

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

БЕЛЕЦКИЙ СТАНИСЛАВ ГЕННАДЬЕВИЧ

УДК 616-001-002.54-06-089.168.1-092:355.01

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ФОРМИРОВАНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ В ОТДАЛЕННОМ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, доцент
Соболев Дмитрий Васильевич
доктор медицинских наук, профессор
Плахотников Иван Александрович

*Экземпляр идентичный всем
существующим у Учёного секретаря
Диссертационного совета Д 01.022.05*

Донецк 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список используемых сокращений и обозначений.....	3
Введение.....	5
Глава 1. Краткие сведения о патогенезе современной боевой травме и формировании трофических язв в послеоперационном периоде (обзор литературы).....	14
1.1. Краткая характеристика поражающих факторов современного обычного оружия	14
1.2. Раневая баллистика и биофизика формирования огнестрельной раны	19
1.3. Факторы, нарушающие заживление ран, патогенез образования трофических язв.....	25
Глава 2. Материал и методы исследования	39
2.1. Дизайн исследования.....	39
2.2. Материал исследования.....	41
2.3. Методы исследования.....	53
Глава 3. Патоморфологические особенности осложненного течения раневого процесса при боевой травме.....	58
3.1. Патоморфологическая оценка динамики раневого процесса у больных основной группы.....	58
3.2. Морфометрический контроль течения раневого процесса у больных в основной группе.....	67
3.3. Патоморфологическая оценка динамики раневого процесса у больных группы сравнения.....	69
3.4. Морфометрический контроль течения раневого процесса у больных в группе сравнения.....	78
3.5. Патоморфологическая картина больных основной группы и группы сравнения при развитии остеомиелита.....	82
Глава 4. Особенности микробного пейзажа ран и чувствительности выделенных микробов к антибиотикам при разном характере повреждений и типах раневого процесса при боевой травме.....	86
Глава 5. Особенности иммунной реактивности организма в зависимости от характера раневого процесса у раненых при боевой травме.....	101
Глава 6. Методика прогнозирования образования трофических язв в отдаленном после операционном периоде при боевой травме.....	109
Анализ результатов и их обсуждение. Заключение.....	116
Выводы.....	136
Практические рекомендации.....	139
Список используемой литературы.....	140

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление
АОС – антиоксидантная система
АТФ – аденозинтрифосфат
АФК – активная форма кислорода
ВВ – взрывчатые вещества
ВПХ – военно-полевая хирургия
ВУВ – воздушно-ударная волна
ВУД – волна упругой деформации
Гр- – грамотрицательные
Гр+ – грамположительные
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДФН – дегенеративные формы нейтрофилов
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗХМЛ – запрограммированное многоэтапное хирургическое лечение
ИЛ – интерлейкины
ИНВХ – Институт неотложной и восстановительной хирургии
ИТ – интенсивная терапия
КНС – коагулазонегативные стафилококки
КОЕ – колониеобразующая единица
КТ – компьютерная томография
КЩС – кислотно-щелочное состояние
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛПС – липополисахарид
МВТ – минно-взрывная травма
МИТП – модифицированный индекс тяжести поражения
МКАТ – моноклональные антитела
ММР – металлопротеинкиназа
МСМ – молекулы средней массы
ООТ – острая ожоговая токсемия
ОСТ – ожоговая септикотоксемия
ОЦК – объем циркулирующей крови
ОШ – отношение шансов
ПГ – пептидогликан
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы
РДИ – регенеративно-дегенеративный индекс
РНК – рибонуклеиновая кислота
РС – ранящий снаряд
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ССВО, SIRS – синдром системного воспалительного ответа
ССС – сердечно-сосудистая система
СТ – кардиотропин
СЭИ – синдром эндогенной интоксикации
СЯН – сегментоядерные нейтрофилы
ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов
ЦВД – центральное венозное давление
ЧСС – частота сердечных сокращений
CSF – колониестимулирующий фактор
EGF – эпидермальный фактор роста
FGF – фактор роста фибробластов
HWE – равновесие Хайди-Вайнберга
ID – индентификатор группы
IFN – интерферон
Ig – иммуноглобулин
IGF – инсулиноподобный фактор роста
IL – интерлейкин
LIF – лейкемия-ингибирующий фактор
OSM – онкостатин М
р – статистический уровень значимости различия
PDGF – тромбоцитопродуктивный фактор роста
ROC – диаграмма операционной характеристики
TGF – трансформирующий фактор роста
TIMP – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ
TLR – толл-подобный рецептор
TNF – фактор некроза опухолей
TNFR – рецептор фактора некроза опухолей
tPA – тканевой плазминоген
uPA – урокиназа

ВВЕДЕНИЕ

В специфических условиях продолжающегося военного конфликта в Донбассе раненые и пострадавшие с боевыми повреждениями получают полный объем медицинской помощи в гражданских лечебных учреждениях, располагающихся на небольшом расстоянии от места ведения боевых действий (Фисталь Э.Я., 2019). В то же время значительный коечный фонд, квалифицированный кадровый состав, наличие современной лечебно-диагностической базы создают возможность решать задачи специализированной медицинской помощи раненым и пострадавшим с боевыми повреждениями.

Ранения военного времени носят совершенно другой характер, чем травмы мирного времени. Степень разрушения тканей, наблюдаемая при ранениях военного времени, не имеет ничего общего с травмами и ранениями мирного времени (Фисталь Э.Я., 2019, 2020).

«Военно-полевая хирургия – это организация борьбы с травматической эпидемией посредством поэтапного или эшелонированного лечения», – писал Н.И. Пирогов.

В практике обычной мирной жизни не встречается ничего похожего на множественные травмы, причиняемые осколками снарядов, на травматическую ампутацию в результате взрыва противопехотной мины или результат поражения пулей боевой винтовки, обладающей громадной кинетической энергией.

Проблема изучения патогенетических механизмов формирования трофических язв нижних конечностей, наиболее часто встречающихся у пациентов с хронической венозной недостаточностью, достаточно обстоятельно представлена в отечественной и зарубежной литературе. В литературе также имеется значительное количество публикаций, посвященных лечению трофических язв нижних конечностей, которые развились в результате хронической артериальной недостаточности (Азизов

Г.А., Джумабаев Э.С., 2003). Однако, в значительно меньшей степени изучен вопрос патогенетических аспектов развития трофических язв, причиной которых была боевая травма и гнойно-некротические процессы (Гусак В.К., Фисталь Э.Я., 2002, 2020). Доныне не разработана и патогенетическая классификация посттравматических трофических язв, возможность прогнозирования формирования язвы в отдаленном послеоперационном периоде. Имеющиеся данные, основаны на оценке состояния микроциркуляции в условиях эксперимента (Чернух А.М., 2003) и использовании, как правило, морфологических методов исследования. Неинвазивные функциональные методы диагностики используются только для изучения магистрального артериального и венозного кровообращения. Детального изучения морфологии раны, которая приводит к трофической язве, микробного пейзажа и иммунологического статуса организма в клинике до настоящего времени не проводилось. Имеющиеся в литературе данные по этой проблеме посвящены, в основном, изучению трофических язв венозного происхождения. Также слабо освещены вопросы исхода ранения, т.е. возможности создания математической модели, которая позволила бы с большой точностью предсказать возможность формирования трофической язвы после получения боевой травмы (Антомонов М.Ю., 2006, Богомолов С.Д., 2003).

Совокупность вышеизложенных факторов, по мнению авторов, дала возможность изучить патогенетические звенья раневого процесса при боевой травме, создать математическую прогностическую модель исхода заболевания, на основании чего возможна разработка рациональной хирургической тактики с последующей скорейшей реабилитацией раненных.

Степень разработанности проблемы. Разработка и научное обоснование современных подходов к лечению ран связаны в первую очередь с достижениями в области гражданской медицины. Они предусматривают соблюдение принципов радикальной первичной хирургической обработки раны с ее закрытием первичным швом либо одним

из пластических методов, которые выполняются одновременно в ходе первичной восстановительной операции (Gopal S. et al., 2004, Gross W. Et al., 2008, Jordan D. et al., 2014).

В отличие от травмы мирного времени современные боевые повреждения характеризуются значительной протяженностью зоны первичного и вторичного некроза, что резко ограничивает возможности исчерпывающей первичной хирургической обработки (Lerner A. et al., 2007).

В литературе представлены сообщения о преимуществах применения комплексов тканей для полноценного закрытия раневых дефектов при огнестрельных травмах (Karanas J.L. et al., 2008). Несмотря на положительные результаты, достигнутые в решении этой проблемы, вопрос патогенетического осмысления выбора метода пластики и сроках ее выполнения остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Научно обоснованные методы инактивации патогенной микрофлоры, использование протеолитических ферментов, создание влажной раневой среды, дифференцированный подход к лечению раны согласно стадии раневого процесса, некрэктомия дна и стенок раны воздействуют положительно на течение раневого процесса, но не всегда приводят к заживлению раны и ведут к формированию трофической язвы в послеоперационном периоде.

Таким образом, к основным перспективным направлениям современной хирургии открытых боевых повреждений относятся: модифицированные методы первичной хирургической обработки раны, динамический активный хирургический контроль состояния раны, локальная и регионарная терапия с использованием современных методов лечения ран и раневых покрытий, возможно раннее закрытие раневых дефектов (Gurtner G., 2008). Вместе с тем недостаток доказательных данных и опыта применения этих подходов в условиях гражданского здравоохранения стали побудительным мотивом для проведения данного исследования.

Связь работы с научными программами, темами. Диссертационная работа выполнена согласно плану научно-исследовательской работы кафедры комбустиологии и пластической хирургии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и является фрагментом темы «Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения больных с термическими поражениями, ранами, хроническими эрозивно-язвенными поражениями кожи, разработка и оптимизация методики ранней хирургической реабилитации пострадавших», шифр УН 19.03.09.

Цель исследования. На основании изученных патогенетических механизмов течения раневого процесса при боевой травме и созданной математической модели выделить наиболее значимые предикторы формирования трофических язв в отдаленном послеоперационном периоде.

Задачи исследования:

1. Определить структуру боевой травмы, особенности течения раневого процесса у пострадавших с ранами в зависимости от вида повреждения, тяжести состояния и направленности лечебно-тактических мероприятий.
2. Изучить патоморфологическую картину, микробный пейзаж ран и иммунологический статус организма при боевой травме.
3. Разработать математическую модель прогнозирования возможности формирования трофических язв в отдаленном послеоперационном периоде.
4. Выявить наиболее значимые предикторы формирования трофических язв при боевой травме в отдаленном послеоперационном периоде.

Объект исследования: раневой процесс при боевой травме, его осложнения, индивидуальные особенности воспалительной реакции, патогенез формирования трофических язв.

Предмет исследования: патоморфологические, бактериологические, иммунологические показатели, характеризующие особенности раневого процесса и эффективность специализированного хирургического лечения пациентов.

Научная новизна. Уточнены особенности динамики раневого процесса при боевой травме в зависимости от вида повреждения, тяжести состояния раненых и направленности лечебных мероприятий.

Установлен патоморфологический, бактериологический, иммунологический характер раневого процесса при современной боевой травме, выявлена зависимость выраженности и продолжительности фазы гнойного воспаления от срока поступления раненых, адекватности хирургической обработки раны и этапа оказания хирургической помощи.

Математически доказана роль отдельных маркеров защиты и их сигнальные уровни в формировании периодов воспалительно-регенераторного процесса, влияние на благоприятный и неблагоприятный характер течения раневого процесса.

Разработана математическая модель прогнозирования исхода лечения в отдаленном послеоперационном периоде.

Выделены наиболее значимые предикторы формирования трофических язв в отдаленном послеоперационном периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Уточнен патогенез раневого процесса при боевой травме, выявлены особенности течения раневого процесса в зависимости от вида повреждения, тяжести состояния и направленности лечебных мероприятий.

Разработана математическая модель прогнозирования длительности лечения повреждений, исхода лечения, включающая возможность прогноза исхода лечения при боевой травме.

Установлена корреляционная связь между наиболее значимыми предикторами и вероятностью формирования трофической язвы в отдаленном послеоперационном периоде.

Полученные данные внедрены в работу отдела термических поражений Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (г. Донецк, 83045, Ленинский проспект, д. 47), помимо того, материалы работы используются в преподавательской деятельности на кафедре комбустиологии

и пластической хирургии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО (г. Донецк, 83003, проспект Ильича, д. 16).

На основании полученных результатов исследования были изданы учебные пособия: «Специализированная хирургическая помощь при боевой травме» под редакцией проф. Фисталя Э.Я. и проф. Долгошапка О.Н, присвоен гриф «Рекомендовано Министерством образования и науки Донецкой Народной Республики», приказ №1393 от 09 октября 2019 г. (Донецк, 2019) и «Современные аспекты оказания медицинской помощи в условиях чрезвычайных ситуаций», под редакцией проф. Фисталя Э.Я. и проф., академика РАН В.А. Порханова (Краснодар, 2020).

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для широкого применения в отделениях интенсивной терапии, хирургии и травматологии, оказывающих помощь пострадавшим с ранами.

Методология и методы исследования. Работа выполнена на материале Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, город Донецк. Исследование построено на принципах выполнения научно-исследовательских работ, которые основаны на фундаментальных и современных тенденциях хирургического лечения ран. Методология исследования включала в себя анализ литературы по проблеме оказания помощи пострадавшим в результате боевой травмы, построение научной гипотезы, постановку цели и задач работы, разработку дизайна и протокола исследования, сбор, обработку и обобщение материала, формулировку выводов, практических рекомендаций. Для выполнения поставленных задач и сформулированных основных положений диссертации выполнен анализ литературных источников, проведены патоморфологические, бактериологические, иммунологические и клинико-лабораторные исследования. Весь математический анализ проводился с помощью лицензионных программ Microsoft Office Excel (v. 14.0.7237.5000 32-разрядная, номер продукта: 02260-018-0000106-48881, Microsoft Corporation,

2010), STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA), онлайн-калькулятора (<http://gen-exp.ru/calculatoror.php>) и адекватных математических методов и критериев.

Положения, выносимые на защиту

1. Течение раневого процесса при боевой травме определяется степенью повреждения тканей и особенностями индивидуального течения воспалительной реакции. Оказание специализированной хирургической помощи в полном объеме возможно только в условиях специализированного центра после своевременной сортировки раненных и пострадавших, своевременной эвакуации.
2. Основную роль в формировании трофических язв при боевой травме в отдаленном послеоперационном периоде играют скорость доставки (до 96 часов), повреждение сосудисто-нервного пучка конечности, наличие остеомиелита.
3. Дискриминирующая способность математической модели (диагностические характеристики) составляет: чувствительность – 77,8%; специфичность – 81,3%; эффективность – 79,6%; прогностическая ценность положительного результата – 83,2%; прогностическая ценность отрицательного результата – 93,8%.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов основана на подборе репрезентативных групп пострадавших в результате боевой травмы в соответствии с поставленными задачами исследования. Проведенные исследования выполнены с использованием современных методов патоморфологических, бактериологических, иммунологических исследований и подтверждены общепринятыми методами статистической обработки данных. Составлен акт проверки первичной документации. Проведенный анализ полученных данных подтвердил правильность выдвинутых гипотез.

Результаты диссертационного исследования доложены на Международной научно-практической конференции, посвященной 140-летию со дня рождения профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого «Хирургические

инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых» (Симферополь, 2017), Всероссийской конференции «Оказание скорой и неотложной медицинской помощи раненым и пострадавшим при массовом поступлении» (Москва, 2016), VIII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Мультимодальная терапия и междисциплинарный подход к лечению ран различной этиологии» (Краснодар, 2016), Научно-практической конференции «Инновационные технологии в медицине неотложных состояний» (Донецк, 2017), Международном медицинском форуме «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2017, 2019).

Личное участие автора. Диссертантом разработана концепция диссертационной работы, проведена разработка основных теоритических и практических положений диссертации, проведен анализ литературных источников. Диссертантом обоснован выбор методики обследования и лечения, проведены клинические и лабораторные исследования.

Диссертант лично выполнял оперативные пособия у раненных и пострадавших. У 25% пострадавших диссертант был в качестве лечащего врача с 2018 года, принимал участие в лечении пострадавших, участвуя в 75% операций, дежурствах в клинике. В публикациях, изданных в соавторстве, основные идеи и материал принадлежат диссертанту.

Бактериологические исследования проводились на базе клинической лаборатории ИНВХ им. В.К. Гусака, патоморфологические исследования – на базе кафедре патологической анатомии ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО (доцент Кондратюк Р.Б.).

Статистическая и математическая обработка полученных результатов проведена на базе ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО (доцент Коктышев И.В.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых научных журналах.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 166 страницах текста компьютерной верстки (139 страниц основного текста,

27 страниц списка литературы) и включает: введение, обзор литературы и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами и 40 рисунками. Список литературы включает 231 источник, в том числе 126 отечественных и 105 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ СОВРЕМЕННОЙ БОЕВОЙ ТРАВМЕ И ФОРМИРОВАНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Краткая характеристика поражающих факторов современного обычного оружия

Появившееся в XIV в. огнестрельное оружие прошло в своем развитии длинный путь – от примитивных пушек, аркебуз и мушкетов до современных систем вооружения, среди которых принято различать так называемое обычное (конвенционное) оружие и оружие массового поражения (ОМП) (запрещенное к применению международными конвенциями) [9, 15,18, 50].

Для поражения противника применяются пули различных типов патронов, осколки естественно-дробимого корпуса боеприпасов, готовые поражающие элементы (в виде стальных шариков, стреловидных элементов, кубиков), взрывная ударная волна и т.п. [45, 47, 49, 100].

Стрелковое оружие

Наиболее распространенным оружием в мире являются автоматы системы М.Т. Калашникова калибром 7,62 мм (типа АК-47 и АКМ), изготавливаемые во многих странах. Начиная с 1960-х гг., в армиях развитых стран произошел переход к оружию меньшего калибра.

В США, странах НАТО используется калибр 5,56 мм (автоматическая винтовка M16A1, M16A2 и др.), в России – 5,45 мм (автомат Калашникова АК-74, автомат Никонова АН-94). Высокоскоростные малокалиберные пули 5,45-5,56 мм обладают повышенными поражающими свойствами. Диапазон калибра оружия варьирует от 4,0 до 12,7 мм при начальной скорости пули от 450 до 990 м/с.

Осколочные и осколочно-фугасные боеприпасы

В современных боевых действиях основными формами огневого поражения противника считаются массивные сосредоточенные удары

авиации и артиллерии с применением осколочно-фугасных, шрапнельных и кассетных боеприпасов [19, 20, 21, 22].

При разрыве традиционных осколочно-фугасных снарядов образуются осколки различных размеров и массы. Современные снаряды и бомбы имеют свойства рационального дробления корпуса (на осколки заданной массы) или снаряжаются готовыми поражающими элементами: стальными шариками (кассетные боеприпасы) или стрелками (шрапнельные боеприпасы).

Частота множественных и сочетанных ранений поражающими элементами шрапнельных и кассетных боеприпасов может достигать 75%, что обусловлено высокой плотностью поражения.

В современных вооруженных конфликтах резко увеличился арсенал этих средств в виде ручных гранат, ручных (неавтоматических) и автоматических станковых гранатометов.

Существуют наступательные и оборонительные противопехотные ручные гранаты, различающиеся радиусом поражающего действия осколков (наступательная – 4-5 м, оборонительная – до 15 м). Из-за ограниченной дальности броска ручной гранаты в боевых условиях также используются различные типы гранатометов [19, 20, 21, 22].

Боеприпасы взрывного действия

В структуре боевых потерь современных локальных войн и вооруженных конфликтов все больший удельный вес занимают раненые, получившие повреждения при подрыве взрывных боеприпасов – противопехотных и противотанковых мин.

Противопехотные мины бывают:

- осколочными;
- осколочно-фугасными;
- огневыми (содержат огнесмесь).

В большинстве осколочных мин содержатся готовые поражающие элементы в виде стальных шариков диаметром 3-8 мм, кубиков, кусков проволоки и пр. массой 0,1-1 гр. Их количество варьирует в различных

образцах от сотен до нескольких тысяч. Радиус поражения осколками в большинстве образцов достигает 15-20 м. Наиболее эффективными считаются мины, разрывающиеся на высоте 1-2 м (подпрыгивающие мины), и мины направленного действия (поражают цели на расстоянии до 90 м). Значительное распространение в вооруженных конфликтах последних десятилетий получили самодельные мины, изготовленные из снарядов, гранат либо просто из любых взрывчатых веществ (ВВ) с добавлением осколочных элементов (гвозди, болты и пр.).

В непосредственной близости от места разрыва снарядов, мин и гранат к повреждающему действию осколков присоединяется действие взрывной ударной волны (ВУВ). Для категории боеприпасов фугасного и термобарического действия (гранаты, авиационные бомбы и т.п.) ВУВ является основным поражающим фактором [72, 75, 76, 77].

Поражающие факторы боеприпасов взрывного действия

Взрыв представляет собой химическое превращение ВВ во взрывные газы, характеризующееся выделением значительного количества энергии в течение очень короткого времени и в ограниченном пространстве.

Основным типом ВВ, применяемых для снаряжения артиллерийских снарядов, мин, авиабомб и пр. являются т.н. бризантные ВВ – тротил (тринитротолуол), аммонал, гексоген в сплаве с тротилом и пр. Все эти вещества для возбуждения (инициирования) взрыва требуют внешнего воздействия в виде высокой температуры или удара. Скорость детонационной волны достигает 2000-8000 км/с. Практически можно считать, что ВВ мгновенно превращается во взрывные газы с очень высоким давлением и высокой температурой. Этим объясняется дробящее действие бризантного ВВ на стенки корпуса снаряда с образованием многочисленных осколков различной формы и массы [93, 94, 98, 99].

Вследствие этого, при взрыве снаряда в непосредственной близости от человека или контактном подрыве на противопехотной mine, основной разрушительный удар по телу производит мощная волна газообразных

продуктов детонации ВВ, а также плотный поток осколков корпуса боеприпаса. Кроме того, вследствие высокой температуры газов наблюдаются опаления одежды и ожоги [39, 40, 93, 94, 98, 99].

Быстро расширяющиеся взрывные газы вытесняют окружающий воздух в стороны, сжимая его и образуя воздушно-ударную волну (ВУВ). Передняя граница зоны сжатия носит название фронта ударной волны и характеризуется чрезвычайно высокими значениями избыточного давления.

Вслед за фазой сжатия (фаза положительного давления) следует фаза разрежения, в которой давление ниже атмосферного (отрицательная фаза). Положительная фаза ВУВ распространяется эксцентрично, отрицательная – концентрично. Энергетический потенциал зоны разрежения давления крайне мал, порядка 20-30 кПа, в силу чего он не может оказывать патологического воздействия на организм [93, 94, 98, 99].

Движение огромной массы воздуха способно вызвать травмы различной тяжести. В непосредственной близости к месту взрыва может произойти полное разрушение тела; несколько дальше – разрыв тканей, отрыв конечностей и повреждение внутренних органов, а также отбрасывание тела (метательный эффект) [101, 110, 112, 113].

Основной травмирующий эффект ВУВ зависит от скорости нарастания максимума избыточного давления – импульса ударной волны. В специальной литературе это положение иллюстрируется достаточно образно: ударная волна действует на поражаемую цель не как гигантский пресс, а как внезапный удар «дубины» или «исполинской ладони» [39, 40, 93, 94, 98, 99, 112, 113].

Основными параметрами, характеризующими ударную волну, являются: избыточное давление во фронте (ΔP), длительность положительной фазы (τ_+) и длительность отрицательной фазы (τ) (рис. 1.1.1).

Параметрами, определяющими травматический эффект при первичных поражениях ударной волной с мгновенным нарастанием импульса избыточного давления, являются величина ΔP и продолжительность τ_+ .

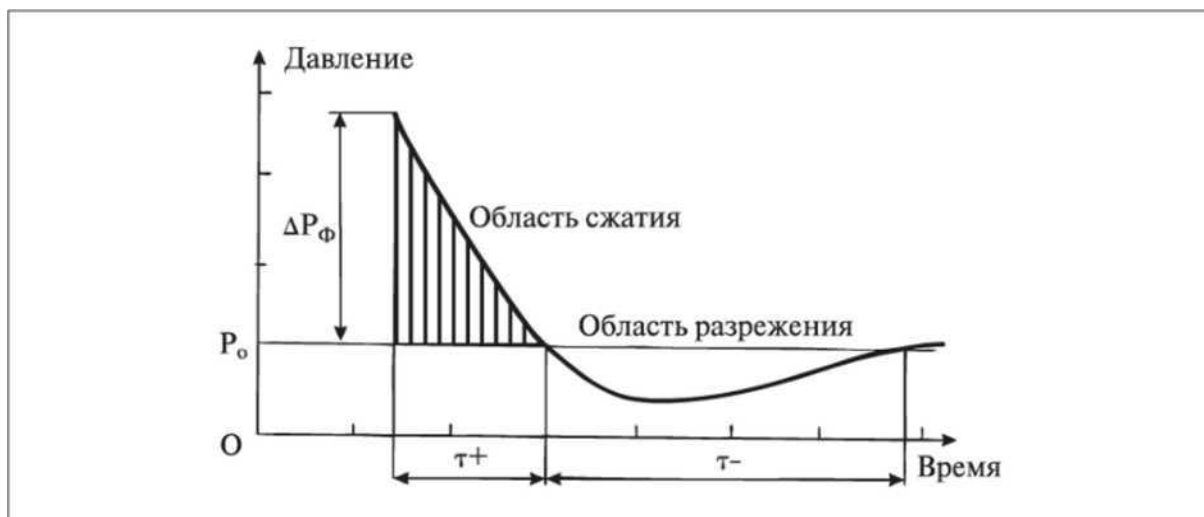


Рис. 1.1.1. Типовая форма ударной волны

Для бризантных ВВ характерной продолжительностью τ_+ является 2-10 мс. В этих условиях при ΔP 20-35 кПа с 50% вероятностью наблюдается разрыв барабанных перепонок. Величина ΔP порядка 170-200 кПа является порогом повреждения легких, ΔP 400 кПа определяется как начало тяжелых легочных повреждений. При ΔP 350-800 кПа с 50% вероятностью возникает летальный исход.

Параметрами, определяющими травматический эффект при прямых или первичных поражениях ВУВ с мгновенным нарастанием импульса избыточного давления, являются величина ΔP и продолжительность τ_+ . Для бризантных ВВ характерной продолжительностью τ_+ является 10 мс. Избыточное давление во фронте ударной волны может достигать нескольких тысяч кПа. Отрицательное давление, как правило, не превышает 100 кПа и не оказывает в силу этого существенного патологического воздействия на организм. Скорость распространения ударной волны в эпицентре взрыва достигает 3000 м/с, а затем снижается до скорости звука. Ударная волна трансформируется в звуковую волну (импульсный шум) [39, 40, 93, 94, 98, 99, 112, 113].

Действие ударной волны на различные участки тела оказывается неодинаковым. Оно зависит как от расположения человека по отношению к взрывной волне, так и от характера повреждаемых тканей. Органы с большей

поверхностью и малой массой поглощают наибольшее количество энергии, следовательно, подвергаются наибольшему разрушению [39, 40, 99].

1.2. Раневая баллистика и биофизика формирования огнестрельной раны

Пулевые и осколочные ранения до идентификации РС обозначаются как огнестрельные ранения. Морфологическим субстратом огнестрельного ранения является огнестрельная рана. Она образуется в результате взаимодействия тканей, органов и систем человека с РС, поэтому характеристика огнестрельной раны определяется, с одной стороны, баллистическими свойствами РС, а с другой – структурой повреждаемых тканей.

Повреждающие свойства РС характеризуются скоростью его полета, массой, площадью поперечного сечения, степенью устойчивости при попадании в ткани, склонностью к деформации и фрагментации, величиной кинетической энергии в момент ранения [9, 15, 19, 21, 22, 112, 113].

Результирующим при этом является количество кинетической энергии РС, передаваемой тканям (потеря энергии).

Механизм образования огнестрельной раны

В образовании огнестрельной раны основное значение принадлежит 4 факторам [9, 15, 45, 47, 49, 113]:

1-й фактор – воздействие ударно-волновых процессов. В момент соприкосновения пули с поверхностью поражаемых тканей в месте контакта мгновенно возникает сдавление среды. Уплотнение среды порождает образование волны деформации. Волна деформации или «ударная волна» распространяется впереди движущейся пули со скоростью звука. Скорость распространения звука в тканях составляет около 1500 м/с, поэтому «ударная волна» все время обгоняет пулю, в то время как движение пули в тканях постепенно замедляется. Условность термина «ударная волна» заключается в том, что, в отличие от компрессионной волны в тканях, реальная ударная

волна при детонации ВВ распространяется в воздухе со скоростью около 3000 м/с, т.е. со скоростью, значительно превышающей скорость распространения звука в воздухе [9, 15, 19, 21, 22, 112, 113].

Ударная волна в тканях характеризуется крутым фронтом с высоким положительным пиком давления (>1000 кПа), при этом время нарастания давления от нуля до максимальной амплитуды составляет менее одной микросекунды. Фаза положительного давления характеризуется малой продолжительностью порядка 0,05-0,5 мс, соизмеримой со временем прохождения РС через объект, и переходит в короткую, незначительную по величине, фазу отрицательного давления.

