит высыхание раневого покрытия, с умеренным сокращением его площади, в результате чего могут открываться небольшие участки ран на стыках между листами раневого покрытия (Рисунок 20)



Рисунок 20 – Вид ожоговой раны через 48 часов после наложения КБП «X-GRAFT»

Примечание - Произошло полное высыхание раневого покрытия с адгезией к раневой поверхности. По краям (черная стрелка) имеются оголенные участки раневой поверхности, местами с поверхностной адгезией фиксирующих марлевых бинтов

После полного высыхания раневое покрытие держит форму и постепенно отходит по мере заживления ран (рисунок 21).



Рисунок 21 – Вид той же раны через 10 дней

Примечание - Практически полное заживление раны с остаточным адгезированным фрагментом КБП X-«GRAFT» (черная стрелка)

За период исследования, суммарно произведено 181 смена раневых покрытий. Из них 36 в исследуемой группе, 145 в контрольной (таблица 8, рисунок 22).

Таблица 8 - Показатели количества смен повязок в сравниваемых группах

Группа	N	p^k	Медиана	Min.	Max.	Межквартильный диапазон	p^u
Исследование	36	0,00	1	1	3	0	0,00
Контроль	145		5	2	13	4	

Примечание - ^k – Критерий Колмогорова-Смирнова, ^u – U-критерий Манна-Уитни.

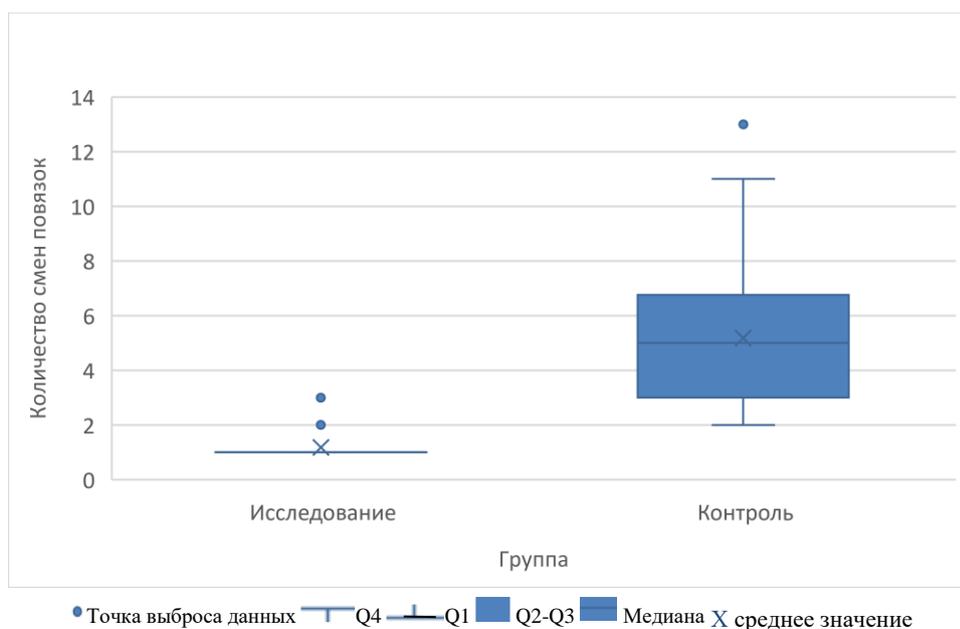


Рисунок 22 – Характеристика данных по количеству смен раневых покрытий в сравниваемых группах

Как показано в таблице 8 и рисунке 22, минимальное количество смен раневых у одного пациента было равно 1 (процедура наложения КБП). Таким количеством смен повязок ограничилось 25 участников исследуемой группы, при этом максимальное количество смен повязок составило 3 у одного пациента, и еще у трех пациентов смена раневых покрытий проводилась 2 раза. В контрольной группе, показатели были более вариабельными. Минимальное количество смен раневых покрытий составило 2 раза, а максимальное было равно 13. Это же значение составило единичный выброс, остальные значения (Q₁-Q₄) располагались в пределах от 2 до 11. Полученные данные имели ненормальное распределение ($p \approx 0,00$), и показали статистически значимые различия между группами ($p \approx 0,00$). Таким образом гипотеза о том что применение КБП «X-GRAFT» при ожогах II-IIIАБ степени, площадью 5-30% сокращает количество смен раневых покрытий является подтвержденной.

По результатам оценки состояния ожоговых ран, во время смен раневых покрытий у 10 из 57 участников исследования имело место вторичное углубление ран (таблица 9, рисунок 23).

Таблица 9 - Анализ вторичного углубления ран на момент контрольного осмотра

Группа	N	Вторичное углубление		Стабилизация		ОР Остаточные раны [ДИ 95%]	ОР Заживление [ДИ 95%]	ОШ ^s [ДИ 95%]	V	P ^x
		Число	Процент	Число	Процент					
Исследование	29	2	6,9%	27	93,1%	0,24 [0,06-1,04]	1,3 [1,01-1,68]	5,4 [1,03-28,23]	0,28	0,03
Контроль	28	8	28,6%	20	71,4%					
Общее	57	10	17,5%	47	82,5%					

Примечание - V- V-Крамера^x – Хи-Квадрат Пирсона^s - стабилизация

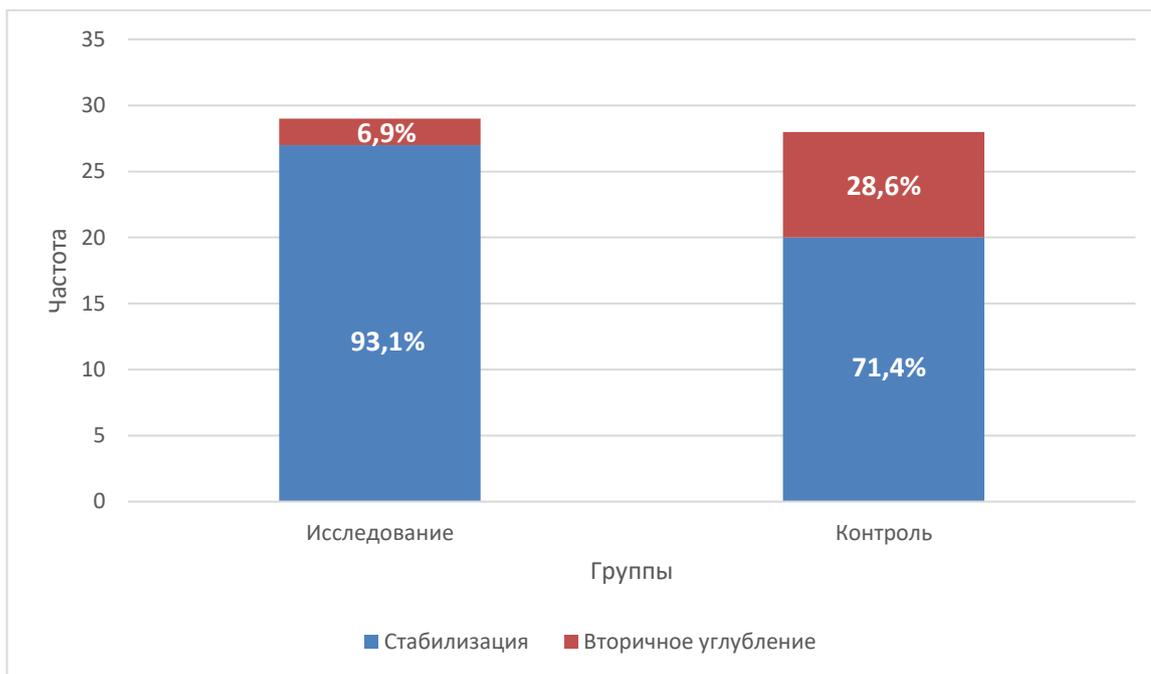


Рисунок 23 – Соотношение случаев стабилизации и вторичного углубления ожоговых ран в сравниваемых группах

Как показано в таблице 9, в исследуемой группе стабилизация процесса углубления ожоговых ран произошла 27 (93,1%) участников, против 20 (70,4%) в контрольной группе. Анализ полученных результатов показал, наличие значимых различий в частоте развития вторичного углубления ожоговых ран в сравниваемых группах ($p \approx 0,03$), со средней силой связи ($V \approx 0,28$). При этом, относительные шансы на стабилизацию глубины раневого процесса в исследуемой группе выше в 5,4 раза чем в контрольной. В тоже время риски стабилизации раневого процесса в исследуемой группе в 1,3 раза выше чем в контрольной. Отношения рисков в сравниваемых группах показали, что риск развития вторичного углубления в контрольной группе на 76% ($1-0,24$) выше. Таким образом, применение КБП «X-GRAFT» увеличивает шансы на предотвращение вторичного углубления у пациентов при ожогах II-IIIАБ степени, площадью 5-30%, в сравнении со стандартным раневым покрытием ($p \approx 0,03$).

Помимо развития вторичного углубления, во время смены повязок и контрольных визитов (в случае отсутствия показаний к смене повязок) исследовательской группой проводилась оценка интенсивности боли. Уровень испытываемой боли предварительно кодировался в соответствии с аналоговой шкалой, представленной в таблице 4. Статистический анализ проводился между каждым визитом в обеих группах, до визита 5. Это обусловлено средней продолжительностью пребывания пациентов в стационаре, что привело к различному количеству визитов, смен повязок, и снижению объема статистических данных после 5 визита (Таблица 10, рисунок 24).

Таблица 10 - Уровень боли испытываемый во время смены повязок (контрольных визитов)

Визит	Группа	p^k	Медиана	Min.	Max.	Межквартильный диапазон	p^u
1	Исследование	0,00	2	2	6	2	0,00
	Контроль		6	2	10	4	
2	Исследование	0,00	0	0	2	1	0,00
	Контроль		6	1	10	2	
3	Исследование	0,00	0	0	2	0	0,00
	Контроль		4	0	8	4	
4	Исследование	0,00	0	0	0	0	0,00
	Контроль		2	0	8	4	
5	Исследование	0,01	0	0	0	0	0,00
	Контроль		0	0	8	2	

Примечание - ^k – Критерий Колмогорова-Смирнова / ^u – U-критерий Манна-Уитни

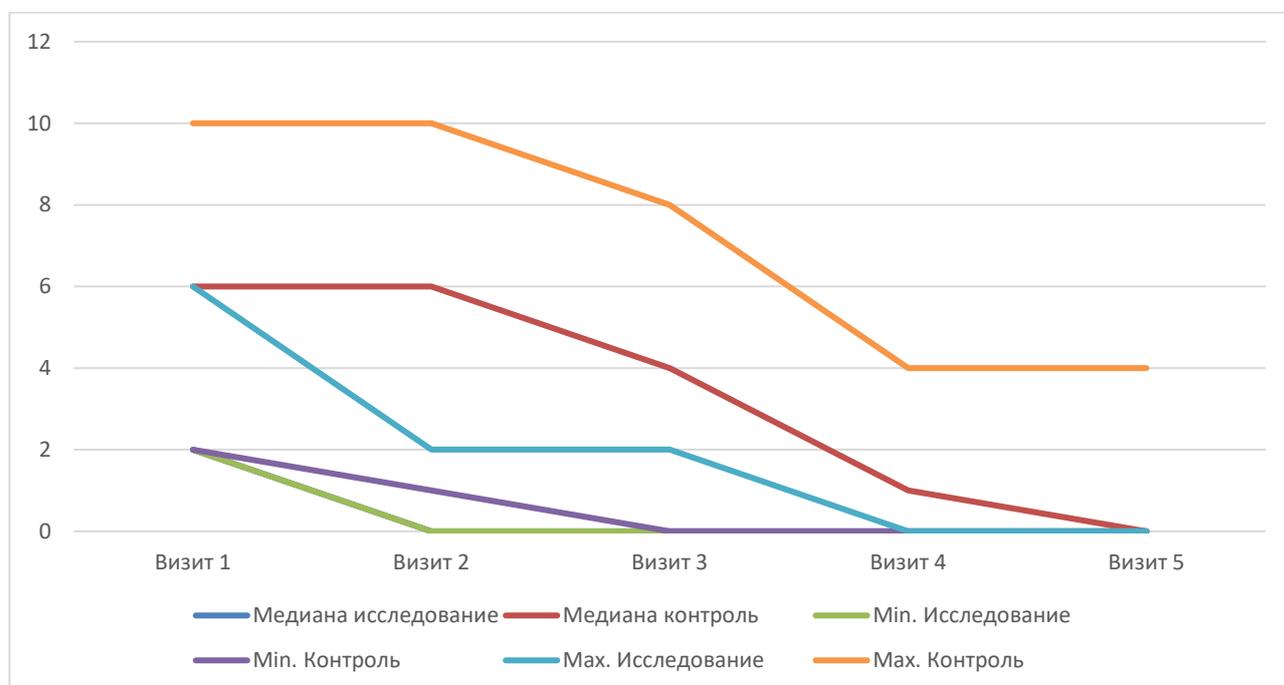


Рисунок 24 - Показатели интенсивности боли во время смены раневых покрытий (визитов)

Как можно увидеть в таблице 10 и рисунке 24, значительные отличия в интенсивности боли заметны с первого визита, при этом все показатели интенсивности боли в исследуемой группе снижаются с первого визита. Медиана и минимальный показатель интенсивности боли в исследуемой группе были на одном уровне и приблизились к нулю уже после первого визита. Максимальный показатель снизился с 6 до 2-х и оставался на уровне 2, до третьего визита, затем в течении 2-х визитов снизился до 0. В контрольной группе так же имелось снижение интенсивности боли, но менее выраженное в сравнении с исследуемой группой. Медиана имела тенденцию к стабильности в течении 2-х первых визитов, на уровне 6-и баллов, что обусловлено процедуральной болью

сопровождающей снятие раневых покрытий наложенных во время первого визита, которая отсутствовала у большинства участников исследуемой группы. Тем не менее в дальнейшем данный параметр демонстрирует снижение и к визиту 5, показывает 0. Стоит отметить, что максимальный уровень интенсивности боли имел менее интенсивную тенденцию к снижению в контрольной группе с сравнении с исследуемой. Отмечается снижения показателя только на 2 пункта с третьего визита в то время как, в исследуемой группе данный показатель снизился до уровня 2 (боль незначительная) уже со второго визита, и к четвертому визиту сошел до нуля. Непосредственно сам анализ на предмет наличия различий в интенсивности боли между сравниваемыми группами показал, что показатели интенсивности боли отличались во время всех визитов. Таким образом мы можем сделать вывод что применение КБП «X-GRAFT» при ожогах II-ШАБ степени, площадью 5-30%, значительно снижает уровень испытываемой пациентами боли ($p \approx 0,00$ по всем визитам).

Во время проведения клинического исследвоания, были зафиксированы следующие нежелательные клинические эффекты исследуемого раневого покрытия:

1) После наложения КБП «X-GRAFT» через некоторое время, как правило в пределах 6-10 часов происходит высыхание раневого покрытия, с формированием корки. В целом это позволяет надежно загерметизировать раневое ложе, тем не менее, при наложении на места физиологических сгибов это создает некоторое ограничение движений в суставах у исследуемых пациентов. Так же данная особенность, не дает возможности применения КБП «X-GRAFT» при ожогах лица, в виду выраженной анатомической рельефности (рисунок 25).



Рисунок 25 – фото пациентки на вторые сутки после наложения КБП «X-GRAFT»

Примечание - Имеется полное высыхание раневого покрытия, с плотной фиксацией к раневому ложу, из-за чего имеется умеренное ограничение движений в левом лучезапястном суставе

2) Имела место единичная субъективная реакция исследуемого пациента на КБП «X-GRAFT», в виде появления болевого синдрома в ране. Тем не менее, объективных клинических данных в виде изменения лабораторных показателей (ОАК, ОАМ, БхАК), общеклинических данных (ЭКГ, ЧСС, АД, температура тела, общее состояние пациента), изменений со стороны ожоговой раны (отек, гиперемия, вторичное углубление, появление высыпаний на коже) не было.

3.2 Характеристика изменений лабораторных показателей при ожогах II-ШАБ степени площадью 5-30% с применением КБП «X-GRAFT» и марлевых раневых покрытий

Анализ лабораторных данных был проведен, по каждому параметру, и получены следующие результаты (таблица 11):

Таблица 11 - Результаты анализа лабораторных показателей

Параметр	Группа	p^k	Mean \pm SD	Медиана	Min.	Max.	Межквартильный диапазон	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Нв. исходный	Исследование	0,73	141,79 \pm 24,88	146	78	186	24	0,88 '
	Контроль		140,82 \pm 25,03	147,5	85	196	37	
Нв. в динамике	Исследование	0,42	131,93 \pm 24,84	138	63	164	29	0,29 '
	Контроль		125,07 \pm 23,84	129	77	161	32	
Эр. исходный	Исследование	0,62	4,73 \pm 0,77	4,87	2,42	5,91	1,17	0,54 '
	Контроль		4,6 \pm 0,85	4,53	2,66	6,62	0,91	
Эр. в динамике	Исследование	0,14	4,41 \pm 0,76	4,54	1,59	5,36	1,11	0,25 '
	Контроль		4,16 \pm 0,88	4,24	2,45	6,34	1,12	
Ле. исходный	Исследование	0,93	11,74 \pm 4,36	11,77	5,32	27,8	6,29	0,71 '
	Контроль		12,2 \pm 5,06	11,48	3,6	29,84	4,41	
Ле. в динамике	Исследование	0,45	8,29 \pm 4,27	7,4	3,0	26,7	3,48	0,46 '
	Контроль		8,99 \pm 2,63	8,69	4,9	13,9	3,84	
Билирубин исходный	Исследование	0,04	19,95 \pm 27,2	14,34	5,28	154,2	7,53	0,06 U
	Контроль		12,18 \pm 6,94	10,98	5,4	34,21	5,86	
Билирубин в динамике	Исследование	0,32	10,96 \pm 11,24	8,4	4,7	67,43	4,36	0,17 '
	Контроль		7,86 \pm 3,16	7,22	1,27	14,79	4,4	
АЛТ исходный	Исследование	0,67	32 \pm 22,26	25	6,61	105,5	18,59	0,69 '
	Контроль		34,58 \pm 26,34	30,55	9,3	137,3	20,43	
АЛТ в динамике	Исследование	0,7	25,14 \pm 18,57	20,1	10	98,1	9,89	0,21 '
	Контроль		20,13 \pm 10,05	17,23	8,2	54	11,98	
АСТ исходный	Исследование	0,49	37,83 \pm 34,02	29,6	14,74	184	12,79	0,55 '
	Контроль		44,48 \pm 48,48	29,35	11,5	256,5	29,65	
АСТ в динамике	Исследование	0,18	27,39 \pm 16,99	22,32	13	98,7	10,88	0,14 '
	Контроль		21,76 \pm 10,87	18,58	10,25	52,39	9,49	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Мочевина исходный	Исследование	0,95	4,8 \pm 1,97	4,5	1,6	10,29	2,23	0,77 '
	Контроль		4,67 \pm 1,53	4,46	1,84	7,7	2,46	
Мочевина в динамике	Исследование	0,72	3,95 \pm 1,11	3,9	2,1	7,4	1,1	0,98 '
	Контроль		3,97 \pm 1,24	4	1,27	6,2	1,97	
Креатинин исходный	Исследование	0,7	85,1 \pm 19,8	82,89	52	136,26	24	0,59 '
	Контроль		82,26 \pm 19,9	81,82	51	117,45	28,48	

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Креатинин в динамике	Исследование	0,62	70,67±13,5	69	53	108,85	19,07	0,15 <i>t</i>
	Контроль		66,3±10,17	65,11	53,11	93	17,1	
Примечание - Нв - гемоглобин, Эр – эритроциты Лс-лейкоциты, к – Критерий Колмогорова-Смирнова, U – U-критерий Манна-Уитни, <i>t</i> – t-Критерий Стьюдента для независимых выборок								

Как можно увидеть в таблице 11, сравнительный анализ исходных лабораторных данных между двумя группами не показал наличие значимых различий ни по одному из параметров. Таким образом, мы можем утверждать, то, что все исследуемые группы были сопоставимы между собой. При этом, если обратить внимание на средние показатели данных в динамике, можно проследить их снижение. Сравнительный анализ лабораторных данных полученных во время забора анализов в динамике так же не показал статистически значимых различий между контрольной и исследуемой группами. Из этого следует вывод, что испытываемое раневое покрытие не оказывает никакого дополнительного влияния на лабораторные показатели крови в сравнении с марлевым покрытием. Однако стоит отметить факт, что по таким параметрам как Билирубин, АЛТ, АСТ прослеживается закономерность в виде стандартного отклонения близкого по значению, либо превышающего среднее значение. Для детальной аналитики данного обстоятельства нами дополнительно был проведен графический анализ разброса данных по каждому из перечисленных параметров (рисунки 26-31).