По времени, стадия низкочастотного волнового процесса совпадает с образованием в тканях так называемого феномена временной пульсирующей полости (ВПП) и является результатом пульсирующих дислокаций тканей за пределами временной полости.

2-й фактор – воздействие РС. Основной баллистической характеристикой РС является их начальная скорость. Выделяют РС:

- низкоскоростные ($V_0 < 400$ м/с);
- среднескоростные;
- высокоскоростные ($V_0 > 700$ м/с).

Поражающий эффект возрастает по мере увеличения угла нутации пули в тканях и достигает максимума при ее опрокидывании или деформации, что приводит к увеличению площади поперечного сечения входящего в ткани РС, возрастанию коэффициента лобового сопротивления и увеличению кинетической энергии, передаваемой тканям. При прохождении через ткани обычной пули калибра 7,62 мм в устойчивом положении, поражаемым тканям передается 20% кинетической энергии, при прохождении малокалиберной кувыркающейся пули с начальной скоростью полета 900 м/с – 60%. Таким образом, в результате воздействия высокоскоростных РС возникает качественно новый тип огнестрельных ран.

3-й фактор (основной и специфический для огнестрельной раны) – воздействие энергии бокового удара. Кинетическая энергия, переданная тканям РС, приводит к смещению лежащих на его пути частичек среды в прямом и радиальных направлениях от раневого канала. Пришедшие в движение частички среды передают свою энергию периферическим слоям до тех пор, пока сопротивление не остановит их движение. В результате этого вслед за РС в среде образуется временная полость [50, 72, 75, 76, 77].

В раневой баллистике рассматривается когерентная (т.е. подчиняющаяся определенным закономерностям) временная полость, которая отделяется от движущегося РС вдоль его поверхности, замыкая его хвостовую часть. Полость, где чисто теоретически возникает кратковременный вакуум, быстро заполняется поступающим через входное отверстие воздухом и отчасти парами воды, содержащейся в составе той среды, через которую проходит пуля. Образование этих паров является результатом перехода части кинетической энергии РС в тепловую вследствие трения его оболочки о ткани. Из-за быстротечности возникновения тепла, оно не передается на глубжележащие ткани [50, 72, 75, 76, 77].

Первоначально полость имеет коническую форму, затем размеры ее увеличиваются и только через несколько миллисекунд (уже после выхода пули из тканей), преодолевая состояние инерционности, полость достигает максимальной величины. Величина растяжения полости зависит от эластичности среды. Когда же происходит спадание полости, то, если отданная тканям энергия не исчерпывается, образуется новая полость меньшего объема, чем первая. Совершая несколько убывающих по амплитуде пульсаций, полость постепенно угасает, оставляя после себя постоянный раневой канал, или так называемую «постоянную полость».

Временная пульсирующая полость – важнейшее понятие в раневой баллистике высокоскоростных РС. Из возникновения и существования полости вытекают практически все биологические феномены огнестрельной раны [50, 72, 75, 76, 77].

Между баллистическими параметрами (потерей кинетической энергии РС, объемом ВПП) и размерами деструктивных изменений тканей в огнестрельной ране существует прямая связь. Решающей величиной в раневой баллистике является не кинетическая энергия РС при встрече с целью, а та ее часть, которая затрачивается при ранении на преодоление силы сопротивления живых тканей [9, 15, 19, 21, 22, 112, 113].

Пульсации ВПП, проявляющиеся в периодическом сжатии и растяжении тканей, продуцируют волны давления, которые и формируют так называемый «боковой удар» пули. Они вызывают морфофункциональные изменения не только в стенках раневого канала, но - при тяжелых ранениях – и на значительном удалении за пределами раны, формируя контузионные (дистантные) повреждения органов и тканей.

4-й фактор – воздействие вихревого следа (турбулентного потока частиц тканей), возникающего позади РС. Субатмосферное давление в ВПП, а также ее пульсация при открытом сообщении через входное отверстие раневого канала с внешней средой, приводят к аспирации инородного материала в раневой канал и его загрязнению. Вследствие воздействия этого фактора, а также воздействия вихревого следа, в рану всасываются частицы одежды, почвы, микроорганизмы с окружающей кожи и пр.

Морфология и особенности огнестрельной раны

В результате действия перечисленных факторов образуется огнестрельная рана, имеющая входное, выходное (при сквозном характере ранения) отверстия и раневой канал.

Раневой канал огнестрельной раны имеет сложную, неправильную форму и контуры, что объясняется двумя механизмами: изменением траектории движения РС в тканях вследствие соприкосновения его с плотными образованиями, например, костями, сухожилиями (первичные девиации); различной сократимостью разнородных и даже однородных тканей (вторичные девиации) [9, 15, 19, 18, 19, 20, 21, 22].

В соответствии с морфологическими и функциональными изменениями, а главное, в интересах лечебной тактики в пределах раневого канала выделяются 3 зоны огнестрельной раны, впервые описанные М. Борстом в 1925 г. (рис. 1.2.1).

1-я – зона раневого дефекта – образуется в результате прямого действия РС. Она представляет собой неправильной формы извилистую щель, заполненную раневым детритом, кровяными сгустками, инородными телами, костными осколками при повреждении костей. Эта зона является ориентиром при определении направления выполнения ПХО, а ее содержимое подлежит тщательному удалению.

2-я – зона первичного некроза – возникает в результате действия всех факторов образования огнестрельной раны. Это ткани, прилежащие к зоне раневого дефекта и полностью утратившие жизнеспособность. Мертвые ткани должны быть полностью иссечены и удалены во время ПХО.



Рис. 1.2.1. Схема зон раневого канала огнестрельной раны при сквозном пулевом ранении бедра с переломом кости; виден раневой канал, стенками которого является зона первичного некроза, вокруг – зона формирования вторичного некроза

3-я – зона вторичного некроза (зона «молекулярного сотрясения» по Н.И. Пирогову) – формируется в результате действия энергии бокового удара и образования ВПП. Она имеет мозаичный характер по выраженности морфологических проявлений, их размерам, протяженности и глубине расположения от зоны раневого дефекта. Макроскопически эти изменения характеризуются очаговыми кровоизлияниями, пониженной кровоточивостью и яркостью тканей; микроскопически – нарушением микроциркуляции в виде спазма или паретической дилатации мелких сосудов, стазом форменных элементов, деструкцией клеток и внутриклеточных структур. Вторичный некроз – процесс, развивающийся в динамике (до нескольких суток) и зависящий от условий жизнедеятельности тканей в ране. Следовательно, основной задачей лечения применительно к этой зоне является недопущение прогрессирования вторичного некроза путем создания благоприятных условий для заживления раны [101, 110, 112, 113].

Механизмы образования вторичного некроза сложны и до конца не изучены. Имеют значение ишемия из-за выраженных нарушений микроциркуляции, избыточный протеолиз вследствие прямого повреждения структур клеток и ишемического повышения проницаемости клеточных мембран, ударно-волновое повреждение субклеточных структур.

К характерным особенностям войн последних десятилетий можно отнести [15, 18, 72, 76, 77, 112]:

- применение различных форм и методов боевых действий, в том числе и нетрадиционных;
- сочетание военных действий (проводимых в соответствии с правилами военной науки) с партизанскими и террористическими действиями;
- широкое использование криминальных формирований;
- избирательность поражения объектов;

- повышение роли дальних дистанционных боев с применением высокоточных радиоуправляемых средств;
- нанесение точечных ударов по ключевым объектам (критическим элементам объектов экономики);
- сочетание мощного политико-дипломатического, информационного, психологического и экономического воздействия.

В свою очередь, вооруженный конфликт на Донбассе также имеет ряд характерных особенностей:

- применение крупнокалиберной ствольной и реактивной артиллерии в городской черте, что ведет к массовым жертвам среди мирного населения;
- оказание помощи раненым и пострадавшим в гражданских лечебных учреждениях;
- наличие разветвленной сети асфальтированных и шоссейных дорог, наличие крупных специализированных центров по оказанию хирургической помощи населению, узость театра боевых действий, что позволяет в кратчайшие сроки доставлять раненных и пострадавших в специализированный центр;
- преобладание комбинированных и сочетанных поражений в нозологической структуре боевой травмы;
- наличие большого коечного фонда, квалифицированного хирургического персонала в специализированных центрах, возможность проведения адекватного хирургического и консервативного лечения пострадавших;
- неблагоприятный психологический и эмоциональный фон, наличие постоянного стрессового фактора.

1.3. Факторы, нарушающие заживление ран, патогенез образования трофических язв

На течение раневого процесса оказывает влияние множество общих и местных факторов [32, 58, 63, 97, 81, 103]. Замедляет или вообще останавливает процесс заживления ран наличие полирезистентной

ассоциированной микрофлоры, высокий уровень микробной контаминации, наличие инородных тел, нарушение оттока раневого отделяемого, а также нарушение регионарного артериального и венозного кровообращения, анемия, снижение иммунитета, наличие сопутствующей патологии – сахарного диабета, коллагенозов, а также длительное применение глюкокортикоидов и цитостатиков [33, 62, 95, 90, 91, 92, 141, 142, 143].

К хронизации заживления ран приводят нарушения, которые могут возникнуть на одном из этапов течения репаративной регенерации [1, 2, 3, 4, 44, 46, 51].

Как правило, условиями формирования хронических ран являются повторяющиеся травмы, ишемия, наличие хронической персистирующей местной инфекции, избыточная продукция протеаз в ране и снижение активности факторов роста [154, 155, 158, 161, 162].

Хронические раны часто рассматривают как «застывшие» на фазе воспаления или пролиферации раны. В ряде работ было показано, что изменение концентрации факторов роста, цитокинов и протеаз приводит к ухудшению заживления ран [8, 16, 54, 56, 111, 117, 144, 145, 146].

Анализ молекулярного и клеточного окружения острой и хронической ран, проведенный рядом авторов, показал наличие важных различий. Так цитокиновое окружение в хронической ране существенно изменяется – происходит повышение провоспалительных цитокинов IL-1a, IL-1b и TNF [7, 35, 60, 61], а как только хроническая рана начинала заживать, уровень этих цитокинов значительно снижался [35, 151, 159]. В ряде работ показано, что в сравнении с острой раной при хроническом течении раневого процесса отмечается значительное уменьшение уровня PDGF, TGF- β , bFGF и EGF [17, 23, 30, 65, 71, 84, 103, 174, 176].

Одной из причин длительного заживления хронических ран может являться увеличение в области раны количества «стареющих клеток» («senescent cells»), в частности фибробластов [138, 139, 140, 224, 225]. В результате «старения» происходит нарушение ответа фибробластов на

регуляторные сигналы и их биохимическая активность [122, 123, 134]. В пользу данного факта говорят и работы авторов [34, 36, 119, 120], которые в эксперименте выявили наличие существенных различий в степени пролиферативного ответа между фибробластами из нормальной кожи, острой раны и трофической язвы на действие сильнейшего митогена фактора роста тромбоцитов (PDGF). В отличие от фибробластов эпидермальные клетки хронических трофических язв сохраняют свою пролиферативную активность, которая сопоставима с таковой у эпидермальных клеток острой раны [74, 81, 177].

В хронических ранах протеолитическая активность значительно отличается от таковой в острых ранах. Так уровень различных ММП и сериновых протеаз заметно повышен [41, 43, 53, 63]. В экспериментах *in vitro* было показано, что протеазы хронических ран разрушают факторы роста, что в свою очередь приводит к нарушению миграции фибробластов и образования грануляционной ткани [147, 212, 216, 218].

Таким образом, при хроническом течении трофических язв изменяется уровень цитокинов, факторов роста и протеолитических факторов, что оказывает влияние на клеточные процессы, нарушая при этом формирование грануляционной ткани и, как следствие, заживления раны. Однако, несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению клеточного микроокружения в хронической ране, исследований, посвященных изучению морфологии различных слоев трофических ран, особенно посттравматических, нам найти не удалось. В работах некоторых авторов описывается цитологическая картина определенных фаз раневого процесса [67, 78, 79, 89, 95, 105, 114], что, несомненно, имеет важное для определения тактики лечения. Но в этих работах изучается состояние только поверхностного слоя язвы, а глубоким слоям, внимания не уделяется.

Также в литературе отсутствуют работы, в которых проводилось бы детальное изучение микробного пейзажа и состояния микроциркуляции в различных слоях язвы. В ряде работ высказываются мнения о том, что при

хронических ранах происходит нарушение тонуса микроциркуляторного русла и нейрорегуляторных механизмов регуляции периферического кровообращения [115, 129, 131, 148, 149]. Имеются работы, в которых показано, что недостаточность микроциркуляторного русла и расстройство нейротрофических влияний являются следствием травмы с рубцовым перерождением кожи и подлежащих тканей нижней конечности. Некоторые авторы в своих работах проводят параллель между нарушениями перфузии вследствие развития рубцовой ткани и нарушением перфузии в тканях вследствие внешнего давления – с пролежнями [121, 127, 165, 173]. Некоторые авторы связывают процесс язвообразования после термической или механической травмы с рубцовым сдавлением сосудов микроциркуляторного русла [175, 179, 182, 188, 189]. В исследованиях [193, 197, 199] было показано, что прогрессирование дистрофических процессов в тканях после травмы в значительной мере зависит от посттравматических микроангиопатий, развивающихся на фоне нарушений в венозном отделе микроциркуляторного русла, что приводит к формированию трансэндотелиальных каналов и люков, плазматическому пропитыванию стенки сосудов, ее гиалинозу и склерозу. Вследствие этих изменений возникает нарушение транскапиллярного обмена, нарастает гипоксия и существенно ухудшается трофическое обеспечение тканей конечности, что способствует прогрессированию дистрофического процесса и, как следствие, замедлению или редукции течения первой стадии репаративного процесса [26, 27, 28, 190].

Важность инфекционного агента в нарушении течения репаративных процессов не вызывает сомнения. В ряде работ [6, 14, 24, 42, 48] было убедительно показано, что колонизация раны патогенной флорой ведет к развитию некробиотических процессов и аутосенсibiliзации, что в свою очередь нарушает нормальное течение раневого процесса и способствует формированию трофической язвы. По данным многих авторов, в течение трофических язв нижней конечности различной этиологии большое значение

имеет качественный и количественный состав раневой микрофлоры, причем, в различных слоях трофической язвы микробная обсемененность и её состав может значительно отличаться [102, 116, 126, 160], что по мнению ряда авторов является решающим фактором, препятствующим заживлению раны и значительно ухудшает результаты оперативного лечения [202, 205, 208, 210]. В литературе излагаются также и диаметрально противоположные мнения в отношении влияния микрофлоры на течение раневого процесса. Согласно мнению ряда авторов микрофлора, даже в большом количестве, практически не влияет на динамику раневого процесса [191, 194, 201], а в небольшом количестве – даже вызывает эпителизацию ран [191, 194, 201, 227].

Патогенез хронического посттравматического остеомиелита

Первично хронически протекают специфические остеомиелиты (тифоидные, актиномикотические, бруцеллезные, гонококковые) сифилис и туберкулез костей и суставов. Около 5-10% случаев первично-хронического остеомиелита составляют атипичные формы: склерозирующий остеомиелит Гарре, альбуминозный остеомиелит Оллье и абсцесс Броди. Все эти формы остеомиелита уже с первых дней заболевания приобретают хроническое течение, с самого начала протекают подостро или обнаруживаются уже в хронической стадии [172, 184].

Частота перехода острого остеомиелита в хроническую стадию, по данным различных исследователей, колеблется от 10 до 40%, при этом в 20-30% из них острый остеомиелит не излечивается, а переходит в хронический [228, 226, 229].

Причин перехода много, но главными являются: поздняя обращаемость и диагностика острого гематогенного остеомиелита; нерациональная антибиотикотерапия; запоздалое или технически неадекватное хирургическое лечение.

Точных сроков перехода острого в хронический остеомиелит нет. Считается, что это происходит в сроки от 3 недель до 1,5 месяцев от начала

заболевания. Однако признано более правильным при решении вопроса о наступлении хронической стадии заболевания отдавать временному фактору не ведущее значение, а второстепенное. Регламентирующими факторами, аргументами является клиническое проявление и морфологические изменения в костях. Для уверенной постановки диагноза хронического остеомиелита, считается необходимым обнаружение триады главных признаков: гнойный свищ; костный секвестр; рецидивирующее течение [178, 180, 183].

Клиническое течение хронического остеомиелита характеризуется периодами обострений и ремиссий. В связи с этим условно выделяют 3 фазы: окончательный переход острого процесса в хронический; ремиссию; рецидив заболевания.

Патологоанатомические изменения при вторично-хроническом остеомиелите: первичные травматические некрозы кости и повреждение мягких тканей; экссудативное воспаление или гнойное, распространяющееся на кость, надкостницу, костный мозг; вторичные некрозы кости (образование вторичных секвестров); отторжение секвестров от жизнеспособной кости; формирование секвестральной коробки; свищи, рубцы, контрактуры, деформации.

В начальной стадии остеомиелита развиваются диффузный отек костного мозга и серозное воспаление, которое в дальнейшем сменяется его гнойной инфильтрацией. Процесс, имеющий характер флегмоны, распространяется вдоль кости и по направлению к надкостнице [1, 2, 13, 25]. Повышение внутрикостного давления усугубляет нарушения кровообращения кости, в результате чего происходят некроз и аутолиз костных перекладин, кортикального слоя кости, стенок каналов остеонов. Резорбция кости сопровождается появлением в ней мелких дефектов, заполненных гноем, которые сливаются в более крупные фокусы, содержащие секвестры. Тромбофлебит и тромбартериит мелких сосудов кости полностью лишают питания пораженный ее участок, в результате чего

зона некроза увеличивается [125, 128, 211]. Надкостница вначале утолщается, а затем отслаивается гноем, который проникает из костномозгового канала по костным каналам.

Если поднадкостничная флегмона кости своевременно не вскрыта, то гной прорывается в межмышечное пространство (межмышечная флегмона), переходит на подкожную клетчатку и самопроизвольно вскрывается наружу с образованием свища. Омертвевшие участки кости, находящиеся в полости гнойника, подвергаются отторжению (секвестрации). При ограниченном процессе вблизи компактного вещества кости образуются кортикальные секвестры. Они могут находиться поднадкостнично, проникать в мягкие ткани или выходить через свищевой ход наружу. Секвестры, отторгающиеся со стороны эндоста, называют центральными, или внутрисполостными. Отторжение их происходит в просвет костномозгового канала. При некрозе всей толщи кости, но на ограниченном участке, образуются так называемые проникающие (перфорирующие) секвестры — один конец такого секвестра находится в костномозговом канале, а другой — в мягких тканях. В редких случаях при поражении кости по окружности может сформироваться тотальный секвестр. Секвестры препятствуют заживлению очага остеомиелита и поддерживают воспаление, т.к. сохраняющаяся в них инфекция, несмотря на применение антибиотиков широкого спектра, подавляет активность тканевых ферментов [152, 153, 163, 164]. Возможность «вживления» или рассасывания секвестра, по мнению большинства исследователей, мало вероятно. Одновременно с воспалительно-некротическими изменениями в костной ткани происходят репаративные процессы. Участки некроза замещаются молодой костной тканью. При ограниченных некрозах кости, своевременном и комплексном лечении, преимущественно у больных молодого возраста заболевание может закончиться выздоровлением с восстановлением костной структуры [200, 206, 204, 207]. Образующаяся костная мозоль спаивает отломки и сместившиеся осколки в общую массу, в которой образуются очаги

гноеобразования, главным образом вокруг омертвевшей кости. При обширном разрушении и неправильном стоянии отломков их сращения может не произойти. При огнестрельном остеомиелите губчатых костей отмечаются слабое отграничение гнойных очагов, склонность к прогрессированию процесса, незначительное мозолеобразование. Морфологическим субстратом хронического остеомиелита является ограниченная костная полость в зоне бывшей мозоли с секвестрами, инородными включениями или без них [9, 15, 99, 44, 46]. Длительное течение воспалительного процесса сопровождается выраженной дистрофией костной ткани, рубцовыми и трофическими изменениями мягких тканей. При посттравматическом (неогнестрельном) остеомиелите воспаление костной ткани чаще всего ограничивается зоной перелома кости по типу краевого остеомиелита [93, 94, 185, 186]. Процесс бывает более распространенным при открытых многооскольчатых переломах со значительным дефектом кожного покрова. Хронический (вторичный) остеомиелит характеризуется наличием местного воспалительно-некротического очага, костной полости с гноем, атрофичными грануляциями и иногда секвестрами. В результате продолжающегося костеобразования внутренняя стенка костной полости превращается в компактное, значительно реже губчатое костное вещество. Гнойные фокусы могут иметь несколько точечных наружных отверстий, сообщающихся со свищевыми каналами в мягких тканях. При хорошо функционирующем свище периост утолщается, склерозируется. Стенки свищей покрыты грануляциями, продуцирующими раневой секрет, который скапливается в полостях, при недостаточном оттоке воспалительный процесс в мягких тканях обостряется [166, 167, 168]. В период ремиссии грануляции в мягких тканях и периосте рубцуются. В рубцовых тканях возможны отложение солей кальция и развитие оссифицирующего миозита [74, 81, 98, 99, 100, 101].

Период ремиссии продолжается от нескольких недель до многих лет, что зависит от величины и количества секвестров и остеомиелитических

очагов; вирулентности микрофлоры, иммунного статуса организма. Наличие в очаге секвестра резко уменьшает шансы на продолжительный период ремиссии.

Диагностика иммунных расстройств имеет большое значение в клинической практике, поскольку отражает степень иммунодефицита в начале заболевания, а также динамику, наблюдаемую в процессе лечения [52, 55, 56].

Уровень острофазовых белков (прокальцитонин и С-реактивный белок) коррелирует со степенью воспалительного ответа. Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови не имеет широкого распространения в клинической практике. Ни один из известных медиаторов не может рассматриваться как универсальный. Уровень TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 в крови здоровых доноров составляют в среднем от 0 до 100 пкг/мл. Летальными считаются концентрации 3000-4000 пкг/мл. Уровень TNF- α коррелирует с ранними событиями (шок), ИЛ-8 – с более поздними клиническими проявлениями (ДВС, гипоксия). Высокая концентрация ИЛ-6 характерна для молниеносного развития септического шока и коррелирует с летальностью [57, 64, 68, 70, 96, 133, 136].

Снижение тяжести состояния пациента сопровождается повышением фагоцитарной активности нейтрофилов и концентрации иммуноглобулинов. Экспрессия HLA-DR на моноцитах понижена, а CD95 (маркер апоптоза) на лимфоцитах – повышена. Положительная динамика в процессе лечения приводит к восстановлению нормальной экспрессии этих антигенов [66, 124, 195].

Достоверный диагноз эндотоксикоза ставят на основании наличия клинических проявлений инфекции или выделения возбудителя, наличия синдрома системной воспалительной реакции, наличия лабораторных маркеров системного воспаления: специфичным считают повышение в крови уровня прокальцитонина, С-реактивного белка, интерлейкинов 1, 6, 8, 10 и фактора некроза опухоли (TNF- α) [54, 64, 68, 70, 104].

В некоторых случаях в ране отмечается обильное гнойное отделяемое, по запаху которого можно судить о преобладании той или иной микрофлоры. Так, запах гниющего мяса наиболее характерен для *Clostridium sporogenes*, *E.coli communis* и *Proteus vulgaris* имеют запах аммиака и мочи, возбудители гнилостной инфекции и бактерии фузоспирохетозной группы – запах плесени и гнили [29, 52, 55, 83].

В ответ на микробную нагрузку цитокины появляются во внутренней среде в определенной последовательности, которая детерминирована генетически. Выброс ИЛ-1 достигает пика в первые часы стимуляции системной воспалительной реакции инфектом и примерно через 12 часов снижается, а уровень ИЛ-6 повышается медленнее, достигает пика к 24-48 часам, а затем медленно снижается, если микробная нагрузка под влиянием лечения разрешается. Повышение уровня противовоспалительных цитокинов сопровождается дозо- и времязависимой активацией так называемых белков острой фазы воспаления и системы комплемента [5, 31, 69, 82, 180, 196].

Прикрепление к клеткам или антигенным детерминантам осуществляется с помощью Fab-фрагмента антител. Связывание антигена и антитела имеет характер не ковалентного, а комплиментарного, т.е. за счет пространственной гомологии взаимодействующих фрагментов. На противоположном свободном Fc-фрагменте антител располагаются области связывания комплемента и фагоцитов. Процесс активации системы комплемента представляет собой систему наведения фагоцитов на микробные клетки и усиливает фагоцитоз [213, 214, 215, 222]. Результатом активации комплемента на поверхности микробной клетки является формирование мембраноатакующего комплекса комплемента, представляющего собой воронкообразную пору, способную пенетрировать через все слои оболочки некоторых микроорганизмов. На поверхности одной микробной клетки могут формироваться десятки и сотни таких комплексов. Поры, образующиеся в наружной мембране микробных клеток, могут

приводить к повреждению оболочки, осмотическому набуханию и лизису клеток.

Под влиянием Ил-1 активируются Т-хелперы 1-го типа (Th-1), что приводит к усилению пролиферации Т-лимфоцитов и секреции регуляторного ИЛ-2 с последующей наработкой ФНО и активацией макрофагов. Под влиянием ИЛ-6 В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, что обеспечивает синтез специфических иммуноглобулинов, которые запускают систему комплемента по классическому пути с неизменным повышением компонента С4а [86, 87, 198, 223, 231].

В связи с активацией Т-хелперов 2-го типа (Th-2) усиливается секреция противовоспалительного ИЛ-10. Одновременно моноцитами начинает вырабатываться ФНО, что может подавлять активность В-лимфоцитов. В результате суммарного эффекта этих и других противовоспалительных факторов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) достигается равновесие с медиаторами воспаления, и создаются условия для ограничения условно-патогенной инфекции в очаге [107, 132, 150].

При постоянной или одномоментно чрезмерной микробной нагрузке возникает несоответствие возможностей фагоцитарной системы больного микробной нагрузке. Возникает состояние прогрессирующего накопления медиаторов воспаления во внутренней среде организма больного, так называемый «медиаторный пожар». Нарастает уровень интерферона- γ , простагландинов и тромбоксанов, усиливая рассеянное внутрисосудистое свертывание крови [219, 220, 221, 230].

ФНО и другие провоспалительные интерлейкины содержатся в предельных количествах, особенно ИЛ-6, и этот высокий уровень сохраняется более 48 ч. Они действуют на эндотелий сосудов, усиливая органную патологию, запускаемую повышенным содержанием протеолитических ферментов в крови и избытком катионных белков. Постоянно сохраняется высокая концентрация С4а компонента системы

комплемента – устойчиво «работает» классический путь активации этой системы [117, 142, 143, 146].

Нарушаются saniрующие функции Т-лимфоцитов, усиливается их программированная гибель (апоптоз). Избыток некоторых медиаторов воспаления, например PGE₂, на таком фоне тормозит продукцию ИЛ-2 с падением активности Т-лимфоцитов и синтеза неспецифических и специфических антимикробных глобулинов (IgM и IgG).

Интерлейкину-2 (ИЛ-2) принадлежит ведущая роль в регуляции иммунного ответа, благодаря широкому спектру его биологических эффектов. Он продуцируется субпопуляцией Т-лимфоцитов (Т-хелперы I) в ответ на антигенную стимуляцию и направленно влияет на пролиферацию тимоцитов, стимулирует активацию, рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, потенцирует антигенпрезентирующую и микробицидную функции макрофагов, способствует активации и пролиферации естественных киллерных клеток, активирует опухоль-инфильтрирующие клетки [123, 130, 203, 219, 220].

Расширение спектра лизирующего действия эффекторных клеток обуславливает элиминацию разнообразных патогенных микроорганизмов, инфицированных и малигнизированных клеток. Кроме того, ИЛ-2 обладает анальгезирующим и ноотропным эффектом.

Цитокины активируют действие интерцеллюлярных адгезивных молекул и эндотелиальных лейкоцитарных адгезивных молекул. Результатом этих патогенетических механизмов является миграция нейтрофилов в печеночную паренхиму. Нейтрофилы вызывают повреждение клеток путем высвобождения кислородных радикалов с последующим перекисным окислением липидов клеточных мембран [221, 230, 133, 138, 141].

Основной чертой всей совокупности изложенных изменений обмена веществ является сочетание гиперпотребности организма в различных субстратах для адаптации к повышенным затратам энергии с толерантностью

тканей к этим же субстратам (что более правильным было бы назвать дисметаболизмом или катаболизмом).

Не реже чем в 70-80% всех случаев гнойного воспаления кости некроз ведет к секвестрации. Рассасываются лишь небольшие некротические очаги. Объемистые остеонекрозы неизменно отграничиваются, отторгаются и таким образом становятся секвестрами [100, 101, 74, 81].

Большинство секвестров при остеомиелите, как при заболевании преимущественно длинных трубчатых костей, относится к секвестрам из компактного, а не губчатого костного вещества. В зависимости от размеров и расположения секвестра различают тотальный секвестр, состоящий из всего диафиза, и различные виды частичных секвестров. К последним принадлежат: 1) корковый секвестр, который образуется из поверхностных пластинок компактного вещества, 2) центральный секвестр, происходящий из глубоких слоев кости, составляющих стенки костномозгового канала, и 3) проникающий секвестр, захватывающий часть окружности цилиндрической кости. Чаще всего приходится видеть частичные секвестры – кортикальный, а также несколько реже проникающий.