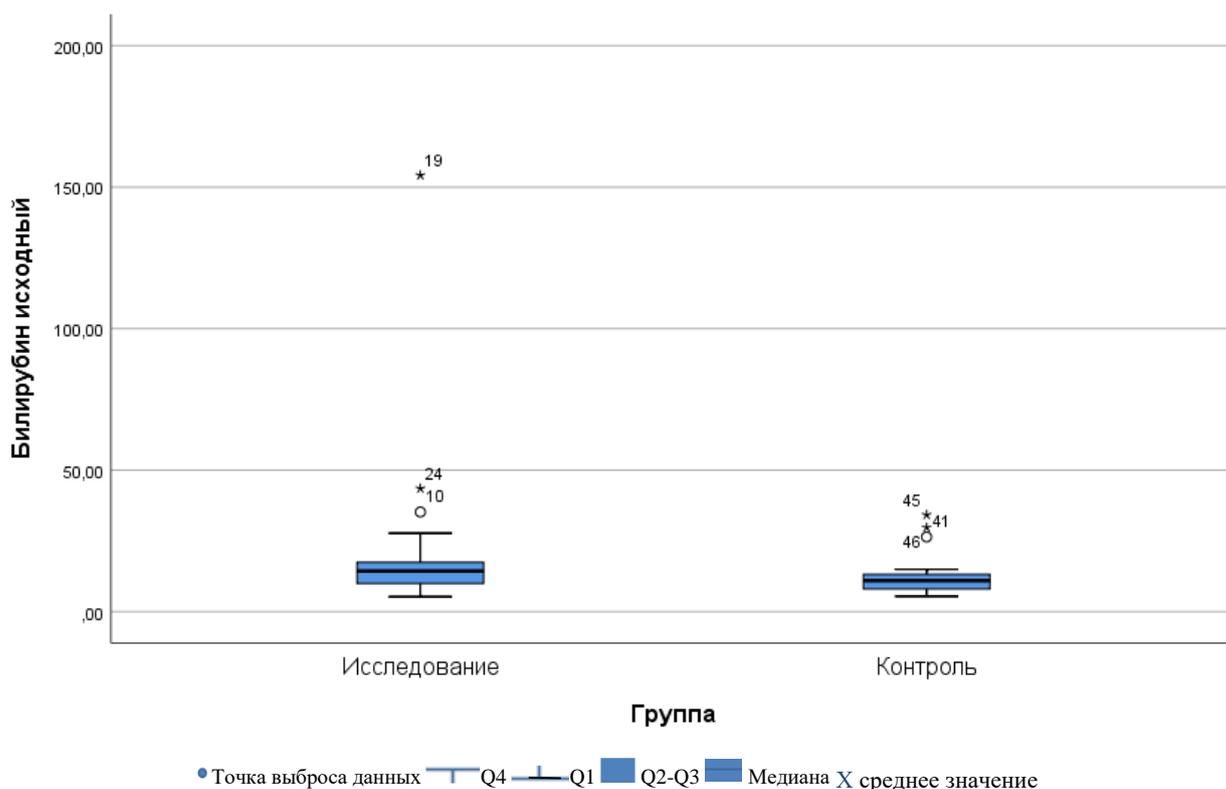


Рисунок 26 – Характеристика данных по исходному уровню билирубина в сравниваемых группах

Как показано на рисунке 26, основная часть показателей находится в диапазоне до 30 мкмоль/л. Тем не менее в каждой из групп имеется по 3 выброса с показателем превышающим норму референтных значения билирубина. Особенно на общем фоне выделяется участник №19.

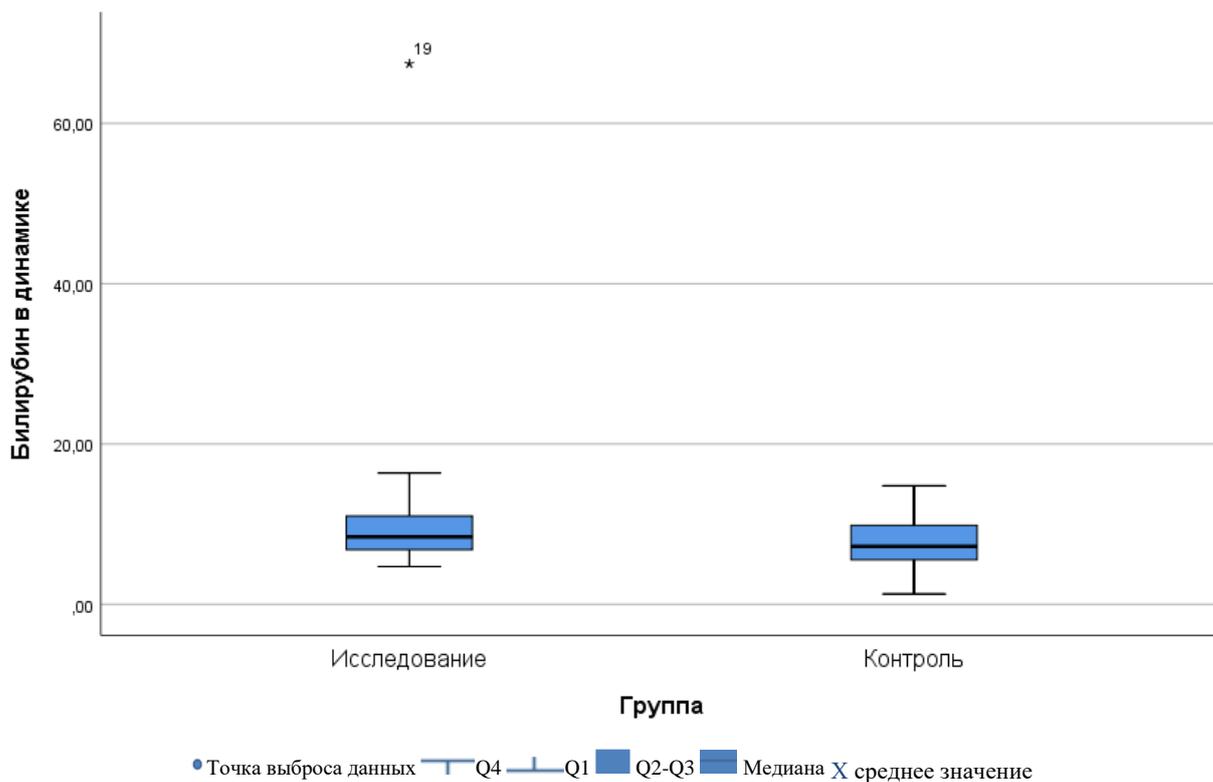


Рисунок 27 – Характеристика данных по уровню билирубина в сравниваемых группах в динамике

Как показано на рисунке 27, в ходе лечения показатели уровня билирубина стабилизировались, количество выбросов сократилось до единичного выброса в исследуемой группе, который представлен тем же пациентом что показал максимальное значение на начальной стадии исследования. Тем не менее, показатели данного участника как и прочих показали тенденцию к снижению и сократились с 154,2 мкмоль/л до 67,3 мкмоль/л.

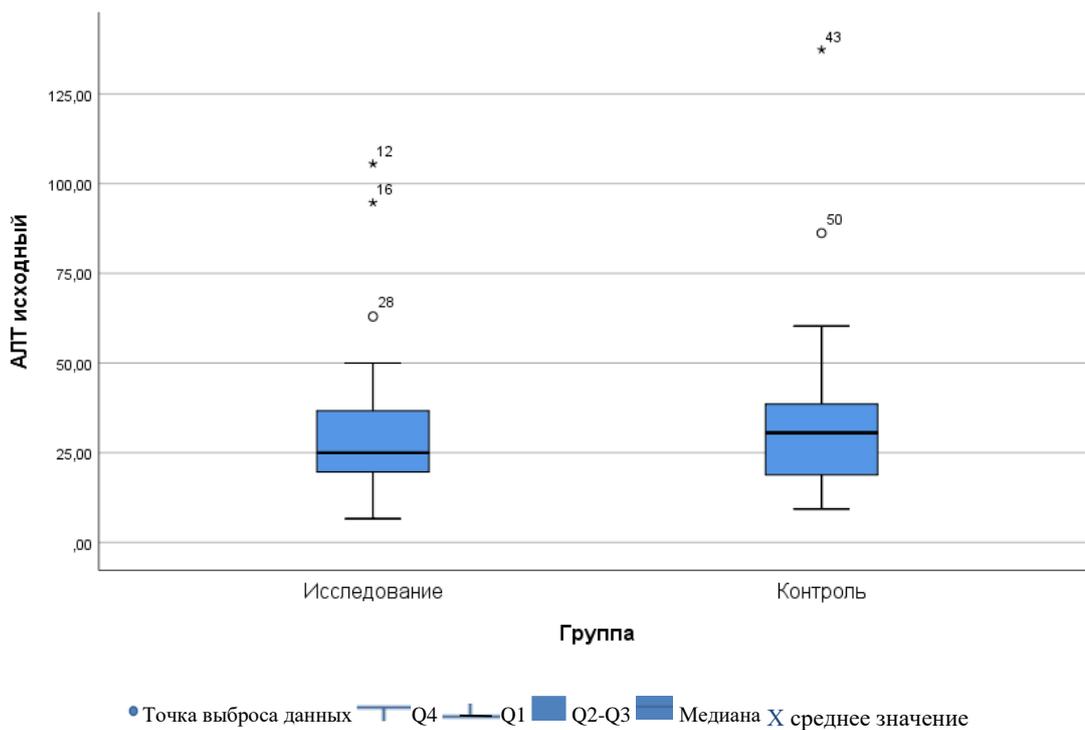


Рисунок 28 – Характеристика данных по исходному уровню АЛТ в сравниваемых группах

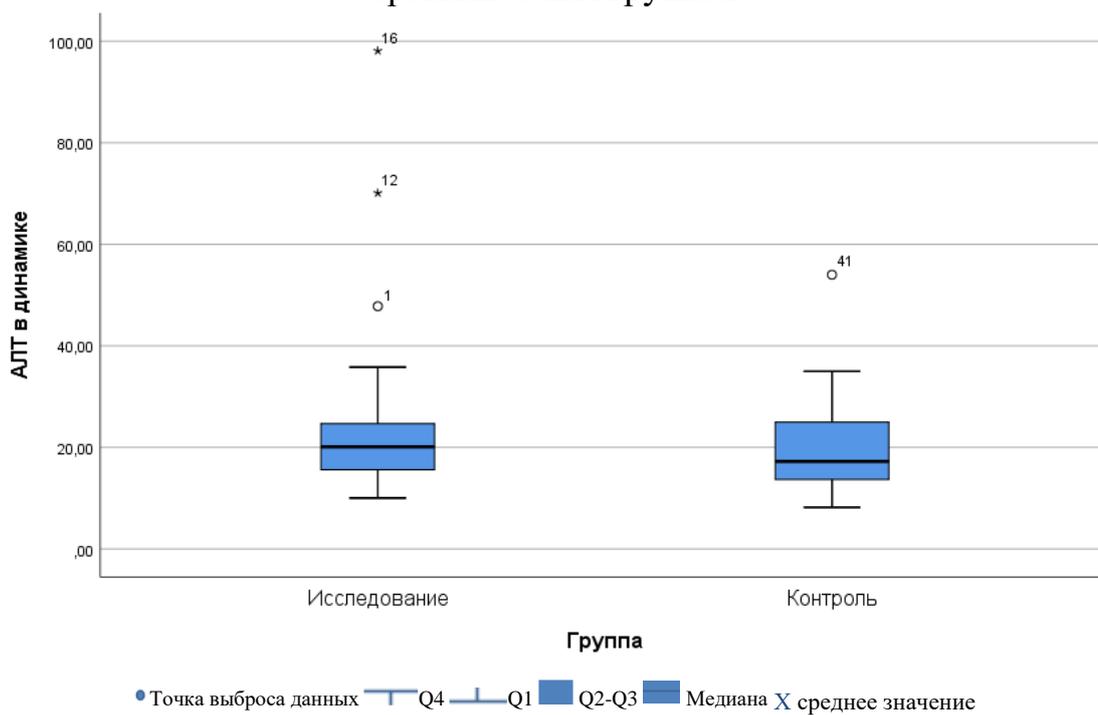


Рисунок 29 – Характеристика данных по уровню АЛТ в сравниваемых группах в динамике

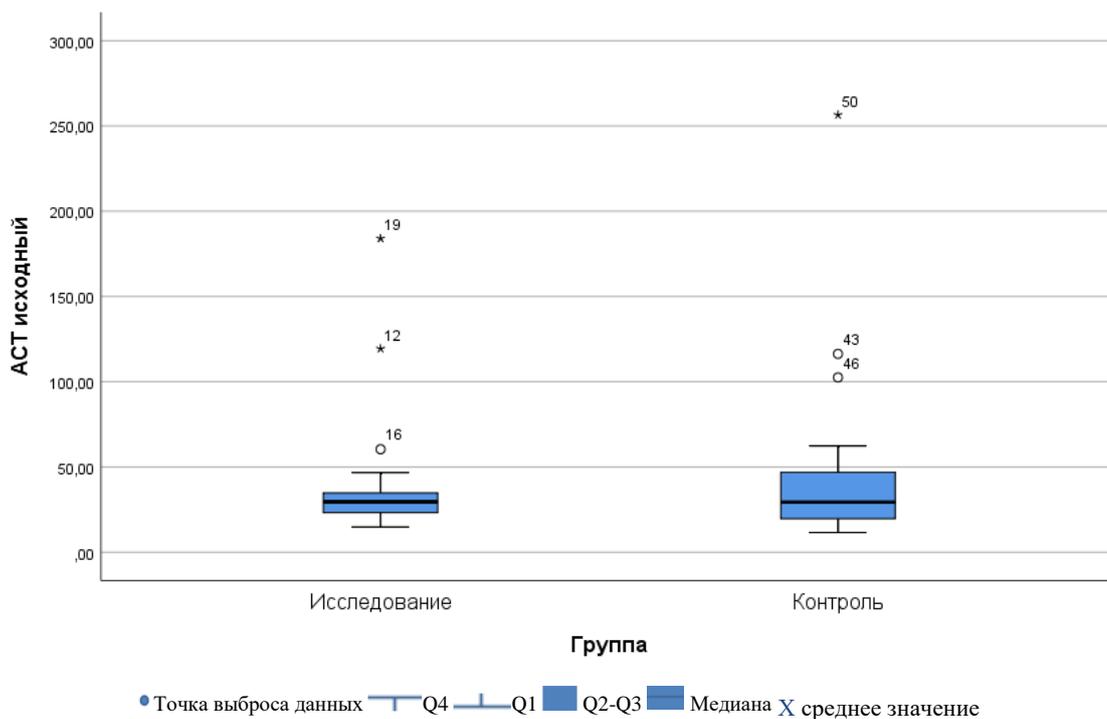


Рисунок 30 – Характеристика данных по исходному уровню АСТ в сравниваемых группах

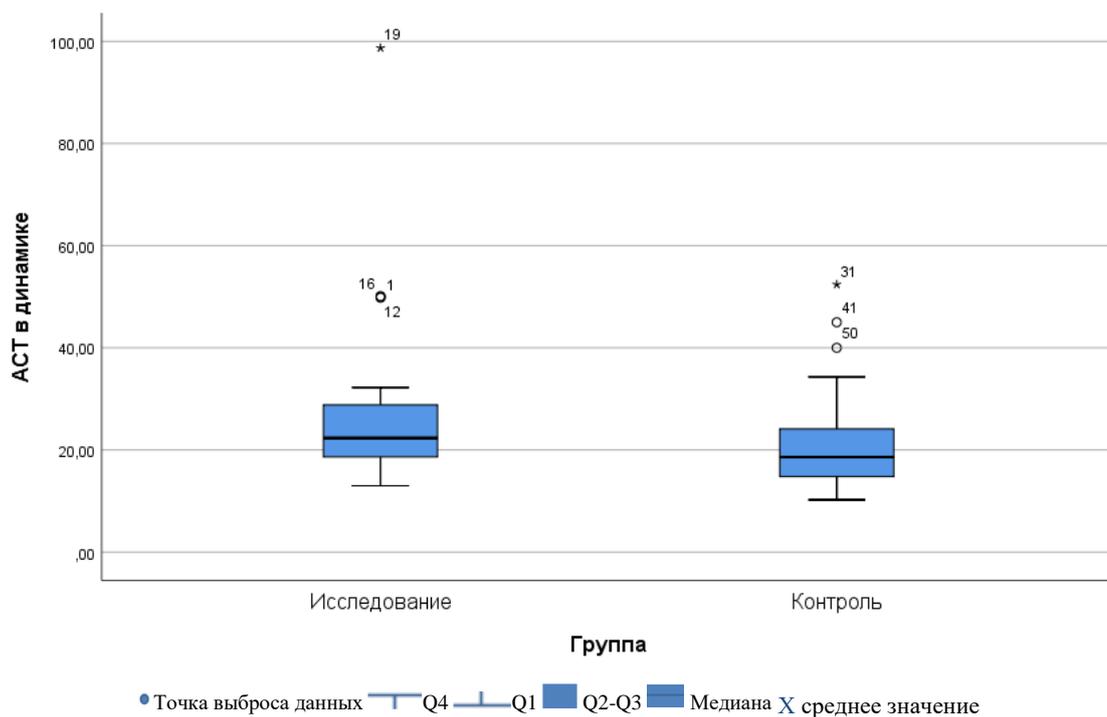


Рисунок 31 – Характеристика данных по уровню АСТ в сравниваемых группах в динамике

Как показано на рисунках 28-31, по параметрам АЛТ, АСТ прослеживается аналогичная картина как и с уровнем билирубина основная часть показателей на начало исследования однородна, однако имеются единичные выбросы в количестве до 3-х, за счет которых усиливается разброс показателей

стандартного отклонения. При этом, амплитуда выбросов значительно сокращается в результатах лабораторных анализов полученных в динамике.

Однако учитывая стабильное наличие показателей превышающих норму референтных значений в обеих группах, нами был проведен дополнительный анализ с категориальными переменными (таблица 12). Участники каждой из групп были дополнительно категоризованы на 2 группы (пациенты с нормальными показателями, и пациенты с показателями выше нормы). Далее произведен статистический анализ на выявления статистически значимых различий в соотношении пациентов с нормальными и повышенными показателями между группами.

Таблица 12 - Анализ соотношения участников с нормальными и превышающими норму показателями билирубина, АЛТ, АСТ в исследуемых группах

Группа	N	Билирубин исходный		p^x
		Норма	Превышение	
Исследование	29	26	3	0,96
Контроль	28	25	3	
Общее	57	51	6	
		АЛТ исходный		
		Норма	Превышение	
Исследование	29	26	3	0,65
Контроль	28	24	4	
Общее	57	50	7	
		АСТ исходный		
		Норма	Норма	
Исследование	29	25	4	0,17
Контроль	28	20	8	
Общее	57	45	12	
		Билирубин в динамике		p^x
		Норма	Превышение	
Исследование	29	28	1	0,32
Контроль	28	28	0	
Общее	57	56	1	
		АЛТ в динамике		
		Норма	Превышение	
Исследование	29	26	3	0,32
Контроль	28	27	1	
Общее	57	53	4	
		АСТ в динамике		
		Норма	Норма	
Исследование	29	25	4	0,42
Контроль	28	26	2	
Общее	57	51	6	

Примечание - V- V-Крамера/^x – Хи-Квадрат Пирсона

Как мы можем увидеть в таблице 12, ни по одному из параметров соотношение пациентов с нормальными и превышающими норму показателями

между группами не имели статистически значимой разницы ($p_{\text{билирубин}}=0,96$ и $0,32$; $p_{\text{АЛТ}}=0,65$ и $0,32$; $p_{\text{АСТ}}=0,17$ и $0,42$;). Что в совокупности с данными указанными в таблице 11, позволяет нам утверждать что показатели уровня билирубина, АЛТ, АСТ между группами не имеют значимых различий и сопоставимы. Наличие же пациентов с повышенными показателями билирубина, АЛТ, АСТ в обеих группах объясняется проявлением послеожогового холестаза, который может проявляться у ряда пациентов и обусловлено получением ожоговой травмы [180].

Тем не менее, анализ изменений лабораторных показателей в динамике внутри групп, при применении КБП «X-GRAFT» и марлевых покрытий показал, что имеет место значимое снижение всех лабораторных показателей (таблица 13).