В самом секвестре, отторгнутом от окружающих живых тканей и отрезанном от питания, представляющем собой в сущности своеобразное эндогенное инородное тело, прекращаются жизненные процессы, приостанавливается ассимиляция и диссимиляция. Ткань секвестра лишь несколько обезжиривается и теряет часть жидкого состава, т.е. высушивается. Явления активного созидания и разрушения костных элементов больше не имеют места, и костная неорганическая структура остается в секвестре в таком же состоянии, как в момент наступления некроза.

В то же время в соседних тканях, благодаря раздражению, вызываемому присутствием секвестра, протекают энергичные реактивные процессы [177, 178, 193]. Вокруг секвестра развивается секвестральная капсула, или коробка, и секвестр оказывается лежащим в секвестральной

полости. Эта полость содержит, помимо секвестра, также гной и выстилающие ее стенки грануляции. Гной и грануляционные разрастания, отделяющие секвестр от живой костной стенки, составляют так называемый демаркационный ров. Выделяемый грануляциями гной, омывающий секвестр, прокладывает себе путь наружу через округлые или овальные отверстия в стенках секвестральной коробки, через так называемые клоаки.

Последствия осложнения хронического остеомиелита: рубцы и мышечные контрактуры (огнестрельный остеомиелит и после оперативного лечения); большой удельный вес занимают искривления, деформации и укорочения конечностей (огнестрельный и травматический); остеомиелитический процесс локализуется в мета- и эпифизарных отделах длинных трубчатых костей, нередко захватывает и близлежащие суставы, вызывая в нем вначале реактивное воспаление, а затем и разрушение суставных концов костей. Может развиваться частичное или полное разрушение суставных поверхностей, наблюдаются анкилозы; патологические переломы костей (3,1-6,6%); основной причиной такого перелома является разрушение кости гнойно-некротическим процессом; остеомиелит может служить причиной формирования ложных и болтающихся суставов.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Нами были изучены результаты лечения 190 раненых в отдаленном послеоперационном периоде, которые находились на стационарном лечении в ожоговом отделении Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР с 2014 по 2020 гг.

Пострадавшие были разделены на две группы. Основную группу пациентов составили 86 человек, которые поступили в отделение непосредственно с места получения ранения, минуя промежуточные этапы лечения. Группу сравнения составили 104 пациента, которые были доставлены в клинику через этап медицинской эвакуации – городская, районная больница, военный госпиталь и т.д. По знаковому критерию Z группы больных между собой сопоставимы.

Поступившие пациенты являлись как военнослужащими, так и гражданскими лицами. Летальные исходы в работе не учитывались. Летальность во всех группах колебалась в пределах 1,5-1,7%. Причинами смерти послужили травмы, несовместимые с жизнью, необратимый шок (ожоговый, травматический, геморрагический), крайне тяжелый сепсис.

Критериями включения в исследования были: возраст больных от 20 до 60 лет; наличие боевой травмы; отсутствие системной сопутствующей патологии, которая могла бы повлиять на течение раневого процесса (рак, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, заболевания соединительной ткани, некорректируемая сердечно-легочная недостаточность, хроническая венозная недостаточность и т.д.); непроникающие ранения мягких тканей. Критериями исключения являлись: возраст до 20 лет и старше 60 лет; здоровые люди; бытовые травмы; наличие сопутствующей системной патологии; проникающие полостные ранения. Пациенты с проникающими

ранениями черепа, грудной клетки, брюшной полости получали лечение в профильных хирургических стационарах.

В обеих группах больных проводился ретроспективный анализ историй болезней, пациенты являлись в клинику на контрольные осмотры спустя 6 месяцев и более после выписки из стационара для определения дальнейшей тактики лечения.

Все пациенты получали своевременную (с момента поступления) специализированную помощь, включающую в себя как хирургическое, так и консервативное лечение.

Методология исследования построена основе модели «случай-контроль». Этот метод предполагает сравнение двух относительно однородных выборок, различающихся по одному параметру [37, 59, 73, 80, 85]. В данном исследовании группы имели отличия по количеству осложнений (формировании трофической язвы) в отдаленном послеоперационном периоде. Из анализа были исключены пациенты, срок стационарного лечения которых был уникальным (т.е. встречался в выборке единожды) и мог быть отнесен к категории случайных значений.

Учитывая непараметрический характер распределения отобранных данных (тест Колмогорова-Смирнова – $p < 0,01$) описательная статистика и граничные значения показателя длительности стационарного лечения для указанной выборки могут быть представлены следующим образом: Me (Q1; Q3): 14,00 (9,00; 21,00); 95% ДИ (2,5-97,5 перцентили) 7,00-90,00 [10, 11,12, 37].

В работе была предпринята попытка осмыслить полученные результаты лечения раненных, вычленив наиболее значимые факторы, влияющие на формирования трофических язв, прогнозировать вероятность формирования трофической язвы [88, 106, 108, 109].

На основании полученных результатов исследования была создана математическая прогностическая модель, позволяющая предположить с высоким процентом вероятности формирование трофической язвы.

2.2. Материал исследования

В исследуемых группах средний возраст больных составил $39,2 \pm 1,2$ года.

По гендерному признаку пострадавшие распределились следующим образом (табл. 2.2.1):

Таблица 2.2.1

Распределение больных по гендерному признаку, в % (абс. / $P \pm m$)

Группы больных	Мужчины, n=86	Женщины, n=104
Основная группа	80 / $93,0 \pm 2,7$	6 / $7,0 \pm 2,7$
Группа сравнения	101 / $97,1 \pm 1,6$	3 / $2,9 \pm 1,6$
Всего, n=190 чел.	181 / $95,3 \pm 1,5$	9 / $4,7 \pm 5,4$

Таким образом, в каждой группе подавляющее большинство (95,3%) пострадавших составили мужчины, женщин было 9 человек (4,7%).

По нозологическим формам пострадавшие распределились следующим образом, данные приведены в табл. 2.2.2.

Таблица 2.2.2

Структура нозологических форм по группам пострадавших, в % (абс. / $P \pm m$)

Нозологическая единица	Основная группа, n=86	Группа сравнения, n=104
Изолированные огнестрельные ранения (множественные осколочные, пулевые)	26 / $30,2 \pm 4,9$	27 / $26,0 \pm 4,3^*$
Раны (скальпированные, некротические, гранулирующие)	14 / $16,3 \pm 3,9$	52 / $50,0 \pm 4,9^*$
Комбинированные и сочетанные повреждения	46 / $53,5 \pm 5,4$	25 / $24,0 \pm 4,2^*$

Примечания.

1. * – означает статистически значимое различие с показателем в основной группе ($p < 0,05$).

Анализируя данные табл. 2.2.2, можно прийти к следующим выводам:

1. у 27,9±3,2% пострадавших были изолированные огнестрельные ранения – осколочные и пулевые; в основной группе – у 30,2±4,9% пострадавших;

2. у 34,7±3,5% пострадавших были раневые дефекты – скальпированные, некротические, гранулирующие. По этому параметру наблюдалось существенное различие по группам пациентов, в группе сравнения эта категория раненных преобладала (50,0±4,9%), это связано с тем, что пациенты направлялись в отделение после этапов лечения для решения вопроса о закрытии раневого дефекта;

3. у 37,4±3,5% пострадавших группы сравнения были комбинированные травмы. В основной группе больных данный контингент составил 53,5±5,4%.

В свою очередь, был проведен анализ непосредственно боевой травмы у пострадавших – при огнестрельных ранениях, пулевых и множественных осколочных. При изучении результатов лечения в работу были включены непроникающие ранения конечностей, мягких тканей, т.к. пострадавшие с проникающими полостными ранениями находились на лечении в хирургических стационарах. Данные приведены в табл. 2.2.3.

Таблица 2.2.3.

Структура огнестрельных ранений по группам пациентов, в % (абс. / P±m)

Огнестрельные ранения	Основная группа, n=86	Группа сравнения, n=104
Слепые	14 / 16,3±3,9	15 / 14,4±3,4
Касательные	9 / 10,5±3,3	9 / 8,9±2,7
Сквозные	3 / 3,5±1,9	3 / 2,9±1,6
Всего	26 / 30,2±4,9	27 / 26,0±4,3

Таким образом, в процентном соотношении группы больных статистически идентичны ($p > 0,05$, критерий Стьюдента). Большую часть огнестрельных ранений в анализируемых группах больных составили слепые непроникающие ранения – 29 (15,3±2,6%).

Также были проанализированы осложнения, сопровождавшие полученные травмы, как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. За счет того, что ранения носили высокоэнергетический характер (высокая начальная скорость поражающего агента, отсутствие защитного снаряжения), полученные травмы были комбинированными и сочетанными, включающими в себя как повреждения костного аппарата в сочетании с повреждением сосудисто-нервных стволов, кровотечением, вторичным некрозом и т.д. В то же время изолированные огнестрельные ранения зачастую приводили к травматизации крупных сосудов и нервов, при осколочных поражениях не всегда удавалось извлечь инородное тело (группы осколков). Также в таблицу включены случаи развития остеомиелита, как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

Данные по группам больных приведены в табл. 2.2.4.

Таблица 2.2.4

Структура отягчающих последствий по группам, в % (абс. / $P \pm m$)

Отягчающие последствия травмы	Основная группа, n=86	Группа сравнения, n=104
Шок (ожоговый, травматический, геморрагический)	7 / 8,1 \pm 2,9	8 / 7,7 \pm 2,6*
Повреждение сосудисто-нервных стволов	38 / 44,2 \pm 5,6	47 / 45,2 \pm 4,9
Повреждения костей и суставов	34 / 39,5 \pm 5,3	50 / 48,1 \pm 4,9*
Наличие инородных тел (осколков)	42 / 48,8 \pm 5,4	56 / 53,9 \pm 4,9*
Нагноение раны, вторичный некроз тканей	9 / 10,5 \pm 3,3	19 / 18,3 \pm 3,4*
Остеомиелит в п/о периоде	15 / 17,4 \pm 4,1	25 / 24,0 \pm 4,2*
Сепсис	6 / 7,0 \pm 2,7	9 / 8,7 \pm 2,7*

Примечания.

1. * – означает статистически значимое различие с показателем в основной группе ($p < 0,05$).

У 42 (22,1±3,0%) пациентов была выявлена сопутствующая патология. Данные приведены в табл. 2.2.5.

Таблица 2.2.5
Структура сопутствующей патологии по группам сравнения, в % (абс. / P±m)

Сопутствующая патология	Основная группа, n=86	Группа сравнения, n=104
Хронические обструктивные заболевания легких	8 / 9,3±3,1	9 / 8,7±2,6
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	4 / 4,7±2,3	4 / 3,9±1,9
ИБС, гипертоническая болезнь	2 / 2,3±1,6	4 / 3,9±1,9
Острый/хронический панкреатит	2 / 2,3±1,6	1 / 1,0±1,0
Туберкулез (закрытая форма, БК-)	1 / 1,2±1,2	1 / 1,0±1,0
Прочие (эпилепсия, венерологические заболевания и т.д.)	2 / 2,3±1,6	4 / 3,9±1,9
Всего	19 / 22,1±4,5	23 / 22,1±4,5

Таким образом, по основным нозологическим формам сопутствующей патологии группы больных сопоставимы (критерий Стьюдента).

Для объективной оценки тяжести состояния пострадавших с комбинированной и сочетанной травмой, а также огнестрельными ранениями, были использованы шкалы «ВПХ-СП» (ВПХ – военно-полевая хирургия, С – состояние, П – поступление), «ВПХ-СГ» (табл. 2.2.6, табл. 2.2.7, табл. 2.2.8) (С – состояние, Г – госпитальная), ВПХ-СС (СС – мониторинг состояния в специализированных центрах).

На основании дисперсионного анализа для количественных признаков и таблиц были отобраны наиболее значимые диагностические симптомы, т.е. сформированы наборы признаков.

Суммирование баллов по каждому определяемому признаку и дальнейшее сопоставление по рассчитанным количественным градациям позволяют произвести оценку тяжести состояния пострадавшего при поступлении и в динамике лечебных мероприятий.

Таблица 2.2.6

Шкала оценки тяжести состояния пострадавших при поступлении в
лечебное учреждение – «ВПХ-СП»

№ п/п	Симптомы	Значение симптомов	Оценка симптомов, баллы
1.	Кожные покровы	Обычный	1
		Синюшный	2
		Бледный	4
		Серый	7
2.	Характер внешнего дыхания	Нормальный	1
		Частое (>25 в мин)	5
		Патологическое	8
3.	Аускультативные изменения в легких	Отчетливое дыхание	1
		Ослабленное дыхание	3
		Отсутствие дыхания	7
4.	Речевой контакт	Нормальный	1
		Нарушен	3
		Отсутствует	6
5.	Реакция на боль	Сохранена	1
		Отсутствует	6
6.	Зрачковый или роговой рефлекс	Сохранен	1
		Отсутствует	8
7.	Величина зрачков	Нормальный	1
		Узкие	2
		Анизокория	4
		Широкие	6
8.	Характер пульса	Нет аритмии	1
		Есть аритмия	8
9.	Частота пульса, уд/мин	60-80	1
		81-100	3
		101-140	4
		<60 или >140	7
10.	Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	101-140	1
		100-90 или >140	3
		70-80	4
		60-69	5
		40-59	7
<40	8		
11.	Ориентировочная величина кровопотери, мл	<500	1
		501-1000	3
		1001-2000	4
		2001-3000	6
		>3000	9
12.	Шумы кишечной перистальтики	Отчетливые	1
		Ослабленные	3
		Отсутствуют	5

Таблица 2.2.7

Шкала оценки тяжести состояния пострадавших при поступлении в лечебное учреждение – «ВПХ-СГ»

№ п/п	Симптомы	Значение симптомов	Оценка симптомов, баллы
1.	Состояние сознания	Ясное	1
		Оглушение	3
		Сопор	6
		Кома	8
		Глубокая кома	9
2.	Характер внешнего дыхания	Нормальный	1
		Частое (>25 в мин)	6
		Патологическое	9
3.	Аускультативные изменения в легких	Везикулярное дыхание	1
		Ослабленное дыхание	3
		Влажные хрипы	6
4.	Характер пульса	Нет аритмии	1
		Есть аритмия	6
5.	Частота пульса, уд/мин	60-80	1
		81-100	3
		101-140	4
		<60 или >140	7
		не определяется	9
6.	Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	>100	1
		81-100	4
		61-80	8
		60 и	9
7.	Шумы кишечной перистальтики	Отчетливые	1
		Ослабленные	3
		Отсутствуют	5
8.	Суточный диурез	500-1500	1
		> 1500	2
		< 500	5
9.	Температура тела, С°	< 37	1
		37-38	2
		38	3
10.	Эритроциты крови, х10 ¹² /л	> 3,0	1
		3,0-2,6	2
		2,5 и <	4
11.	Лейкоциты крови, х10 ⁹ /л	8 и <	1
		8,1-10,0	2
		10,1-15,0	3
		15,0	4
12.	Палочкоядерные лейкоциты, %	< 10	1
		11-20	2
		> 20	4
13.	Общий белок, г/л	> 60	1
		< 60	3
14.	Азот мочевины, моль/л	< 4,0	1
		> 4,0	3
15.	Эритроциты мочи, шт в п.зр.	< 10	1
		> 10	3
16.	Белок мочи, %	Нет белка	1
		< 0,03	2
		> 0,03	3

**Шкала оценки тяжести состояния пострадавших при поступлении в
специализированный центр – «ВПХ-СС»**

№ п/п	Показатель и его градация	Балл
1.	ЦНС Баллы шкалы ком Глазго	
	14-15 – ясное сознание	1
	11-13 – оглушение	3
	8-10 – сопор	6
	5-7 – поверхностная кома	8
	3-4 – глубокая кома	9
	Транспорт газов	
2.	Характер внешнего дыхания	
	Нормальное	1
	Частое (более 20 в 1 минуту)	6
	Патологический ритм	9
	ВВЛ	6
	ИВЛ	9
3.	Газовый состав крови	
	P_aO_2/FiO_2	
	Более 300	1
	150-300	4
	Менее 150	8
	$HbO_2, \%$	
	Более 94	1
	93-90	5
	Менее 90	9
	$pCO_2, \text{ мм.рт.ст.}$	
	32-50	1
	50-60	2
	Более 60 или менее 32	4
4.	Гемодинамика	
	Характер пульса	
	Нет аритмии	1
	Есть аритмия	6
5.	Частота пульса	
	60-90	1
	91-140	5
	Менее 60 или более 140	7
	Не определяется на периферических артериях	8
	Не определяется на центральных артериях	9
6.	сАД (мм рт.ст.)	
	Более 100	1
	81-100	4
	61-80	8
	60 и менее	9
7.	Ионотропная поддержка (дофамин более 5 мкг*кг/мин)	
	Не проводится	1
	Проводится	8
8.	Ударный индекс (мл/м ²)	
	Более 40	1
	28-40	3
	Менее 28	5
	Система крови	
9.	Эритроциты крови $1 \times 10^{12}/л$	
	Более 3,0	1
	3,0-2,6	5
	Менее 2,6	9
10.	Фибриноген, г/л	

	2,3-4,0	1
	Менее 2,3 или более 4,0	3
11.	Время свертывания по Ли-Уайту, мин	
	5-12	1
	12-16	3
	Менее 5	5
	Более 16	8
Функция почек		
12.	Диурез почасовой, мл/ч	
	Более 60	1
	Менее 60	3
13.	Креатинин, ммоль/л	
	0,14 и менее	1
	Более 0,14	3
14.	Мочевина, ммоль/л	
	8,3 и менее	1
	Более 8,3	3
Функция печени, ЖКТ		
15.	Общий билирубин (ммоль/л)	
	20,5 и менее	1
	Более 20,5	4
16.	Шумы кишечной перистальтики	
	Отчетливые	1
	Ослабленные	3
	Отсутствуют	5
17.	Общий белок (г/л)	
	Более 60	1
	60-50	3
	Менее 60	5
Эндотоксикоз		
18.	Средние молекулы, 254 и (или) 280 нм (кратность увеличения по сравнению с нормой)	
	x1	1
	x2	3
	x3	5
	x4 и более	7
19.	Индекс интоксикации мочи	
	БОЛЬШЕ индекса интоксикации крови	1
	РАВЕН индексу интоксикации крови или МЕНЬШЕ на 50 и менее %	4
	МЕНЬШЕ индекса интоксикации крови на 50 и более %	9
ССВО, сепсис		
20.	Температура тела, градусы Цельсия	
	35,9-37,0	1
	37,1-38,0	4
	Менее 35,9 и более 38,0	9
21.	Лейкоциты крови, $1 \times 10^9/\text{л}$	
	4,0-8,0	1
	8,1-12,0	2
	Более 12,0 или менее 4,0	3
22.	Палочкоядерные лейкоциты, %	
	Менее 10	1
	11-20	2
	Более 20	4
23.	Бактериемия	
	Не определяется, и нет явно инфекционного очага	1
	Определяется, и/или есть явно инфекционный очаг	5
<p>Примечание: курсивом обозначены градации показателей, позволяющие диагностировать синдром острого повреждения легких и его крайнюю форму – респираторный дистресс-синдром взрослых, жирным шрифтом выделены градации показателей, характеризующих ССВО и сепсис</p>		

Интерпретация данных качественных понятий при характеристике тяжести состояния пострадавших приведены в таблице 2.2.9.

Таблица 2.2.9

Количественная оценка границ традиционных качественных понятий при характеристике тяжести состояния раненных и пострадавших

Качественная (традиционная) градация тяжести состояния	Шкалы	Количественное выражение тяжести, баллы
Относительно удовлетворительное	ВПХ-СП	13-20
	ВПХ-СГ	23-32
	ВПХ-СС	33-49
Средней тяжести	ВПХ-СП	21-31
	ВПХ-СГ	33-40
	ВПХ-СС	50-69
Тяжелое, крайне тяжелое	ВПХ-СП	32-45
	ВПХ-СГ	41-50
	ВПХ-СС	70-98

В соответствии с приведенными шкалами и классификацией, пострадавшие были разделены по тяжести состояния. Данные приведены в таблице 2.2.10.

Таблица 2.2.10

Распределение больных по тяжести состояния, в % (абс. / $P \pm m$)

Тяжесть состояния	Основная группа, n=86	Группа сравнения, n=104
Относительно удовлетворительное	8 / 9,3±3,1	18 / 17,3±3,7*
Средней тяжести	46 / 53,5±5,4	47 / 45,2±4,9*
Тяжелое, крайне тяжелое	32 / 37,2±5,2	39 / 37,5±4,7

Примечания.

1. * – означает статистически значимое различие с показателем в основной группе ($p < 0,05$).

При анализе данных, приведенных в таблице 2.2.10, можно сделать вывод, что наиболее в основной группе больных в относительно удовлетворительном состоянии поступило только 9,3±3,1% пациентов, преобладал более тяжелый контингент. В группе сравнения, напротив,

большую часть больных составили пациенты в относительно удовлетворительном состоянии и в состоянии средней тяжести – 65 человек ($62,5 \pm 4,7\%$). Это объясняется направлением пациентов с ранами различных локализаций, вторичным некрозом тканей или нагноением в ране из городских, районных больниц ДНР для решения вопроса о выполнении реконструктивных операций.

Среди выполненных операций выделяли:

1. первичная (вторичная) хирургическая обработка раны;
2. некрэктомия + комбинированная пластика;
3. некрэктомия + пластика местными тканями;
4. некрэктомия + аутодермотрансплантация;
5. аутодермотрансплантация (в т.ч. многоэтапные);
6. пластика лоскутом с осевым кровоснабжением;
7. выполнение остеосинтеза;
8. ультразвуковая кавитация с различными вариантами пластики;
9. VAC-терапия с дальнейшими вариантами пластики.

В таблице 2.2.11 приведены данные о распределении оперативных вмешательств по группам больных.

Таблица 2.2.11

Структура оперативных вмешательств по группам сравнения,
в % (абс. / $P \pm m$)

Операция	Основная группа, n=86	Группа сравнения, n=104
Первичная/вторичная хирургическая обработка раны + пластика местными тканями	11 / 12,8±3,6	13 / 12,5±3,2
Первичная/вторичная хирургическая обработка раны + пластика расщепленным лоскутом	6 / 7,0±2,7	8 / 7,7±2,6
Первичная/вторичная хирургическая обработка раны + остеосинтез	34 / 39,5±2,3	50 / 48,1±4,9*
Первичная/вторичная хирургическая обработка раны + пластика лоскутом с осевым кровоснабжением	6 / 7,0±2,7	10 / 9,6±2,9*
Некрэктомия + пластика местными тканями	11 / 12,8±3,6	8 / 7,7±2,6*
Ультразвуковая кавитация + пластика местными тканями	6 / 7,0±2,7	7 / 6,7±2,5
VAC-терапия + пластика местными тканями	5 / 5,8±2,5	4 / 3,9±1,9*
Этапные пластики расщепленным лоскутом	7 / 8,1±2,9	4 / 3,9±1,9*

Примечания.

1. * – означает статистически значимое различие с показателем в основной группе ($p < 0,05$).

По локализации трофические язвы распределились следующим образом (табл. 2.2.12).

Таблица 2.2.12

Локализация трофических язв по группам сравнения,
в % (абс. / $P \pm m$)

Анатомическая зона	Основная группа, n=86	Группа сравнения, n=104
Бедро	2 / 2,3±1,6	3 / 2,9±1,6
Голень	7 / 8,1±2,9	17 / 16,3±3,6
Голеностопный сустав	7 / 8,1±2,9	15 / 14,4±3,4
Стопа	4 / 4,6±2,3	6 / 5,8±2,3

Таким образом, можно сделать вывод, что на бедре трофические язвы локализовались в единичных случаях, подавляющее большинство язвенных дефектов имели локализацию на голени, в проекции голеностопного сустава и на стопе.

У пациентов как основной группы, так и группы сравнения, в отдаленном послеоперационном периоде сформировались трофические язвы. В основной группе больных трофические язвы были зафиксированы у 20 пациентов ($23,2 \pm 4,5\%$), в группе сравнения – у 41 больного ($39,4 \pm 4,8\%$). Этот факт стал побудительным мотивом исследования – выявить патогенетические факторы, ведущие к формированию трофических язв при боевой травме в отдаленном послеоперационном периоде.

2.3. Методы исследования

Патоморфологический метод. Гистологическому исследованию подлежали ткани, удаленные во время первичной или вторичной хирургической обработки раны. Исследовались кожные края, иссеченные ткани в пределах здоровых.

Из фиксированного в формалине материала изготавливались парафиновые блоки. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, для оценки количества и степени зрелости коллагеновых волокон использовалась окраска пикрофуксином по ван Гизону [38, 39].

Гистологические препараты были изучены под светооптическим микроскопом Olympus BX-40, микрофотографирование произведено цифровой фотокамерой Olympus U-TV1X с программным обеспечением Olympus DP-Soft.

Для определения фагоцитарной активности лейкоцитов мы пользовались формулой:

$$\text{РДИ} = \text{СЯН} + \text{ПЯН/ДФН}, \text{ где}$$

ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы; СЯН – сегментоядерные нейтрофилы; ДФН – дегенеративные формы нейтрофилов; РДИ – регенеративно-

дегенеративный индекс, который мы назвали «индекс фагоцитарной активности лейкоцитов», так как в абсолютных числах фигурируют только лейкоциты.

Мы вправе РДИ назвать ФАН (фагоцитарная активность нейтрофилов), не меняя формулу расчета:

$$\text{ФАН} = \text{СЯН} + \text{ПЯН}/\text{ДФН}.$$

В формуле исчисление идет в абсолютных числах. В мазках – отпечатках, окрашенных по Романовскому – Гимза в разных пяти полях зрения подсчитывались нейтрофильные лейкоциты, находящиеся в различных состояниях. Находилось среднее число СЯН, ПЯН, ДФН. Сумму СЯН и ПЯН делили на ДФН, таким образом получали индекс фагоцитарной активности.

Подсчет количества сосудов и их площади в грануляционной ткани проводился на микрофотографиях с использованием лицензионной программы Olympus DP-Soft. Удельная плотность сосудов определялась отношением суммы всех капилляров к общей площади микрофотографии. Статистическая обработка проводилась с использованием статистической программы «Биостатистика».

Бактериологический метод. Был применен один из наиболее важных и достоверных критериев оценки качества лечения – метод количественного определения микроорганизмов в 1 г ткани. С его помощью можно объективно оценивать результат лечения, контролировать сроки закрытия раны, а также проводить сравнительную оценку эффективности медикаментозных средств, применяемых для местного лечения ран и ожогов.

При обсемененности раны выше «критического числа» 10^5 микробных тел в 1 г тканей в жизнеспособных тканях развивается нагноение. Данный уровень микробной обсемененности является одним из основных факторов риска генерализации инфекции и сепсиса.

Изучение динамики микробной обсемененности гнойных ран осуществляли следующим образом. После хирургической обработки раны

(первичной или вторичной), в качестве материала для определения исходного уровня бактериальной обсемененности иссекали кусочки ткани из дна и стенок раны. Данную процедуру повторяли в течение 3 дней в тех случаях, когда рана оказывалась закрыта неполностью. Иссеченные участки массой 1 г помещали в ступку и растирали с физиологическим раствором из расчета 1:10.

Для определения количества каждого вида бактерий, находящихся в исследуемом содержимом, использовали метод «секторных посевов».

Он основан на определении числа микробных клеток в 1 мл материала (КОЕ/мл). Петлей диаметром 2 мм проводили посев в определенные сектора чашки Петри на каждой среде. В секторе А посевной материал бактериологической петлей производили посев на питательную среду (30-40 штрихов). После этого петлю прожигали и производили 4 штриховых посева из сектора А в I, аналогичным образом из I во II и из II в III, прожигая петлю после пересева из каждого сектора. Чашки инкубировали при 37⁰С 18-24 ч, после чего подсчитывали число колоний, выросших в разных секторах.

На каждого больного расходовали 3 чашки Петри со средами: среда 5% кровяной агар, среда Эндо, среда ЖСА (желточно-солевой агар).

Иммунологический метод. С целью изучения иммунологического статуса организма, нами было проведено изучение восстановительных процессов в системе иммунитета на уровне организма. У всех больных обычными методами определяли количество лейкоцитов и анализировали их содержание у периферической крови и раны. Содержание популяций, субпопуляций лимфоцитов и экспрессии на их поверхности антигенных рецепторов определяли с помощью моноклональных антител (МКАТ) методом непрямой иммунофлуоресценции [66, 195]. Исследование осуществлялось с использованием иммунофлуоресцентного микроскопа «Люмам» Р-8. Относительное содержание флуоресцирующих клеток учитывали при увеличении объектива X 90-и окуляре 5-10 под маслянной иммерсией. В препарате просматривали 200-300 клеток. При проведении

этих исследований были использованы панели отечественных коммерческих моноклональных антител (МКАТ) для определения популяций, субпопуляций лимфоцитов и их поверхностных и внутренних антигенов по экспрессии лимфоцитами антигенных рецепторов, аналогичных CD34+ (стволовые гемопоэтические клетки), CD95+ (антиген, индуцирующий апоптоз). Как вторичные антитела использовались FITC-конъюгированные F(ab)-фрагменты козьих антител против иммуноглобулинов мыши «Sigma»(США). Для идентификации антигена в ядрах клеток перед нанесением МКАТ клетки обрабатывали на протяжении 5 минут раствором параформальдегида, а затем 0,2% раствором тритона X-100 «Sigma» (США). Бактерицидную биохимически обусловленную активность нейтрофилов периферической крови исследовали в тесте восстановления нитросинего тетразолия свободным внутриклеточным кислородом (НСТ-тест).