Таблица 13 - Результаты сравнительного анализа динамических изменений лабораторных параметров

Группа	Параметр	p^k	p	Группа	Параметр	p^k	p'
Исследование	Нв исходный	0,01	0,00 ^w	Контроль	Нв исходный	0,2	0,00
	Нв. в динамике				Нв. в динамике		
Исследование	Эр. исходный	0,2	0,00 ^t	Контроль	Эр. исходный	0,2	0,00
	Эр. в динамике				Эр. в динамике		
Исследование	Ле. исходный	0,05	0,00 ^w	Контроль	Ле. исходный	0,03	0,00
	Ле. в динамике				Ле. в динамике		
Исследование	Билирубин исходный	0,00	0,00 ^w	Контроль	Билирубин исходный	0,00	0,00
	Билирубин в динамике				Билирубин в динамике		
Исследование	АЛТ исходный	0,00	0,00 ^w	Контроль	АЛТ исходный	0,00	0,00
	АЛТ в динамике				АЛТ в динамике		
Исследование	АСТ исходный	0,00	0,00 ^w	Контроль	АСТ исходный	0,00	0,00
	АСТ в динамике				АСТ в динамике		
Исследование	Мочевина исходный	0,00	0,00 ^w	Контроль	Мочевина исходный	0,2	0,01
	Мочевина в динамике				Мочевина в динамике		
Исследование	Креатинин исходный	0,2	0,00 ^t	Контроль	Креатинин исходный	0,2	0,00
	Креатинин в динамике				Креатинин в динамике		

Примечание - Нв - гемоглобин, Эр – эритроциты Ле-лейкоциты,
 k – критерий Колмогорова-Смирнова/ w – критерий Вилкоксона/ t – t – критерий Стьюдента для парных выборок

Такие изменения лабораторных показателей свидетельствуют о благоприятном течении процесса лечения, за исключением снижения средних показателей уровня эритроцитов и гемоглобина. Снижение данных параметров, обуславливается послеожоговой анемией, которая развивается у большинства ожоговых пациентов и является естественным ответом организма на ожоговую травму [170,171]. Полученные результаты в совокупности, с отсутствием значимой разницы между показателями исследуемой и контрольной группы

(таблица 11) позволяют принять гипотезу об отсутствии токсического влияния исследуемого раневого покрытия ($p > 0,05$ по всем параметрам).

Так же стоит отметить что за период наблюдения ни в одной из групп не наблюдалось пациентов с развитием сепсиса.

3.3 Гистоморфометрическая характеристика изменений ожоговых ран II-ШАБ степени площадью 5-30% с применением КБП «X-GRAFT» и марлевых раневых покрытий

Проведена сравнительная характеристика гистологических изменений в тканях пациентов на 1 и 7 сутки после наложения сравниваемых раневых покрытий. Для оценки общего морфологического паттерна регенерации ожоговой раны, реэпителизации и воспалительного паттерна материал был окрашен по стандартной методике гематоксилином и эозином. Для гистологической оценки коллагена использовали окраску трихромом Массона.

В обеих группах во время рассмотрения контрольных образцов тканей имелись одинаковые повреждения поверхностных слоев кожи с признаками диффузного некротического воспаления в дерме, и инфильтрацией глубоких слоев дермы мононуклеарными клетками, доходящими до мышечного слоя (Рисунки 32, 33), что свидетельствовало о сопоставимости исследуемых групп.

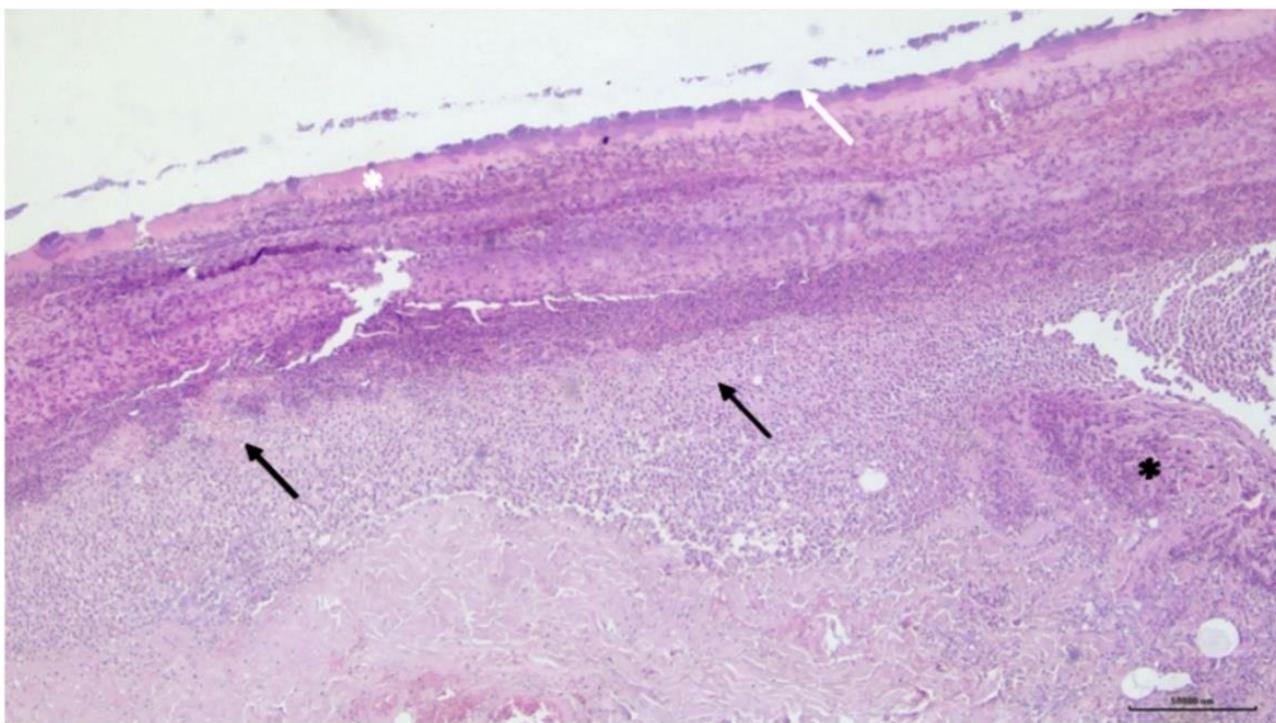


Рисунок 32 – Полное разрушение поверхностных слоев кожи, воспалительные изменения с признаками коагуляции (белая звездочка) и диффузным некротическим воспалением в дерме (черная стрелка) и с инфильтрацией глубоких слоев дермы мононуклеарными клетками, доходящими до мышечного слоя (черная звездочка). Эпителиальный слой на поверхности раны отсутствует (белая стрелка). Контрольный образец. Окраска: гематоксилином и эозином.

Ув.: X 40

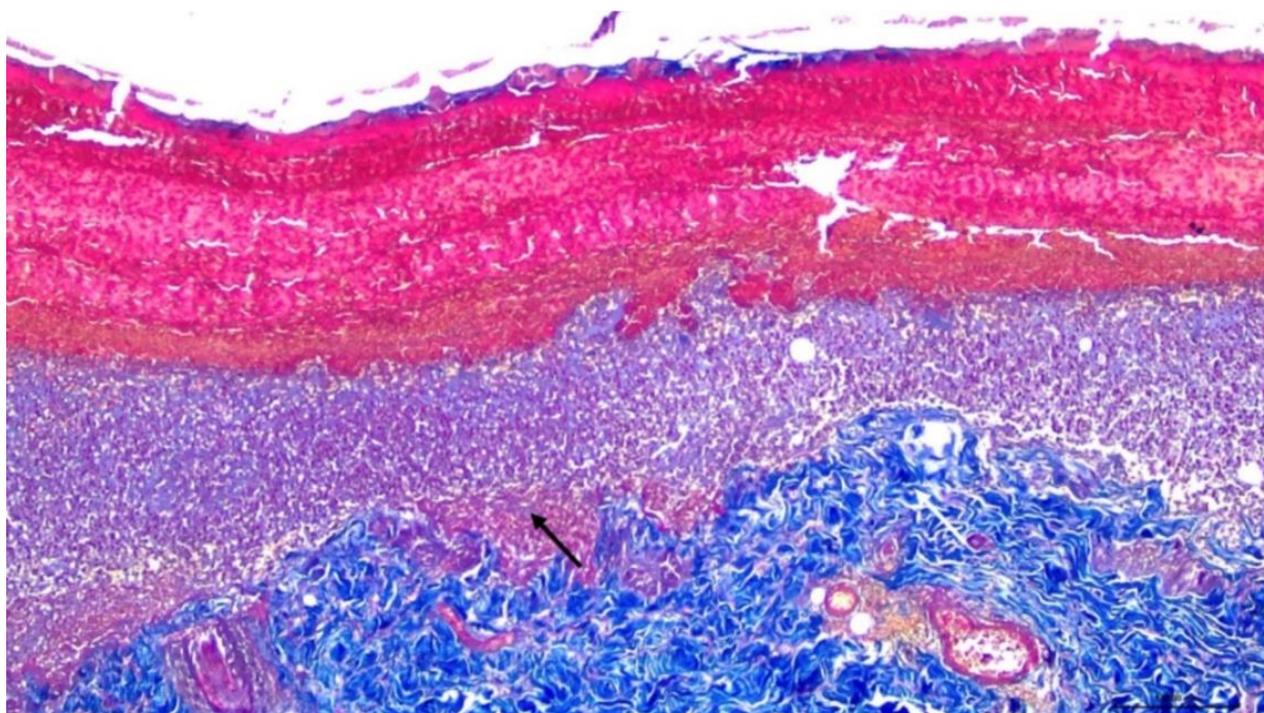


Рисунок 33 - Срез тонкой кожи контрольной группы, показывающий тонкие волокна коллагена среди некроза, окрашенные в голубой цвет (черная стрелка), в то время как ретикулярный слой содержит более плотные пучки коллагена, окрашенные в темно-синий цвет (белая стрелка). Контрольный образец.

Окраска: трихром Массона. Ув.: X 40

Анализ контрольных образцов кожи в исследуемой и контрольной группах показал ряд, значимых различий в ключевых параметрах, что свидетельствует о благоприятном влиянии КБП «X-GRAFT» на заживление ожоговых ран (Таблица 14).

Таблица 14 - Сравнительная гистоморфометрическая оценка регенерации эпидермиса и дермы

Оценка эпидермиса									
Критерий	Группа	N	p^k	Mean \pm SD	Медиана	Min	Max	Межквартильный диапазон	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Резпитализация	Исследование	29	0,02	2,79 \pm 0,77	3	0	3	0	0,00 ^u
	Контроль	28		2,07 \pm 1,21	3	0	3	2	
Оценка дермы									
Критерий	Группа	N	p^k	Mean \pm SD	Медиана	Min	Max	Межквартильный диапазон	p
Острое воспаление	Исследование	29	1,0	0,48 \pm 0,51	0	0	1	1	0,73 ^t
	Контроль	28		0,54 \pm 0,64	0	0	2	1	
Хроническое воспаление	Исследование	29	0,00	0,86 \pm 0,35	1	0	1	0	0,00 ^u
	Контроль	28		1,57 \pm 0,79	1	0	3	1	
Количество грануляционной ткани	Исследование	29	0,47	1,28 \pm 0,45	1	1	2	1	0,13 ^t
	Контроль	28		1,5 \pm 0,64	1,5	0	3	1	
Грануляционная ткань / созревание фибробластов	Исследование	29	0,73	1,41 \pm 0,73	1	0	3	1	0,38 ^t
	Контроль	28		1,25 \pm 1	1	0	3	2	

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ангиогенез	Исследование	29	0,00	2,72±0,53	3	1	3	1	0,00 ^к
	Контроль	28		1,71±0,53	2	1	3	1	
Количество коллагена	Исследование	29	0,5	1,72±0,7	2	0	3	1	0,38 ^т
	Контроль	28		1,93±1,02	2	0	3	2	
Ориентация коллагеновых волокон	Исследование	29	0,93	2,38±0,56	2	1	3	1	0,37 ^т
	Контроль	28		2,18±1,06	2,5	0	3	1	
Паттерн коллагена	Исследование	29	0,00	2,48±0,83	3	0	3	1	0,00 ^к
	Контроль	28		1,71±0,97	2	0	3	0	

^к – Критерий Колмогорова-Смирнова, ^у – U-критерий Манна-Уитни, ^т – t-Критерий Стьюдента

Как показано в таблице 14, в контрольной группе с использованием марлевой повязки медиана балла реэпителизации составила 3 с межквартильным диапазоном 2, что характерно для умеренного ремоделирования. Эпителизация проходила неравномерно: в одних участках образование эпителия происходило быстрее, чем в других, также отмечалось малое количество ребер ретейна и участки с их отсутствием. В исследуемой группе наблюдалась усиленная эпителизация поверхности (медиана балла реэпителизации 3 и межквартильный диапазон 0 баллов). Восстановление эпидермиса проходило с большим количеством слоев эпителиальных клеток и было относительно более организованным. На периферии раны отмечался многорядный и гиперхромный эпителий. В образцах данной группы также обнаружено большое количество равномерно распределенных ребер ретейна, сходных по частоте встречаемости со здоровой кожей. В обеих группах в части гистологических срезов отмечались дистрофические изменения, акантоз и паракератоз в многослойном плоском эпителии ($p \approx 0,00$).

Сравнительный морфологический анализ воспалительных изменений показал (таблица 14): в контрольной группе с отмечались единичные полиморфноядерные лейкоциты (средний балл 0.54 ± 0.64), расположенные преимущественно на границе грубой волокнистой соединительной ткани с реактивным ангиозом. Хронический воспалительный паттерн характеризовался рассеянными лимфоцитами и плазмócитами, расположенными в толще дермы, что указывало на легкое воспаление (средний балл 1.57 ± 0.79 , медиана 1, максимальный балл 3, межквартильный диапазон 1.). В исследуемой группе отмечались только единичные гранулоциты (средний балл 0.48 ± 0.51) и лимфоциты (средний балл 0.86 ± 0.35 , медиана 1, максимальный балл 1, межквартильный диапазон 0), расположенные в отдельных полях зрения. ($p \approx 0,73$ для паттернов острого воспаления, $p \approx 0,00$ для паттернов хронического воспаления).

Исследование грануляционной ткани показало скудное количество незрелой грануляционной ткани у каждого исследуемого в исследуемой и контрольной группах. $1.28 \pm 0,45$ баллов в исследуемой и $1,5 \pm 0,64$ балла в контрольной по критерию количества грануляционной ткани, и $1,41 \pm 0,73$ балла в исследуемой против $1,25 \pm 1$ балла в контрольной группе, по параметру созревания грануляционной ткани. Сравнительный анализ показал отсутствие

значимых различий: $p \approx 0,13$ для количества, $p \approx 0,38$ для критерия зрелости грануляционной ткани).

В контрольной группе наблюдалось умеренное количество сосудов (медиана 2, максимальный балл 3, межквартильный диапазон 1.), просвет определяющихся сосудов был значительно сужен, в нем определялись единичные эритроциты. В исследуемой группе отмечалось большое количество новообразованных сосудов и вазодилатация микрососудов. Большая часть сосудов была расширена, сосуды тонкостенные, с периваскулярным отеком. Показатели составили: Медиана 3, максимальный балл 3, межквартильный диапазон 1, $p \approx 0,00$)

При гистоморфометрической оценке отложений коллагена в обеих группах имелось умеренное количество коллагена ($1,72 \pm 0,7$ баллов в исследуемой, и $1,93 \pm 1,02$ балла в контрольной, $p \approx 0,38$). В контрольной группе гистологический паттерн фиброзной ткани характеризовался относительным преобладанием незрелого коллагена, расположенного преимущественно в центре раны и зрелыми коллагеновыми волокнами на периферии ран в дерме (средний балл ориентации коллагеновых волокон 2.18 ± 1.06 , показатели паттерна коллагена: медиана 2, минимальный балл 0, максимальный 3, межквартильный диапазон 0 соответственно).

В исследуемой группе гистологический паттерн фиброзной ткани характеризовался относительным преобладанием зрелого коллагена, равномерно распределенного в дерме. Коллагеновые волокна были более упорядочены, равномерно извиты, расположены преимущественно горизонтально, с равномерным расстоянием между пучками волокон (средний балл ориентации коллагеновых волокон $2.33 \pm 0,61$, показатели паттерна коллагена: медиана 3, минимальный балл 0, максимальный 3, межквартильный диапазон 1 соответственно, $p \approx 0,4$ для ориентации коллагена, $p \approx 0,00$) для паттерна). Полученные данные так же подкреплены на микрофотографических снимках (Рисунки 34-37).

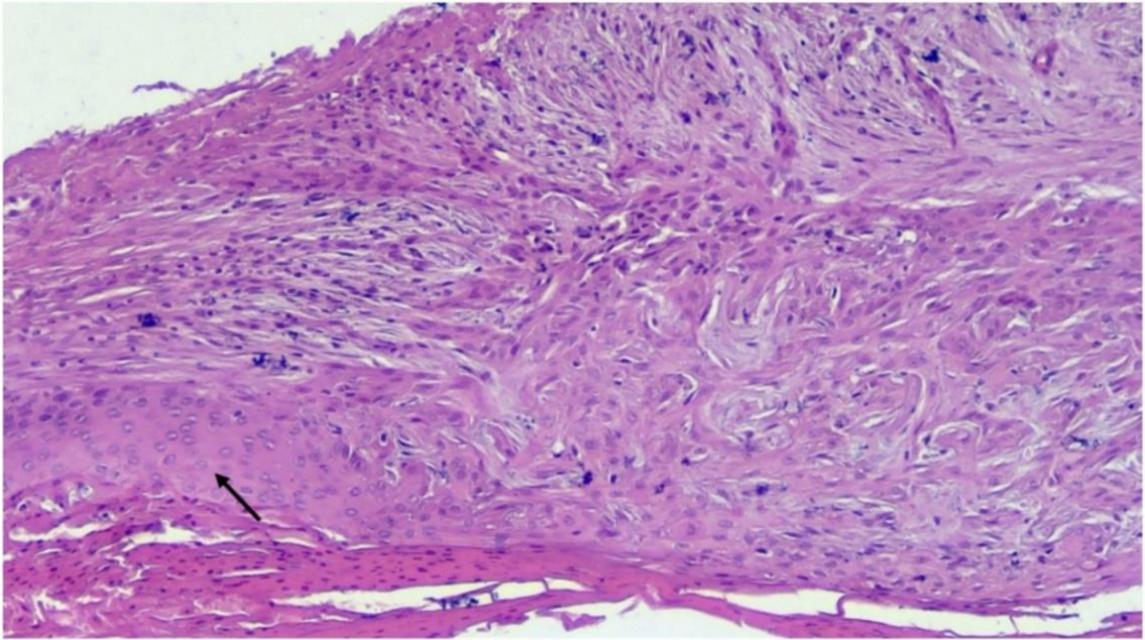


Рисунок 34 – Формирование многорядного плоского эпителия (черная стрелка), эпителий многорядный, с большим количеством слоев эпителиальных клеток, плохо хорошо организованный, без ребер ретейна, с большим количеством прилежащей грануляционной ткани. Контрольная группа. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: X 200

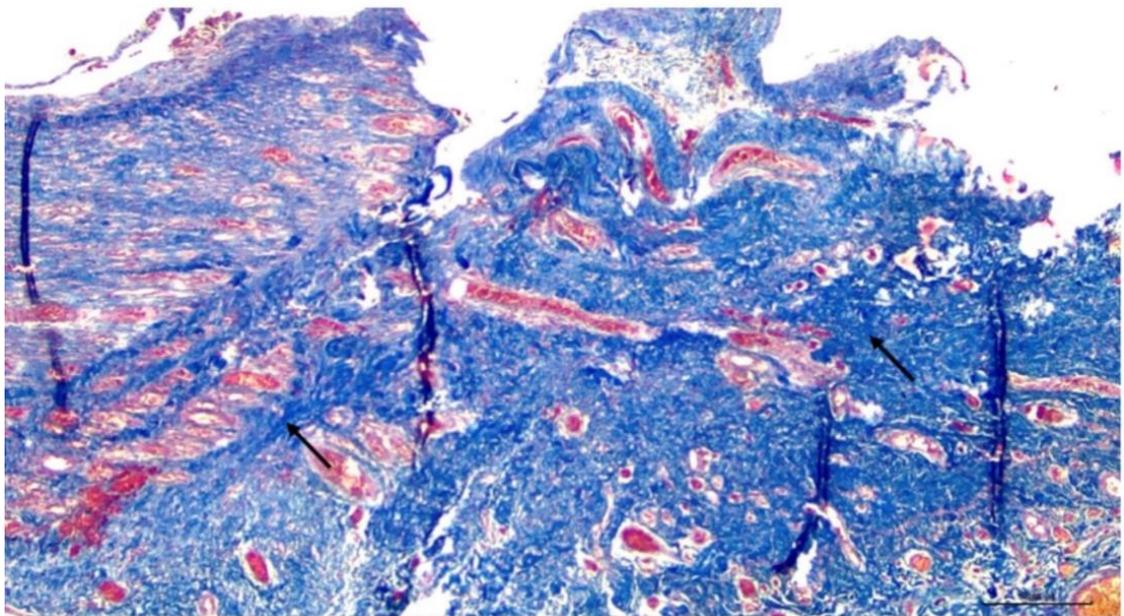


Рисунок 35 – Плотные пучки коллагена, окрашенные в темно-синий цвет (черная стрелка). Наблюдается умеренная потеря организации волокон, несколько линейных участков, неравномерная извитость, неравномерное расстояние между волокнами, неравномерная окраска с наличием небольших участков более светлого тона (менее 10 % площади). Контрольная группа. Окраска: трихром Массона. Ув.: X 100

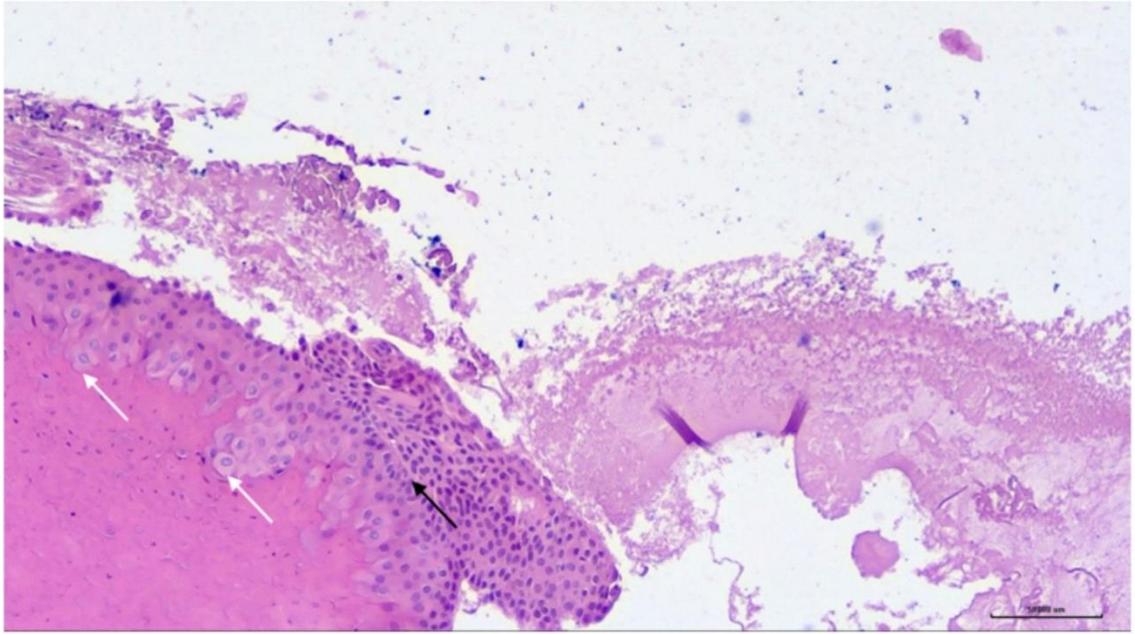


Рисунок 36 - Область дефекта реэпителизирована (черная стрелка), эпителий многорядный, с большим количеством слоев эпителиальных клеток хорошо организованный с большим количеством равномерно распределенных ребер ретейна (белая стрелка). Исследуемая группа. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: X 100

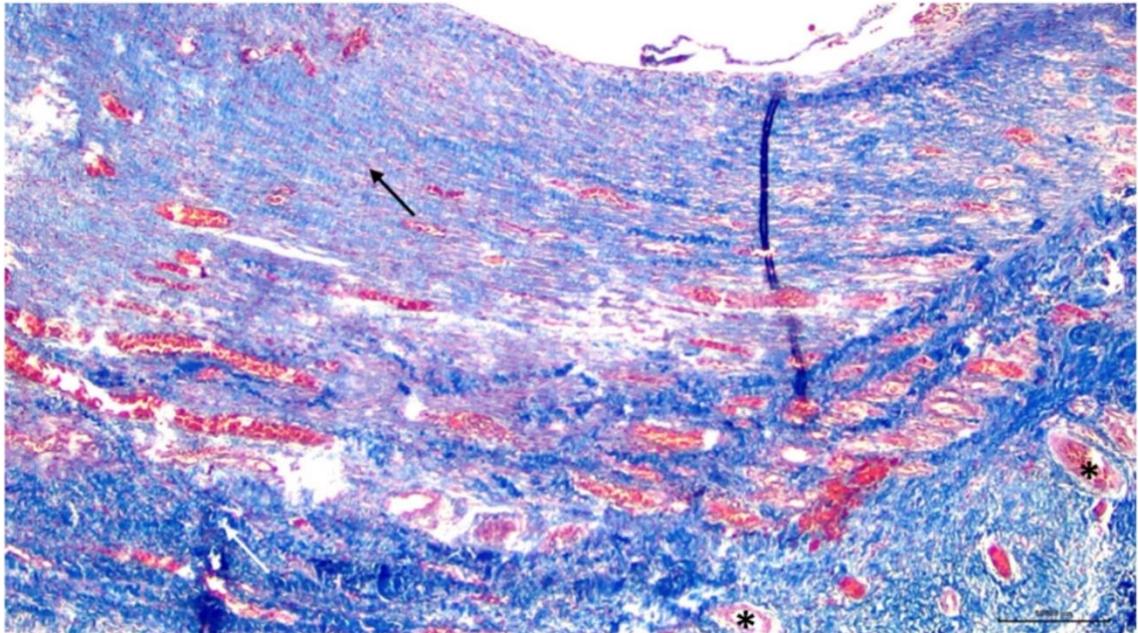


Рисунок 37 – Тонкие незрелые волокна коллагена, окрашенные в голубой цвет (черная стрелка) и равномерно распределенные плотные пучки коллагена, окрашенные в темно-синий цвет (белая стрелка). Коллагеновые волокна насыщенной темно-синей окраски, одинаковой ширины, равномерно извитые, расположенные параллельно, преимущественно горизонтально, с равномерным расстоянием между волокнами. Также определяется большое количество новообразованных сосудов (черная звездочка). Исследуемая группа. Окраска: трихром Массона. Ув.: X 100

Таким образом, наличие значимых отличий в таких ключевых параметрах как реэпителизация, ангиогенез и паттерн коллагена позволяют нам утверждать, что применение КБП «X-GRAFT» улучшает процесс заживления ожоговых ран II-ШАБ степени.

3.4 Характеристика термометрических изменений при ожогах II-ШАБ степени площадью 5-30% с применением КБП «X-GRAFT» и марлевых раневых покрытий

Термометрическое сканирование раневого ложа показало, что ожоговая рана при ожогах II-ШАБ степени является источником повышенной теплопродукции, в сравнении с периферическими тканями. При этом, участки где при обычном осмотре визуализируются более глубокие повреждения, имеют более низкую температуру, что обуславливается повреждением микроваскулярного кровоснабжения (рисунок 38) [88]. Такая исходная картина имела место у участников обеих групп (таблица 15).

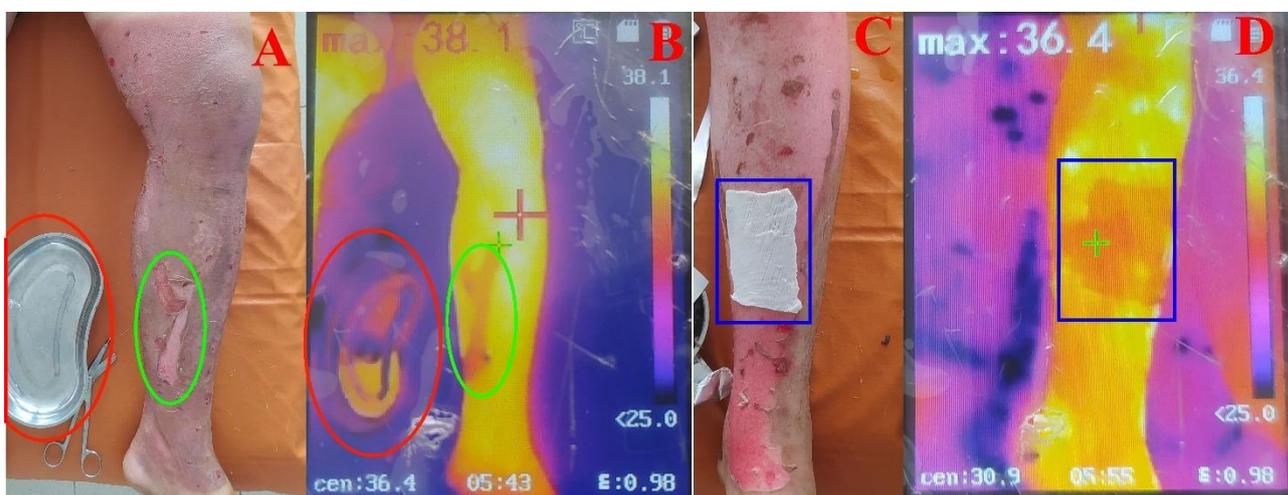


Рисунок 38 – Фото ожоговой раны II-ШАБ степени левой нижней конечности, в обычном режиме и режиме термометрического сканирования

Примечание – А – внешний вид раны, красной рамкой ограничен металлический лоток для проверки термоконтрастности. В зеленой рамке участок отхождения эпителия с формирующимся поверхностным струпом, характерным для ожогово II-ШАБ степени. В – внешний вид раны при прицельном термометрическом сканировании. Отмеченный ранее в красной рамке металлический лоток заметно темнее раневой поверхности, что свидетельствует о более низкой температуре. Участок более глубокого поражения кожи выделенный в зеленую рамку, так заметно контрастирует на фоне остальной раневой поверхности. С – внешний вид той же раны, после удаления дебриса и наложения раневого покрытия (выделено синей рамкой). D - внешний вид раны при прицельном термометрическом сканировании. Как мы видим, выделенный ранее синей рамкой участок раневой поверхности покрытый раневым покрытием, значительно холоднее остальных участков

Таблица 15 - Исходные показатели температуры тела и раневой поверхности

Параметр	Группа	N	p ^κ	Mean ± SD	Медиана	Min.	Max.	Межквартильный диапазон	p
t тела	Исследование	29	0,85	36,6±0,32 ⁰ с	36,6 ⁰ с	36,1 ⁰ с	37,3 ⁰ с	0,4	0,24 ^t
	Контроль	28		36,5±0,33 ⁰ с	36,5 ⁰ с	35,9 ⁰ с	37,0 ⁰ с	0,6	
t тела после наложения раневых покрытий	Исследование	29	1,0	36,53±0,28 ⁰ с	36,6 ⁰ с	36,0 ⁰ с	37,0 ⁰ с	0,4	0,72 ^t
	Контроль	28		36,51±0,29 ⁰ с	36,50 ⁰ с	36,0 ⁰ с	37,0 ⁰ с	0,4	
t раневой поверхности	Исследование	29	0,68	37,58±0,75 ⁰ с	37,7 ⁰ с	35,9 ⁰ с	38,7 ⁰ с	1,2	0,67 ^t
	Контроль	28		37,67±0,83 ⁰ с	38,0 ⁰ с	35,6 ⁰ с	38,7 ⁰ с	1,3	
t поверхность и раневых покрытий	Исследование	29	0,00	33,8±2,02 ⁰ с	34,2 ⁰ с	28,3 ⁰ с	36,7 ⁰ с	3,2	0,00 ^u
	Контроль	28		36,79±0,74 ⁰ с	36,85 ⁰ с	35,0 ⁰ с	38,0 ⁰ с	0,9	
t тела контроль	Исследование	29	0,44	36,45±0,33 ⁰ с	36,4 ⁰ с	36,0 ⁰ с	37,0 ⁰ с	0,6	0,15 ^t
	Контроль	28		36,58±0,35 ⁰ с	36,65 ⁰ с	36,0 ⁰ с	37,0 ⁰ с	0,7	
t поверхность и раневых покрытий контроль	Исследование	29	0,00	36,94±1,46 ⁰ с	34,2 ⁰ с	31,0 ⁰ с	36,6 ⁰ с	1,9	0,00 ^u
	Контроль	28		36,94±0,65 ⁰ с	37,0 ⁰ с	34,4 ⁰ с	37,7 ⁰ с	0,3	

Как показано в таблице 15, значения температуры тела и температуры раневой поверхности в обеих группах были сопоставимы. Средняя температура тела в исследуемой группе была равна $\approx 36,6 \pm 0,32^{\circ}\text{C}$., температура в ране была равна $\approx 37,58 \pm 0,75^{\circ}\text{C}$. В контрольной группе средний показатель температуры тела был равен $\approx 36,53 \pm 0,28^{\circ}\text{C}$, и показатель температуры в раневом ложе был равен $\approx 37,67 \pm 0,83^{\circ}\text{C}$. Данные имели нормальное распределение, и статистически значимых отличий между инициальными показателями температуры между группами не имелось. ($p \approx 0,72$ для показателей температуры в раневом ложе; $p \approx 0,24$ для показателей температуры тела). Таким образом, мы можем утверждать, что обе группы являются сопоставимыми. При этом, температура на раневой поверхности была значительно выше температуры на здоровых участках тела ($p \approx 0,00$ в обеих группах). В исследуемой группе медиана температуры тела составила $36,6^{\circ}\text{C}$, против $37,7^{\circ}\text{C}$ на раневой поверхности, а в контрольной $36,5^{\circ}\text{C}$ и $38,0^{\circ}\text{C}$ соответственно. Это в свою очередь позволяет нам убедиться в том, что температура раневой поверхности при ожогах II-IIIАБ степени значительно выше температуры тела на здоровых участках тела. Дальнейший сравнительный анализ температурных показателей до и после наложения раневых покрытий показан в таблице 16.

Таблица 16 - Сравнительная характеристика температурных показателей до и после наложения раневых покрытий

Параметр	Группа	N	p ^к	Mean ± SD	Медиана	Min.	Max.	Межквартильный диапазон	p
Исследование	t раневой поверхности	29	0,2	37,58±0,75 ⁰ _с	37,7 ⁰ _с	35,9 ⁰ _с	38,7 ⁰ _с	1,2	0,00 ^t ₁
	t раневой поверхности после наложения раневых покрытий	29	0,2	33,8±2,02 ⁰ _с	34,2 ⁰ _с	28,3 ⁰ _с	36,7 ⁰ _с	3,2	
Контроль	t раневой поверхности	28	0,01	37,67±0,83 ⁰ _с	38,0 ⁰ _с	35,6 ⁰ _с	38,7 ⁰ _с	1,3	0,04 ^w
	t раневой поверхности после наложения раневых покрытий	28	0,2	36,79±0,74 ⁰ _с	36,85 ⁰ _с	35,0 ⁰ _с	38,0 ⁰ _с	0,9	
Исследование	t тела	29	0,2	36,6±0,32 ⁰ _с	36,6 ⁰ _с	36,1 ⁰ _с	37,3 ⁰ _с	0,4	0,11 ^t ₁
	t тела после наложения раневых покрытий	29	0,2	36,53±0,28 ⁰ _с	36,6 ⁰ _с	36,0 ⁰ _с	37,0 ⁰ _с	0,4	
Контроль	t тела	28	0,12	36,5±0,33 ⁰ _с	36,5 ⁰ _с	35,9 ⁰ _с	37,0 ⁰ _с	0,6	0,63 ^t ₁
	t тела после наложения раневых покрытий	28	0,2	36,51±0,29 ⁰ _с	36,50 ⁰ _с	36,0 ⁰ _с	37,0 ⁰ _с	0,4	
t раневой поверхности после наложения раневых покрытий, сравнение	Исследование	29	0,00	33,8±2,02 ⁰ _с	34,2 ⁰ _с	28,3 ⁰ _с	36,7 ⁰ _с	3,2	0,00 ^U
	Контроль	28		36,79±0,74 ⁰ _с	36,85 ⁰ _с	35,0 ⁰ _с	38,0 ⁰ _с	0,9	
t тела после наложения раневых покрытий, сравнение	Исследование	29	1,0	36,53±0,28 ⁰ _с	36,6 ⁰ _с	36,0 ⁰ _с	37,0 ⁰ _с	0,4	0,72 ^{t2}
	Контроль	28		36,51±0,29 ⁰ _с	36,50 ⁰ _с	36,0 ⁰ _с	37,0 ⁰ _с	0,4	

^к – Критерий Колмогорова-Смирнова, ^w – критерий Уилкоксона, ^{t1} – t-Критерий Стьюдента для парных выборок, ^U – U-критерий Манна-Уитни, ^{t2} – t-Критерий Стьюдента для независимых выборок

Как показано в таблице 16, термометрическое сканирование площади ожогов до и после наложения раневых покрытий, показало значимую разницу в обеих группах ($p \approx 0,00$ в исследуемой и $p \approx 0,04$ в контрольной). Так в исследуемой группе средний показатель температуры снизился с отметки $37,58 \pm 0,75^0$ с до $33,8 \pm 2,02^0$ с, а в контрольной группе с отметки $37,67 \pm 0,83^0$ с до $36,79 \pm 0,74^0$ с. Однако несмотря на равенство исходных данных, описанное в таблице 15, среднее значение температуры на поверхности раневого покрытия в исследуемой группе значительно ниже, чем в контрольной ($33,8 \pm 2,02^0$ с в

исследуемой группе, против $36,79 \pm 0,74^{\circ}\text{C}$ в контрольной), что так же подтверждается в результате статистического анализа ($p \approx 0,00$). Таким образом мы можем принять 2 гипотезы:

1) Оба раневых покрытия снижают уровень температуры над раневым ложем при ожогах II-IIIАБ степени;

2) КБП «X-GRAFT» более эффективно снижают уровень температуры над раневым ложем при ожогах II-IIIАБ степени в сравнении с марлевым раневым покрытием.

Помимо этого, данные полученные в результате исследования демонстрируют, что показатели температуры тела в обеих группах не претерпели значимых изменений в процессе наложения раневых покрытий. Так, в исследуемой группе среднее значение температуры тела до наложения было равно $36,6 \pm 0,32^{\circ}\text{C}$, и во время замера температуры после наложения раневых покрытий составило $36,53 \pm 0,28^{\circ}\text{C}$ ($p \approx 0,11$). Этот же показатель в контрольной группе составил $36,5 \pm 0,33^{\circ}\text{C}$ до наложения раневых покрытий и $36,51 \pm 0,29^{\circ}\text{C}$ после ($p \approx 0,63$). Сравнение средних значений температуры тела между группами, так же не показало значимых результатов ($p \approx 0,72$). Таким образом мы можем утверждать, что испытываемое раневое покрытие КБП «X-GRAFT» не оказывает влияния на температуру тела, так же, как и контрольное раневое покрытие.