Математический анализ. Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA), онлайн-калькулятора (<http://gen-exp.ru/calculatoror.php>).

Для представления результатов измерения показателя рассчитывалось его среднее значение с указанием ошибки среднего ($\bar{X} \pm m$), для представления показателя частоты проявления качественного признака рассчитывалась его частота и ее ошибка ($\% \pm m\%$) [10, 11, 12, 37].

При сравнении средних значений двух выборок использовался критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения анализируемых данных) либо критерий Вилкоксона (когда закон распределения отличался от нормального) [59, 73, 88, 106]. При сравнении частоты встречаемости качественных признаков для двух выборок использовался критерий χ^2 .

При сравнении средних значений для 3 и более групп были использованы методы множественных сравнений [10, 108, 109]. Во всех случаях достоверными считали отличия при уровне значимости $p < 0,05$.

С помощью полученных в исследовании данных, методом многомерной статистики (метод бинарной логистической регрессии), изучались причинно-следственные связи, и устанавливалась роль прогностических факторов риска на исходы лечения при боевой травме.

Регрессионный анализ служит для определения вида связи и дает возможность для прогнозирования значения одной (зависимой) переменной («отклик») отталкиваясь от значения другой (независимой) переменной («предиктора»). Бинарная логистическая регрессия представляет собой специальный вариант множественной линейной регрессии и отличается от нее тем, что в качестве зависимой переменной используется не количественная, а дихотомическая (бинарная) переменная, имеющая лишь два альтернативных значения «да» или «нет». Кроме того, при помощи индикаторной схемы кодирования допускается использование категориальных (номинативных) переменных. Таким бинарным переменным присваиваются значения 1 – «есть признак» или 0 – «нет признака» в зависимости от того, к какой категории относится субъект (больной, пациент).

Таким образом, с помощью бинарной логистической регрессии изучается зависимость дихотомических переменных от нескольких независимых переменных, имеющих любой вид статистической шкалы. Как правило, в случае с дихотомическими переменными речь идёт о некотором событии, которое может произойти или не произойти, т.е. существует альтернатива в наступлении события или исхода.

Как известно, вероятность может принимать значения в интервале от 0 (невозможное событие) до 1 (достоверное событие). В подавляющем числе случаев в реальной практике исследований вероятность событий находится в интервале между 0 и 1, исключая эти значения. Поскольку данные события не являются ни невозможными, ни достоверными, то их принято назвать случайными.

ГЛАВА 3. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ

3.1. Патоморфологическая оценка динамики раневого процесса у больных основной группы

В основной группе больных патоморфологическому изучению подвергались биоптаты и мазки-отпечатки, взятые из ран после проведения хирургической обработки на 2-3, 5-6 сутки лечения.

При гистологическом контроле у больных основной группы, первое, что обращает на себя внимание – это обширные кровоизлияния, разрыв и фрагментация коллагеновых волокон, умеренный некроз дермы и подкожной клетчатки вдали от раневой поверхности (рис. 3.1.1, рис. 3.1.2) – зона вторичного некроза. При этом некротический детрит и геморрагическая инфильтрация служат питательной средой для микроорганизмов.

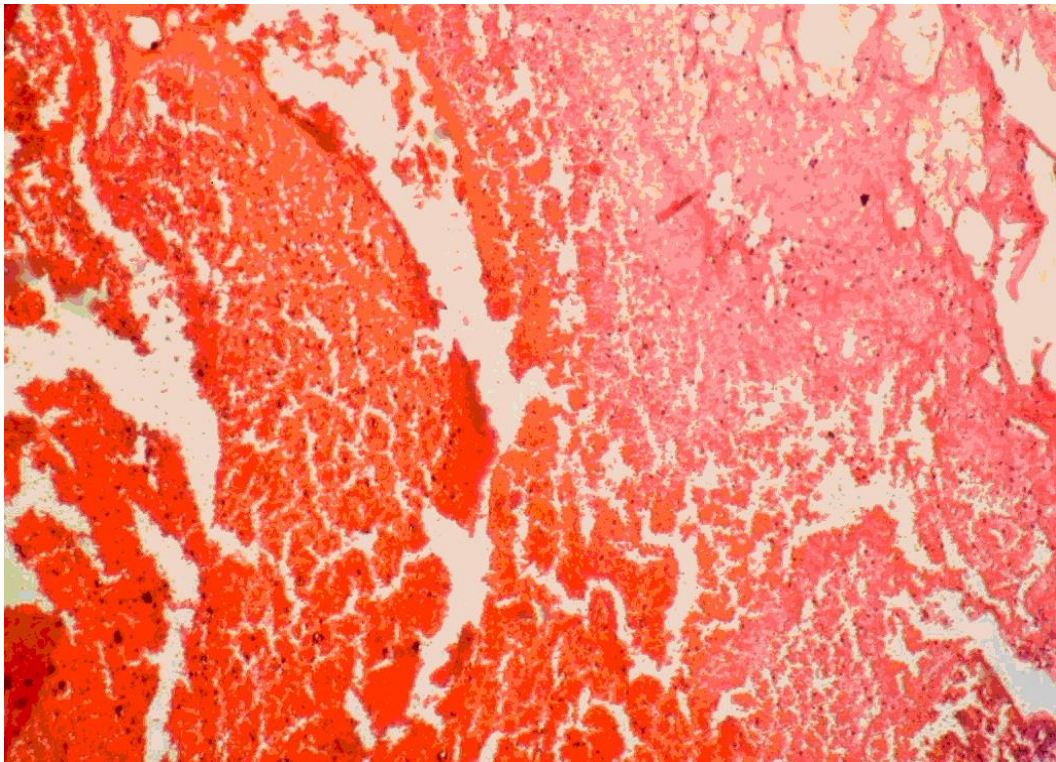


Рис. 3.1.1. Некроз дермы, крупные кровоизлияния. Окраска гематоксилинов и эозином. Ув. x100.

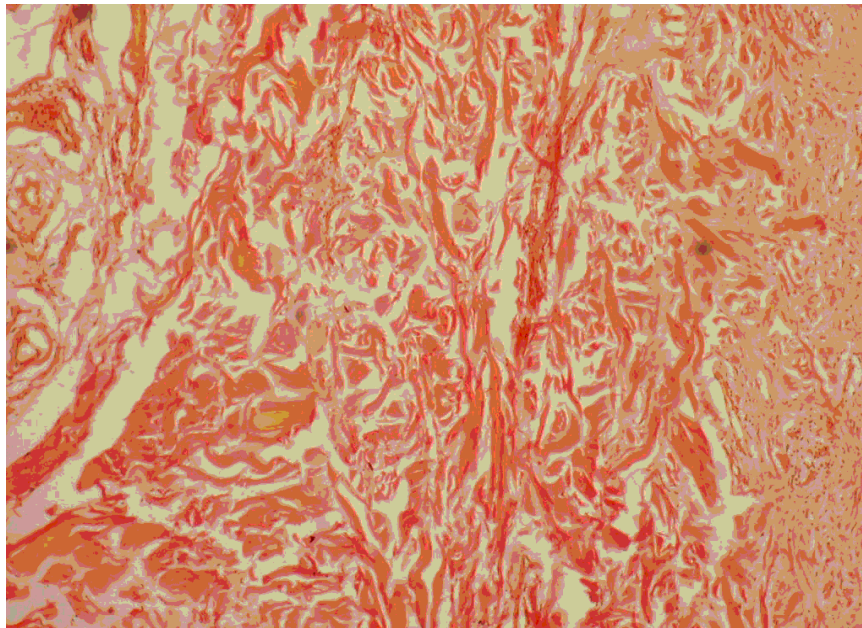


Рис. 3.1.2. Разрыв и фрагментация коллагеновых волокон дермы. Окраска по ван Гизону. Ув. x100.

При исследовании иссеченных краев раны в ближайшее после получения травмы время есть признаки травматического повреждения в виде кровоизлияний, фрагментации коллагеновых волокон; при этом отсутствуют выраженный некроз и гнойное воспаление (рис. 3.1.3., рис. 3.1.4). Через 48 часов присутствует зона паранекроза (рис. 3.1.5).

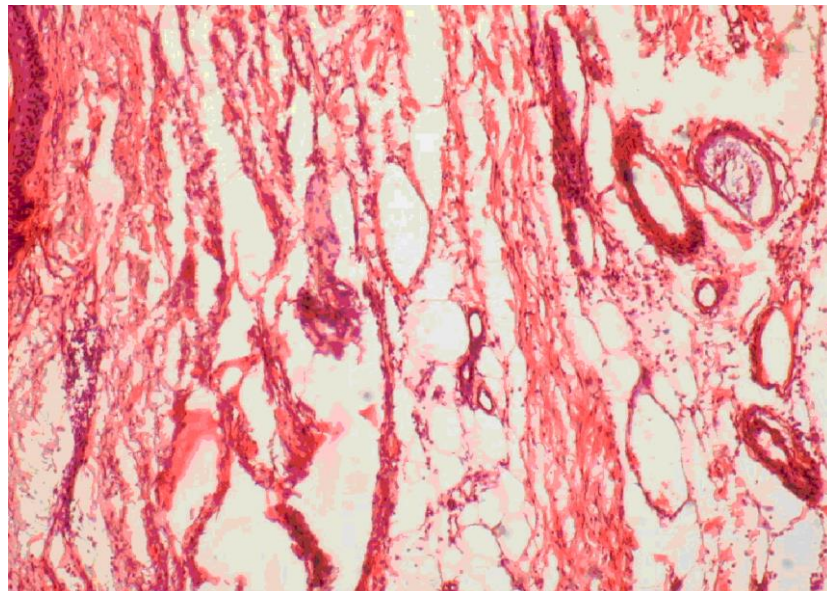


Рис. 3.1.3. Фрагментация волокон дермы; отсутствие гнойного воспаления. Окраска гематоксилином и эозинов. Ув. x100.

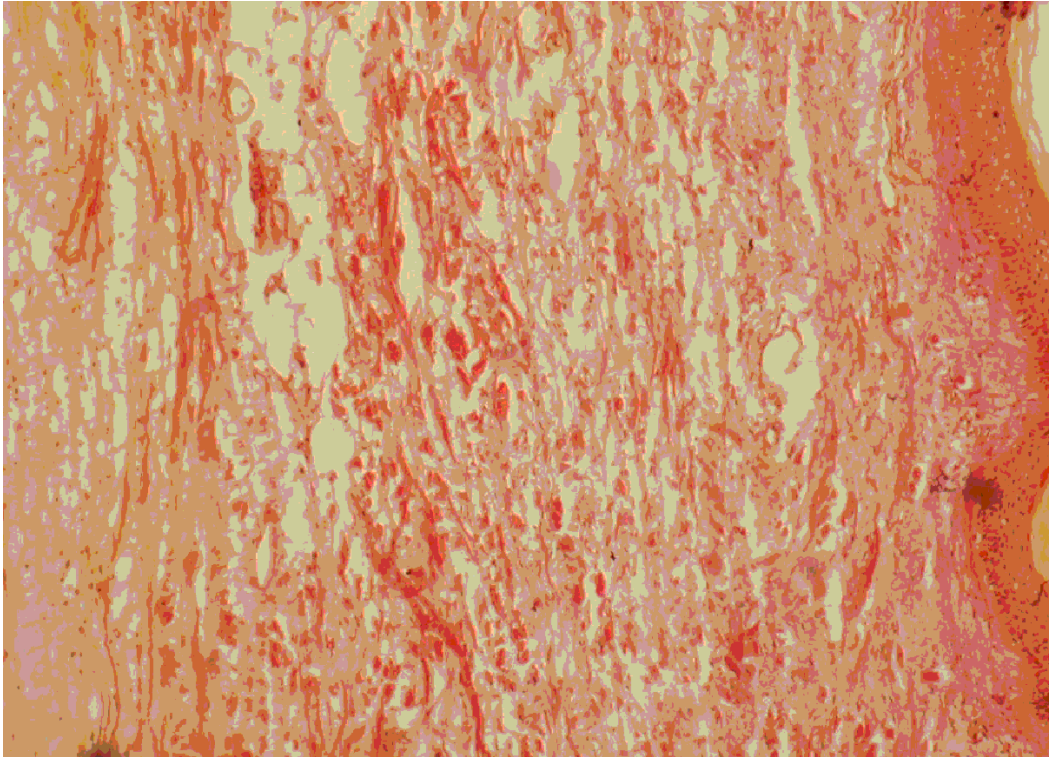


Рис. 3.1.4. Фрагментация волокон дермы; отсутствие гнойного воспаления. Окраска по ван Гизону. Ув. x100.

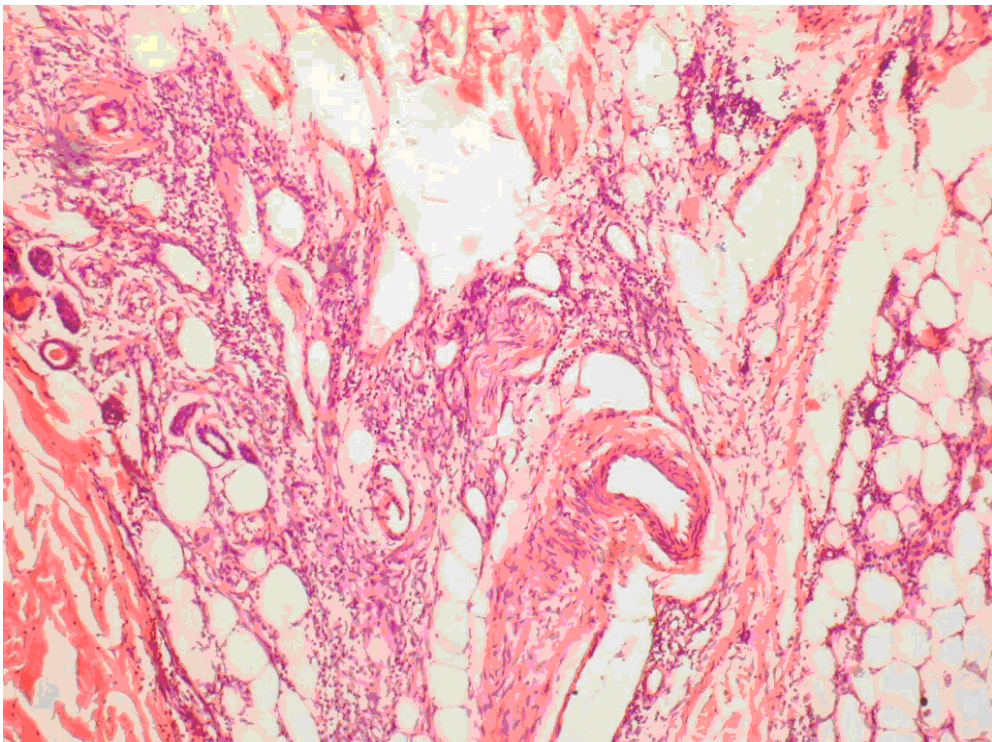


Рис. 3.1.5. Слабая до умеренной инфильтрации полиморфноядерными нейтрофилами дермы и подкожной клетчатки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x100.

На 2-3 сутки поля детрита уменьшились, в экссудате определялись нити фибрина, преобладал дегенеративный тип воспаления —

сегментоядерные лейкоциты были частично разрушены, колонии микробов определялись как на периферии, так по центру среза. Было отмечено появление новых сосудов (артериол и венул), появились макрофаги, единичные эозинофилы, также было отмечено набухание эндотелиальных клеток (рис. 3.1.6).

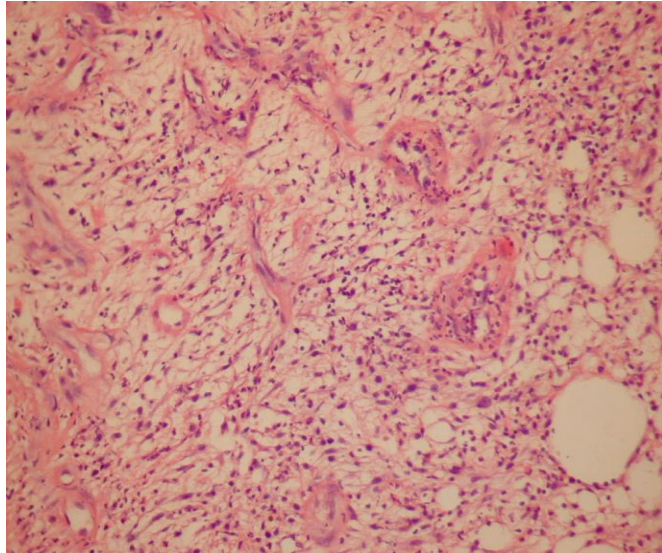


Рис. 3.1.6. Сосуды с набухшим эндотелием. ГЭ x200.

В тканях полностью исчезли отек, полнокровие. Просвет капилляров, артериол, венул стал проходим. Исчез лимфостаз, престааз, стаз в кровеносных сосудах, исчезли белковые массы, тромбы. Весь кусочек раневой ткани был представлен клеточными элементами гематогенного и гистиогенного происхождения. Находились они в равных количествах, среди них выявлены частые капиллярные петли, еще не имеющие просвета, связанные с капиллярами здоровой ткани. Не во всех препаратах можно было проследить капиллярную петлю с капиллярами здоровой ткани, однако, новые капиллярные петли образовались путем почкования. Среди клеток гематогенного происхождения преобладали нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, среди клеток тканевого происхождения преобладали молодые клетки соединительной ткани, лимфоидные, эпителиоидные (рис. 3.1.7). Межклеточное вещество гомогенное, в препаратах, окрашенных толуидиновым синим, приобрело бледно-розовую окраску.

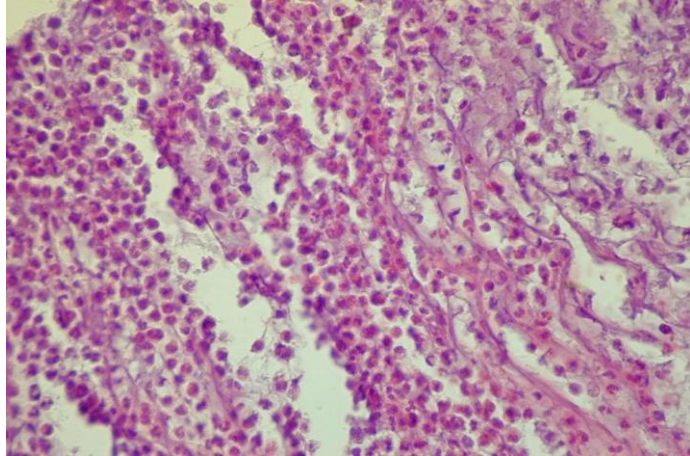


Рис. 3.1.7. Клеточный состав инфильтрата, преобладают сегментоядерные нейтрофилы и эозинофилы ГЭ x400.

К 5-6 суткам в дне и стенках ран наблюдались фибриновые пленки с умеренной инфильтрацией нейтрофилами. Отмечалось активное созревание клеток гистиогенного происхождения – макрофагов, гистиоцитов, формировалась новая капиллярная сеть. Также была зафиксирована начальная стадия формирования аутоиммунного ответа – лимфоциты и эозинофилы локализовались вокруг новых созревающих сосудов, иногда вокруг макрофагов (рис. 3.1.8).

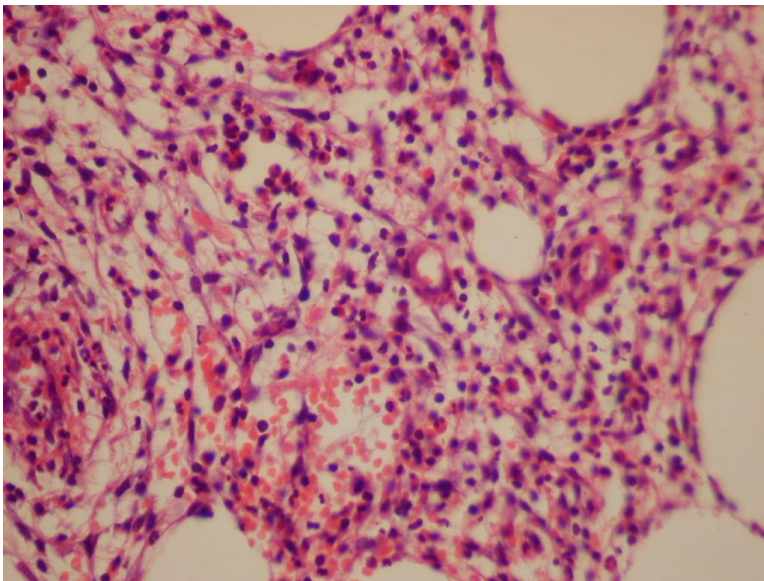


Рис. 3.1.8. Лимфоциты и эозинофилы в инфильтрате. ГЭx400.

Увеличилось количество фиброцитов и фибробластов, шло формирование основного вещества. Увеличилось количество пластических веществ, ткань активно васкуляризировалась. Формировались коллагеновые волокна из проколлагена (рис. 3.1.9, рис. 3.1.10, рис. 3.1.11, рис. 3.1.13, рис. 3.1.14). . Все поля зрения были богаты клеточными элементами, преобладали клетки соединительнотканного происхождения, много эпителиоидных клеток, клеточных симпластов, появляются первые фибробласты, гистиоциты, макрофаги (рис. 3.1.12). Количество клеток гематогенного происхождения уменьшалось. Среди гематогенных клеток – лейкоциты всех видов, лимфоциты, моноциты, плазматические клетки. Между клетками формировалось основное вещество, при окраске толуидиновым синим, появился розовый оттенок, свидетельствующий о накоплении мукополисахаридов.

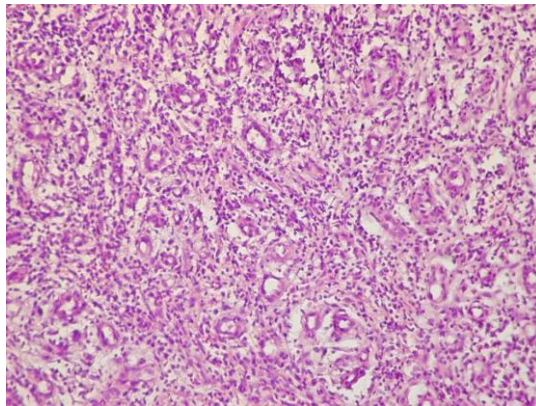


Рис. 3.1.9. Большое количество мелких капилляров в грануляционной ткани с умеренным воспалительным инфильтратом. ГЭ x200.

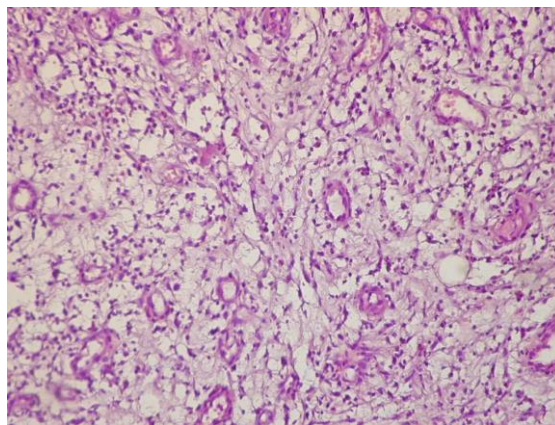


Рис. 3.1.10. Созревающая грануляционная ткань со слабо выраженной инфильтрацией. ГЭ x200.

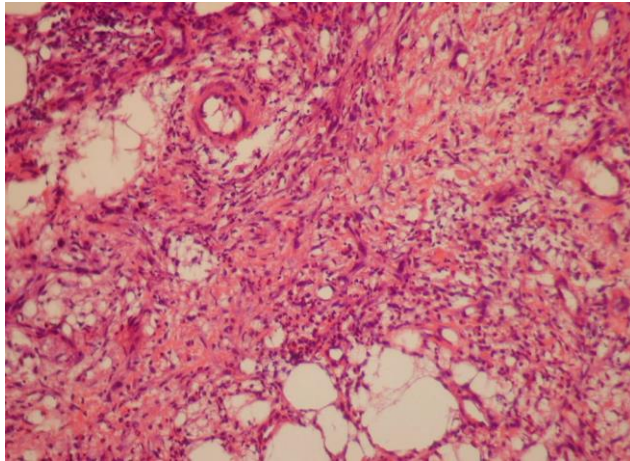


Рис. 3.1.11. Формирование волокнистой соединительной ткани с умеренным воспалением. ГЭ x200.

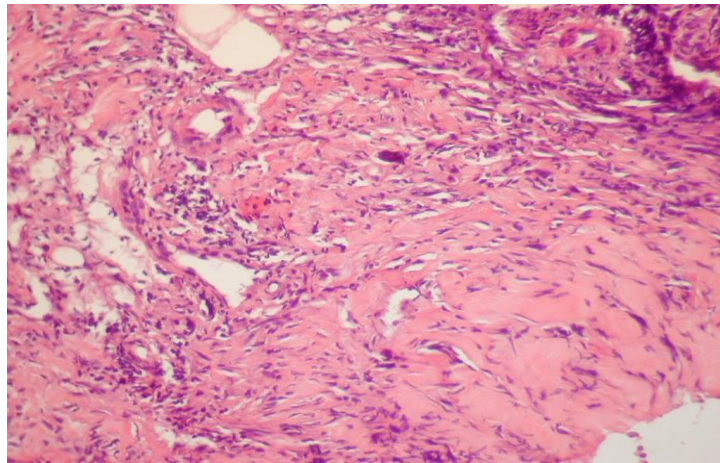


Рис. 3.1.12. Волокнистая соединительная ткань со слабовыраженным воспалением. ГЭ x200.

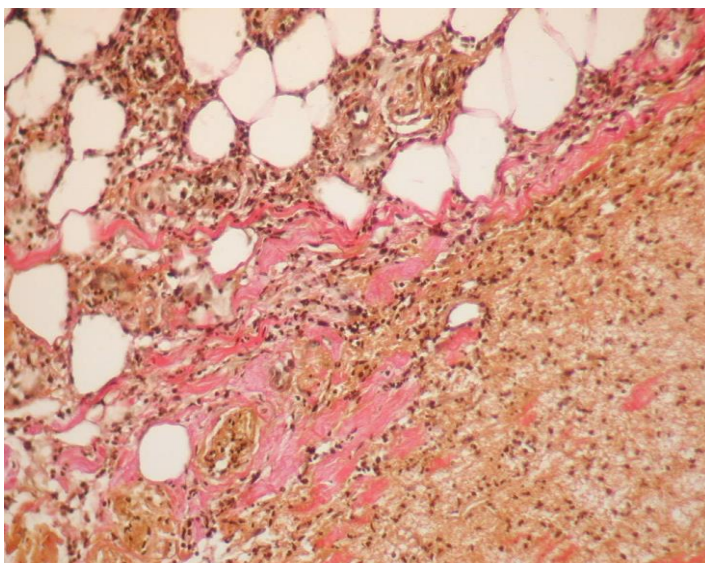


Рис. 3.1.13. Волокна коллагена на границе среза. Ван-Гизон x 100.

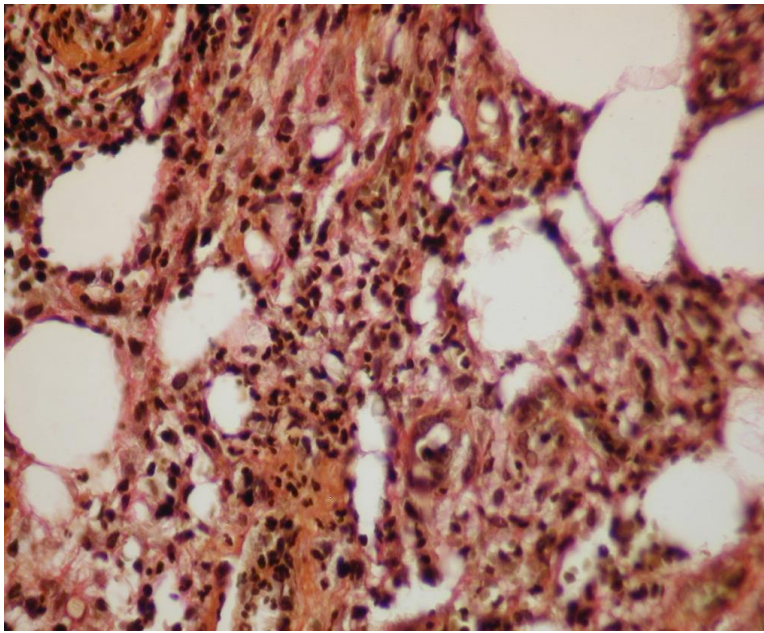


Рис. 3.1.14. Тонкие волоконца коллагена. Ван-Гизон x 400.

Были изучены результаты определения соотношения палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, дегенеративных форм нейтрофилов и клеток гистиогенного происхождения (макрофагов, фибробластов, гистиоцитов) в тканях раны на разных этапах лечения (табл. 3.1.11, рис. 3.1.15).

Анализируя данные, приведенные в таблице 3.1.1, можно прийти к выводу, что в исходном материале преобладали дегенеративные формы лейкоцитов, количество палочкоядерных нейтрофилов и клеток гистиогенного происхождения было незначительным.