Таблица 17 - Сравнительная характеристика температурных показателей после наложения раневых покрытий и во время контрольного замера

Параметр	Группа	N	p^*	Mean \pm SD	Медиана	Min.	Max.	Межквартильный диапазон	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Исследование	t раневой поверхности после наложения раневых покрытий	29	0,2	$33,8 \pm 2,02^{\circ}\text{C}$	$34,2^{\circ}\text{C}$	$28,3^{\circ}\text{C}$	$36,7^{\circ}\text{C}$	3,2	0,58 ^{tt}
	t раневой поверхности во время контрольного визита	29	0,2	$33,94 \pm 1,46^{\circ}\text{C}$	$34,2^{\circ}\text{C}$	$31,0^{\circ}\text{C}$	$36,6^{\circ}\text{C}$	1,9	
Контроль	t раневой поверхности после наложения раневых покрытий	28	0,2	$36,79 \pm 0,74^{\circ}\text{C}$	$36,85^{\circ}\text{C}$	$35,0^{\circ}\text{C}$	$38,0^{\circ}\text{C}$	0,9	0,13 ^W
	t раневой поверхности во время контрольного визита	28	0,00	$36,94 \pm 0,65^{\circ}\text{C}$	$37,0^{\circ}\text{C}$	$34,4^{\circ}\text{C}$	$37,7^{\circ}\text{C}$	0,3	
Исследование	t тела после наложения раневых покрытий	29	0,2	$36,53 \pm 0,28^{\circ}\text{C}$	$36,6^{\circ}\text{C}$	$36,0^{\circ}\text{C}$	$37,0^{\circ}\text{C}$	0,4	0,31 ^W
	t тела во время контрольного визита	29	0,01	$36,45 \pm 0,33^{\circ}\text{C}$	$36,4^{\circ}\text{C}$	$36,0^{\circ}\text{C}$	$37,0^{\circ}\text{C}$	0,6	

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Контроль	t тела после наложения раневых покрытий	28	0,2	36,51±0,29°c	36,50°c	36,0°c	37,0°c	0,4	0,4 ^{t1}
	t тела во время контрольного визита	28	0,16	36,58±0,35°c	36,65°c	36,0°c	37,0°c	0,7	
t раневой поверхности время контрольного визита, сравнение	Исследование	29	0,00	33,94±1,46°c	34,2°c	31,0°c	36,6°c	1,9	0,00 ^U
	Контроль	28		36,94±0,65°c	37,0°c	34,4°c	37,7°c	0,3	
t тела во время контрольного визита, сравнение	Исследование	29	0,17	36,45±0,33°c	36,4°c	36,0°c	37,0°c	0,6	0,15 ^{t2}
	Контроль	28		36,58±0,35°c	36,65°c	36,0°c	37,0°c	0,7	

^к – Критерий Колмогорова-Смирнова, ^W – критерий Уилкоксона, ^{t1} – t-Критерий Стьюдента для парных выборок, ^U – U-критерий Манна-Уитни, ^{t2} – t-Критерий Стьюдента для независимых выборок

Как показано в таблице 17, снижение температуры на раневом ложе, полученное в результате наложения раневых покрытий в исследуемой группе, сохранилось до контрольного замера ($p \approx 0,58$). При этом изменения в средних значениях температуры произошли на уровне десятых долей одного градуса ($33,8 \pm 2,02^{\circ}\text{C} \rightarrow 33,94 \pm 1,46^{\circ}\text{C}$). Аналогичная картина имелаась и в контрольной группе, среднее значение температуры на раневой поверхности после наложения температуры было на уровне $36,79 \pm 0,74^{\circ}\text{C}$, и сдвинулось до отметки $36,94 \pm 0,65^{\circ}\text{C}$ к моменту контрольного осмотра. Сравнительный анализ средних в контрольной группе так же не показал значимой разницы ($p \approx 0,13$). Однако, как и при сравнительном анализе показателей температуры между группами после наложения раневых покрытия (таблица 16), так и при проведении сравнительного анализа показателей на момент контрольного замера, между двумя группами имелись значимые различия ($p \approx 0,00$). При этом медиана температуры в исследуемой группы была равна $34,2^{\circ}\text{C}$, при минимальном показателе $31,0^{\circ}\text{C}$, максимальном $36,6^{\circ}\text{C}$, и межквартильном интервале равном 1,9, против медианы в контрольной группе равной $37,0^{\circ}\text{C}$, с минимальным показателем $34,4^{\circ}\text{C}$, максимальным показателем $37,7^{\circ}\text{C}$, и межквартильным интервалом равным 0,3. Полученные данные позволяют нам утверждать что несмотря на то, то что после применения обоих раневых покрытия температура на раневой поверхности остается стабильной и не повышается, температура над раневой поверхностью в исследуемой группе где применялось раневое покрытие «КБП X-GRAFT» значительно ниже.

Анализ показателей температуры в исследуемой группе показал: значение медианы температуры тела после наложения раневых покрытий было равно $36,6^{\circ}\text{C}$, и во время контрольного визита составило $36,4^{\circ}\text{C}$. Ситуация в контрольной группе была схожей, при правильном распределении данных, и среднее значение температуры тела сдвинулось с отметки $36,51 \pm 0,29^{\circ}\text{C}$ полученной после наложения раневых покрытий, до отметки $36,58 \pm 0,35^{\circ}\text{C}$

полученной во время контрольного визита. Сравнение полученных показателей, показало отсутствие значимых изменений в температуре за период наблюдения ($p \approx 0,31$ в исследуемой группе и $p \approx 0,4$ в контрольной группе). Сравнение показателей температуры тела между двумя группами так же не показало значимых отличий ($p \approx 0,15$). Таким образом, это так же свидетельствует о том что испытываемое раневое покрытие «КБП X-GRAFT» не влияет на температуру тела пациента.

За весь последующий период наблюдения за пациентами, нежелательных эффектов в виде повышения температуры тела и раневого ложа выше показателей фиксированных во время описанных исследований не наблюдалось.

Таким образом термометрическое сканирование показало, что «КБП X-GRAFT» на $2,65^{\circ}\text{C}$ эффективнее снижает температуру над раневой поверхностью у пациентов с ожогами II-IIIАБ степени, в сравнении со стандартным раневым покрытием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечения ожогов является одним из актуальных и незаслуженно обделенных вниманием направлений медицины. Такие проблемы как: влагопотеря, инфицирование, нарушение процесса эпителизации, болевой синдром, дефицит донорских мест для пластического замещения дефектов являются причиной высокой летальности, и трудоспособности среди ожоговых пациентов [5]. В подтверждение этому, Leopoldo C. Cancio and Steven E. Wolf из Института хирургических исследований армии США и Техасского университета, назвали написанную ими главу в руководстве по лечению ожогов как “Black Sheep in the Surgical Wards” [181].

Главным направлением в решении вышеописанных проблем является подбор оптимального раневого покрытия максимально приближенного к нативному кожному покрову человека. Несмотря на большое разнообразие раневых покрытий на основе человеческой кожи, свиной кожи, сухожилий КРС, кожи тилапии, и синтетических материалов, каждое из них имеет ряд присущих только ему преимуществ и недостатков, что сохраняет вопросы их эффективности и влияния на течение раневого процесса остается открытым.

Целью данного исследования было оценить клиническую эффективность, и процесс влияния отечественного КБП на процесс заживления ожоговых ран II-IIIАБ степени площадью 5-30%.

Несмотря на большое разнообразие представленных на современном рынке раневых покрытий, Полученные в ходе исследования данные дополняют и расширяют существующие теоретические концепции и практические знания о течении раневого процесса при ожогах II-III АБ степени площадью 5-30%, и влиянии ксенобиологических покрытий на данный процесс.

Для сравнительной оценки влияния отечественного ксеногенного биологического покрытия «X-GRAFT» нами было проведено рандомизированное клиническое исследование, в рамках которого оценивались такие клинические параметры как: частота заживления ожоговых ран, частота развития вторичного углубления ожоговых ран, количество койко-дней в стационаре, анализ частоты смен раневых покрытий, анализ интенсивности болевых ощущений во время смены раневых покрытий, гистоморфометрическая оценка течения раневого процесса, анализ лабораторных показателей, термометрический анализ раневой поверхности.

По результатам исследования было выявлено что, в исследуемой группе соотношение количество пациентов с полным заживлением к 21 дню с момента получения травмы, к пациентам с остаточными ранами составило 26 к 3, что в процентном соотношении означало 89,7% к 10,3%, в то время как в контрольной группе данный показатель был значительно ниже: 19 к 9, или 67,9% к 32,1%. Что свидетельствуют о том, что в исследуемой группе заживление ран происходило значительно чаще ($p \approx 0,04$), и имелась средняя сила связи между воздействующим фактором (раневого покрытие) и результатом в виде заживления ран ($V \approx 0,27$).

Выбор временного промежутка в 21 день, обусловлен средним сроком заживления поверхностных ожогов неполной толщины (ПА по зарубежной классификации) [182]. Данная степень ожогов является менее тяжелой в сравнении со степенью ожогов, наблюдавшейся у участников исследования, что свидетельствует о клинической эффективности испытанного нами отечественного раневого покрытия. При сравнении с другими раневыми покрытиями животного происхождения, применяемыми при ожогах, эти результаты могут показаться хуже. Для примера, использование кожи нильской тилапии при ожогах не глубже IIIА степени, позволяет добиться реэпителизации в среднем через $9,77 \pm 0,83$ и $10,56 \pm 1,13$ дней [61]. Ксенографты из свиной кожи при ожогах такой же глубины показывают реэпителизацию через $13,22 \pm 2,1$ дней [16]. При использовании дермального заменителя, состоящего из сшитого дермального матрикса на основе коллагена сухожилий КРС связанных с гликозаминогликанами (Integra™), продолжительность лечения ожогов ожогах IIIб-IV степени варьируется от 10-14 дней до 8 недель, со средним результатом 30 дней [17]. Биобран® биосинтетический материал, используемый при ожогах IIIАБ степени у детей, обеспечивает в среднем 9 ± 5 дней для заживления раны [18]. Однако, стоит учесть тот факт, что при использовании кожи нильской тилапии полным заживлением считалась реэпителизация 95% от общей поверхности раны и более [61,183], в то время как в нашем исследовании только 100% реэпителизация считалась критерием заживления. Даже наличие остатков адгезированных фрагментов раневых покрытий при полном функциональном восстановлении пациента, а также его способность вернуться к работе и удовлетворительное самочувствие были признаны исследовательской группой как наличие остаточной раны (рисунок 39).



Рисунок 39 - Участники исследования, с неполным заживлением ожоговых ран на момент контрольного осмотра

Примечание – А - Пациент контрольной группы в 1-й день исследования, с ожогом передней поверхности грудной стенки кипятком II-IIIАБ степени, после дебридмента. В - Тот же пациент на 3-й день исследования, отмечается полная адгезия марлевых повязок, которые необходимо сменить. С - Тот же пациент на 14-й день после выписки (20-й день исследования). Реэпителизация раневой поверхности, с частью остаточного раневого струпа на левой стороне (черные стрелки). D - Пациент исследуемой группы в 1-й день исследования, с ожогом передней поверхности грудной стенки пламенем II-IIIАБ степени. Е - Тот же пациент на 3-й день исследования, полная адгезия КБП «Х-GRAFT», с высыханием и стяжением краев раневого покрытия. F - Тот же пациент на 14-й день после выписки (18-й день исследования). Реэпителизация раневой поверхности. С небольшими участками остаточной раны (красная стрелка)

Как показано на рисунке 39, у обоих пациентов имелись остаточные незначительные дефекты эпителия, не влияющие на общее состояние и самочувствие, тем не менее, такие жесткие критерии были специально использованы исследовательской группой, для более критичной оценки отечественного раневого покрытия, с целью достоверной верификации его клинической эффективности и конкурентоспособности.

В дополнение стоит отметить, что в описанных выше результатах аналогичных раневых покрытий, упор делался на уже верифицированную глубину повреждения кожи, в то время как проведенное нами исследование так же включало компонент раннего начала лечения, и изучение профилактики вторичного углубления ран. При этом, в ходе исследования, нами продемонстрировано что риски развития вторичного углубления у пациентов контрольной группы были выше на 76%, а шансы на стабилизацию раневого процесса в исследуемой группе были в 5,4 раза выше. Здесь же, стоит отметить что, гистологическая картина поражения кожи в обеих группах была одинакова и затрагивала частичное поражение дермы. И соответствовала картине ожогов IIb степени по западной классификации [78,79]. Таким образом исследовательская группа отмечает, что в рамках исследования не было фиксировано ни одного пациента с полным поражением дермы или сформировавшимся струпом, на момент включения в исследование. Однако, проведенное Gurfinkel и соавторами исследование показало, что даже при формировании плотного зрелого струпа на раневой поверхности, при его тангенциальном иссечении и гистологическом анализе, могут фиксироваться жизнеспособные слои дермы способные стимулировать реэпителизацию раны [184]. Суммируя эти данные с тем, что описано в предыдущих главах, точная диагностика глубины поражения кожи до формирования четких очагов некроза представляет большую сложность в лечении ожогов [4,85]. Учитывая полученные в результате исследования данные об увеличении шансов на профилактику вторичного углубления ожоговых ран, исследовательской группой планируется дальнейшее более детальное изучение патофизиологии вопроса вторичного углубления ран, и его предотвращения.

По срокам госпитализации, проведенное исследование не показало удовлетворительных результатов в пользу сокращения сроков пребывания в стационаре у пациентов исследуемой группе. Среднее значение длительности

стационарного лечения в обеих группах составило $9,07 \pm 4,93$ и $10,29 \pm 6,68$ дней, и не показало наличие значимой разницы между группами ($p \approx 0,44$). Однако, здесь стоит учесть фактор того, что повязки ксенобиологического происхождения ранее не применялись на территории Казахстана, а также то, что КБП «X-GRAFT» по своему составу и методике получения является концептуально новым раневым покрытием не только для нашей страны, но и мира. В практическом плане это вызвало определенную настороженность врачей, участвующих в лечении пациентов. Таким образом, стационарное лечение пациентов исследуемой группы могло быть продлено на дополнительный период для более детального наблюдения за состоянием пациентов. Данный критерий важен для нас с фармакоэкономической точки зрения, так как финансовая компенсация каждого пролеченного случая имеет фиксированную стоимость независимо от продолжительности пребывания пациента в больнице и объема полученного лечения [15]. Сокращение времени пребывания в стационаре позволит сэкономить деньги и даст возможность инвестировать в будущие исследования и развитие ожоговой службы. Поэтому планируется более детальное изучение данного вопроса при проведении полноценного фармакоэкономического анализа на последующих этапах клинических исследований.

Такие не менее важные параметры как количество смен повязок, и плотно связанные с ними болезненные ощущения, к сожалению, являются неотъемлемой частью лечения ожогов [74,185]. Полученные нами результаты исследования показали, что применение КБП «X-GRAFT» способствует минимизации количества процедур смен раневых покрытий и сопровождаемой ими боли. Фактически максимальное количество смен раневых покрытий в исследуемой группе составило 3 процедуры на одного пациента, при медиане в 1 процедуру. Для сравнения показатели контрольной группе показали максимальное количество 13 процедур с медианой в 5. В абсолютных показателях эти цифры звучат как 36 смен раневых покрытий в исследуемой и 145 в контрольной. Соотношение данных показателей показывает что фактически количество смен раневых покрытий снизилось в 4,03 раза.

Анализ болевых ощущений показал, что медиана в исследуемой группе сошла на нулевой показатель уже ко второму визиту члена исследовательской группы (первый контрольный визит после наложения раневых покрытий), в то время как этот же показатель в контрольной группе, пришел к данной отметке только к моменту 5 визита. По мнению Lausock, Richardson и их соавторов, снижение болевых ощущений значительно улучшает самочувствие пациента, и его мнение о качестве лечения. Что в свою очередь создает благоприятный имидж врача и системы в целом [74,76].

Помимо улучшения заживления, снижения кратности перевязок, снижения болевых ощущений, исследуемое раневое покрытие показало значимое влияние в профилактике вторичного углубления ожоговых ран. Только 6,9% участников исследуемой группы развилось вторичное углубление ожоговых ран, требующее увеличение объема лечения в виде аутодермопластики, в то время как в

контрольной группе этот показатель составил 28,6%. Фактически это говорит о том, что при применении КБП «X-GRAFT» относительные шансы на стабилизацию раневого процесса в 5,4 раза выше чем при применении стандартных раневых покрытий. А риск развития вторичного углубления в контрольной группе на 76% выше чем в исследуемой. Учитывая, что в современной комбустиологии имеет место проблема ожогов неполной толщины, и их диагностики, наличие раневого покрытия, которое можно наложить на ранних этапах и которое способно повлиять на процесс вторичного углубления может послужить значительным аргументом на пути ее решения [4,85].

Полученные в результате исследования клинические данные так же подтверждаются гистоморфометрическим исследованием:

Во-первых, мы обнаружили, что использование КБП «X-GRAFT» улучшает эпителизацию. На 7-й день ремоделирование эпидермиса было значительно выше в группе с применением КБП в отличие от группы с использованием марли ($p < 0.05$). Кроме того, при лечении ожоговых ран с использованием КБП наблюдалось более высокое качество сформированного эпителия по сравнению с группой с использованием марлевой повязки. Мы полагаем, что это связано с тем, что КБП «X-GRAFT» состоит из коллагена, который способствует росту эпителиальных клеток, облегчает миграцию эпителиальных клеток, усиливает адгезию базальных эпителиальных клеток, способствует дифференцировке эпителиальных клеток и предотвращает апоптотическую гибель клеток.

Во-вторых, мы показали, что использование КБП «X-GRAFT» улучшает гистологический паттерн регенерации ожоговой раны за счет минимизации воспалительной активности. Воспаление — это ранняя стадия заживления ожога, которая должна быть уменьшена в течение определенного периода заживления. Быстрое начало и регресс воспалительного ответа играет решающую роль в координации процесса заживления ран [186,187]. Во время заживления ран на ранних стадиях количество воспалительных клеток увеличивается, но на более поздних стадиях постепенно уменьшается из-за грануляций, образования новых капилляров и отложения коллагена. Для успешного восстановления кожного покрова в области раневого дефекта необходимо быстрое разрешение острой воспалительной реакции (фаза альтерации), так как чрезмерно выраженная или длительная воспалительная реакция приводит к усилению степени повреждения тканей и плохому заживлению раны [188]. В нашем исследовании средний балл хронической воспалительной реакции достоверно снизился в группе с использованием КБП «X-GRAFT» ($p < 0.05$). Это может быть обусловлено тем, что заживление ран связано с уменьшением открытой раневой поверхности ожоговой раны и реэпителизацией раны, что способствует снижению активности воспалительных процессов, так как гистологический анализ показал, что группа с использованием КБП «X-GRAFT» имела более высокую скорость эпителизации.

Формирование грануляционной ткани, состоящей из макрофагов, фибробластов и новообразованных сосудов, является основой для процесса

реэпителизации и реконструкции внеклеточного матрикса [189]. Количество грануляционной ткани было немного больше в группе с использованием марли. Это может быть связано с тем, что в этой группе наблюдалось наибольшее вертикальное прогрессирование раны и, как следствие, наибольшая потеря ткани. Более высокое количество грануляционной ткани могло быть нормальной реакцией на потерю ткани и не всегда указывает на лучшее заживление. Несмотря на это, различия в этом показателе не имели статистической значимости при сравнении различных методов лечения, в основном из-за variability результатов в обеих группах.

В-третьих, результаты этого исследования убедительно подтверждают гипотезу о том, что применение КБП «X-GRAFT» увеличивает васкуляризацию, что улучшает регенерацию тканей. При анализе ангиогенеза нами было выявлено, что относительное количество микрососудов в группе с ксенобрюшиной статистически значимо выше в сравнении с группой с использованием марли ($p < 0.05$). Гистологически ожоговые раны при использовании ксенобрюшины имели увеличенное количество кровеносных сосудов, особенно небольших и недавно образованных. Таким образом, мы полагаем, что ксенобрюшина обеспечивает матрицу для миграции клеток, что позволяет им прикрепляться, расти, пролиферировать, мигрировать и дифференцироваться, и, способствует формированию ангиогенной микросреды, для заживления ожогов.

В-четвертых, нами определено, что в группе с использованием КБП «X-GRAFT» зрелые коллагеновые волокна можно было наблюдать по всей неодерме раневой поверхности, тогда как раны под марлевой повязкой раны имели зрелые коллагеновые волокна в периферической зоне, о чем свидетельствует окрашивание трихромом по Массону. Более того, нами обнаружено, что эластичные волокна присутствовали на периферии обработанных ожоговых ран в группе с использованием КБП «X-GRAFT», но были значительно уменьшены в дерме групп с использованием марлевой повязки. Тем самым полагаем, что эти данные могут свидетельствуют о том, что ожоговые раны в группе при использовании КБП «X-GRAFT» находились на более продвинутой стадии ремоделирования по сравнению с группой с использованием марлевой повязки.

Во время стадии ремоделирования раны грануляционная ткань реконструируется, чтобы реконструировать рыхлую регенерированную дерму и укрепить восстановленную ткань [187]. Тяжесть рубцевания зависит от количества и организации секретируемого коллагена на этом этапе. Следовательно, наилучший заменитель кожи будет вызывать отложение наиболее организованного коллагена, чтобы минимизировать рубцевание, что обеспечит благоприятную структуру волокон для более поздней фазы заживления ран [188].

В настоящем исследовании мы наблюдали, что после заживления ран в обеих группах исследования частично сформировалась рубцовая ткань. Образование рубцов при всех видах заживления ран является нормальным явлением [189] и существует даже после полного заживления. Однако в нашем

исследовании в группе с использованием КБП «X-GRAFT» образование рубцов было наименьшим.

Термометрический анализ показал, что температура на поверхности ожоговой раны II-ШАБ значительно выше, чем температура на поверхности здоровых участков тела. Полученные данные объясняются тем, что раневая поверхность при ожогах является источником теплопотери для пациента. Данный процесс был описан Ferguson соавт. в 1991 году [191]. При этом, температура тела пациентов в обеих группах не имела тенденции к значимым сдвигам в ходе исследования ни после наложения раневых покрытий, ни во время контрольного осмотра ($p_{\text{исследуемая группа}} \approx 0,11$; $p_{\text{контрольная группа}} \approx 0,63$). В то время как температура над раневой поверхностью снизилась после наложения раневых покрытий ($p_{\text{исследуемая группа}} \approx 0,00$; $p_{\text{контрольная группа}} \approx 0,04$). Полученный результата оставался стабильным и сохранялся в динамике ($p_{\text{исследуемая группа}} \approx 0,58$; $p_{\text{контрольная группа}} \approx 0,13$). Несмотря на то, что оба раневых покрытия показали значимое снижение температуры над раневой поверхностью, сравнительный анализ продемонстрировал что, при применении КБП «X-GRAFT», снижение температуры было значительнее. Разница в медианах показала, что температура после наложения раневых покрытий в исследуемой группе была на $2,65^{\circ}\text{C}$ ниже чем контрольной, а во время контрольного визита разница составила $2,8^{\circ}\text{C}$ ($p_{\text{после наложения раневых покрытий}} \approx 0,00$; $p_{\text{на момент контрольного визита}} \approx 0,00$). Учитывая то, что изучение тепло и энергообмена ожоговых пациентов и не только, являются науко и ресурсоемким процессом для изучения, полученные нами в результате исследования данные, позволяют увидеть перспективу в данном направлении, в особенности для врачей интенсивной терапии ожогов, что в свою очередь открывает горизонты для более детального понимания патофизиологии ожогов.

Помимо описанных выше положительных моментов, в ходе исследования были выявлены следующие ограничения и нежелательные эффекты:

1) После наложения на раневую поверхность КБП «X-GRAFT» имеет тенденцию к высыханию с формированием пленкой корки через 6-10 часов. Это способствует герметизации раневого ложа, однако, при наложении на места физиологических сгибов это создает некоторое ограничение движения в суставах. Так же, это ограничивает применение КБП «X-GRAFT» в области анатомической рельефности;

2) Имел место единичный эпизод появления болевого синдрома в ране расцененный как субъективная реакция исследуемого пациента на КБП «X-GRAFT». Так как, объективные клинические данные в виде изменения лабораторных показателей (ОАК, ОАМ, БхАК), общеклинические данные (ЭКГ, ЧСС, АД, температура тела, общее состояние пациента), изменения со стороны ожоговой раны (отек, гиперемия, вторичное углубление, появление высыпаний на коже) отсутствовали;

3) Так как исследование проводилось на базе единственно специализированного комбустиологического отделения в области, большинство участников исследования были жителями регионов. Это затрудняло проведение регулярных осмотров после выписки из стационара, поэтому исследовательской

группой было решено проводить контрольный осмотр на 21 день после получения травмы. Однако это исключило возможность фиксации полного заживления произошедшее ранее этого срока;

4) Основные сроки исследования пришлось на период пандемии COVID-19, что ограничило передвижение пациентов, из-за чего исследовательская группа была вынуждена исключить их из исследования. Для коррекции данной ситуации и набора значимого количества выборки пациентов, были расширены сроки проведения исследования;

5) Значительные внешние отличия между КБП «X-GRAFT» от марлевых покрытий, а также отсутствие необходимости в его регулярной смене не позволили провести слепое или двойное слепое исследование.

Несмотря на описанные ограничения, результаты данного исследования показали, что отечественное ксеногенное биологическое покрытие обладает свойствами, обеспечивающими возможность ее использования в качестве покрытия при лечении ожоговых ран. Мы продемонстрировали значительное улучшение заживления ожоговой раны в группе с КБП «X-GRAFT». Наши результаты демонстрируют, что использование исследуемого раневого покрытия способствует функциональной регенерации ткани за счет быстрой неоваскуляризации и реэпителизации, уменьшения фибротического, воспалительного и некротического повреждения. Мы полагаем, что основной эффект связан с формированием ксенобрюшиной матрицы для миграции клеток, что позволяющей им прикрепляться, расти, пролиферировать, мигрировать и дифференцироваться, формируя эффект локорегионального благоприятного микроокружения, что в совокупности приводит к более быстрой и качественной реконструкции эпидермиса и дермы. Кроме того, применение КБП «X-GRAFT» способствует более эффективной реконструкции дермы, снижает объем тепло-энергии и влагопотерь. Но, несмотря на такие положительные результаты, командой авторов планируется дальнейшее изучение вопросов изучения механизмов, отвечающих за ускорение процесса заживления ожоговых ран при использовании КБП «X-GRAFT» и других раневых покрытий, а так же дальнейших фаз клинических исследований.

На основании полученных результатов исследования можно сделать следующие выводы:

– Анализ клинической эффективности показал, что применение КБП «X-GRAFT» при ожогах II-IIIАБ степени площадью 5-30% улучшает заживление ожоговых ран на 76%, увеличивает шансы на предотвращение вторичного углубления ожоговых ран в 5,4 раза по сравнению со стандартными раневыми покрытиями;

– Сравнительный анализ кратности процедур смены раневых покрытий и интенсивности процедуральной боли у пациентов с ожогами II-IIIАБ степени площадью 5-30% показал, что применение КБП «X-GRAFT» позволило сократить количество смен раневых покрытий в 4,03 раза, и снизить уровень интенсивности испытываемой боли до полного отсутствия в течении 48 часов после наложения;

– Сравнительный термометрический анализ раневого ложа показал, что КБП «X-GRAFT» на $2,65^{\circ}\text{C}$ более эффективно снижает уровень температуры над раневой поверхностью в сравнении со стандартным раневым покрытием.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Данные ВОЗ по ожогам. <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/burns> 12.02.2023.
2. Алексеев А. А., Лавров В.А. Актуальные вопросы организации и состояние медицинской помощи пострадавших от ожогов в Российской Федерации // II съезд комбустиологов России. Сборник научных трудов. – М., 2008. - С. 3-5.
3. Аbugалиев К.Р. Бекмуратов А.Я. Канжигалин М.Г. Мокренко В.Н. Сыдыков А.А. Смагулова Г.А. // Ожоги II – IIIА-Б - IV степени до 30%, глубоких до 10% поверхности тела (взрослые) // Клинические протоколы МЗ РК – 2016.
4. Dang J., Lin M., Tan C., et al., Use of Infrared Thermography for Assessment of Burn Depth and Healing Potential: A Systematic Review // Journal of Burn Care and Research. 2022. – vol. 42 (6). – P. 1120 – 1127.
5. Jeschke M.G., Shahrokhi S., Finnerty C.C., et al., Wound Coverage Technologies in Burn Care: Established Techniques // Journal of Burn Care and Research. 2018. – vol. 39 (3). - P. 313 – 318.
6. Tuca A-C., de Mattos I.B., Funk M., et al., Orchestrating the Dermal/Epidermal Tissue Ratio during Wound Healing by Controlling the Moisture Content // Biomedicines. 2022. - vol. 10 (6). - art. no. 1286.
7. Eva Matoušková and Ondrej Mestak // The effect of different biologic and biosynthetic wound covers on keratinocyte growth, stratification and differentiation in vitro // J Tissue Eng. 2014 Jan-Dec; 5: 2041731414554966.
8. Da, L. -, Huang, Y. -, & Xie, H. -. (2017). Progress in development of bioderived materials for dermal wound healing. Regenerative Biomaterials, 4(5), 325-334.
9. Rezvani Ghomi, E., Khalili, S., Nouri Khorasani, S., Esmaeely Neisiany, R., & Ramakrishna, S. (2019). Wound dressings: Current advances and future directions. Journal of Applied Polymer Science, 136(27).
10. Tran H.Q., Shahriar S.M.S., Yan Z., et al., Recent Advances in Functional Wound Dressings // Advances in Wound Care. 2023. - vol.12 (7). - P. 399 – 427
11. Medshop Australia. Smith & Nephew Biobrane Biosynthetic Wound Dressing. Available online: <https://www.medshop.com.au/products/smith-nephew-biobrane-biosynthetic-wound-dressing> (accessed on 10 October 2023).
12. IMED SALES Equipment and supply. Integra BMW4051 Bilayer Matrix Wound Dressing 4inch x 5 inch. Available online: <https://imedsales.com/products/integra-bmw4051-bilayer-matrix-wound-dressing-4inch-x-5-inch-x> (accessed on 10 October 2023).
13. Debels H., Hamdi M., Abberton K., et al., Dermal matrices and bioengineered skin substitutes: A critical review of current options // Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open. 2015. - vol.3(1). - art.no.e284
14. Список развивающихся стран. <https://www.worlddata.info/developing-countries.php> 10.12.2022г.

15. Приказ МЗ РК от 18 марта 2022 года № ҚР ДСМ-26 «О внесении изменений в приказ исполняющего обязанности Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-170/2020» // «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, предоставляемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования». https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=36308159&pos=134240;-50#pos=134240 – 50. 10.12.2022г.
16. Haller, H.L.; Blome-Eberwein, S.E.; Branski, L.K.; Carson, J.S.; Crombie, R.E.; Hickerson, W.L.; Kamolz, L.P.; King, B.T.; Nischwitz, S.P.; Popp, D.; et al. Porcine xenograft and epidermal fully synthetic skin substitutes in the treatment of partial-thickness burns: A literature review. *Medicina* 2021, 57, 432.
17. Salloum A., Bazzi N., Squires S., et al., Comparing the application of various engineered xenografts for skin defects: A systematic review // *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2023. – vol.22(3) - P. 921 – 931.
18. El Masri J., Afyouni A., Ghazi M., et al., Current state of clinical trials on xenograft // *Xenotransplantation*. 2023. – vol.30(3) - art.no.e12801.
19. Мадыкенов О.М. «Местное применение консервированной ксеногенной брюшины при комплексном лечении термических ожогов» Автореферат к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Куйбышев 1981г.
20. Peck, M. D., Shankar, V., & Bangdiwala, S. I. (2007). Trends in injury-related deaths before and after dissolution of the union of soviet socialist republics. *International Journal of Injury Control and Safety Promotion*, 14(3), 139-151.
21. Министерство Юстиции Республики Казахстан //Патент №30382 «Биологическое покрытие для лечения ожогов и ран» // от 18.04.2014г.
22. Министерство Юстиции Республики Казахстан //Патент №31456 «Биологическое раневое покрытие»// от 30.05.2014г.
23. Министерство Юстиции Республики Казахстан //Патент №31029 «Биологическое раневое покрытие из брюшины крупнорогатого скота»// от .07.04.2015г.
24. Евразийская патентная организация, Евразийское патентное ведомство // Евразийский патент №029103 «Биологическое раневой покрытие»// 28.02.2018г.
25. Обзор животноводства во всем мире. Команда Esri's StoryMaps. <https://storymaps.arcgis.com/stories/58ae71f58fd7418294f34c4f841895d8>.
26. поголовье скота в цифрах. Официальный сайт Евростат. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20220517-2> 10.12.2022г.
27. Livestock Data For Decisions. <https://www.livestockdata.org/data-object/livestock-population-trends> 10.12.2022г.
28. Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных наций. Продукты животноводства и сельскохозяйственных культур. <https://www.fao.org/faostat/ru/#data/QCL> 10.12.2022г.

29. Динамика основных социально-экономических показателей. Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. https://stat.gov.kz/for_users/dynamic 14.04.2022г.
30. Junqueira, L.; Carneiro, J. Connective tissue. In Basic Histology: Text & Atlas, 11th ed.; McGraw-Hill Medical: New York City, NY, USA, 2005.
31. Абугалиев К. Р. // Брошюра исследователя оценка безопасности, эффективности применения ксеногенного биологического покрытия ««X-GRAFT» // 01.02.2019г.
32. Бадыров Р.М. «Экспериментальное обоснование применения внеклеточного матрикса ксенобрюшины для пластики дефектов передней брюшной стенки» Диссертация на соискание степени доктора философии (PhD). Караганда 2018г.
33. Baj, J.; Radzikowska-Büchner, E.; Przekora, A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 1338.
34. Smolle, C., Cambiaso-Daniel, J., Forbes, A. A., Wurzer, P., Hundeshagen, G., Branski, L. K., Kamolz, L. - (2017) // Recent trends in burn epidemiology worldwide: A systematic review. *Burns*, 43(2), 249-257.
35. Opriessnig, E., Luze, H., Smolle, C., Draschl, A., Zrim, R., Giretzlehner, M., Nischwitz, S. P. (2023) // Epidemiology of burn injury and the ideal dressing in global burn care – regional differences explored. *Burns*, 49(1), 1-14.
36. Джаксыбаева Г.К., Искаков Е.С., Мусина Г.А. (2022) «Основные показатели травматолого-ортопедической помощи населению РК в 2021 году», статистический сборник МЗ РК, Национальный научный центр травматологии и ортопедии им. Академика Батпенова н.д. РОО «Ассоциация травматологов - ортопедов Казахстана», фонд имени академика Нурлана Батпенова
37. Бермагамбетова Г.Н., Джаксыбекова Г.К., Искаков Е.С. (2020) «Основные показатели травматолого-ортопедической помощи населению РК в 2019 году» (Статистический сборник) МЗ РК Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии РОО «Ассоциация травматологов - ортопедов Казахстана»
38. Бермагамбетова Г.Н., Джаксыбекова Г.К. (2021) «Основные показатели травматолого-ортопедической помощи населению РК в 2020 году. 20 лет «Национальному научному центру травматологии и ортопедии» имени академика Батпенова н.д. МЗ РК «Национальный научный центр травматологии и ортопедии» им. Академика Батпенова н.д. РОО «ассоциация травматологов - ортопедов Казахстана» фонд имени академика Нурлана Батпенова
39. Енцов Д.В. Медицинская статистика. Деятельность стационара. https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31011513&pos=6;-108#pos=6;-108 от 20.02.2023г.
40. Artz CP. Historical aspects of burn management. *Surg Clin North Am.* 1970;50(6) - 1193–200.

41. Азолов В.В., Жегалов В.А., Дмитриев Г.И. Организация неотложной медицинской помощи при групповых и массовых ожогах. «Нижегородский медицинский журнал», приложение «Комбустиология», 2004, 29.
42. Алексеев А.А. Проблемы и успехи лечения тяжелообожженных. //Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции по проблеме термических поражений. Челябинск, 1999. - С . 6-8.
43. Воробьев А.В., Перетягин С.П., Бухвалов С. А., Дмитриев Г. И. и др. Медико-экономические аспекты лечения тяжелообожженных. II съезд комбустиологов России. Сборник научных трудов, Москва, 2008. - С. 15-16.
44. Papini R.P., Wilson A.P., Steer J.A., McGrouther D.A., Parkhouse N. Wound management in burn centres in the United Kingdom. \ Br. J. Surg. - 1995. - Vol. 82. - N. 4. - P.505-509.
45. Saffle J., Davis B., Williams P. \ J. Burn Care Rehabil. - 1995. - Vol. 16. - N. 3. - P. 19-32.
46. Вихреев Б.С., Бурмистрова В.М., Ожоги. – Ленинград «Медицина», 1986, - 272 с
47. Wallace AF. Recent advances in the treatment of burns— 1843-1858. Br J Plast Surg. 1987;40(2): P.193–200.
48. Davidson EC. Tannic acid in the treatment of burns. Surg Gynecol Obstet. 1925;41:202–21.
49. McClure, R. D., & Allen, C. I. (1935). Davidson tannic acid treatment of burns. ten year results. The American Journal of Surgery, 28(2 PART 1), 370-388.
50. Hupkens P, Voxma H, Dokter J. Tannic acid as a topical agent in burns: historical considerations and implications for new developments. Burns. 1995;21(1): P.57–61.
51. Underhill FP. The significance of anhydremia in extensive superficial burns. JAMA. 1930;95:852 – P. 7 - 9.
52. Blalock A. Experimental shock. VII. The importance of the local loss of fluid in the production of the low blood pressure after burns. Arch Surg. 1931;22:610 – 6 с.
53. Aldrich RH. The role of infection in burns: the theory and treatment with special reference to gentian violet. N Engl J Med. 1933;208: P.299–309.
54. Lockwood JS. War-time activities of the National Research Council and the Committee on Medical Research; with particular reference to team-work on studies of wounds and burns. Ann Surg. 1946;124:314 – 27с.
55. Whipple AO. Basic principles in the treatment of thermal burns. Ann Surg. 1943;118:187 – 91с.
56. Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J, et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. Lancet. 1940;2:226 – 8с.
57. Ligon BL. Penicillin: its discovery and early development. Semin Pediatr Infect Dis. 2004;15(1):52–7. 30с.
58. Lyons C. Penicillin therapy of surgical infections in the U.S. Army: a report. JAMA. 1943;123:1007–18с.

59. Fox CL Jr. Silver sulfadiazine--a new topical therapy for Pseudomonas in burns. *Therapy of Pseudomonas infection in burns. Arch Surg.* 1968;96(2):184–8c.
60. Pruitt BA Jr, O'Neill JA Jr, Moncrief JA, Lindberg RB. Successful control of burn-wound sepsis. *JAMA.* 1968;203(12):1054–6c.
61. Júnior, E. M. L., de Moraes Filho, M. O., Costa, B. A., Rohleder, A. V. P., Rocha, M. B. S., Fachine, F. V., . . . de Moraes, M. E. A. (2020). Innovative burn treatment using tilapia skin as a xenograft: A phase II randomized controlled trial. *Journal of Burn Care and Research*, 41(3), P. 585-592.
62. Jeschke, M. G., Kamolz, L. -, Sjöberg, F., & Wolf, S. E. (2019). *Handbook of burns. Handbook of burns* (pp. 1-594) doi:10.1007/978-3-030-18940-2 – 9c.
63. Liechty, K. L., Shields, K., Ogden, E., Eshraghi, N., Dedeo, M., & Bishop, P. (2023). A multimodal pain management strategy for burn patients. *Pain Management Nursing*, 24(1), P.44-51.
64. Papini, R. ABC of burns: Management of burn injuries of various depths. *British Medical Journal*, 329(7458), P.158-160.
65. Pham, C., Collier, Z., & Gillenwater, J. Changing the way we think about burn size estimation. *Journal of Burn Care and Research*, 40(1), P.1-11.
66. Stoica, A. E., Chircov, C., & Grumezescu, A. M. Hydrogel dressings for the treatment of burn wounds: An up-to-date overview. *Materials*, 13(12), P.1-24.
67. Milne, S. D., Seoudi, I., Hamad, H. A., Talal, T. K., Anoop, A. A., Allahverdi, N., Connolly, P. A wearable wound moisture sensor as an indicator for wound dressing change: An observational study of wound moisture and status. *International Wound Journal*, 13(6), P.1309-1314.
68. Reinke, J. M., & Sorg, H. Wound repair and regeneration. *European Surgical Research*, 49(1), P.35-43.
69. Eleanor Curtis and Nicole S. Gibran Wound Healing. In *Handbook of Burns*, 2nd ed.; Jeschke, M.G., Kamolz, L.-P., Sjöberg, F., Wolf, S.E., Eds.; Springer International Publishing Ag: Cham, Switzerland, 2020; Volume 2, pp. 425.
70. Merz J, Schrand C, Mertens D, et al. Wound care of the pediatric burn patient. *AACN Clin Issues* 2003;14:429 – pp.41.
71. Stephen R. Sullivan, Loren H. Engrav, Matthew B. Klein, *Acute Wound Care*. In *ACS Surgery: Principles and Practice.*; Souba WW, Fink MP, Jurkovic GJ., Eds.; BC Decker, Inc.; 2007; Volume 1, pp. 15.
72. Kowalske, K. J. Burn wound care. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 22(2), P.213-227.
73. Alencar de Castro, R. J., Leal, P. C., & Sakata, R. K. (2013). Pain management in burn patients. *Revista Brasileira De Anestesiologia*, 63(1), P.149-158.
74. Laycock, H., Valente, J., Bantel, C., & Nagy, I. (2013). Peripheral mechanisms of burn injury-associated pain. *European Journal of Pharmacology*, 716(1-3), P.169-178.
75. James, D. L., & Jowza, M. (2017). Principles of burn pain management. *Clinics in Plastic Surgery*, 44(4), P.737-747.