Таблица 3.1.1

Динамика смены клеточных элементов в тканях раны у больных в основной группе

Клеточные элементы	Исходный материал	2-3 сутки	5-6 сутки
ПЯН	14±6,2	57±5,7	23±3,8
СЯН	75±8,3	100±9,6	36±4,6
ДФН	175±16,4	125±14,3	8±2,9
Гистиогенные клетки	5±7,4	25±6,6	115±6,8

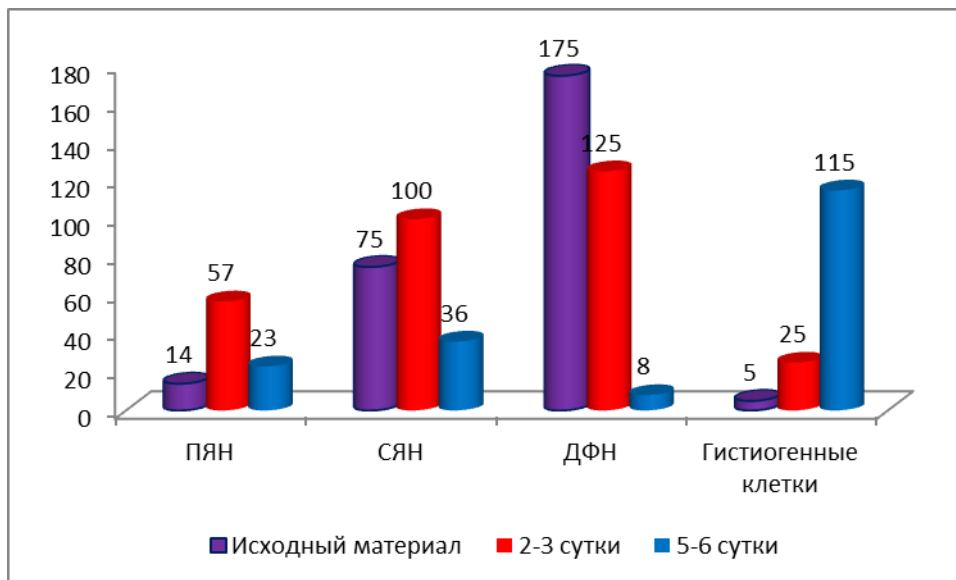


Рис. 3.1.15 Динамика смены клеточных элементов в тканях раны у больных в основной группе

Изменение фагоцитарной активности в процессе лечения ран у пациентов основной группы было подтверждено результатами, полученными при патоморфологическом исследовании фагоцитарной активности у 64 больных. Исходный уровень ФАН у всех больных не превышал 0,6.

Анализ результатов изучения динамики изменения фагоцитарной активности нейтрофилов показал, что к 5-6 суткам ФАН возрастает в 3-6 раз ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты морфологического исследования динамики раневого процесса свидетельствуют о том, что при своевременной, адекватной хирургической обработке раны в тканях раны происходит быстрая смена клеточных элементов. Это проявляется увеличением количества нормальных лейкоцитов, появлением палочкоядерных лейкоцитов, уменьшением ($p < 0,05$) дистрофически измененных лейкоцитов.

Патоморфологическая картина и уменьшение отека вокруг раны свидетельствуют о восстановлении притока и оттока крови и лимфы, переходе раневого процесса в фазу регенерации. Регенеративные процессы в тканях представлены формированием капиллярных петель и молодой грануляционной ткани. При формировании грануляционной ткани, роль

фагоцитов переходит на клетки гистиоцидного происхождения. На 2-3 сутки в тканях раны преобладали сегментоядерные нейтрофилы и дегенеративные формы лейкоцитов. К 5-6 суткам лечения главенствующее место в биопсийном материале заняли клетки гистиогенного происхождения, дегенеративные формы лейкоцитов и сегментоядерные нейтрофилы практически исчезли. В то же время шло накопление в тканях раны основного вещества, формирование коллагеновых волокон, созревание капиллярной сети.

3.2. Морфометрический контроль течения раневого процесса у больных в основной группе

При гистологическом исследовании у больных основной группы в тканях раны на 5-6 сутки выявлены изменения, в основном идентичные тем, которые были определены в контрольной группе больных к 9 суткам после хирургической обработки.

Анализ результатов морфометрического исследования в тканях раны у больных группы сравнения позволил установить определенную зависимость роста сосудов с наличием и образованием клеточных элементов в тканях раны.

С целью изучения влияния адекватной и своевременной хирургической обработки раны на процессы раневого заживления в основной группе больных по аналогичной методике произведен подсчет количества сосудов и их площади в тканях раны. Морфометрическое исследование кусочков, взятых из раны, выполняли на 2-3, 5-6 сутки после операции. Морфометрическое исследование в основной группе выполнено у 10 больных. В результате анализа полученных данных было установлено, что процесс образования кровеносных сосудов происходит быстрее, чем у больных группы сравнения. При этом результаты гистологического исследования свидетельствуют о том, что процесс образования кровеносных сосудов в тканях ран больных основной группы и смена клеточных

элементов происходят параллельно и в той же последовательности, что и у больных группы сравнения.

Таблица 3.2.1
Количество сосудов в тканях раны в разные сроки лечения у больных с в основной группе, $p > 0,05$

Сутки лечения	Количество срезов	Среднее количество сосудов
2 сутки	9	14
3 сутки	8	25
5 сутки	10	19
6 сутки	9	11

Данные таблицы 3.2.1 свидетельствуют о том, что наиболее интенсивный рост сосудов в тканях ран больных основной группы отмечался на 3 сутки после операции. На 5-6 сутки количество сосудов было наименьшим, так как клинически раны к этому сроку полностью очистились, воспалительные явления в периранеовой зоне купировались. Гистологически это подтверждено созреванием грануляционной ткани, образованием коллагеновых волокон, отсутствием фибрина.

Процесс образования новых сосудов в тканях ран больных основной группы происходил также, как и в ранах больных группы сравнения – путем разрастания эпителия исходной сосудистой ткани, отпочкования новых сосудов и постепенной облитерацией исходных сосудов.

Результаты подсчета площади сосудов в тканях ран больных основной группы в разные сроки лечения представлены в таблице 3.2.2.

Количество сосудов в тканях раны в разные сроки лечения у больных в основной группе, $p > 0,05$

Сутки лечения	Общее количество сосудов	Средняя площадь
2 сутки	101	472
3 сутки	134	723
5 сутки	94	688
6 сутки	90	706

Анализ изучения площади сосудов в тканях ран больных основной группы позволил установить, что наибольшая их величина площади зафиксирована на 3 сутки после оперативного лечения. Она превысила исходный уровень в 1,53 раза, а количество сосудов увеличилось в 1,3 раза по сравнению с исходным уровнем. На 6 сутки площадь сосудов превысила исходный уровень в 1,49 раза, а количество их уменьшилось в 0,89 раза.

Таким образом, установлено, что процесс заживления ран в обеих группах больных происходил идентично – новообразование сосудов сопровождалось соответствующей сменой клеточных элементов, максимальное количество сосудов в тканях ран наблюдалось в сроки наиболее интенсивного очищения ран, а после его окончания потребность в образовании новых сосудов снизилась. Однако, в основной группе больных процессы новообразования сосудов и смены клеточных элементов происходят быстрее.

3.3. Патоморфологическая оценка динамики раневого процесса у больных группы сравнения

У всех больных группы сравнения гистологическому исследованию подвергался исходный материал, взятый из дна раны после хирургической

обработки раны. При патоморфологической оценке исходного материала у всех больных выявлены выраженные нарушения кровоснабжения, проявляющиеся в виде отека тканей, полнокровии сосудов микроциркуляторного русла, в просвете отдельных вен смешанные тромбы (рис. 3.3.1) с фибриноидным некрозом стенок и инфильтрацией сегментоядерными лейкоцитами, в окружающих тканях участки некроза.

В окружающих тканях наблюдались явления некротического целлюлита с преобладанием в инфильтрате сегментоядерных лейкоцитов, отек, встречались в небольшом количестве сосуды капиллярного типа, стенки которых пропитаны белковыми массами, в отдельных капиллярах отмечалось набухание эндотелиальных клеток.

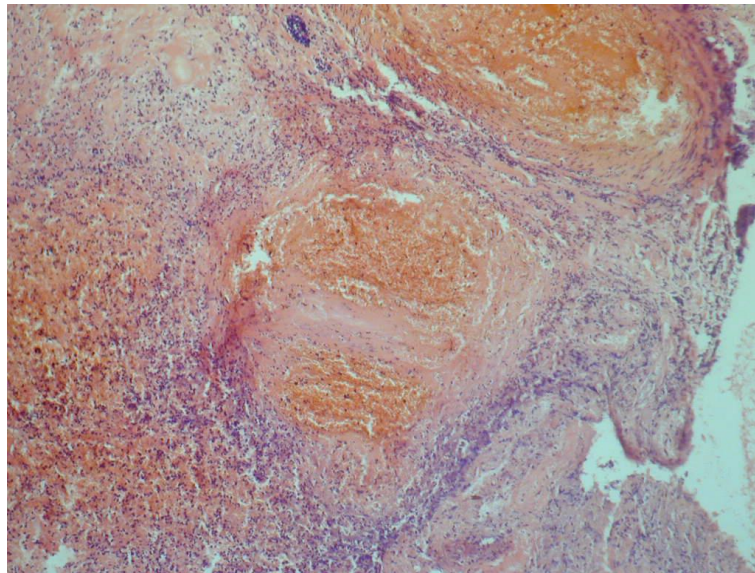


Рис. 3.3.1. Тромбоз вен, фибриноидный некроз стенок, гнойное воспаление и некроз в окружающих тканях. ГЭ x100.

В части сосудов, наряду с набуханием эндотелиальных клеток отмечалось белковое пропитывание стенки, вплоть до фибриноидного некроза, с инфильтрацией стенки сосуда лейкоцитами и накоплением гнойного инфильтрата в окружающей ткани (рис. 3.3.2).

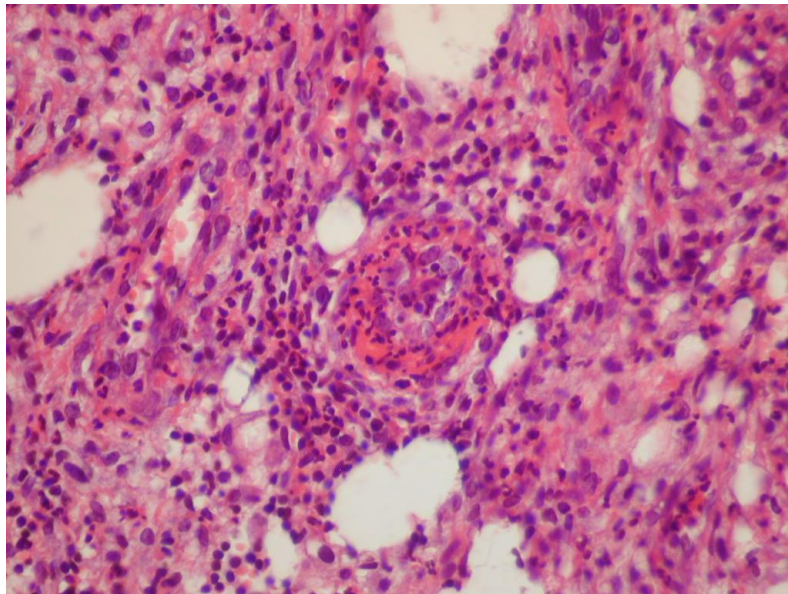


Рис. 3.3.2. Фибриноидный некроз стенки сосуда с пропитывание стенки и окружающих тканей сегментоядерными лейкоцитами. ГЭ x400.

Также было отмечено утолщение стенок артериол и вен, при окраске по Ван-Гизон – утрата фуксинофильной окраски. Обнаруженные крупные поля некроза на всем протяжении были пропитаны нитями фибрина. Лишенные ядер лейкоциты в большинстве своем находились в состоянии некробиоза. В препаратах было обнаружено большое количество дистрофически измененных клеток тканевого происхождения, пропитанных фибрином в виде полей детрита. В полях некроза и вне их локализовались колонии микробов. (рис.3.3.3, 3.3.4). Микробы колониями располагались в полях некроза и вне его.

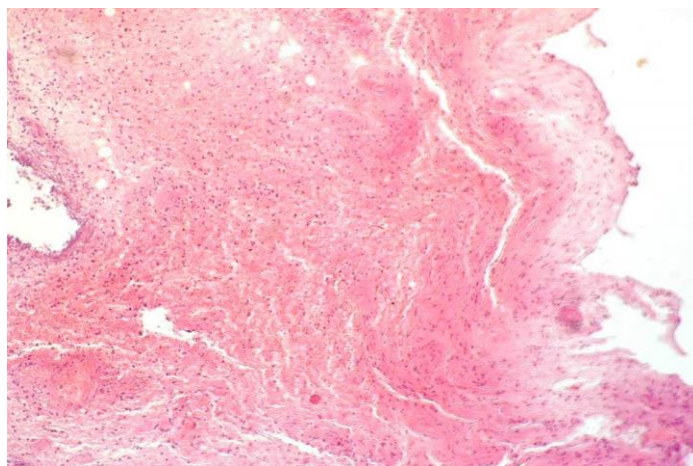


Рис. 3.3.3. Крупные поля некроза с пропитыванием фибрином. ГЭx100.

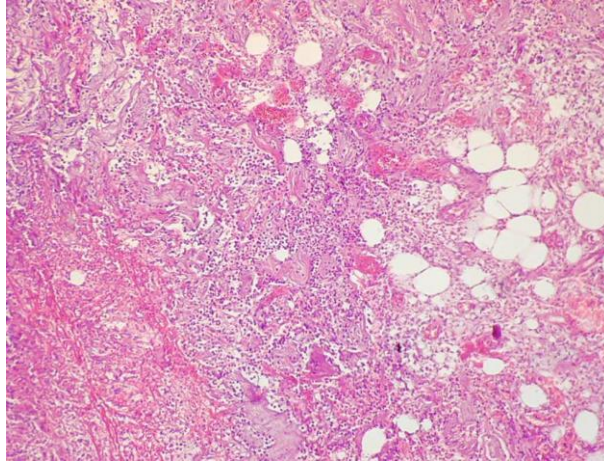


Рис. 3.3.4. Гнойное воспаление, стаз в капиллярах ГЭх100.

На 5 сутки после операции при патоморфологическом изучении тканей раны, наблюдалось наличие гнойного экссудата в виде диффузного распространения его клеток при уменьшении полей детрита. В гнойном экссудате по-прежнему присутствовали нити фибрина, большое количество погибших лейкоцитов. Среди клеточных элементов преобладали сегментоядерные нейтрофилы. Колонии микроорганизмов были отмечены в меньшем количестве, чаще по периферии среза. Сохранялась отечность тканей, было отмечено появление небольшого количества сосудов капиллярного типа, в некоторых из них наблюдались миофибробласты (рис. 3.3.5).

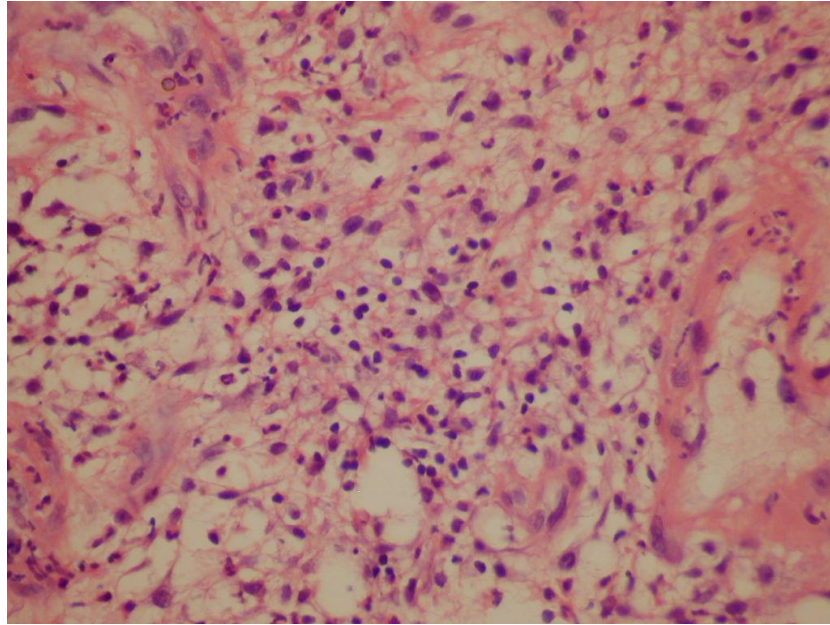


Рис. 3.3.6. Отек, миофибробласты в очаге воспаления. ГЭ x400.

Патоморфологическая картина на 3 сутки лечения у больных группы сравнения соответствовала дегенеративно-воспалительному типу – сохранялось достаточно большое число микробов, нейтрофилов в стадии дегенерации и деструкции, незавершенного или даже извращенного фагоцитоза (сохранившиеся микробы находились среди разрушенных ими нейтрофилов).

На 5 сутки после хирургической обработки раны в исследуемом материале существенно уменьшилось количество дегенеративных лейкоцитов, было отмечено преобладание палочкоядерных нейтрофилов над сегментоядерными, значительно уменьшились поля гнойного воспаления, имелись участки образования молодой грануляционной ткани. Молодая грануляционная ткань прослеживалась ниже тонкой полоски гнойного экссудата и была представлена эпителиодными клетками, малыми и крупными круглыми клетками, юными капиллярами (рис. 3.3.7).

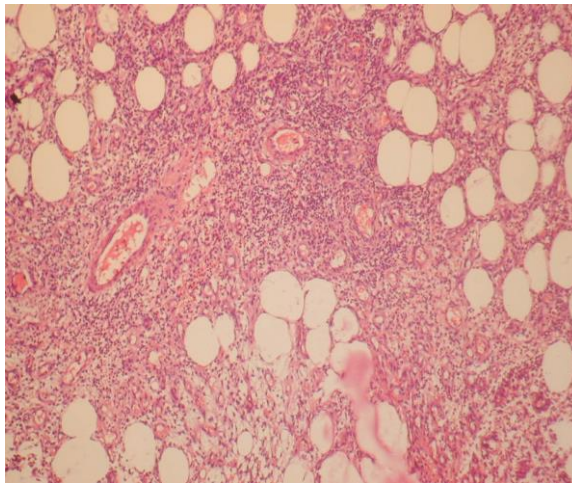


Рис. 3.3.7. Молодая грануляционная ткань с воспалением. ГЭ x200.

В препаратах наблюдались единичные макрофаги. Было отмечено увеличение количества лимфоцитов и появление клеточных группировок по типу иммунологических розеток. В центре розетки находился макрофаг, окруженный лимфоцитами, иногда эозинофилами.

Таким образом, на 5 сутки после оперативного вмешательства при патоморфологическом исследовании тканей раны, имелись признаки развития аутоиммунного компонента. Однако, инфильтрация тканей появляющимися тканевыми клеточными элементами не достигла степени, необходимой для ускорения раневого заживления – эндотелиальной и фибропластической пролиферации, синтеза протеогликанов и коллагена, несмотря на образование новых сосудов (рис. 3.3.8).

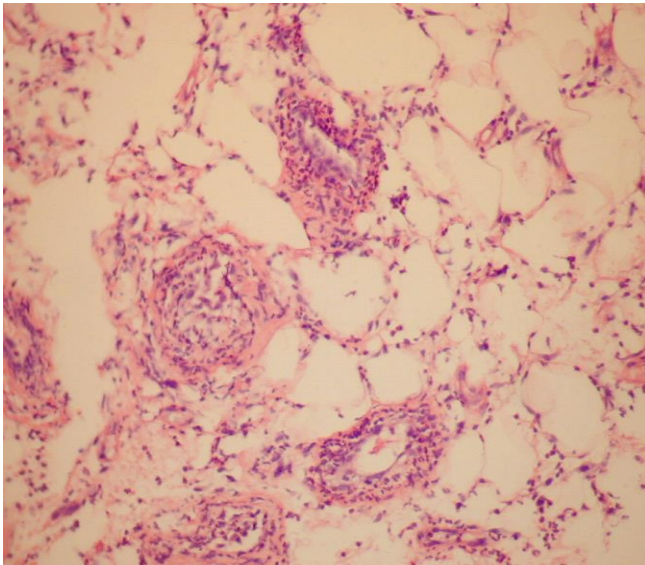


Рис. 3.3.8. Воспалительный инфильтрат с эозинофильным компонентом вокруг сосудов.

На 7 сутки в группе сравнения при гистологическом исследовании было отмечено распространение грануляционной ткани, уменьшение количества кислых мукополисахаридов. Грануляционная ткань выглядела более зрелой за счет появления единичных полибластов, единичных фиброцитов и фибробластов, веретенноклеточных элементов (рис. 3.3.9).

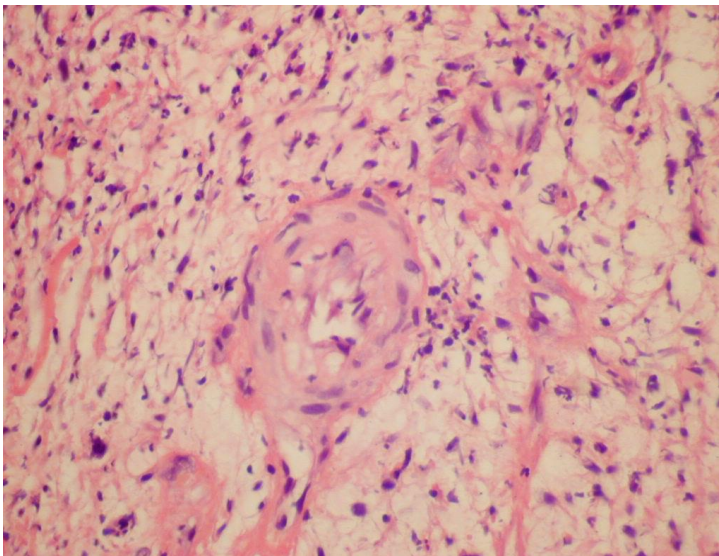


Рис. 3.3.9. Созревающая соединительная ткань. ГЭх400.

Было выявлено образование проколлагена, однако, перехода его в коллаген не было зафиксировано. На 7 сутки процессы раневого заживления были более активны, что проявилось клеточной и биохимической активностью в ране, появлением пластических веществ, васкуляризацией.

На 9 сутки была отмечена остановка роста и созревания капилляров, уменьшение активности макрофагов. Наряду с проколлагеновыми волокнами определялись нежные, тонкие волокна коллагена (рис. 3.3.10).

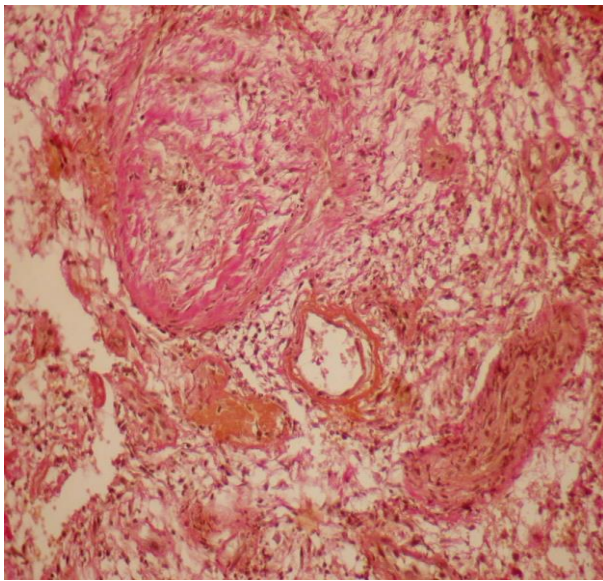


Рис. 3.3.10. Созревающая соединительная ткань, коллагеновые волокна, формирование основного вещества. Ван-Гизон x 200.

Биопсийный материал был представлен зрелой грануляционной тканью с разветвленной, зрелой сосудистой сетью, участков, покрытых фибрином, не было обнаружено. Активно формировалось основное вещество. В исследуемых участках ткани, взятых из периферии раневого дефекта, наблюдалась краевая эпителизация.

Были изучены результаты определения соотношения палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, дегенеративных форм нейтрофилов и клеток гистиогенного происхождения (макрофагов, фибробластов, гистиоцитов) в тканях раны на разных этапах лечения (табл. 3.3.1, рис. 3.3.11).

Динамика смены клеточных элементов в тканях раны у пациентов в группе сравнения

Клеточные элементы	Исходный материал	3 сутки	5 сутки	7 сутки	9 сутки
ПЯН	12±7,2	51±5,7	103±7,1	94±6,7	42±4,6
СЯН	77±9,0	96±7,8	74±6,5	55±6,1	21±3,5
ДФН	155±14,6	117±12,4	50±6,9	44±5,0	14±3,8
Гистиогенные клетки	7±6,8	18±5,6	32±4,3	68±5,6	97±5,9

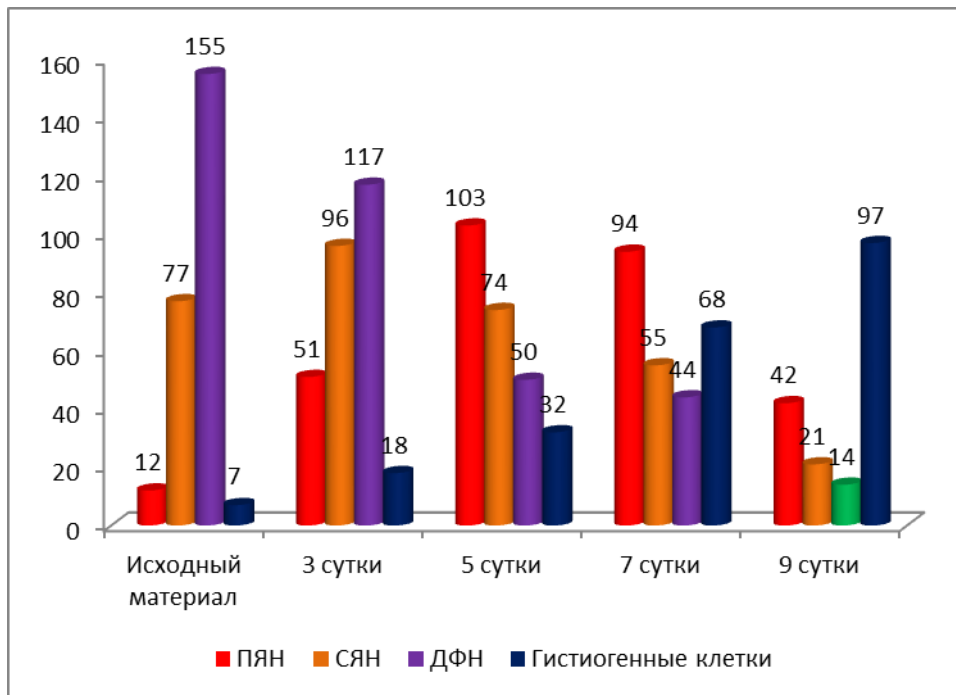


Рис. 3.3.11. Динамика смены клеточных элементов в тканях раны у больных в группе сравнения

Анализируя результаты таблицы 3.3.1, можно прийти к выводу, что в исходном материале преобладали дегенеративные формы лейкоцитов, количество палочкоядерных нейтрофилов и клеток гистиогенного происхождения было незначительным. На 3 сутки в тканях раны преобладали сегментоядерные нейтрофилы и дегенеративные формы лейкоцитов. К 5 и 7 суткам лечения гистологическая картина изменилась, в тканях раны доминировали палочкоядерные нейтрофилы, количество дегенеративных

форм прогрессивно уменьшалось, в то же время в общем клеточном пуле увеличивался удельный вес клеток гистиогенного происхождения, что свидетельствовало о протекающих в ране репаративных процессах. К 9 суткам лечения главенствующее место в биопсийном материале заняли клетки гистиогенного происхождения, дегенеративные формы лейкоцитов и сегментоядерные нейтрофилы практически исчезли. На фоне накопления в тканях раны основного вещества, формирования коллагеновых волокон, созревания капиллярной сети, это позволяет сделать вывод об очищении раны и подготовке ее к аутодермопластике.

ФАН была изучена у 87 больных. Исходный уровень фагоцитарной активности нейтрофилов у всех больных не превышал 0,6.

Динамика изменения ФАН у больных группы сравнения представлена в таблице 3.2.1.

Из данных, приведенных в таблице, можно сделать вывод: в группе сравнения ФАН увеличивается в 3 раза ($p < 0,05$) к 7-8 суткам лечения.

Следует отметить, что при патоморфологическом исследовании определяется некоторое снижение ФАН на 7-8 сутки от начала лечения в группе сравнения.

Это связано с уменьшением количества гематогенных клеток в тканях раны. При формировании грануляционной ткани, роль фагоцитов переходит на клетки гистиоцидного происхождения.

3.4. Морфометрический контроль течения раневого процесса у больных в группе сравнения

Анализ полученных результатов при клиническом наблюдении за пострадавшими в группе сравнения после аутодермопластики показал достаточно высокую степень отторжения или лизиса трансплантатов, несостоятельности швов, вторичного нагноения ран. В связи с этим возникла необходимость в применении дополнительных способов исследования, позволяющих в большей мере судить о динамике регенеративных процессов

в ранах. Общеизвестным является тот факт, что напряжение кислорода в тканях раны оказывает влияние на многие процессы раневой репарации. Прежде считалось, что процесс эпителизации раны прямо пропорционален величине напряжения кислорода в ее тканях. Однако, в настоящее время установлено, что раневое заживление стимулируется и облегчается в относительно гипоксичных раневых условиях. В связи с этим, возникла необходимость изучения роста сосудов в послеоперационной ране и определения возможной связи процесса образования сосудов с наличием и образованием клеточных элементов в тканях раны.

Для достижения цели проведен морфометрический контроль течения раневого процесса путем подсчета сосудов в кусочках, взятых из раны, в разные сроки после оперативного вмешательства – 1, 3, 5, 7, 9 сутки.

В результате анализа полученных данных, было установлено, что процесс образования кровеносных сосудов в ране происходит параллельно с очищением раны, образованием новой грануляционной ткани и сменой клеточных элементов в тканях раны. Морфометрический контроль течения раневого процесса у больных группы сравнения выполнен у 10 больных (табл. 3.4.1).

Таблица 3.4.1

Количество сосудов в тканях раны в разные сроки лечения у больных в группе сравнения, $p > 0,05$

Сутки лечения	Количество срезов	Среднее количество сосудов
1 сутки	8	12
3 сутки	10	22
5 сутки	9	28
7 сутки	10	21
9 сутки	9	10

Таким образом, наибольшее количество сосудов было зафиксировано на 5 сутки после операции, что свидетельствовало о наличии местной гипоксии тканей раны, для борьбы с которой организму необходимо доставка большего количества кислорода в ткани. На 7-9 сутки по мере купирования гипоксии в тканях раны, было отмечено уменьшение количества сосудов, их облитерация. В эти же сроки при гистологическом исследовании, была отмечена наибольшая интенсивность созревания грануляционной ткани, образования проколлагена и коллагена. Кроме того, при гистологическом исследовании на 3 сутки после операции, было отмечено появление макрофагов в тканях раны, которые, в свою очередь, стимулировали образование сосудистой ткани за счет высвобождения факторов роста. По мере развития сосудистой сети и уменьшения тканевой гипоксии, развития грануляционной ткани, высвобождение факторов роста уменьшалось, что подтверждалось уменьшением количества сосудов в тканях раны на 7-9 сутки. Кроме того, ускорению процесса образования сосудов, способствовали выявленный при гистологическом исследовании фибрин. Прогрессирующее уменьшение количества фибрина, отмеченное в течение 3-5 суток лечения, соответствовало образованию в эти же сроки наибольшего количества новых сосудов, так как в тканях раны появлялись условия для более интенсивной диффузии кислорода, обмена нутриентов, поступления факторов роста и других стимулирующих субстанций через стенки вновь образованных сосудов. Вместе с тем, при фибринолизе и очищении раны, в те же сроки (3-5 сутки), было отмечено появление и увеличение количества макрофагов, которые, по-видимому, привлекались в рану за счет эффекта хемотаксиса при деградации фибрина.

Морфологическое исследование позволило установить, что новообразование сосудов ране происходило путем разрастания эпителия исходной сосудистой в ткани, отпочкования новых сосудов и постепенной облитерации исходных сосудов. Для подтверждения этого был произведен подсчет площади сосудов в тканях раны в разные сроки лечения (табл. 3.4.2).

Таблица 3.4.2

Количество сосудов в тканях раны в разные сроки лечения у больных в группе сравнения, $p > 0,05$

Сутки лечения	Общее количество сосудов	Средняя площадь
1 сутки	96	463
3 сутки	140	512
5 сутки	200	738
7 сутки	110	816
9 сутки	90	750

При изучении анализа площади сосудов, было установлено, что наибольшая величина площади сосудов была отмечена на 7 сутки. Она превысила исходный уровень в 1,8 раза. При этом количество сосудов увеличилось в 1,1 раза. На 9 сутки было отмечено увеличение площади сосудов в 1,6 раза по сравнению с исходным уровнем, при уменьшении их количества в 0,92 раза. Таким образом, к 7 суткам наибольшая величина площади сосудов была обусловлена суммой площади новообразованных сосудов и исходных сосудов, просвет которых еще не был облитерирован. К 9 суткам после операции величина площади сосудов превысила исходную в 1,6 раза, а количество уменьшилось в 0,92 раза. Эти показатели свидетельствовали о том, что исходные сосуды через 9 суток после операции были облитерированы, а увеличение площади было обусловлено вновь образованными сосудами. Таким образом, процесс образования новых сосудов достигал своего пика через 7 суток после операции, а значит, в тканях раны еще сохранялись явления гипоксии, к 9 суткам процесс очищения раны закончился, организм пациента не испытывал потребности в образовании новых сосудов в тканях раны.

3.5. Патоморфологическая картина больных основной группы и группы сравнения при развитии остеомиелита

Морфологическая картина очага поражения при формировании нагноения в костных структурах свидетельствовала о следующем. При сроках процесса до 3 недель воспаление в кости и окружающих тканях носило острый характер.

С увеличением срока воспаления появлялись изменения, характерные для хронического воспаления с признаками обострения. В кости костномозговые каналы заполнены волокнистой соединительной тканью. В мягких тканях отмечаются разрастания волокнистой ткани с крупными воспалительными инфильтратами, состоящими из лимфоцитов и плазматических клеток. В некоторых случаях наблюдался продуктивный васкулит и синовит. При увеличении сроков воспаления морфологическая картина соответствует последствиям хронического воспаления, обострение процесса происходит на фоне этих изменений (рис. 3.5.1, рис. 3.5.2, рис. 3.5.3, рис. 3.5.4, рис. 3.5.6).

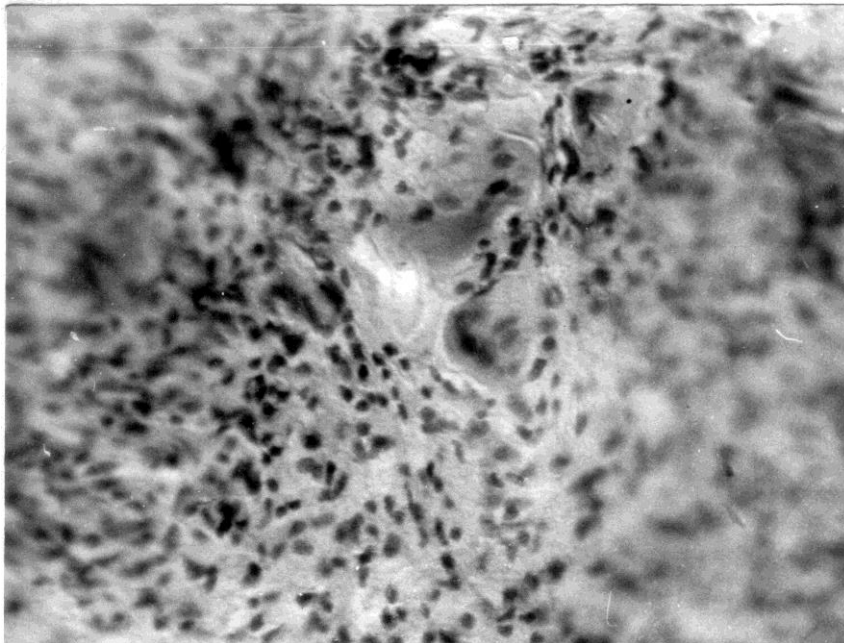


Рис. 3.5.1. Очаг хронического воспаления с единичными клетками типа инородных тел. ГЭх400.

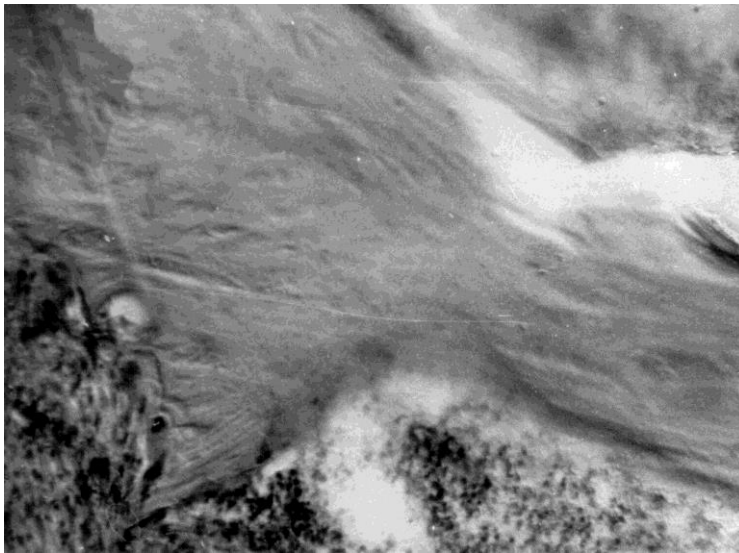


Рис. 3.5.2. Мелкие секвестры, замурованные в фиброзную ткань с признаками хронического гнойного воспаления. ГЭх200.

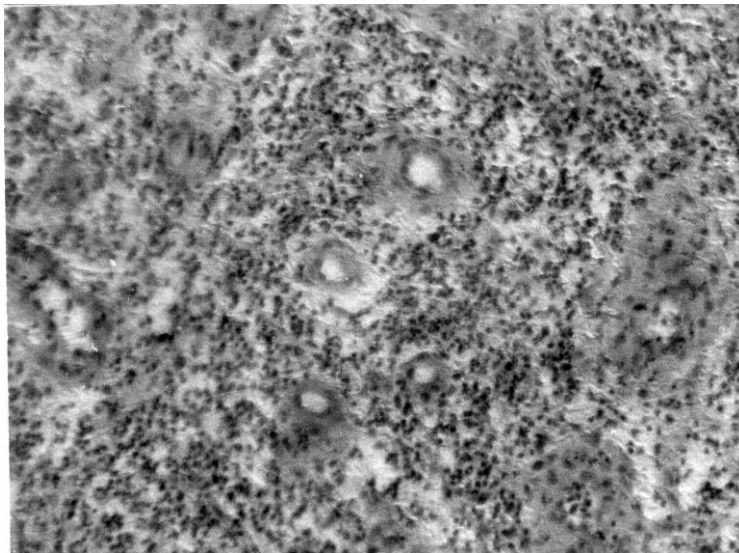


Рис. 3.5.3. Созревающая грануляционная ткань секвестральной капсулы.

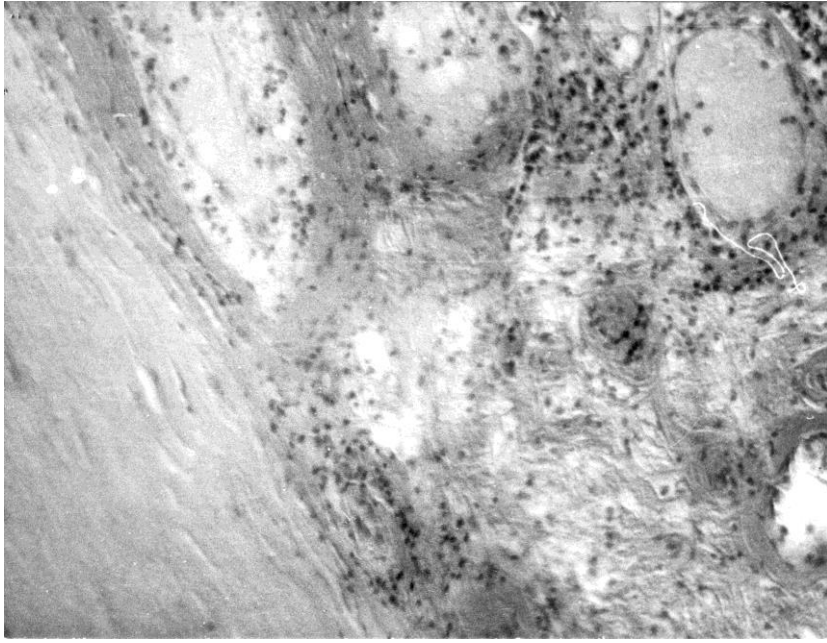


Рис. 3.5.5. Новообразованная периостальная кость в зоне, прилежащей к секвестральной капсуле. ГЭх200.

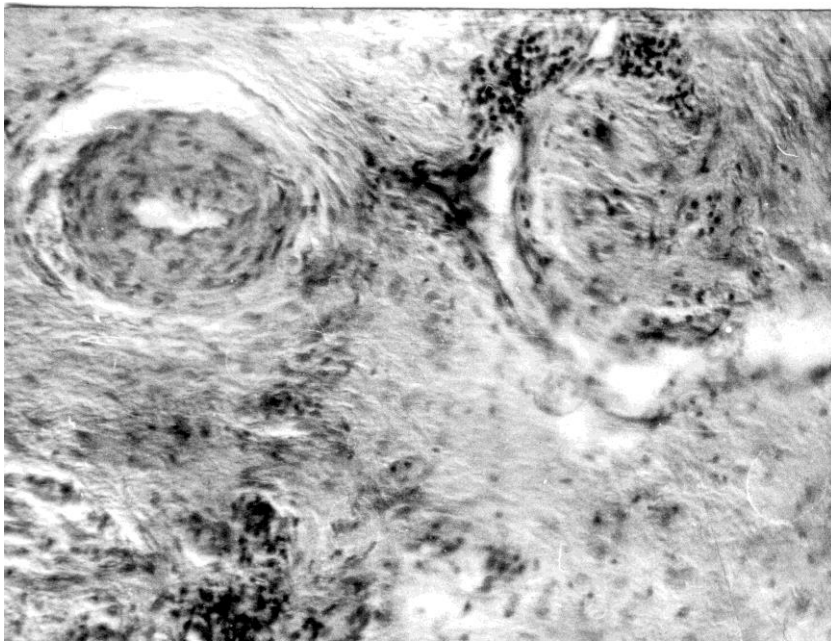


Рис. 3.5.6. Изменения в гиподерме вблизи свищевого хода характеризуется хроническим воспалением, фиброзом. По периферии нервных стволов гистиоцитарные инфильтраты. ГЭх400.

Резюме:

1. В основной группе больных на 2-3 сутки в тканях раны преобладали сегментоядерные нейтрофилы и дегенеративные формы лейкоцитов. К 5-6 суткам лечения главенствующее место в биопсийном материале заняли клетки гистиогенного происхождения, дегенеративные формы лейкоцитов и сегментоядерные нейтрофилы практически исчезли.

2. Анализ результатов изучения динамики изменения фагоцитарной активности нейтрофилов в основной группе пациентов показал, что к 5-6 суткам ФАН возрастает в 3-6 раз ($p < 0,05$).

3. Анализ изучения площади сосудов в тканях ран больных основной группы позволил установить, что наибольшая их величина площади зафиксирована на 3 сутки после оперативного лечения. Она превысила исходный уровень в 1,53 раза, а количество сосудов увеличилось в 1,3 раза по сравнению с исходным уровнем. На 6 сутки площадь сосудов превысила исходный уровень в 1,49 раза, а количество их уменьшилось в 0,89 раза.

4. В группе сравнения на 3 сутки в тканях раны преобладали сегментоядерные нейтрофилы и дегенеративные формы лейкоцитов. К 5-7 суткам лечения гистологическая картина изменилась, в тканях раны доминировали палочкоядерные нейтрофилы, количество дегенеративных форм прогрессивно уменьшалось. К 9 суткам лечения главенствующее место в биопсийном материале заняли клетки гистиогенного происхождения.

5. В группе сравнения ФАН увеличивается в 3 раза ($p < 0,05$) к 7-8 суткам лечения.

6. К 9 суткам после операции в группе сравнения величина площади сосудов превысила исходную в 1,6 раза, а количество уменьшилось в 0,92 раза.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА РАН И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВЫДЕЛЕННЫХ МИКРОБОВ К АНТИБИОТИКАМ ПРИ РАЗНОМ ХАРАКТЕРЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ И ТИПАХ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ

Многообразие условно-патогенной микрофлоры, попадающей в очаг воспаления экзогенным (при травме) путем, проблемы, связанные с антибиотикорезистентностью, требуют в каждом конкретном случае лечения четкого ответа по идентификации микроорганизмов в ранах и их отношению к антибиотикам.

В связи с этим на первом этапе изучения микробного пейзажа раневого отделяемого было решено изучить родовую принадлежность и видовой состав выделяемых из ран бактерий и определение чувствительности к антибиотикам.

Были проведены бактериологические исследования отделяемого ран всех 143 больных с комбинированными травмами и ранами после полученных ранений. При этом больные были распределены на группы в зависимости от этиологического фактора: группа с огнестрельным ранением и их последствиями и ожоговой травмой (группа ОРО), с огнестрельным ранением и переломом (ОРП), группа с огнестрельным ранением и контузией (группа ОРК). Исследования проводились до операции, в 1-3, 7-10, затем каждые 10 дней послеоперационного периода.

Данные о количестве исследованных больных и полученных бактериальных культурах приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1.

Количество исследованных больных и полученных бактериальных культур ($p < 0,05$)

Группа больных	Количество больных	Бактериальный рост	
		Нет	Есть
Огнестрельное ранение + ожог (ОРО)	64 (44,8±4,2%)	16 (25,0±5,4%)	48 (75,0±5,4%)
Огнестрельное ранение + перелом (ОРП)	68 (47,5±4,2%)	5 (7,4±3,2%)	63 (92,6±3,2%)
Огнестрельное ранение + контузия (ОРК)	11 (7,7±2,2%)	0	11 (100%)

При исследовании отделяемого ран у больных с комбинированными травмами были выделены грамположительные кокки – *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки (КНС), представленные *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus saprophyticus*, а также *Enterococcus faecalis*. Среди грамотрицательных бактерий (ГОб) выделяли *P.aeruginosae* и бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, представленные *Proteus spp*, *Echerichia coli*, *Citrobacter spp*.

По количеству выделенных штаммов первенство принадлежало *S.aureus*. Максимальная высеваемость *S.aureus* определялась до операции (62,5% и 76,9%, $p < 0,05$), в 1-3 дни после операции она снижалась в 2 раза. После следующего снижения шли очередные повышения и снова снижения высеваемости *S.aureus* на этапах лечения.

Высеваемость КНС при огнестрельных ранах и ожогах была невысокой, многократно меньше ($p < 0,01$, $p < 0,05$), чем высеваемость *S.aureus*. в среднем эти показатели достигали 7,9%, 25,0% и 22,2% по клиническим группам. До операции КНС высевались у 16,7% в группе ОРО и 30,8% в группе ОРК, а в 1-3 дни послеоперационного периода эти показатели составляли соответственно 20,8% и 7,7%. Далее в группе ОРО выявления КНС наблюдались в 0-8,3%, в группе ОРП – 0-7,7%.

Средняя высеваемость *Enterococcus faecalis* также была невысокой. Так, в группе ОРО она была равна 11,1%, в группе ОРП – 9,4%, в группе ОРК – 13,9%. Максимальные её величины определялись до операции (37,5%, 23,0%, 50,0% по группам соответственно). На этапах лечения в группе ОРО выявили *E.faecalis* в 0-12,5%, а в группе ОРП – в 0-23% без особых групповых различий.

P.aeruginosa была выявлена у больных с гнойными артритами голеностопного сустава также в небольших количествах. Средние показатели её высеваемости в группах ОРО, ОРП и ОРК были соответственно 6,5%, 15,4% и 8,3%. Самые высокие показатели её высеваемости ($p<0,05$) определены до операции: 20,8% в группе ОРО, 23,0% в группе ОРП и 25,0% в группе ОРК. На этапах лечения эти показатели были в основном ниже. И только после 60 дней послеоперационного периода в группе ОРП *P.aeruginosa* выявлялась в 46,1% ($p<0,01$).

Высеваемость бактерий семейства *Enterobacteriaceae* была самой низкой – в группе ОРО 2,3%, в группе ОРП – 5,1%, в группе ОРК – 8,3%. Даже до операции *Enterobacteriaceae* spp выявлялись в группе ОРО у 8,3%, в группе ОРП у 15,2%, в группе ОРК – 50,0%. На этапах лечения эти показатели колебались в пределах 0-8,3%, 0-15,2%.

Анализ высеваемости бактерий показал более высокий её уровень у *S.aureus* в группе ОРО ($p<0,01$, $p<0,05$), в группе ОРП ($p<0,05$) по сравнению с высеваемостью КНС, *E.faecalis*, *P.aeruginosae*, *Enterobacteriaceae* spp.

Таким образом, у исследованных больных воспаление преимущественно обусловлено *S.aureus*. Существенных межгрупповых различий в его высеваемости, а также в высеваемости других грамположительных кокков и грамотрицательных бактерий не выявлено.

Анализ высеваемости бактерий в процессе лечения показал активную динамику её снижения ($p<0,05$, $p<0,01$) у *S.aureus*, КНС, *E.faecalis*, *P.aeruginosae*.

Чувствительность выделенных грамположительных кокков представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2.

Чувствительность к антибиотикам грамположительных кокков, выделенных из раневого отделяемого (проценты от числа выделенных штаммов)

Антибиотики	Группа	S.aureus (a)			КНС (б)			E.faecalis (в)			*p≤0,05 **p≤0,01
		N	n	%	N	n	%	N	n	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Оксациллин	ОРО	61	31	50,8±6,4	17	7	41,2±11,9	24	0	0	
	ОРП	46	22	47,8±7,4	9	4	44,4±16,6	11	0	0	
	ОРК	5	2	40,0±21,9	8	3	37,5±17,1	5	0	0	
Гентамицин	ОРО	61	37	60,7±6,3	17	12	70,6±16,0	24	14	58,3±10,1	
	ОРП	46	23	50,0±17,4	9	5	55,6±16,6	11	4	36,4±14,4	
	ОРК	5	4	80,0±17,9	8	4	50,0±17,7	5	2	40,0±21,9	
Тетрациклин	ОРО	61	51	83,6±4,7*	17	11	64,7±11,6	24	18	75,0±8,8	
	ОРП	46	27	58,7±7,2*	9	5	55,6±16,6	11	6	54,5±15,0	
	ОРК	5	4	80,0±17,9	8	5	62,5±17,1	5	3	60,0±21,9	
Доксициклин	ОРО	61	51	83,6±4,7*	17	8	47,0±12,1	24	15	62,5±9,9	Аб*
	ОРП	46	24	52,2±7,4*	9	5	55,6±16,9	11	9	81,8±11,6	
	ОРК	5	4	80,0±17,9	8	4	50,0±17,7	5	1	20,0±17,9	
Эритромицин	ОРО	61	25	41,0±6,3	17	1	5,0±5,7	24	5	20,8±8,3	Аб**
	ОРП	46	14	30,4±6,8	9	0	0	11	2	18,2±11,6	Аб**
	ОРК	5	1	20,0±17,9	8	2	25,0±15,3	5	3	60,0±21,9	
Фузидин	ОРО	61	51	83,6±4,7*	17	13	76,5±10,3	24	4	16,7±,6	Ав**,бв**
	ОРП	46	29	63,0±7,1*	9	3	33,3±15,7	11	0	0	Ав**
	ОРК	5	5	100,0±0	8	3	37,5±17,1	5	0	0	Аб*
Цефазолин	ОРО	61	35	57,4±6,3	17	15	88,2±7,8	24	10	41,7±10,0**	Аб**,бв**
	ОРП	46	26	56,5±7,3	9	6	66,7±15,7	11	0	0*	Ав**,бв**
	ОРК	5	4	80,0±17,9	8	5	62,5±17,1	5	8	100,0±0	
Цефалотин	ОРО	61	38	62,3±6,2	17	14	82,3±9,2	24	9	37,5±9,9	Ав*,бв**
	ОРП	46	30	65,2±7,1	9	7	77,8±13,8	11	4	36,4±14,4	Бв*
	ОРК	5	3	60,0±21,9	8	5	62,5±17,1	5	4	80,0±17,9	
Цефоперазон	ОРО	61	29	47,5±6,4	17	11	64,7±11,6	24	4	16,7±7,6	Ав**,бв**
	ОРП	46	24	52,2±7,4	9	3	33,3±15,7	11	2	18,2±11,6	Ав*
	ОРК	5	1	20,0±17,9	8	3	37,5±17,1	5	0	0	
Цефотаксим	ОРО	61	33	54,1±6,4	17	14	82,3±9,2	24	4	16,7±7,6	Аб*,бв**, ав**
	ОРП	46	19	41,3±7,3	9	4	44,4±16,6	11	2	18,2±11,6	
	ОРК	5	1	20,0±17,9	8	4	50,0±17,7	5	1	20,0±17,9	
Цефтриаксон	ОРО	61	32	52,5±6,4	17	14	82,3±9,2	24	5	20,8±8,3	Аб*,ав*,бв**
	ОРП	46	22	47,8±7,4	9	3	33,3±15,7	11	3	27,3±13,4	
	ОРК	5	2	40,0±21,9	8	5	62,5±17,1	5	2	40,0±21,9	
Цефепим	ОРО	61	28	46,9±6,4	17	8	47,0±12,1	24	5	20,8±8,3	Ав*,бв*
	ОРП	46	19	41,3±7,3	9	3	33,3±15,7	11	1	9,1±8,7	Ав*
	ОРК	5	2	40,0±21,9	8	4	50,0±17,1	5	0	0	
Певфлоксацин	ОРО	61	30	49,2±6,4**	17	9	52,9±12,1	24	7	29,2±9,3	Бв*
	ОРП	46	10	21,7±6,0**	9	2	22,2±13,8	11	3	27,3±13,4	
	ОРК	5	1	20,0±17,9	8	4	50,0±17,7	5	0	0	Бв*

Норфлоксацин	ОРО	61	30	49,2±6,4	17	8	47,0±12,1	24	5	20,8±8,3	Ав*,бв*
	ОРП	46	14	36,4±6,8	9	2	22,2±13,8	11	3	27,3±13,4	
	ОРК	5	1	20,0±17,9	8	5	62,5±17,1	5	1	20,0±17,9	
Ципрофлоксацин	ОРО	61	27	44,3±6,4*	17	10	58,8±11,9	24	7	29,2±9,3	
	ОРП	46	11	23,9±6,3*	9	3	33,3±15,7	11	2	18,2±11,6	
	ОРК	5	3	60,0±21,9	8	4	50,0±17,7	5	1	20,0±17,9	
Офлоксацин	ОРО	61	30	49,2±6,4	17	11	64,7±11,6	24	9	37,5±9,9	
	ОРП	46	24	52,2±7,4	9	4	44,4±16,6	11	3	27,3±13,4	
	ОРК	5	3	60,0±21,9	8	4	50,0±17,7	5	1	20,0±17,9	
Левифлоксацин	ОРО	61	38	62,3±6,2	17	11	64,7±11,6	24	7	29,2±9,3	Ав*,бв*
	ОРП	46	25	54,3±7,3	9	5	55,6±16,6	11	1	9,1±8,7	Ав**,бв**
	ОРК	5	3	60,0±21,9	8	4	50,0±17,7	5	1	20,0±17,9	
Линезолид	ОРО	61	53	86,9±5,0*	17	10	58,8±11,9	24	12	50,0±10,2	Ав*
	ОРП	46	40	62,5±7,1*	9	7	77,8±13,8	11	4	36,4±14,4	Бв*
	ОРК	5	4	80,0±17,9	8	6	75,0±15,3	5	1	20,0±17,9	Аб*,бв*
Сульперазон	ОРО	61	49	80,3±5,1*	17	10	58,8±11,9	24	12	50,0±10,2	Ав*
	ОРП	46	23	50,0±7,4	9	7	77,8±13,8	11	4	36,4±14,4	Бв*
	ОРК	5	5	100,0±0	8	6	75,0±15,3	5	4	80,±17,9	
Линкомицин	ОРО	61	20	32,8±6,0*	17	7	41,2±11,9*	24	5	20,8±8,3	
	ОРП	46	30	65,2±7,1*	9	8	88,9±10,5*	11	3	27,3±13,4	Бв*
	ОРК	5	3	60,0±21,9	8	4	50,0±17,7	5	1	20,0±17,9	

Примечания: межгрупповые различия - * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$. Междуродовые различия – аб* - $p \leq 0,05$, аб** - $p \leq 0,01$. N – выделено штаммов. n – число чувствительных.

Среди выделенных штаммов *S.aureus* чувствительны к оксациллину были 50,8% (ОРО), 47,8%(ОРП), 40,0%(ОРК).

Высокие проценты чувствительных штаммов *S.aureus* определены к антибиотикам гентамицину, тетрациклину, доксициклину, фузидину натрия (от 58,7% до 83,6%). Самые высокие проценты чувствительных штаммов *S.aureus* были к антибиотикам линезолиду (62,5%-86,9%) и сульперазону (60,0%-100,0%). Из цефалоспоринов наиболее активными *in vitro* были цефазолин и цефалотин (56,5%-65,2%). Близкими к их показателям были цефотаксим (41,3%-54,1%) и цефтриаксон (47,6%-52,5%). Из фторхинолонов наиболее активными в отношении *S.aureus* были офлоксацин и левофлоксацин (49,2%-62,3%).

Отмечено, что в группе ОРО чувствительных штаммов было существенно больше ($p < 0,05$ и $p < 0,01$), чем в группе ОРП, к антибиотикам: тетрациклину, доксициклину (83,6% против 58,7% и 52,2%), фузидину (83,6% и 63,0%), пефлоксацину (49,2% и 24,7%), ципрофлоксацину (44,3% и

23,9%), линезолиду (86,9% и 62,5%), сульперазону (80,3% и 50,0%). Напротив, к линкомицину в группе ОРО была чувствительность меньше, чем в группе ОРП (32,8% и 65,2%).