76. Richardson, P., & Mustard, L. (2009). The management of pain in the burns unit. *Burns*, 35(7), P.921-936.
77. Vyas, K. S., & Vasconez, H. C. (2014). Wound healing: Biologics, skin substitutes, biomembranes and scaffolds. *Healthcare (Switzerland)*, 2(3), P.356-400.
78. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. [Ожоги. Руководство для врачей](#). СпецЛит 2000г. 45-46 стр.
79. Marc G. Jeschke and Gerd G. Gauglitz Pathophysiology of Burn Injuries. In *Handbook of Burns*, 2nd ed.; Jeschke, M.G., Kamolz, L.-P., Sjöberg, F., Wolf, S.E., Eds.; Springer International Publishing Ag: Cham, Switzerland, 2020; Volume 1, P.230-231.
80. Monstrey, S., Hoeksema, H., Verbelen, J., Pirayesh, A., & Blondeel, P. Assessment of burn depth and burn wound healing potential. *Burns*, 34(6), P.761-769.
81. Papp, A., Kiraly, K., Härmä, M., Lahtinen, T., Uusaro, A., & Alhava, E. The progression of burn depth in experimental burns: A histological and methodological study. *Burns*, 30(7), P.684-690.
82. Shupp, J. W., Nasabzadeh, T. J., Rosenthal, D. S., Jordan, M. H., Fidler, P., & Jeng, J. C. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression. *Journal of Burn Care and Research*, 31(6), P.849-873.
83. Bloemen, M. C. T., Van Zuijlen, P. P. M., & Middelkoop, E. Reliability of subjective wound assessment. *Burns*, 37(4), P.566-571.
84. Heimbach, D., Engrav, L., Grube, B., & Marvin, J. Burn depth: A review. *World Journal of Surgery*, 16(1), P.10-15.
85. Claes, K. E. Y., Hoeksema, H., Robbens, C., Verbelen, J., Dhooghe, N., De Decker, I., & Monstrey, S. The LDI enigma part II: Indeterminate depth burns, man or machine? *Burns*, 47(8), P.1773-1782.
86. Jackson, D. M. The diagnosis of the depth of burning. *British Journal of Surgery*, 40(164), P.588-596.
87. Mladick, R., Georgiade, N., & Thorne, F. A clinical evaluation of the use of thermography in determining degree of burn injury. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 38(6), P.512-518.
88. Lawson, R. N., & Gaston, J. P. Temperature measurements of localized pathological processes.
89. Watson, A. C., & Vasilescu, C. (1972). Thermography in plastic surgery. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*, 17(4), P.247-252.
90. Jaspers, M. E. H., Maltha, I., Klaessens, J. H. G. M., De Vet, H. C. W., Verdaasdonk, R. M., & Van Zuijlen, P. P. M. Insights into the use of thermography to assess burn wound healing potential: A reliable and valid technique when compared to laser doppler imaging. *Journal of Biomedical Optics*, 21(9)
91. Gatti, J. E., LaRossa, D., Silverman, D. G., & Hartford, C. E. (1983). Evaluation of the burn wound with perfusion fluorometry. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*, 23(3), P.202-206.
92. Atiyeh, B. S., Gunn, S. W., & Hayek, S. N. State of the art in burn treatment. *World Journal of Surgery*, 29(2), P.131-148.

93. Green, H. A., Bua, D., Anderson, R. R., & Nishioka, N. S. Burn depth estimation using indocyanine green fluorescence. *Archives of Dermatology*, 128(1), P.43-49.
94. Boushel, R., Langberg, H., Olesen, J., Nowak, M., Simonsen, L., Bulow, J., & Kjaer, M. Regional blood flow during exercise in humans measured by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. *Journal of Applied Physiology*, 89(5), P.1868-1878.
95. Haslik, W., Kamolz, L. -, Andel, H., Winter, W., Meissl, G., & Frey, M. The influence of dressings and ointments on the qualitative and quantitative evaluation of burn wounds by ICG video-angiography: An experimental setup. *Burns*, 30(3), P.232-235.
96. Devgan, L., Bhat, S., Spence R.J., et al. Modalities for the Assessment of Burn Wound Depth. *Journal of Burns and Wounds*, (5).
97. Stern, M. D. (1975). In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature*, 254(5495), P.56-58.
98. Alsbjörn, B., Micheels, J., & Sørensen, B. Laser doppler flowmetry measurements of superficial dermal, deep dermal and subdermal burns. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 18(1), P.75-79.
99. La Hei, E. R., Holland, A. J. A., & Martin, H. C. O. Laser doppler imaging of paediatric burns: Burn wound outcome can be predicted independent of clinical examination. *Burns*, 32(5), P.550-553.
100. Ng, D., Tay, S., Booth, S., Gilbert, P. M., & Dheansa, B. S. The use of laser doppler imaging for burn depth assessment after application of flammacerium. *Burns*, 33(3), P.396-397.
101. Shin, J. Y., & Yi, H. S. Diagnostic accuracy of laser doppler imaging in burn depth assessment: Systematic review and meta-analysis. *Burns*, 42(7), P.1369-1376.
102. Singer, A. J., Hirth, D., McClain, S. A., & Clark, R. A. F. Lack of agreement between gross visual and histological assessment of burn reepithelialization in a porcine burn model. *Journal of Burn Care and Research*, 33(2), P.286-290.
103. Kahn, A. M., Mccrady, V. L., & Rosen, V. J. Burn wound biopsy multiple uses in patient management. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 13(1), P.53-56.
104. Robson, M. C., Kucan, J. O., Paik, K. I., & Eriksson, E. Prevention of dermal ischemia after thermal injury. *Archives of Surgery*, 113(5), P.621-625.
105. Altintas, A. A., Altintas, M. A., Ipaktchi, K., Guggenheim, M., Theodorou, P., Amini, P., & Spilker, G. Assessment of microcirculatory influence on cellular morphology in human burn wound healing using reflectance-mode-confocal microscopy. *Wound Repair and Regeneration*, 17(4), P.498-504.
106. Hickerson WL, Ryan CM, Conlon KM, Harrington DT, Foster K, Schwartz S, et al. What's in a name? Recent key projects of the committee on organization and delivery of burn care. *J Burn Care Res*. 2015;36(6):619–25c.
107. Klasen HJ. Size. Hist. Burn. Rotterdam: Erasmus; 2004. p. 23ff. 3c.

108. Meet K. Oberflächenmessungen des menschlichen Körpers. *Z Biol.* 1879;15:125–47c.
109. Dubois D, Dubois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916;17:863–71c.
110. Lund C, Browder N. The estimation of areas of burns. *Surg Gynecol Obstet.* n.d.;79:352–8c.
111. Miminis, D. A. A critical evaluation of the lund and browder chart. *Wounds UK*, 3(3), P.58-68.
112. Neaman KC, Andres LA, McClure AM, et al. A new method for estimation of involved BSAs for obese and normal-weight patients with burn injury. *J Burn Care Res.* 2011;32(3): P.421-428.
113. Livingston EH, Lee S. Percentage of burned body surface area determination in obese and nonobese patients. *J Surg Res.* 2000;91(2). P.106-210.
114. Khullar, G., Kanwar, A. J., Singh, S., & Parsad, D. Comparison of efficacy and safety profile of topical calcipotriol ointment in combination with NB-UVB vs. NB-UVB alone in the treatment of vitiligo: A 24-week prospective right-left comparative clinical trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(5), P.925-932.
115. Giretzlehner, M., Dirnberger, J., Owen, R., Haller, H. L., Lumenta, D. B., & Kamolz, L. -. The determination of total burn surface area: How much difference? *Burns*, 39(6), P.1107-1113.
116. Ang, E. S., Lee, S. T., Gan, C. S., See, P. G., Chan, Y. H., Ng, L. H., & Machin, D. Evaluating the role of alternative therapy in burn wound management: Randomized trial comparing moist exposed burn ointment with conventional methods in the management of patients with second-degree burns. *MedGenMed : Medscape General Medicine*, 3(2), 3c.
117. Knaysi, G. A., Crikelair, G. F., & Cosman, B. The rule of nines: Its history and accuracy. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 41(6), P.560-563.
118. Wachtel TL, Berry CC, Wachtel EE, Frank HA. The inter-rater reliability of estimating the size of burns from various burn area chart drawings. *Burns.* 2000;26:156–70c.
119. Berry CC, Wachtel T, Frank HA. Differences in burn size estimates between community hospitals and a Burn Center. *J Burn Care Rehabil.* 1982;3:176–8. 23c.
120. Kirby NG, Blackburn G. *Field surgery pocket book.* London: The Stationery Office Books; 1981.. ISBN-10: 0117723606 ISBN-13: 978-0117723603.
121. Rossiter ND, Chapman P, Haywood IA. How big is a hand? *Burns.* 1996;22:230–1c.
122. Nagel TR, Schunk JE. Using the hand to estimate the surface area of a burn in children. *Pediatr Emerg Care.* 1997;13:254–5c.
123. Amirshaybani HR, Crecelius GM, Timothy NH, Pfeiffer M, Saggars GC, Manders EK. Natural history of the growth of the hand: part II—hand length as a treatment guide in the pediatric trauma patient. *J Trauma.* 2000;49:457–60c.

124. Butz DR, Collier Z, O'Connor A, Magdziak M, Gottlieb LJ, Connor AO, et al. Is palmar surface area a reliable tool to estimate burn surface areas in obese patients? *J Burn Care Res.* 2015;36:87–91с.
125. Berry MG, Evison D, Roberts AH. The influence of body mass index on burn surface area estimated from the area of the hand. *Burns.* 2001;27:591–4с.
126. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожоги. Руководство для врачей. СпецЛит 2000г. 108с.
127. Nichter, L. S., Williams, J., Bryant, C. A., & Edlich, R. F. Improving the accuracy of burn-surface estimation. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 76(3), P.428-432.
128. Neuwalder, J. M., Sampson, C., Breuing, K. H., & Orgill, D. P. A review of computer-aided body surface area determination: Sage II and EPRI's 3D burn vision. *Journal of Burn Care and Rehabilitation*, 23(1), P.55-59.
129. Haller, H. L., Dirnberger, J., Giretzlehner, M., Rodemund, C., & Kamolz, L. (2009). "Understanding burns": Research project BurnCase 3D-overcome the limits of existing methods in burns documentation. *Burns*, 35(3), P.311-317.
130. Research Project BurnCase 3D. Доступно по ссылке: <https://www.risc-software.at/en/burncase-3d/>.
131. Sheng, W. -, Zeng, D., Wan, Y., Yao, L., Tang, H. -, & Xia, Z. - BurnCalc assessment study of computer-aided individual three-dimensional burn area calculation. *Journal of Translational Medicine*, 12(1).
132. Тулеубаев Б.Е., Абугалиев К.Р., Пьянков В.Е., и др. Свидетельство о внесении в государственный реестр прав на объекты , охраняемые авторским правом. №13816 от 10.10.2020г. «Счетчик площади ожогов (СПО) – 1.0»
133. Martínez-Correa, E., Osorio-Delgado, M. A., Henaó-Tamayo, L. J., & Castro-Herazo, C. I. (2020). Systemic classification of wound dressings: A review. [Clasificación sistemática de apósitos: Una revisión bibliográfica] *Revista Mexicana De Ingenieria Biomedica*, 41(1), P.5-28.
134. Ndlovu, S. P., Ngece, K., Alven, S., & Aderibigbe, B. A. (2021). Gelatin-based hybrid scaffolds: Promising wound dressings. *Polymers*, 13(17).
135. Eleanor Curtis and Nicole S. Gibran Wound Healing. In *Handbook of Burns*, 2nd ed.; Jeschke, M.G., Kamolz, L.-P., Sjöberg, F., Wolf, S.E., Eds.; Springer International Publishing Ag: Cham, Switzerland, 2020; Volume 2, pp. 430.
136. Broughton II, G., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). A brief history of wound care. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117(7 SUPPL.), P.6S-11S.
137. Viswanathan, K., Bharathi, B. D., Karuppannan, C., Sanjeevi, T., Nithiyanantham, M., Kumar, K. A., . . . Muthusamy, R. (2020). Studies on antimicrobial and wound healing applications of gauze coated with CHX-ag hybrid NPs. *IET Nanobiotechnology*, 14(1), P.14-18.
138. Abedini, F., Ahmadi, A., Yavari, A., Hosseini, V., & Mousavi, S. (2013). Comparison of silver nylon wound dressing and silver sulfadiazine in partial burn wound therapy. *International Wound Journal*, 10(5), P.573-578.
139. Aghazadeh-Attari, A. M., Lotfi, M., Arzani, A., & Doshmangir, L. (2022). A comparison of cost-effectiveness of silver nanocrystal dressing with silver

sulfadiazine in burn wound healing: A systematic review. *Journal of Isfahan Medical School*, 39(648), P.842-851.

140. Fox, C. L., Jr., Vyasa Rao, T. N., Azmeth, R., Gandhi, S. S., & Modak, S. (1990). Comparative evaluation of zinc sulfadiazine and silver sulfadiazine in burn wound infection. *Journal of Burn Care and Rehabilitation*, 11(2), P.112-117.

141. Fiala, C. A., Abbott, L. I., Carter, C. D., Hillis, S. L., Wolf, J. S., Schuster, M., . . . Gardner, S. E. (2018). Severe pain during wound care procedures: A cross-sectional study protocol. *Journal of Advanced Nursing*, 74(8), P.1964-1974.

142. Retrouvey, H.; Shahrokhi, S. Pain and the thermally injured patient—A review of current therapies. *J. Burn Care Res.* 2015, 36, P.315–323.

143. Ovington, L. G. (2001). Hanging wet-to-dry dressings out to dry. *Home Healthcare Nurse*, 19(8), P.477-483.

144. Gun'ko, V. M., Savina, I. N., & Mikhalovsky, S. V. (2017). Properties of water bound in hydrogels. *Gels*, 3(4).

145. Tavakoli, S., & Klar, A. S. (2020). Advanced hydrogels as wound dressings. *Biomolecules*, 10(8), P.1-20.

146. Dabiri, G., Damstetter, E., & Phillips, T. (2016). Choosing a wound dressing based on common wound characteristics. *Advances in Wound Care*, 5(1), P.32-41.

147. Vasile, C., Pamfil, D., Stoleru, E., & Baican, M. (2020). New developments in medical applications of hybrid hydrogels containing natural polymers. *Molecules*, 25(7).

148. Brumberg, V., Astrelina, T., Malivanova, T., & Samoilov, A. (2021). Modern wound dressings: Hydrogel dressings. *Biomedicines*, 9(9).

149. Moore, J., & Perkins, A. (2010). Evaluating antimicrobial efficacy and cost of 3 dressings containing silver versus a novel antimicrobial hydrogel impregnated gauze dressing containing oakin, an oak extract. *Advances in Skin & Wound Care*, 23(12), P.544-551.

150. Echalié, C., Valot, L., Martinez, J., Mehdi, A., & Subra, G. (2019). Chemical cross-linking methods for cell encapsulation in hydrogels. *Materials Today Communications*, 20c.

151. Xin, H., Biswas, N., Li, P., Zhong, C., Chan, T. C., Nudleman, E., & Ferrara, N. (2021). Heparin-binding VEGFR1 variants as long-acting VEGF inhibitors for treatment of intraocular neovascular disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(21).

152. Gupta, A., Briffa, S. M., Swingler, S., Gibson, H., Kannappan, V., Adamus, G., Radecka, I. (2020). Synthesis of silver nanoparticles using curcumin-cyclodextrins loaded into bacterial cellulose-based hydrogels for wound dressing applications. *Biomacromolecules*, 21(5), P.1802-1811.

153. Nešović, K., Janković, A., Kojić, V., Vukašinović-Sekulić, M., Perić-Grujić, A., Rhee, K. Y., & Mišković-Stanković, V. (2018). Silver/poly(vinyl alcohol)/chitosan/graphene hydrogels – synthesis, biological and physicochemical properties and silver release kinetics. *Composites Part B: Engineering*, 154, P.175-185.

154. Kong, L., Wu, Z., Zhao, H., Cui, H., Shen, J., Chang, J., . . . He, Y. (2018). Bioactive injectable hydrogels containing desferrioxamine and bioglass for diabetic wound healing. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 10(36), P.30103-30114.
155. Abdollahi, Z., Zare, E. N., Salimi, F., Goudarzi, I., Tay, F. R., & Makvandi, P. (2021). Bioactive carboxymethyl starch-based hydrogels decorated with cuo nanoparticles: Antioxidant and antimicrobial properties and accelerated wound healing in vivo. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), P.1-18.
156. Dong, Y., Cui, M., Qu, J., Wang, X., Kwon, S. H., Barrera, J., Gurtner, G. C. (2020). Conformable hyaluronic acid hydrogel delivers adipose-derived stem cells and promotes regeneration of burn injury. *Acta Biomaterialia*, 108, P.56-66.
157. Goodwin, N. S., Spinks, A., & Wasiak, J. (2016). The efficacy of hydrogel dressings as a first aid measure for burn wound management in the pre-hospital setting: A systematic review of the literature. *International Wound Journal*, 13(4), P.519-525.
158. Gupta B.S., Edwards J.V. Textile materials and structures for topical management of wounds. In *Advanced textiles for wound care*, 2nd ed.; Rajendran S.; Woodhead Publishing: United Kingdom, 2019; 74p.
159. Westby, M. J., Dumville, J. C., Soares, M. O., Stubbs, N., & Norman, G. (2017). Dressings and topical agents for treating pressure ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(6).
160. Lee, O. J., Kim, J. -, Moon, B. M., Chao, J. R., Yoon, J., Ju, H. W., . . . Park, C. H. (2016). Fabrication and characterization of hydrocolloid dressing with silk fibroin nanoparticles for wound healing. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 13(3), P.218-226.
161. Mofazzal Jahromi, M. A., Sahandi Zangabad, P., Moosavi Basri, S. M., Sahandi Zangabad, K., Ghamarypour, A., Aref, A. R., . . . Hamblin, M. R. (2018). Nanomedicine and advanced technologies for burns: Preventing infection and facilitating wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 123, P.33-64.
162. Weller, C. D., Team, V., & Sussman, G. (2020). First-line interactive wound dressing update: A comprehensive review of the evidence. *Frontiers in Pharmacology*, 11.
163. Curtis, E.; Gibran, N.S. Wound Healing. In *Handbook of Burns*, 2nd ed.; Jeschke, M.G., Kamolz, L.-P., Sjöberg, F., Wolf, S.E., Eds.; Springer International Publishing Ag: Cham, Switzerland, 2020; Volume 2, P.430–431.
164. Alrubaiy, L.; Al-Rubaiy, K.K. Skin substitutes: A brief review of types and clinical applications. *Oman. Med. J.* 2009, 24, P.4–6.
165. Halim, A.S.; Khoo, T.L.; Yussof, S.J.M. Biologic and synthetic skin substitutes: An overview. *Indian J. Plast. Surg.* 2010, 43 (Suppl. S1), P.23–28.
166. Vig, K.; Chaudhari, A.; Tripathi, S.; Dixit, S.; Sahu, R.; Pillai, S.; Singh, S.R. Advances in skin regeneration using tissue engineering. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, c.789.
167. Jiang, D. -, Qian, C. -, Zhou, B., & Fu, X. -. (2005). Effects of different methods for decellularization on antigen component of acellular dermal matrix. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 9(6), P.35-37.

168. Ferrando, P. M., Balmativola, D., Cambieri, I., Scalzo, M. S., Bergallo, M., Annaratone, L., . . . Castagnoli, C. (2016). Glycerolized reticular dermis as a new human acellular dermal matrix: An exploratory study. *PLoS ONE*, 11(2).
169. Правила оценки уровня боли. https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31486361&pos=8;-117#pos=8;-117.
170. Tichil, I., Rosenblum, S., Paul, E., & Cleland, H. (2021). Treatment of anaemia in patients with acute burn injury: A study of blood transfusion practices. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), P.1-10.
171. Posluszny Jr., J. A., & Gamelli, R. L. (2010). Anemia of thermal injury: Combined acute blood loss anemia and anemia of critical illness. *Journal of Burn Care and Research*, 31(2), P.229-242.
172. Inflammation and Inflammatory Diseases, Markers, and Mediators: Role of CRP in Some Inflammatory Diseases Waliza Ansar, Shyamasree Ghosh *Biology of C Reactive Protein in Health and Disease*. 2016 Mar 24 : P.67–107.
173. Mulder, P. P. G., Koenen, H. J. P. M., Vlig, M., Joosten, I., de Vries, R. B. M., & Boekema, B. K. H. L. (2022). Burn-induced local and systemic immune response: Systematic review and meta-analysis of animal studies. *Journal of Investigative Dermatology*, 142(11), P.3093-3109.
174. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient Waheeda Nargis, Md Ibrahim, Borhan Uddin Ahamed *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014 Jul-Sep; 4(3): P.195–199.
175. Meunier, L., & Larrey, D. (2019). Drug-induced liver injury: Biomarkers, requirements, candidates, and validation. *Frontiers in Pharmacology*, 10.
176. Al-Naimi, M., Rasheed, H., Hussien, N., Al-Kuraishy, H., & Al-Gareeb, A. (2019). Nephrotoxicity: Role and significance of renal biomarkers in the early detection of acute renal injury. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 10(3), P.95-99.
177. Pickett, H. (2011). Shave and punch biopsy for skin lesions. *American Family Physician*, 84(9), P.995-1002.
178. Tiwari, V. K. (2012). Burn wound: How it differs from other wounds. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 45(2), P.364-373.
179. Ivayla I Geneva, Brian Cuzzo, Tasaduq Fazili, Waleed Javaid4., Normal Body Temperature: A Systematic Review; *Open Forum Infect Dis*. 2019 Apr; 6(4): ofz032.
180. de Tymowski C., Dépret F., Soussi S. // Contributing factors and outcomes of burn-associated cholestasis // *Journal of Hepatology*. 2019 Sept; 71 v3, P.563-572;
181. Jeschke, M. G., Kamolz, L. -, Sjöberg, F., & Wolf, S. E. (2019). Handbook of burns. *Handbook of burns* (pp. 1-24) doi:10.1007/978-3-030-18940-2 – 9c.
182. Markiewicz-Gospodarek, A., Koziół, M., Tobiasz, M., Baj, J., Radzikowska-Büchner, E., & Przekora, A. (2022). Burn wound healing: Clinical complications, medical care, treatment, and dressing types: The current state of

knowledge for clinical practice. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3).