Проценты чувствительных к оксациллину штаммов КНС составляли от 41,2% до 44,4%.

К гентамицину и тетрациклинам чувствительных штаммов КНС было равно или несколько выше 50%.

Достаточно высокие проценты штаммов КНС были чувствительны к цефазолину, цефалотину (66,7%-88,2%), цефтриаксону (44,4%-82,3%) и цефепиму (66,7%-75,0%), а также к линезолиду и сульперазону (58,8%-77,8%).

Чувствительные к фторхинолонам штаммы КНС составляли от 47,0% до 64,7% в группе ОРО и ниже (22,2%-55,6%) в группе ОРП.

Обращает внимание также более высокий уровень чувствительности КНС в группе ОРО, чем в группе ОРП, к цефтриаксону ($p < 0,05$), а также тенденция к более высоким процентам чувствительных штаммов к цефоперазону, цефотаксиму, пefлоксацину, норфлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину, чем в группе ОРП. К линкомицину чувствительность КНС была выше в группе ОРП (88,9% против 41,2%).

Таким образом, наиболее активными антибиотиками в отношении *Staphylococcus spp* были гентамицин, тетрациклины, фузидин натрия, цефалоспорины I поколения, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, линезолид, сульперазон, фторхинолоны офлоксацин и левофлоксацин.

Отмечен более высокий уровень чувствительных штаммов стафилококков в группе ОРО, чем в группе ОРП к цефтриаксону, цефоперазону, цефотаксиму (КНС), пefлоксацину, норфлоксацину, ципрофлоксацину (*S.aureus*, КНС), офлоксацину (КНС), линезолиду и сульперазону (*S.aureus*)

Среди *E.faecalis* достаточно высокие уровни чувствительных штаммов были к гентамицину и тетрациклинам (58,3%-81,8%), линезолиду и

сульперазону (36,4%-50,0%). В 36,4%-41,7% *E.faecalis* были чувствительны к цефазолину и цефалотину. К другим цефалоспорином чувствительных штаммов *E.faecalis* было 16,7%-27,3%, а к фторхинолонам – 20,8%-29,2%. К левофлоксацину было больше чувствительных штаммов в группе ОРО (29,2%), чем в группе ОРП (9,1%).

Таким образом, наиболее активными антибиотиками в отношении *E.faecalis* были гентамицин, тетрациклины, линезолид, сульперазон. К другим антибиотикам чувствительность их была низкой.

Данные таблицы 4.2 показали также межродовые различия в чувствительности представленных микроорганизмов к антибиотикам. У *S.aureus* выше, чем у КНС, к доксицилину, эритромицину, цефотаксиму. У *Staphylococcus spp* проценты чувствительных штаммов были выше, чем у *E.faecalis*, к фузидину натрия, всем цефалоспорином, пефлоксацину, норфлоксацину, левофлоксацину, линезолиду, сульперазону, линкомицину. Эти данные демонстрируют низкую природную чувствительность *E.faecalis* к антибиотикам.

Проценты чувствительных к антибиотикам штаммов грамотрицательных бактерий, представлены в таблице 4.3.

**Чувствительность к антибиотикам грамотрицательных бактерий (проценты
от числа выделенных штаммов)**

Антибиотики	Группа	P.aeruginosa (а)			Enterobacteriaceae (б)			*p<0,05 **p<0,01
		N	n	%	N	n	%	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Гентамицин	ОРО	14	8	57,1±13,2	5	4	80,0±17,9	
	ОРП	18	6	33,3±11,1	6	3	50,0±20,4	
	ОРК	3	3	100,0±0	3	1	33,3±27,2	
Амикацин	ОРО	14	6	42,9±13,2	5	4	80,0±17,9	
	ОРП	18	11	61,1±11,5	6	5	83,3±15,2	
	ОРК	3	3	100,0±0	3	2	66,6±27,2	
Тетрациклин	ОРО	14	3	24,5±11,5	5	4	80,0±17,9**	Аб*
	ОРП	18	0	0	6	0	0**	
	ОРК	3	0	0	3	0	0	
Доксициклин	ОРО	14	2	14,3±9,5	5	1	20,0±17,9	
	ОРП	18	1	5,6±4,2	6	1	16,7±15,2	
	ОРК	3	0	0	3	0	0	
Полимиксин	ОРО	14	8	57,1±13,2*	5	2	40,0±21,9	
	ОРП	18	16	88,9±9,9*	6	3	50,0±20,4	
	ОРК	3	3	100,0±0	3	3	100,0±0	
Левомецетин	ОРО	14	3	24,5±11,5	5	1	20,0±17,9	
	ОРП	18	1	5,6±4,2	6	1	16,7±15,2	
	ОРК	3	3	100,0±0	3	0	0	
Цефазолин	ОРО	14	0	0	5	0	0	
	ОРП	18	3	16,7±8,8	6	2	33,3±19,2	
	ОРК	3	0	0	3	0	0	
Цефалотин	ОРО	14	1	7,1±6,9	5	1	20,0±17,9	
	ОРП	18	2	11,1±9,9	6	2	33,3±19,2	
	ОРК	3	0	0	3	0	0	
Цефоперазон	ОРО	14	3	24,5±11,5	5	2	40,0±21,9	
	ОРП	18	1	5,6±4,2	6	1	16,7±15,2	
	ОРК	3	0	0	3	0	0	
Цефотаксим	ОРО	14	1	7,1±6,9	5	1	20,0±17,9	
	ОРП	18	2	11,1±9,9	6	0	0	
	ОРК	3	1	33,3±27,0	3	1	33,3±27,0	
Цефтриаксон	ОРО	14	1	7,1±6,9	5	0	0	
	ОРП	18	3	16,7±8,8	6	1	16,7±15,2	
	ОРК	3	0	0	3	0	0	
Цефепим	ОРО	14	0	0	5	0	0	
	ОРП	18	0	0	6	0	0	
	ОРК	3	0	0	3	0	0	
Пефлоксацин	ОРО	14	1	7,1±6,9	5	0	0	
	ОРП	18	5	27,8±10,6	6	2	33,3±19,2	
	ОРК	3	3	100,0±0	3	0	0	
Норфлоксацин	ОРО	14	6	42,9±13,2	5	0	0	Аб*
	ОРП	18	7	38,9±11,5	6	3	50,0±20,4	
	ОРК	3	3	100,0±0	3	0	0	
Ципрофлоксацин	ОРО	14	8	57,1±13,2	5	3	60,0±21,9	
	ОРП	18	7	38,9±11,5	6	4	66,7±19,2	
	ОРК	3	3	100,0±0	3	1	33,3±27,2	
Офлоксацин	ОРО	14	5	35,7±12,8	5	3	60,0±21,9	
	ОРП	18	5	27,8±10,6	6	3	50,0±20,4	
	ОРК	3	3	100,0±0	3	0	0	
Левифлоксацин	ОРО	14	6	42,9±13,2	5	3	60,0±21,9	
	ОРП	18	3	16,7±8,8	6	3	50,0±20,4	
	ОРК	3	3	100,0±0	3	1	33,3±27,2	
Сульперазон	ОРО	14	5	35,7±12,8	5	3	60,0±21,9	
	ОРП	18	5	27,8±10,6	6	3	50,0±20,4	
	ОРК	3	3	100,0±0	3	3	100,0±0	

Примечания: межгрупповые различия - *p<0,05; **p<0,01. Междуродовые различия – аб* - p<0,05. N – выделено штаммов. n – число чувствительных.

Чувствительность P.aeruginosae была наиболее значимой к полимиксину (57,1% и 88,9%), затем к гентамицину (33,3%-57,1%),

амикацину (42,8%-61,1%), ципрофлоксацину (38,9%-57,1%), норфлоксацину (38,9%-42,9%), офлоксацину (27,8%-35,7%), левофлоксацину (42,9%), сульперазону (27,8%-35,7%). Весьма низкой была чувствительность *P.aeruginosae* к большинству цефалоспоринов (5,6%-21,4%), некоторым фторхинолонам – пefлоксацину (7,1%-27,8%), а также к тетрациклинам (7,1%-14,3%) и левомицетину (5,6%-7,1%).

В группе ОРО была отмечена тенденция к более высокой чувствительности к гентамицину (57,1%), ципрофлоксацину (57,1%), левофлоксацину (42,9%), а к амикацину более низкой (42,8%), чем в группе ОРП (33,3%, 38,9% и 61,1%, 88,9% соответственно).

В других случаях существенных межгрупповых различий в чувствительности в антибиотикам у *P.aeruginosae* не наблюдалось.

Выделенные три штамма *P.aeruginosae* в группе ОРК были все чувствительны к аминогликозидам, полимиксину, левомицетину, фторхинолонам и сульперазону.

Таким образом, в отношении *P.aeruginosae* более активными антибиотиками по сравнению с другими являются полимиксин, гентамицин, амикацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, сульперазон. К антибиотикам гентамицину и ципрофлоксацину чувствительность *P.aeruginosae* была в группе ОРО выше, чем в группе ОРП.

Активными антибиотиками в отношении штаммов семейства *Enterobacteriaceae* были гентамицин (50,0%-80,0%), амикацин (80,0%-83,3%), ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин (50,0%-60,0%), сульперазон и полимиксин (40,0%-50,0%).

В группе ОРО была несколько выше, чем в группе ОРП, чувствительность к гентамицину (80,0% против 50,0%), цефоперазону (40,0% против 16,7%), цефоперазону (40,0% против 16,7%) и тетрациклину (80,0% против 0).

Выделенные три штамма энтеробактерий в группе ОРК по чувствительности к антибиотикам существенно не отличались от штаммов групп ОРО и ОРП.

Исследования показали спектр активных антибиотиков в отношении выделенных штаммов *Enterobacteriaceae* spp – аминогликозиды, полимиксин, ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, сульперазон.

Исследования микрофлоры отделяемого ран у больных показали преимущественную высеваемость *S.aureus*. В меньших процентах выделялись *E.faecalis*, КНС, *P.aeruginosae* и *Enterobacteriaceae* spp. Среди бактерий, выделенных в меньшинстве, нельзя сбрасывать со счета *P.aeruginosae*, которая может вызвать воспаление как в монокультуре, так и в ассоциации с другими микробами.

Анализ высеваемости бактерий в процессе лечения показал активную динамику её снижения в каждой клинической группе ($p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$) у *S.aureus*, КНС, *E.faecalis*, *P.aeruginosae*.

Определены уровни чувствительности выделенных штаммов микроорганизмов к 23 антибиотикам, отразившие как природные особенности (низкая чувствительность у *E.faecalis*, *P.aeruginosae*, *Enterobacteriaceae*), так и факторы, связанные с беталактамазависимостью у *Staphylococcus* spp, а также другие. В связи с полученными результатами следует, что чувствительность к антибиотикам выделенных бактерий надо определять постоянно в каждом конкретном случае.

Первое, что отражает разницу клинического течения – высеваемость бактерий до операции. В группе ОРО она была воспроизведена у 75% обследованных, а 25% проб были стерильными. При вовлечении в процесс большеберцовой кости стерильных посевов было всего 7,4%.

При исследовании чувствительности к антибиотикам каждого вида микроорганизмов в группе ОРО она была выше, чем в более тяжелой клинической группе ОРП, у *S.aureus* к 7 антибиотикам ($p \leq 0,05$), у КНС к двум ($p \leq 0,05$), *P.aeruginosae* к двум ($p \leq 0,01$). Также определена тенденция к

более высоким процентам чувствительных штаммов в группе ОРО, чем в группе ОРП у КНС (к 7 антибиотикам), у *E.faecalis* (к 5 антибиотикам), у *P.aeruginosae* (к 8 антибиотикам), у *Enterobacteriaceae spp* (к 4 антибиотикам).

Более низкие показатели в группе ОРП могут свидетельствовать о селекции резистентности к антибиотикам, о возможной хронизации процесса и др.

В процессе послеоперационного лечения происходит существенное снижение высеваемости из отделяемого ран *S.aureus* и других микроорганизмов. Существенных межгрупповых различий в высеваемости микроорганизмов из отделяемого ран у больных не выявлено. Наиболее активными антибиотиками в отношении *Staphylococcus spp*, были гентамицин, тетрациклины, фузидин натрия, цефазолин, цефалотин, цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон, линезолид, сульперазон, офлоксацин, левофлоксацин. Чувствительность выделенных из ран штаммов *E.faecalis* к большинству антибиотиков была низкой.

Вторым этапом исследования микробного пейзажа было определение микробного числа в динамике течения болезни в обеих группах больных.

Исследования проводили до операции, в 1-3 сутки после операции, на 7-10 сутки после операции, на 14-21 сутки и после 30 суток стационарного лечения.

У 122 больных были высеяны монокультуры и ассоциации микроорганизмов. Уровень микробной обсемененности у этой категории больных колебался на уровне 10^5 - 10^7 .

В 1-3 сутки после операции картина микробного пейзажа и уровня обсемененности изменилась (таблица 4.4.).

Таблица 4.4.

Уровень микробной обсемененности тканей у больных на 1-3 сутки
лечения

Группы больных	Уровень микробной обсемененности		
	10^6-10^5	10^5-10^4	10^3
Основная группа, n=61, 50%	21 (34,4±6,1%)	30 (49,2±6,4%)	10 (16,4±4,7%)
Группа сравнения n=61, 50%	38 (62,3±3,2%)	21 (34,4±6,1%)	2 (3,3±2,3%)

Таким образом, по данным таблицы 4.4, в основной группе больных у 34,4% пациентов микробная обсемененность снизилась на 1 порядок, у 49,2% больных было отмечено уменьшение микробного числа на 2-3 порядка, у 16,4% больных микробное число уменьшилось на 3 порядка. В группе сравнения результаты были несколько хуже: у 62,3% больных микробное число уменьшилось на 1 порядок, у 34,4% больных произошло снижение обсемененности на 2-3 порядка и только у 3,3% больных микробное число снизилось на 3 порядка.

Исследование повторяли на 7-10 сутки. Результаты приведены в таблице 4.5.

Таблица 4.5

Уровень микробной обсемененности тканей на 7-10 сутки лечения

Группы больных	Уровень микробной обсемененности		
	10^6-10^5	10^4-10^3	10^3-10^2
Основная группа, n=61, 50%	8 (13,1±4,3%)	35 (57,4±6,3%)	18 (29,5±5,8%)
Группа сравнения n=61, 50%	18 (29,5±5,8%)	36 (59,0±6,3%)	7 (11,5±4,1%)

На 7-10 сутки лечения картина изменилась. В основной группе больных у 13,1% больных сохранился уровень микробной обсемененности на уровне «критического числа», у 57,4% пациентов микробное число устойчиво снизилось на 2-3 порядка, у 29,5% больных микробная обсемененность снизилась на 3-4 порядка. У больных группы сравнения также были зафиксированы положительные сдвиги. У 29,5% больных микробное число удерживалось на пороговом уровне, у 59% больных произошло снижение микробной обсемененности на 2-3 порядка, у 11,5% больных микробное число снизилось на 3-4 порядка.

Результаты микробиологического исследования на 14-21 сутки после операции приведены в таблице 4.6.

Таблица 4.6.

Уровень микробной обсемененности тканей на 14-21 сутки лечения

Группы больных	Уровень микробной обсемененности		
	10^3-10^2	единичные	Нет роста
Основная группа, n=61, 50%	25 (41,0±6,3%)	27 (44,3±6,6%)	9 (14,7±4,5%)
Группа сравнения n=61, 50%	45 (73,8±5,6%)	12 (19,7±5,1%)	4 (6,5±3,2%)

К 21 суткам лечения был определен следующий микробный пейзаж, по данным таблицы 4.6. В основной группе больных у 41% пациентов на средах были обнаружены колонии микроорганизмов, существенно ниже «критического числа», у 44,3% больных основной группы были высеяны единичные микроорганизмы, у 14,7% больных среды были стерильны. У больных группы сравнения у всех больных произошло снижение микробной обсемененности ниже «критического числа», у 73,8% пациентов определялось до 1000 микробов в 1 мл экссудата, у 19,7% больных посеvy дали единичный рост, у 6,5% больных среды были стерильны.

В сроки 30 суток и более провести сравнительный анализ микробной обсемененности не представляется возможным. Было отмечено, что в послеоперационном периоде наблюдалось постепенное снижение микробной обсемененности, либо же микробное число оставалось на одном уровне, что было расценено как хронизация процесса.

Таким образом, резюмируя данные микробиологического исследования, проведенного в обеих группах больных, можно прийти к выводам:

1. В процессе послеоперационного лечения происходит существенное снижение высеваемости из отделяемого ран *S.aureus* и других микроорганизмов.
2. Существенных межгрупповых различий в высеваемости микроорганизмов из раневого отделяемого не выявлено.
3. Наиболее активными антибиотиками в отношении *Staphylococcus spp*, были гентамицин, тетрациклины, фузидин натрия, цефазолин, цефалотин, цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон, линезолид, сульперазон, офлоксацин, левофлоксацин.
4. Чувствительность выделенных из ран штаммов *E.faecalis* к большинству антибиотиков была низкой. Более активными были гентамицин, тетрациклины, линезолид, сульперазон. Грамотрицательные бактерии, выделенные из ран, проявляли чувствительность к ограниченному количеству антибиотиков. Для *P.aeruginosae* это были полимиксин, аминогликозиды, ципрофлоксацин, норфлоксацин, сульперазон, а для *Enterobacteriaceae* – те же, плюс офлоксацин и левофлоксацин.
5. К 21 суткам микробное число, определяемое у больных из экссудата, в основной группе больных у 41% пациентов было существенно ниже «критического уровня», у 44,3% больных основной группы были высеяны единичные микроорганизмы, у 14,7% больных среды были стерильны.

6. У больных группы сравнения сходные показатели были достигнуты к 30 суткам лечения, однако, у $43,5 \pm 6,0\%$ больных наблюдались различные осложнения, хронизация воспалительного процесса, в связи с чем вплоть до 45 суток лечения можно было наблюдать сохранение раневой микрофлоры в пределах ниже, чем «критическое число».

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У РАНЕНЫХ ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ

Работа иммунной системы обусловлена сложной структурно-функциональной организацией, процессами пролиферации, дифференцировки и способностью восстановления количества клеточных популяций, на выравнивание постоянства их состава, обеспечивающую нормальную жизнедеятельность организма [8, 17, 53, 74, 81, 124].

Молекулярной основой клеточного взаимодействия являются соответствующие рецепторы, экспрессируемые мембранами клеток системы иммунитета, а также наборы цитокинов, гормонов и нейротрансмиттеров, принимающими участие в процессах регуляции метаболизма клеток системы иммунитета, их пролиферации и дифференциации, развитии каскадных клеточных реакций, определяющих формирование иммунного ответа [6, 14, 135, 156].

Баланс внутриклеточных и внеклеточных факторов определяет основные этапы развития нейтрофилов, для которых характерны состояния покоя, пролиферации, дифференцировки или гибели клетки. Высокая чувствительность к FasL-индуцированному апоптозу при инфекционных процессах характеризуется активацией клеток к CD95+, экспрессирующихся на нейтрофилах, гепатоцитах, Т-лимфоцитах. В процессе воспаления нейтрофилы, находящиеся в состоянии апоптоза (под действием FasL), не подвергаются некрозу. Массовая же гибель зрелых нейтрофилов является причиной патологических процессов в организме человека и животных [66, 157, 167, 187, 195].

Одним из механизмов, позволяющих контролировать воспалительные реакции, является апоптоз нейтрофилов, который увеличивается за счет действия антиапоптозных факторов, образующихся в очаге воспаления. Одним из основных регуляторов продолжительности жизни нейтрофилов

является быстрый спонтанный апоптоз, не требующий какого-либо «позитивного сигнала смерти». Использование в качестве маркера апоптоза нейтрофилов интенсивности свечения CD95+, характеризующего способность их к апоптозу. У больных снижается интенсивность свечения способных к апоптозу клеток (CD95+) и увеличивается процент мертвых клеток. Повышенная активность кислой фосфатазы связана с активацией лизосомальных ферментов. Она направлена на разрушение бактерий и имеет компенсаторный характер из-за подавления аэробных механизмов бактерицидности. Продление их активной жизнедеятельности может оказаться полезным для повышения противоинойфекционной резистентности воспаления как универсального рычага иммунитета [42, 48, 116, 209].

Были установлены особенности изменений в системе иммунитета у больных с огнестрельными и комбинированными ранениями до оказания специализированной хирургической помощи, которые характеризовались сниженными относительно нормы показателями лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их субпопуляций, обладающих хелперно-индукторными и супрессорно-цитотоксическими свойствами (табл. 5.1). При иммунологическом исследовании преимущественно наблюдался дисбаланс популяции лейкоцитов за счет незначительного содержания (5%-10%) лимфоцитов и увеличения относительного и абсолютного содержания сегментоядерных нейтрофилоцитов.

Особенностями исходного содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов раны, также как и крови раненных, был дисбаланс популяций Т (CD3+) и В (CD-22+) лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов Т- хелперов (CD-4+) и Т-супрессоров (CD-8+). Однако, эти изменения являются особенностью всех жителей Донбасса.

Изменения иммунологических показателей

Показатели	Норма	Раненные
Т-лимфоциты, кл/мклх 10^3 (CD3+)	1,54±0,16	0,82±0,06
В-лимфоциты, кл/мклх 10^3 (CD22+)	0,45±0,03	0,55±0,06
Т-хелперы, кл/мклх 10^3 (CD4+)	1,24±0,10	0,79±0,09
Т-супрессоры, кл/мклх 10^3 (CD8+)	0,56±0,03	0,11±0,03
НСТ-тест (спонтанный), %	12,5±2,0	8,50±2,45

Выявленные особенности свидетельствовали о развитии у больных иммунодефицита клеточного типа. Сниженная активность лимфоидного звена иммунной системы у данного контингента больных не компенсировалась гуморальными и неспецифическими факторами защиты. Вследствие повышенной интоксикации организма метаболическая активность нейтрофилов в НСТ-тесте была на уровне нормы, что можно оценить как неадекватную состоянию больных реакцию системы фагоцитоза на бактериальную инфекцию.

Выявленные особенности у больных обеих групп свидетельствовали о следующем. Иммунодефицит клеточного типа, сниженная активность лимфоидного звена у данного контингента больных, неадекватное состояние системы фагоцитоза на бактериальную инфекцию свидетельствуют о выраженных нарушениях, которые могут усугубляться при проведении хирургического вмешательства. Поэтому вполне логичным и обоснованным является проведение иммунокорректирующей терапии.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии общих черт у пациентов с боевой травмой и пациентов с сепсисом. Протеинсохраняющая терапия (введение аминокислот в сочетании с глюкозой, витаминами и антиоксидантами) с момента выполнения достаточно травматического вмешательства является патогенетически

обоснованной и позволяет скорректировать синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма.

Нарушения иммунитета носят сложный характер, поэтому наиболее перспективными нам кажется применение в комплексном лечении иммуномодуляторов, особенностью которых является нормализация измененных (пониженных или повышенных) показателей.

Протеинсохраняющая терапия (введение аминокислот в сочетании с глюкозой, витаминами и антиоксидантами) с момента выполнения достаточно травматического вмешательства у больных с боевой травмой является патогенетически обоснованной и позволяет скорректировать синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма.

В таблице 5.2 приведены данные об иммунологических показателях у больных основной группы в динамике лечения.

Таблица 5.2

Изменения иммунологических показателей в динамике лечения у
больных основной группы

Показатели	Норма	До лечения	7 сутки	14 сутки	21 сутки
CD3+	1,54±0,16	0,82±0,06	1,07±0,21	1,19±0,21	1,59±0,34
CD22+	0,45±0,03	0,55±0,06	0,63±0,09	0,64±0,10	0,68±0,11
CD4+	1,24±0,10	0,79±0,09	0,99±0,16	1,11±0,19	1,30±0,26
CD8+	0,56±0,03	0,11±0,03	0,15±0,05	0,23±0,04	0,40±0,07
НСТ-тест	12,5±2,0	8,50±2,45	21,00±2,50	19,17±5,60	11,50±3,05

Выявленные особенности свидетельствовали о развитии у больных иммунодефицита клеточного типа. Сниженная активность лимфоидного звена иммунной системы у данного контингента больных не компенсировалась гуморальными и неспецифическими факторами защиты.

Вследствие повышенной интоксикации организма метаболическая активность нейтрофилов в НСТ-тесте была на уровне нормы, что можно оценить как неадекватную состоянию больных реакцию системы фагоцитоза на бактериальную инфекцию.

Оперативное лечение в комплексе консервативного лечения обуславливают в период 7 суток активацию окислительно-восстановительного метаболизма нейтрофилов в НСТ-тесте, а также тенденцию к активации гуморальных факторов защиты и нормализации активности клеточного звена иммунной системы.

Аналогичная динамика показателей иммунитета регистрировалась и в период 14 суток проводимого лечения. Более того, у больных в сыворотке крови возрастало содержание циркулирующих иммунных комплексов, что свидетельствовало об активных процессах антителообразования в связи с активацией механизмов, обеспечивающих антибактериальную защиту.

К 21 суткам лечения отмечалась повышенная активность клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, что опосредованно обуславливало активацию репаративных процессов.

У больных группы сравнения были зафиксированы примерно идентичные показатели, однако, было отмечено задержка репаративных процессов до 30-45 суток и сохраняющийся умеренный дисбаланс в субпопуляциях лимфоцитов. Это объясняется достаточно высоким процентом осложнений у больных группы сравнения, а также сохраняющейся у части больных микробной обсемененности раны. Данные приведены в табл. 5.3, табл. 5.4.

Таблица 5.3

**Изменения иммунологических показателей в динамике лечения у
больных группы сравнения**

Показатели	Норма	До лечения	7 сутки	14 сутки	21 сутки	30-45 сутки
CD3+	1,54±0,16	0,92±0,06	1,01±0,21	1,09±0,21	1,39±0,34	1,69±0,34
CD22+	0,45±0,03	0,51±0,06	0,43±0,09	0,54±0,10	0,78±0,11	0,80±0,11
CD4+	1,24±0,10	0,80±0,09	0,79±0,16	1,00±0,19	1,20±0,26	1,35±0,26
CD8+	0,56±0,03	0,13±0,03	0,06±0,05	0,09±0,04	0,20±0,07	0,25±0,07
НСТ-тест	12,5±2,0	7,90±2,45	15,00±2,50	23,17±5,60	16,50±3,05	13,50±3,05

Таблица 5.4

**Сводные результаты исследования иммунологических показателей в
динамике лечения**

Показатели	Группы больных	Норма	До лечения	7 сутки	14 сутки	21 сутки	30-45 сутки
CD3+	Основная группа	1,54±0,16	0,82±0,06	1,07±0,21	1,19±0,21	1,59±0,34	
	Группа сравнения		0,92±0,06	1,01±0,21	1,09±0,21	1,39±0,34	1,69±0,34
CD22+	Основная группа	0,45±0,03	0,55±0,06	0,63±0,09	0,64±0,10	0,68±0,11	
	Группа сравнения		0,51±0,06	0,43±0,09	0,54±0,10	0,78±0,11	0,80±0,11
CD4+	Основная группа	1,24±0,10	0,79±0,09	0,99±0,16	1,11±0,19	1,30±0,26	
	Группа сравнения		0,80±0,09	0,79±0,16	1,00±0,19	1,20±0,26	1,35±0,26
CD8+	Основная группа	0,56±0,03	0,11±0,03	0,15±0,05	0,23±0,04	0,40±0,07	
	Группа сравнения		0,13±0,03	0,06±0,05	0,09±0,04	0,20±0,07	0,25±0,07
НСТ-тест	Основная группа	12,5±2,0	8,50±2,45	21,00±2,50	19,17±5,60	11,50±3,05	
	Группа сравнения		7,90±2,45	15,00±2,50	23,17±5,60	16,50±3,05	13,50±3,05

В основной группе больных к 21 суткам лечения исчезал дисбаланс популяций лейкоцитов за счет увеличения содержания лимфоцитов до

нормы. При этом относительное содержание лимфоцитов в крови больных основной группы – нормализовалось.

В группе сравнения к 21 суткам лечения, дисбаланс популяций лейкоцитов сохранялся, хотя и значительно уменьшился.

Относительное содержание лимфоцитов в крови больных группы сравнения приблизилось к норме, но оставалось пониженным.

У больных основной группы было зарегистрировано увеличение ($p < 0,05$) всех популяций и субпопуляций лимфоцитов.

Особенно значительно в основной группе больных повышалось содержание Т-лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов Т-супрессоров/киллеров (CD-8+).

В сравнении с исходными показателями, увеличилось ($p < 0,05$) содержание Т-лимфоцитов супрессоров/киллеров (CD8+) у больных основной группы к 21 суткам стационарного лечения. По сравнению с исходными показателями, повысилось ($p < 0,05$) содержание В-лимфоцитов (CD-22+). Установлена тенденция к увеличению содержания субпопуляции лимфоцитов Т-хелперов (CD-4+). Все исследуемые показатели были зафиксированы у больных основной группы к 21 суткам лечения, у больных группы сравнения этот процесс был затянут.