183. Wainwright, D.J.; Bury, S.B. Acellular Dermal Matrix in the Management of the Burn Patient. *Aesthet. Surg. J.* 2011, 31, P.13–23.

184. Gurfinkel, R., Rosenberg, L., Cohen, S., Cohen, A., Barezovsky, A., Cagnano, E., & Singer, A. J. (2010). Histological assessment of tangentially excised burn eschars. *Canadian Journal of Plastic Surgery*, 18(3), P.33-36.

185. James, D. L., & Jowza, M. (2017). Principles of burn pain management. *Clinics in Plastic Surgery*, 44(4), P.737-747.

186. Broughton G, Jeffrey EJ, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7) – P.12–34.

187. Gurtner et al., 2008 G.C. Gurtner, S. Werner, Y. Barrandon, et al. Wound repair and regeneration *Nature*, 453 (2008), P.314-321.

188. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2007;127(3):514–25c.

189. Profyris C., Tziotzios C., Do Vale I. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part I. The molecular basis of scar formation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012;66:1–10c.

190. Pereira Ddos S, Lima-Ribeiro MH, Santos-Oliveira R, Cavalcanti Cde L, de Pontes-Filho NT, Coelho LC, Carneiro-Leão AM, Correia MT. Topical application effect of the isolectin hydrogel (Cramoll 1,4) on second-degree burns: experimental model. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:184538.

191. Ferguson, J.C., Martin, C.J., A study of skin temperatures, sweat rate and heat loss for burned patients. *Clin. Phys. Physiol. Meas.*, 1991, Vol. 12, No. 4, P.367-375.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Свидетельство об авторском праве

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

КУӘЛІК
2023 жылғы «7» қараша № 40235

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
ЭНАПИЯ БАУРЖАН БЕГАЛИҰЛЫ, Түлеубаев Берик Еркебулановия

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми туынды**

Объектінің атауы: **Методика оценки влияния ксенобиологического покрытия «X-GRAFT» на процесс заживления ожоговых ран II-III AB степени**

Объектіні жасаған күні: **03.11.2023**





Құжат тиісіншегілігін <http://www.kazpatent.kz/rz> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды Е. Оспанов

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Свидетельство об авторском праве

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ
№ 40222 от «7» ноября 2023 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ЭНАПИЯ БАУРЖАН БЕГАЛУЛЫ, Тулеубаев Берик Еркебуланович

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: Методика сравнительной оценки интенсивности болевых ощущений у пациентов с ожогами II-IIIАБ ст. при применении КБП «Х-GRAFT» и стандартных раневых покрытий.

Дата создания объекта: 03.11.2023



Құжат түпнұсқасын <http://www.kazpatent.kz/rz> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>
Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ҚР ҒМ «ҚҰҚТЫҚ ЗАҢДЕРЛІК МЕНШІК ИНСТИТУТЫ» ҰҚА
«Интеллектуальное право» институтының
«Интеллектуальное право» институтының
«Интеллектуальное право» институтының

Подписано ЭЦП

Е. Оспанов

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Свидетельство об авторском праве

КАЗАКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 40236 от «7» ноября 2023 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ЭНАПИЯ БАУРЖАН БЕГАЛУЛЫ, Тулеубаев Берик Еркебуланович

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: Методика сравнительной оценки влияния отечественного ксенобиологического покрытия на процесс теплоотдачи из ожоговых ран II-IIIАБ степени

Дата создания объекта: 03.11.2023





Құжат тұлғусынағын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының "Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz) в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Е. Оспанов

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Свидетельство об авторском праве

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН



СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ
№ 13816 от «10» декабря 2020 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ТУЛЕУБАЕВ БЕРИК ЕРКЕБУЛАНОВИЧ, АБУТАЛШЕВ КАБЫЛБЕК РИЗАБЕКОВИЧ, ПЬЯНКОВ
ВЛАДИМИР ЕВГЕНЬЕВИЧ, ОМАРГАШЕВ МАРАТ ЕРЖАНОВИЧ, ЭНАПИЯ БАУРЖАН БЕГАЛУ ДЫ

Вид объекта авторского права: **программа для ЭВМ**

Название объекта: **Счетчик площади ожогов (СНО) – 1.0**

Дата создания объекта: **29.11.2020**





Курят тұңғысқалғын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайттың
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеріле болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](https://copyright.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Осланов Е.К.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Индивидуальная регистрационная карта участника исследования

Оценка безопасности, эффективности применения биологического покрытия «X-GRAFT», версия 4,
5-страниц
исследовательский центр 01, идентификационный номер субъекта исследования XG01.00

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

(в ходе исследования)

Код клинического исследования **XG** _____

Тема исследования: Оценка клинического применения отечественного ксеногенного биологического покрытия при лечении термических ожогов II-IIIAB степени площадью 5-30%

Участник № _____ Код испытуемого _____ Номер истории болезни _____
Возраст _____ Пол _____ Масса тела _____ Рост _____

Диагноз основной _____

Диагноз сопутствующий _____

Площадь раны _____

Описание раны _____

Дата информированного согласия _____

Дата включения в исследование _____

Дата исключения _____

Причина исключения _____

Дата незапланированного осмотра

1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____

Неблагоприятные события (дата, названия события)

1. _____

2. _____

3. _____

Недостатки изделия

1. _____

2. _____

3. _____

Отклонения от программы клинического исследования (какие, причина)

1. _____

2. _____

3. _____

Таблица 1. Состояние пациента

	Дата		Дата		Дата	
Общее состояние						
Температура тела						
Температура раневой поверхности	До раневых покрытий	После раневых покрытий	До раневых покрытий	После раневых покрытий	До раневых покрытий	После раневых покрытий
ЧДД (частота дыхательных движений)						
Пульс						
АД						

Таблица 2. Площадь раны (во время перевязок, при консервативном лечении ожогов II-IIIА степени).

	Дата						
Площадь раны							
Состояние раны							
Кол-во КБП см ² на перевязку							

Дата операции 1 _____ Название операции _____
 Дата операции 2 _____ Название операции _____
 Дата операции 3 _____ Название операции _____

Таблица 4 Оценка интенсивности боли

Характер боли		Балл	Дата	Дата	Дата	Дата
Нет боли		0				
Боль незначительная		2				
Боль умеренная		4				
Боль терпимая		6				
Боль выраженная		8				
Боль невыносимая		10				

Таблица 6. Лабораторные исследования

	Дата	Дата
Общий анализ крови		
Биохимический анализ крови		

Таблица 7. Общий анализ крови

Показатели	Дата	Дата
Гемоглобин		
Эритроциты		
Лейкоциты		

Таблица 8. Биохимический анализ крови

Показатели	Дата	Дата	Дата	Дата	Дата
Мочевина					
Креатинин					
Общий билирубин					
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)					
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)					

Таблица 9. Описание результатов гистоморфометрического исследования

Показатель	Балл.			
	1	2	3	4
Резпителизация	Отсутствие пролиферации эпителия в $\geq 70\%$ тканей	Частичное ремоделирование эпителия в $\geq 50\%$ ткани	Умеренная пролиферация эпителия в $\geq 60\%$ тканей	Полное ремоделирование эпителия в $\geq 80\%$ ткани
Острое воспаление	Отсутствует	Скудное	Умеренное	Обильное
Хроническое воспаление	Отсутствует	Скудное	Умеренное	Обильное
Количество грануляционной ткани	Отсутствует	Скудное	Умеренное	Обильное
Грануляционная ткань / созревание фибробластов	Незрелая	Легкое созревание	Умеренное созревание	Зрелая
Ангиогенез	Отсутствует	До 5 на 1 поле зрения ($\times 200$)	6-10 на 1 поле зрения ($\times 200$)	Более 10 на 1 поле зрения ($\times 200$)
Количество коллагена	Отсутствует	Скудное	Умеренное	Обильное
Ориентация коллагеновых волокон	-	Вертикальная	Смешанная	Горизонтальная
Паттерн коллагена	-	Ретикулярный	Смешанный	Пучковый

Таблица 8. Биохимический анализ крови

Показатели	Дата	Дата	Дата	Дата	Дата
Мочевина					
Креатинин					
Общий билирубин					
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)					
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)					

Таблица 9. Описание результатов гистоморфометрического исследования

Показатель	Балл.			
	1	2	3	4
Резпителизация	Отсутствие пролиферации эпителия в $\geq 70\%$ тканей	Частичное ремоделирование эпителия в $\geq 50\%$ ткани	Умеренная пролиферация эпителия в $\geq 60\%$ тканей	Полное ремоделирование эпителия в $\geq 80\%$ ткани
Острое воспаление	Отсутствует	Скудное	Умеренное	Обильное
Хроническое воспаление	Отсутствует	Скудное	Умеренное	Обильное
Количество грануляционной ткани	Отсутствует	Скудное	Умеренное	Обильное
Грануляционная ткань / созревание фибробластов	Незрелая	Легкое созревание	Умеренное созревание	Зрелая
Ангиогенез	Отсутствует	До 5 на 1 поле зрения ($\times 200$)	6-10 на 1 поле зрения ($\times 200$)	Более 10 на 1 поле зрения ($\times 200$)
Количество коллагена	Отсутствует	Скудное	Умеренное	Обильное
Ориентация коллагеновых волокон	-	Вертикальная	Смешанная	Горизонтальная
Паттерн коллагена	-	Ретикулярный	Смешанный	Пучковый

Таблица 10. Результаты гистоморфометрического исследования.

Показатель	Балл.			
	1	2	3	4
Резпителизация				
Острое воспаление				
Хроническое воспаление				
Количество грануляционной ткани				
Грануляционная ткань / созревание фибробластов				
Ангиогенез				
Количество коллагена				
Ориентация коллагеновых волокон				
Паттерн коллагена				

Количество койко-дней _____

Состояние ран при выписке _____

Контрольный осмотр через 14 дней. Дата _____

Описание раны

Дата _____ Фамилия _____ Роспись _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Разрешение на проведение клинического исследования

1 - 1

Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитеті



Министерство здравоохранения
Республики Казахстан
Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности

010000, Астана қ., Орынбор көш. № 8.

010000, г.Астана, ул. Орынбор, 8.

№ K Z90VMX00000189

Номер приказа: 46

Дата выдачи: 06.03.2019 г.

О выдаче разрешения на проведение клинического исследования по протоколу «Оценка безопасности, эффективности применения ксеногенного биологического покрытия «X-GRAFT»

В соответствии с пунктом 6 Стандарта государственной услуги «Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники», утвержденного приказом Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 28 апреля 2015 года № 293, ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Разрешить проведение клинического исследования по протоколу «Оценка безопасности, эффективности применения ксеногенного биологического покрытия «X-GRAFT» КПП на ПХВ «Областной центр травматологии и ортопедии им. Профессора Х.Ж.Макажанова», г. Караганда, РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии», г.Астана (далее – Клиническая база).
2. Заказчику (ТОО «X-MATRIX», город Астана) и Клинической базе при проведении клинического исследования обеспечить соблюдение Протокола и требований законодательства Республики Казахстан в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.
3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на руководителя Департамента Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан по городу Астана Батралиеву А.К., руководителя Департамента Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан по Карагандинской области Макееву Ф.У.
4. Настоящий приказ вступает в силу со дня подписания.

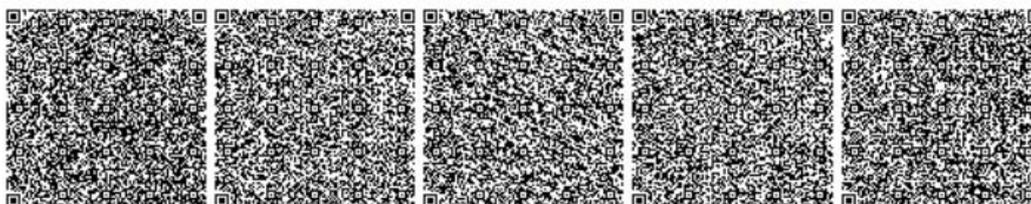
Основание: заявление ТОО «X-MATRIX», город Астана от 26 февраля 2019 года, заключение РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, выданное по результатам оценки материалов клинического исследования от 25 февраля 2019 года №14-16-599/4858-03.

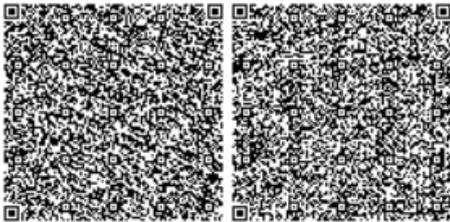
Заместитель Председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Н. Асылбеков

Заместитель председателя

Асылбеков Нурлыбек Абибуллаевич





Бұл құжат ҚР 2003 жылдың 7 қаңтарындағы «Электронды құжат және электронды сандық қол қою» туралы заңның 7 бабы, 1 тармағына сәйкес қағаз безмен тең, Электрондық құжат www.elicense.kz порталында құрылған. Электрондық құжат түпнұсқасын www.elicense.kz порталында тексері аласыз. Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года "Об электронном документе и электронной цифровой подписи" равнозначен до на бумажном носителе. Электронный документ сформирован на портале www.elicense.kz. Проверить подлинность электронного документа вы можете на портале www.elicense.kz.



ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Выписка из заседания Центральной Комиссии по вопросам этики при министерстве здравоохранения Республики Казахстан



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЦЕНТРАЛЬНАЯ КОМИССИЯ ПО ВОПРОСАМ ЭТИКИ МЗ РК



010000, Астана қаласы, Иманов көшесі, 13
тел. +7 (7172) 700-950 (1099)
E-mail: rec_mzh.kz@mail.ru

010000, город Астана, улица Иманова, 13
тел. +7 (7172) 700-950, внут. 1099
E-mail: rec_mzh.kz@mail.ru
www.ccrz.kz

№ 492-В
01.02.2019

Тема: Письмо-заключение ЦКЭ МЗ РК
по заявке ТОО «X-Matrix»
(вх.№ 537 от 21.12.18 г)

Выписка из протокола № 1
заседания Центральной Комиссии по вопросам этики
при Министерстве здравоохранения Республики Казахстан
от 25 января 2019 года

г. Астана, РГП на ПХВ «Республиканский Центр развития здравоохранения»

Председатель: Сарымсакова Бахыт Еркешевна

Секретарь: Саусакова Сания Багланбаевна

Повестка заседания

5.1. Рассмотрение дополнительного документа (программа клинического исследования) в рамках клинического исследования по протоколу «Оценка безопасности, эффективности применения ксеногенной биологической повязки X-GRAFT (КБМ) из брюшины крупного рогатого скота».

Спонсор исследования – ТОО «X-Matrix».

Слушали: Заключение эксперта по этической экспертизе касательно предоставленных документов.

Для рассмотрения представлены следующие документы:

1. программа клинического исследования, версия 2 от 2018 года, на русском языке на 33 страницах;
2. заключение РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК от 2 ноября 2018 года, на русском языке на 10 страницах;
3. СД-диск с электронными версиями документов.

Заключение

Одобрить программу клинического исследования в рамках клинического исследования по протоколу «Оценка безопасности, эффективности применения ксеногенной биологической повязки X-GRAFT (КБМ) из брюшины крупного рогатого скота».

Спонсор исследования – ТОО «X-Matrix».

Председатель



Б. Сарымсакова

Секретарь

С. Саусакова

Дата: 25.01.2019

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Акты внедрения



№ НАО «МУК» 6-2-06
ПП НАО «МУК»
"УТВЕРЖДАЮ"
Директор МБ им.
проф. Х. Ж. Макажанова
Курманғалиев Е-Д.Т.
2022 г.

А К Т

внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГП «Многопрофильная больница им. проф. Х. Ж. Макажанова

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения «Применение отечественного ксеногенного биологического покрытия при лечении термических ожогов II-IIIАБ степени площадью 5-30%.»

Работа включена: из проекта APP-SSG-17/0236F "Организация серийного производства биологических повязок для лечения ожогов и ран на основе внеклеточного ксеногенного матрикса", финансируемого проектом Fostering Productive Innovation, поддерживаемого Всемирным Банком, Министерством цифрового развития, инноваций и аэрокосмической промышленности Республики Казахстан и Правительством Республики Казахстан.

Форма внедрения внедрение способ закрытия ожоговых ран II-IIIАБ степени площадью 5-30% при помощи ксеногенного биологического покрытия на основе обесклеточенной брюшины крупного рогатого скота.

(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее - указать)

Ответственный за внедрение:

заведующий кафедрой хирургических болезней, руководитель травматологического центра МБ им. проф. Х. Ж. Макажанова Тулеубаев Б.Е.;

Исполнители: PhD докторант Әнапия Б.Б., заведующий отделением комбустиологии и гнойной травматологии Васильев К.В., врач ординатор отделения комбустиологии и гнойной травматологии Шмидт С.Я.

Эффективность внедрения: при лечении ожогов II-IIIАБ степени площадью 5-30%, часто имеет место развитие вторичного углубления, выраженные болевые ощущения у пациентов во время смены раневых покрытий. В таких случаях на начальном этапе лечения ксеногенного биологического покрытия, позволяет минимизировать потребность в проведении повторных процедур наложения раневых покрытий и снизить частоту вторичного углубления ран.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: принять метод замещения дефектов костей образующих коленный сустав при ревизионном протезировании на фоне перипротезной инфекции методом двойного цементирования в практику работы травматологических отделений ЛПУ РК

Сроки внедрения 2019-2021

Руководитель травматологического центра МБ
им. проф. Х. Ж. Макажанова, д.м.н., асс. профессор,
заведующий кафедрой хирургических болезней НАО «МУК» Тулеубаев Б.Е.

Члены, ответственные за внедрение и исполнители:

Заведующий отделением комбустиологии и
гнойной травматологии МБ им. проф. Х. Ж. Макажанова
Врач ординатор отделения комбустиологии и
гнойной травматологии МБ им. проф. Х. Ж. Макажанова
PhD докторант




Васильев К.В.
Шмидт С.Я.
Әнапия Б.Б.



Ф НАО «МУК» 6-2-06

ПП НАО «МУК»

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор МБ им.

проф. Х. Ж. Макажанова

Курмангалиев Е-Д.Т.

2022 г.

А К Т

внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГП «Многопрофильная больница им. проф. Х. Ж. Макажанова

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения «Метод расчета площади повреждения кожи с применением программы ЭВМ «Счетчик площади ожогов (СПО)-1.0»»

Работа включена: в перечень методик расчета площади ожоговой поверхности МБ. Им. Проф. Х.Ж. Макажанова.

Форма внедрения метод для расчета площади поражения кожи при ожогах в том числе для научных исследований

(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее - указать)

Ответственный за внедрение:

заведующий кафедрой хирургических болезней, руководитель травматологического центра МБ им. проф. Х.Ж. Макажанова Тулеубаев Б.Е.;

Исполнители: PhD докторант Энапия Б.Б. заведующий отделением комбустиологии и гнойной травматологии Васильев К.В., врач ординатор отделения комбустиологии и гнойной травматологии Шмидт С.Я.

Эффективность внедрения: лечебно-диагностическая, научно-исследовательская. Внедряемая методика при позволяет при помощи ЭВМ, производить и фиксировать площадь ожоговой поверхности.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: принять метод расчета площади поражения кожи при помощи программы ЭВМ «Счетчик площади ожогов (СПО)-1.0»

Сроки внедрения 2019-2021 гг.

Руководитель травматологического центра МБ им. проф. Х. Ж. Макажанова, д.м.н., асс. профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней НАО «МУК» Тулеубаев Б.Е.

Члены, ответственные за внедрение и исполнители:
Заведующий отделением комбустиологии и гнойной травматологии МБ им. проф. Х. Ж. Макажанова Васильев К.В.
Врач ординатор отделения комбустиологии и гнойной травматологии МБ им. проф. Х. Ж. Макажанова Шмидт С.Я.
PhD докторант Энапия Б.Б.