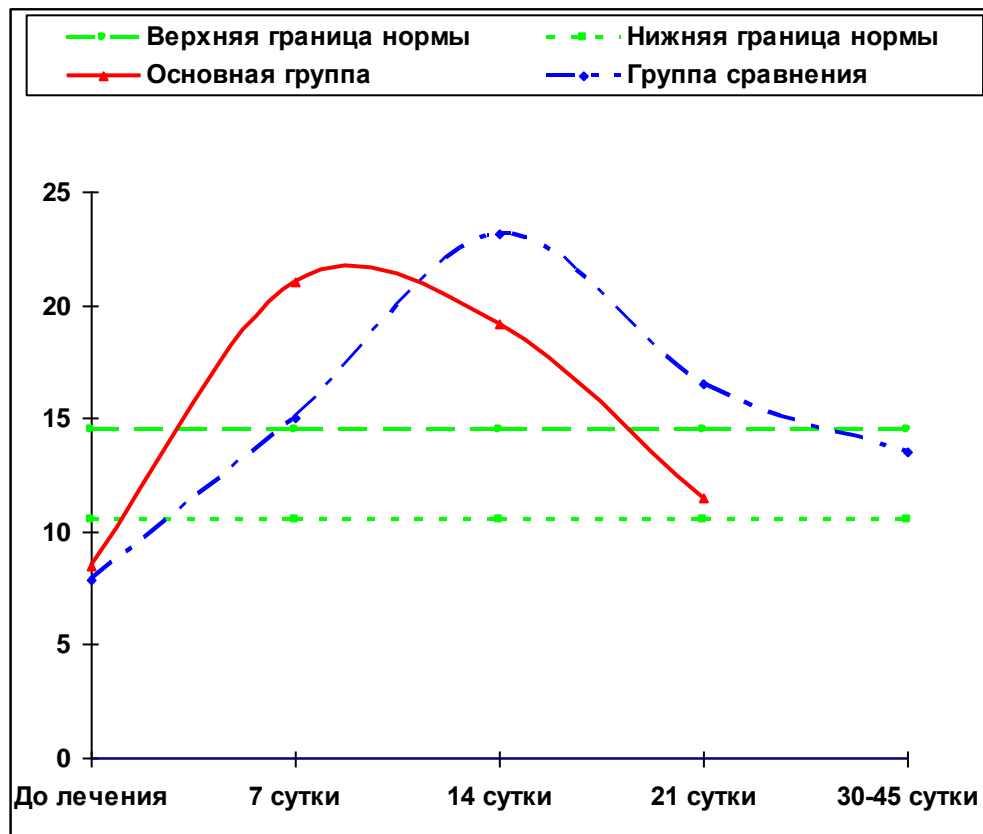


Рис. 5.1. Изменения показателей НСТ-теста у больных основной группы и группы сравнения в динамике

В группе сравнения, по результатам проведения НСТ-теста (рис. 5.1) и изучения индекса активации нейтрофилов, наблюдается превышение нормальных показателей бактерицидной активности нейтрофилоцитов. В основной группе больных к 21 суткам лечения восстанавливается бактерицидная активность нейтрофилов, в группе сравнения этот снижается до нормы лишь на 30-45 сутки лечения.

Динамика изменения содержания в крови нейтрофилов и лимфоцитов, количество мёртвых клеток и показателей маркеров CD достоверно коррелирует ($r=0,437$; $p<0,05$) со степенью тяжести воспалительного процесса. При этом выявлена закономерность нормализации этих показателей со снижением бактериальной обсеменённости раны, клиническими данными и данными инструментального обследования. Скорость восстановления изученных показателей достоверно выше ($p<0,05$) в основной группе больных.

ГЛАВА 6. МЕТОДИКА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ

С помощью бинарной логистической регрессии изучалась зависимость дихотомических переменных от нескольких независимых переменных, имеющих любой вид статистической шкалы. Как правило, в случае с дихотомическими переменными речь идёт о некотором событии, которое может произойти или не произойти, т.е. существует альтернатива в наступлении события или исхода.

Вероятность может принимать значения в интервале от 0 (невозможное событие) до 1 (достоверное событие). В подавляющем числе случаев в реальной практике исследований вероятность событий находится в интервале между 0 и 1, исключая эти значения. Поскольку данные события не являются ни невозможными, ни достоверными, то их принято назвать случайными.

В таком случае бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных.

В общем виде вероятность (p) наступления события рассчитывается по формуле (рис. 6.1):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где e – экспонента, равная 2,718;

$Z = Const.a_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n$ (типичный пример уравнения множественной линейной регрессии);

X_i – значения независимых переменных (факторов риска);

$Const.a_0$ и b – коэффициенты уравнения регрессии (расчёт этих коэффициентов и является задачей бинарной логистической регрессии).

Рис. 6.1. Формула расчета

Таким образом, если множественная линейная регрессия позволяет прогнозировать количественное значение зависимой переменной на основе известных значений независимых переменных, то бинарная логистическая

регрессия прогнозирует вероятность события (исхода), находящуюся в пределах от 0 до 1. Если мы получаем p от 0 до 0,5, то событие не наступит (вероятность этого менее 50%); в противном случае (если $p > 0,5$) предполагается наступление события с вероятностью более 50%. Следовательно, в данном случае речь идет о создании такой математической модели прогноза, которая позволяет оценивать степень риска наступления неблагоприятного исхода у индивидуума.

В нашем исследовании целью бинарной логистической регрессии являлось, во-первых, проверить гипотезу о влиянии факторов риска и антириска на развитие трофической язвы в отдаленном послеоперационном периоде; во-вторых, используя уравнение бинарной логистической регрессии создать математическую модель для индивидуального прогноза развития трофической язвы у конкретного пациента в отдаленном послеоперационном периоде.

Построение прогностической модели проводили в два этапа. Первый этап – формирование базы данных и создание статистической матрицы для последующего расчета регрессионного уравнения. Второй этап – непосредственный расчет и оценка логической адекватности (математической и клинической) всех полученных прогностических моделей, с целью выбора одной оптимальной.

На первом этапе были изучены истории болезней $n=190$ пострадавших с целью проведения одномерного анализа независимых переменных для идентификации наличия статистической связи с изучаемым клиническим исходом.

Для реализации модели были выбраны пациенты ($n=93$), поступившие в состоянии средней тяжести, группы были однородны по тяжести состояния, полу, возрасту и наличию сопутствующей патологии.

Основной задачей моделирования являлся прогноз развития трофической язвы по основным патогенетическим факторам, по сути, такая модель является экспресс-прогнозом, так как строится на основании минимально достаточного числа наиболее простых и всегда известных или легко определяемых фактов, не

требующих высокой квалификации врачебного персонала и применения специальных дополнительных инструментальных методов исследования. Поэтому, в качестве прогнозируемого показателя-отклика определены исходы травмы («благоприятный исход» – отсутствие у пострадавшего трофической язвы и «неблагоприятный исход» – у пострадавшего развилась трофическая язва). А в качестве признаков, предшествующих исходу травмы, и включаемых в модель как независимые факторы риска (причины), определена совокупность признаков, достоверно связанных с исходами и определяемых у больных на ранних этапах оказания медицинской помощи. В исходную обучающую матрицу включено 6 независимых друг от друга признаков. Перечень этих признаков приведен в табл. 6.1.

Таблица 6.1

Признаки, включенные в исходную обучающую матрицу для создания прогностической регрессионной модели

Переменная-предиктор (независимый признак)	Код признака	Градация признака	Код градации признака	Число наблюдений (n)
Возраст пациента	X ₁	от 20 до 60 лет		93
Время доставки	X ₂	до 4 суток	101	53
		более 4 суток	102	40
Наличие инородного тела в ране	X ₃	нет	101	40
		есть	102	53
Перелом конечности	X ₄	нет	101	49
		есть	102	44
Повреждение сосудисто-нервного пучка	X ₅	нет	101	54
		есть	102	39
Остеомиелит	X ₆	нет	101	75
		есть	102	18

На втором этапе мы получили коэффициенты регрессии (табл. 6.2), методом обратной селекции используя процедуру «quasi-Newton оценивания» (максимальное количество итераций – 50). В качестве критерия проверки значимости использовали статистику Вальда (Wald), которая использует распределение χ^2 , и представляет собой квадрат отношения соответствующего

коэффициента к его стандартной ошибке.

В целом статистическую (математическую) адекватность полученных моделей оценивали по величине критерия χ^2 (критерий статистической значимости влияния на зависимую переменную всех предикторов заданной модели), а также использовали графический анализ (визуализировались гистограммы остатков и диаграммы рассеяния наблюдаемых и предсказанных значений).

Во всех процедурах бинарного логистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень принимался равным 0,05.

Решение задачи логистического регрессионного анализа нами было реализовано с помощью процедуры Logistic Regression Statistica 7.0. По итогам расчетов из нескольких вариантов моделей в окончательную прогностическую модель бинарной логистической регрессии включено 3 признака – фактора риска для развития неблагоприятного исхода (трофическая язва) последствия травмы конечности. А именно – время доставки в специализированный центр (X_2), повреждение сосудисто-нервного пучка (X_5), развитие остеомиелита (X_6). Результаты оценки коэффициентов уравнения для каждого признака приведены в табл. 6.2.

Как видно из табл. 6.2, все коэффициенты логистического регрессионного уравнения и в целом модель статистически значимы (χ^2 Wald =9,1; df=4; p=0,0459). Графический анализ также показал, что именно данная прогностическая модель наиболее статистически адекватна. В полученной модели наблюдается согласование гистограммы остатков с нормальным распределением (рис. 6.2), а диаграмма рассеяния показывает, что выбранная модель хорошо соответствует данным и точки наблюдаемых и предсказанных значений располагаются вдоль прямой линии (рис. 6.3).

Результаты бинарного логистического регрессионного анализа ($\chi^2=9,1$; $df=4$; $p=0,0459$)

Переменная-предиктор	Оценка коэффициента	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	p-уровень значимости	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ для ОШ
Константа (Const.a ₀)	600,54	0,043	4,22	0,041		
Время доставки (X ₂)	$b_1 = -0,906$	0,031	4,89	0,033	1,66	0,71-3,91
Повреждение сосудисто-нервного пучка (X ₅)	$b_2 = -2,260$	0,021	7,11	0,0067	3,29	0,82-12,27
Остеомиелит (X ₆)	$b_3 = -2,756$	0,003	11,67	0,0006	5,33	1,89-16,14

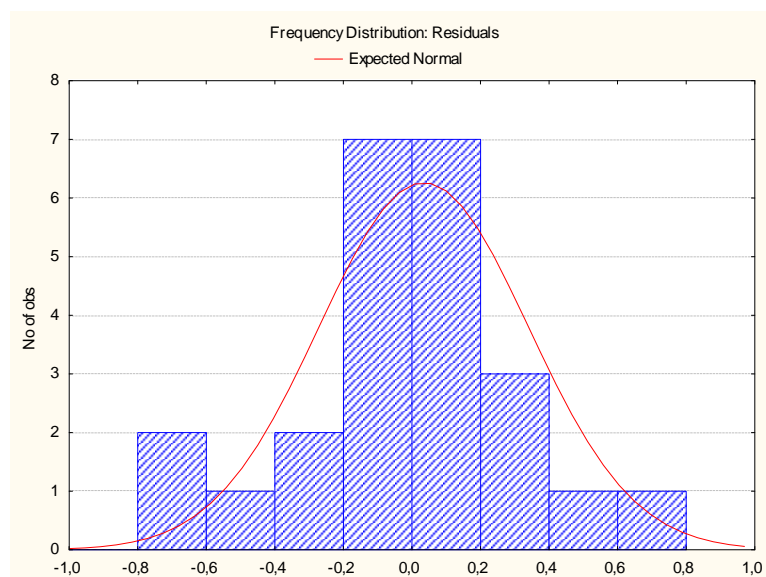


Рис. 6.2. Гистограмма согласованности остатков логистического регрессионного уравнения с нормальным распределением

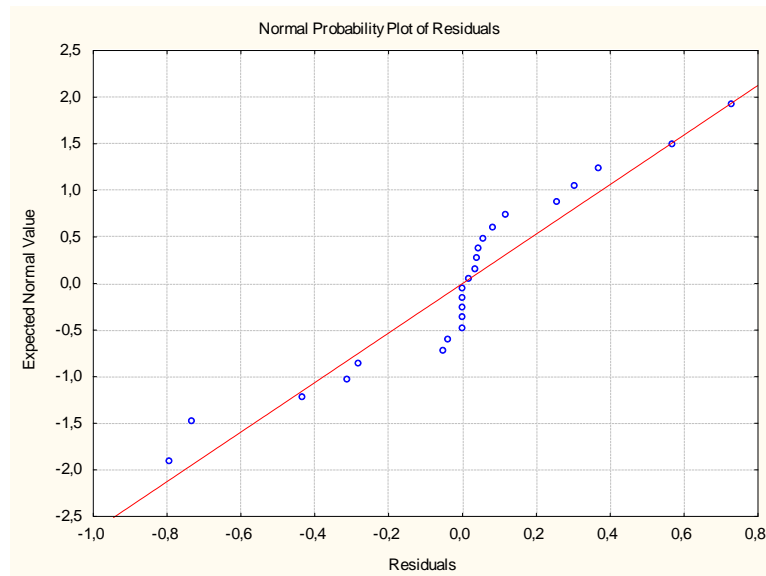


Рис. 6.3. Нормальный вероятностный график рассеяния логистического регрессионного уравнения

Современные методы оценки уравнений логистической регрессии позволяют оценивать такой показатель, как отношение шансов и 95% доверительный интервал для отношения шансов по каждому предиктору.

Весьма важными показателями являются стандартизованные регрессионные коэффициенты. Чем больше модуль такого коэффициента, тем сильнее его влияние на зависимую переменную (табл. 6.2). Два предиктора (повреждение сосудисто-нервного пучка и наличие остеомиелита) имеют практически одинаковые величины регрессионных коэффициентов – $-2,260$ и $-2,756$.

Анализируя полученную модель, мы можем отметить, что для развития неблагоприятного исхода травмы (трофической язвы) наибольшее клиническое значение имеют два фактора риска – повреждение сосудисто-нервного пучка, развитие остеомиелита, так как их отношение шансов имеют максимальные значения $3,29$ и $5,33$, соответственно. То есть, например, при условии стабильного состояния остальных 2-х предикторов, повреждение сосудисто-нервного пучка у пациента повышает риск неблагоприятного исхода в $3,29$ раза (95% ДИ ОШ = $0,82-12,27$). Соответственно, появление остеомиелита приводит к возрастанию риска развития трофической язвы в $5,33$ раза (95% ДИ ОШ = $1,89-16,14$).

Таким образом, в окончательном виде уравнение бинарной логистической регрессии выглядит следующим образом (рис. 6.4):

$$p = \frac{1}{1 - 2,718^{600,54 - 0,906X_2 - 2,260X_5 - 2,756X_6}}$$

Рис. 6.4. Уравнение бинарной логистической регрессии

Полученные спецификационные таблицы позволили оценить дискриминирующую способность математической модели (диагностические характеристики): чувствительность – 77,8%; специфичность – 81,3%; эффективность – 79,6%; прогностическая ценность положительного результата – 83,2%; прогностическая ценность отрицательного результата – 93,8%. Как видно, все полученные диагностические характеристики достаточно высокие, поэтому эту модель можно использовать как диагностический тест (рис. 6.5).

	B0	Время доставки X2	Повреждение сосудов и нервов X5	Остеомиелит X6
Степень риска P=	600,54 -3,458	-0,906 102	-2,260 102	-2,756 102
		101 до 4 суток 102 более 4 суток	101 нет 102 есть	101 нет 102 есть
		Диагностическая чувствительность	77,8	
		Диагностическая специфичность	81,3	
		Диагностическая эффективность	79,6	
		Прогностическая ценность положительного результата	83,2	
		Прогностическая ценность отрицательного результата	93,8	

Рис. 6.5. Интерфейс полученной модели

Таким образом, полученная нами бинарная логистическая регрессия, является клинически адекватной и работоспособной математической моделью для индивидуального прогноза развития неблагоприятного исхода при боевой травме.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема изучения патогенетических механизмов формирования трофических язв нижних конечностей, наиболее часто встречающихся у пациентов с хронической венозной недостаточностью, достаточно обстоятельно представлена в отечественной и зарубежной литературе. В литературе также имеется значительное количество публикаций, посвященных лечению трофических язв нижних конечностей, которые развились в результате хронической артериальной недостаточности. Однако, в значительно меньшей степени изучен вопрос патогенетических аспектов развития трофических язв, причиной которых была боевая травма и гнойно-некротические процессы. Доныне не разработана и патогенетическая классификация посттравматических трофических язв, возможность прогнозирования формирования язвы в отдаленном послеоперационном периоде. Имеющиеся данные, основаны на оценке состояния микроциркуляции в условиях эксперимента и использовании, как правило, морфологических методов исследования. Неинвазивные функциональные методы диагностики используются только для изучения магистрального артериального и венозного кровообращения. Детального изучения морфологии раны, которая приводит к трофической язве, микробного пейзажа и иммунологического статуса организма в клинике до настоящего времени не проводилось. Слабо освещены вопросы исхода ранения, т.е. возможности создания математической модели, которая позволила бы с большой точностью предсказать возможность формирования трофической язвы после получения боевой.

Совокупность вышеизложенных факторов, по мнению авторов, дала возможность изучить патогенетические звенья раневого процесса при боевой травме, создать математическую прогностическую модель исхода заболевания, на основании чего возможна разработка рациональной хирургической тактики с последующей скорейшей реабилитацией раненных.

Диссертационная работа выполнена согласно плану научно-исследовательской работы кафедры комбустиологии и пластической хирургии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и является фрагментом темы «Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения больных с термическими поражениями, ранами, хроническими эрозивно-язвенными поражениями кожи, разработка и оптимизация методики ранней хирургической реабилитации пострадавших», шифр УН 19.03.09.

Целью исследования было на основании изученных патогенетических механизмов течения раневого процесса при боевой травме и созданной математической модели выделить наиболее значимые предикторы формирования трофических язв в отдаленном послеоперационном периоде.

Объект исследования: раневой процесс при боевой травме, его осложнения, индивидуальные особенности воспалительной реакции, патогенез формирования трофических язв.

Предмет исследования: патоморфологические, бактериологические, иммунологические показатели, характеризующие особенности раневого процесса и эффективность специализированного хирургического лечения пациентов.

Нами были изучены результаты лечения 190 раненных в отдаленном послеоперационном периоде, которые находились на стационарном лечении в ожоговом отделении Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР с 2014 по 2020 гг.

Пострадавшие были разделены на две группы. Основную группу пациентов составили 86 человек, которые поступили в отделение непосредственно с места получения ранения, минуя промежуточные этапы лечения. Группу сравнения составили 104 пациента, которые были доставлены в клинику через этап медицинской эвакуации – городская, районная больница, военный госпиталь и т.д. По знаковому критерию Z группы больных между собой сопоставимы.

Поступившие пациенты являлись как военными служащими, так и гражданскими лицами. Летальные исходы в работе не учитывались. Летальность во всех группах колебалась в пределах 1,5-1,7%. Причинами

смерти послужили травмы, несовместимые с жизнью, необратимый шок (ожоговый, травматический, геморрагический), крайне тяжелый сепсис.

Критериями включения в исследования были: возраст больных от 20 до 60 лет; наличие боевой травмы; отсутствие системной сопутствующей патологии, которая могла бы повлиять на течение раневого процесса (рак, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, заболевания соединительной ткани, некорректируемая сердечно-легочная недостаточность, хроническая венозная недостаточность и т.д.); непроникающие ранения мягких тканей. Критериями исключения являлись: возраст до 20 лет и старше 60 лет; здоровые люди; бытовые травмы; наличие сопутствующей системной патологии; проникающие полостные ранения. Пациенты с проникающими ранениями черепа, грудной клетки, брюшной полости получали лечение в профильных хирургических стационарах.

В обеих группах больных проводился ретроспективный анализ историй болезней, пациенты являлись в клинику на контрольные осмотры спустя 6 месяцев и более после выписки из стационара для определения дальнейшей тактики лечения.

Все пациенты получали своевременную (с момента поступления) специализированную помощь, включающую в себя как хирургическое, так и консервативное лечение.

Методология исследования построена основе модели «случай-контроль». Этот метод предполагает сравнение двух относительно однородных выборок, различающихся по одному параметру. В данном исследовании группы имели отличия по количеству осложнений (формировании трофической язвы) в отдаленном послеоперационном периоде. Из анализа были исключены пациенты, срок стационарного лечения которых был уникальным (т.е. встречался в выборке единожды) и мог быть отнесен к категории случайных значений.

Учитывая непараметрический характер распределения отобранных данных (тест Колмогорова-Смирнова – $p < 0,01$) описательная статистика и граничные значения показателя длительности стационарного лечения для

указанной выборки могут быть представлены следующим образом: Me (Q1; Q3): 14,00 (9,00; 21,00); 95% ДИ (2,5-97,5 перцентили) 7,00-90,00.

В работе была предпринята попытка осмыслить полученные результаты лечения раненных, вычленив наиболее значимые факторы, влияющие на формирования трофических язв, прогнозировать вероятность формирования трофической язвы.

На основании полученных результатов исследования была создана математическая прогностическая модель, позволяющая предположить с высоким процентом вероятности формирование трофической язвы.

В исследуемых группах средний возраст больных составил $39,2 \pm 1,2$ года.

В каждой группе подавляющее большинство (95,3%) пострадавших составили мужчины, женщин было 9 человек (4,7%).

У $27,9 \pm 3,2\%$ пострадавших были изолированные огнестрельные ранения – осколочные и пулевые; у $34,7 \pm 3,5\%$ пострадавших были раневые дефекты – скальпированные, некротические, гранулирующие. По этому параметру наблюдалось существенное различие по группам пациентов, в группе сравнения эта категория раненных преобладала ($50,0 \pm 4,9\%$), это связано с тем, что пациенты направлялись в отделение после этапов лечения для решения вопроса о закрытии раневого дефекта; у $37,4 \pm 3,5\%$ пострадавших были комбинированные травмы. В основной группе больных данный контингент составил $53,5 \pm 5,4\%$.

В свою очередь, был проведен анализ непосредственно боевой травмы у пострадавших – при огнестрельных ранениях, пулевых и множественных осколочных. При изучении результатов лечения в работу были включены непроникающие ранения конечностей, мягких тканей, т.к. пострадавшие с проникающими полостными ранениями находились на лечении в хирургических стационарах. В процентном соотношении группы больных статистически идентичны ($p > 0,05$, критерий Стьюдента). Большую часть огнестрельных ранений в анализируемых группах больных составили слепые непроникающие ранения – 29 ($15,3 \pm 2,6\%$).

Также были проанализированы осложнения, сопровождавшие полученные травмы, как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. За счет того, что ранения носили высокоэнергетический характер (высокая начальная скорость поражающего агента, отсутствие защитного снаряжения), полученные травмы были комбинированными и сочетанными, включающими в себя как повреждения костного аппарата в сочетании с повреждением сосудисто-нервных стволов, кровотечением, вторичным некрозом и т.д. В то же время изолированные огнестрельные ранения зачастую приводили к травматизации крупных сосудов и нервов, при осколочных поражениях не всегда удавалось извлечь инородное тело (группы осколков). Также в таблицу включены случаи развития остеомиелита, как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. По основным нозологическим формам сопутствующей патологии группы больных сопоставимы (критерий Стьюдента).

Для объективной оценки тяжести состояния пострадавших с комбинированной и сочетанной травмой, а также огнестрельными ранениями, были использованы шкалы «ВПХ-СП» (ВПХ – военно-полевая хирургия, С – состояние, П – поступление), «ВПХ-СГ» (С – состояние, Г – госпитальная), ВПХ-СС (СС – мониторинг состояния в специализированных центрах).

На основании дисперсионного анализа для количественных признаков и таблиц были отобраны наиболее значимые диагностические симптомы, т.е. сформированы наборы признаков.

Суммирование баллов по каждому определяемому признаку и дальнейшее сопоставление по рассчитанным количественным градациям позволяют произвести оценку тяжести состояния пострадавшего при поступлении и в динамике лечебных мероприятий.

Пострадавшие были разделены по тяжести состояния. Наиболее в основной группе больных в относительно удовлетворительном состоянии поступило только $9,3 \pm 3,1\%$ пациентов, преобладал более тяжелый контингент. В группе сравнения, напротив, большую часть больных

составили пациенты в относительно удовлетворительном состоянии и в состоянии средней тяжести – 65 человек ($62,5 \pm 4,7\%$). Это объясняется направлением пациентов с ранами различных локализаций, вторичным некрозом тканей или нагноением в ране из городских, районных больниц ДНР для решения вопроса о выполнении реконструктивных операций.

Среди выполненных операций выделяли:

1. первичная (вторичная) хирургическая обработка раны;
2. некрэктомия + комбинированная пластика;
3. некрэктомия + пластика местными тканями;
4. некрэктомия + аутодермотрансплантация;
5. аутодермотрансплантация (в т.ч. многоэтапные);
6. пластика лоскутом с осевым кровоснабжением;
7. выполнение остеосинтеза;
8. ультразвуковая кавитация с различными вариантами пластики;
9. VAC-терапия с дальнейшими вариантами пластики.

При изучении локализации трофических язв было выявлено, что на бедре трофические язвы локализовались в единичных случаях, подавляющее большинство язвенных дефектов имели локализацию на голени, в проекции голеностопного сустава и на стопе.

У пациентов как основной группы, так и группы сравнения, в отдаленном послеоперационном периоде сформировались трофические язвы. В основной группе больных трофические язвы были зафиксированы у 20 пациентов ($23,2 \pm 4,5\%$), в группе сравнения – у 41 больного ($39,4 \pm 4,8\%$). Этот факт стал побудительным мотивом исследования – выявить патогенетические факторы, ведущие к формированию трофических язв при боевой травме в отдаленном послеоперационном периоде.

В основной группе больных патоморфологическому изучению подвергались биоптаты и мазки-отпечатки, взятые из ран после проведения хирургической обработки на 2-3, 5-6 сутки лечения.

При гистологическом контроле у больных основной группы, первое, что обращает на себя внимание – это обширные кровоизлияния, разрыв и

фрагментация коллагеновых волокон, умеренный некроз дермы и подкожной клетчатки вдали от раневой поверхности – зона вторичного некроза. При этом некротический детрит и геморрагическая инфильтрация служат питательной средой для микроорганизмов.

При исследовании иссеченных краев раны в ближайшее после получения травмы время есть признаки травматического повреждения в виде кровоизлияний, фрагментации коллагеновых волокон; при этом отсутствуют выраженный некроз и гнойное воспаление. Через 48 часов присутствует зона паранекроза.

На 2-3 сутки поля детрита уменьшились, в экссудате определялись нити фибрина, преобладал дегенеративный тип воспаления – сегментоядерные лейкоциты были частично разрушены, колонии микробов определялись как на периферии, так по центру среза. Было отмечено появление новых сосудов (артериол и венул), появились макрофаги, единичные эозинофилы, также было отмечено набухание эндотелиальных клеток.

В тканях полностью исчезли отек, полнокровие. Просвет капилляров, артериол, венул стал проходим. Исчез лимфостаз, престааз, стаз в кровеносных сосудах, исчезли белковые массы, тромбы. Весь кусочек раневой ткани был представлен клеточными элементами гематогенного и гистиогенного происхождения. Находились они в равных количествах, среди них выявлены частые капиллярные петли, еще не имеющие просвета, связанные с капиллярами здоровой ткани. Не во всех препаратах можно было проследить капиллярную петлю с капиллярами здоровой ткани, однако, новые капиллярные петли образовались путем почкования. Среди клеток гематогенного происхождения преобладали нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, среди клеток тканевого происхождения преобладали молодые клетки соединительной ткани, лимфоидные, эпителиоидные.

К 5-6 суткам в дне и стенках ран наблюдались фибриновые пленки с умеренной инфильтрацией нейтрофилами. Отмечалось активное созревание клеток гистиогенного происхождения – макрофагов, гистиоцитов, формировалась новая капиллярная сеть. Также была зафиксирована

начальная стадия формирования аутоиммунного ответа – лимфоциты и эозинофилы локализовались вокруг новых созревающих сосудов, иногда вокруг макрофагов.

Увеличилось количество фиброцитов и фибробластов, шло формирование основного вещества. Увеличилось количество пластических веществ, ткань активно васкуляризировалась. Формировались коллагеновые волокна из проколлагена. Все поля зрения были богаты клеточными элементами, преобладали клетки соединительнотканного происхождения, много эпителиоидных клеток, клеточных симпластов, появляются первые фибробласты, гистиоциты, макрофаги. Количество клеток гематогенного происхождения уменьшалось. Среди гематогенных клеток – лейкоциты всех видов, лимфоциты, моноциты, плазматические клетки. Между клетками формировалось основное вещество, при окраске толуидиновым синим, появился розовый оттенок, свидетельствующий о накоплении мукополисахаридов.

В исходном материале преобладали дегенеративные формы лейкоцитов, количество палочкоядерных нейтрофилов и клеток гистиогенного происхождения было незначительным.

Изменение фагоцитарной активности в процессе лечения ран у пациентов основной группы было подтверждено результатами, полученными при патоморфологическом исследовании фагоцитарной активности у 64 больных. Исходный уровень ФАН у всех больных не превышал 0,6.

Анализ результатов изучения динамики изменения фагоцитарной активности нейтрофилов показал, что к 5-6 суткам ФАН возрастает в 3-6 раз ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты морфологического исследования динамики раневого процесса свидетельствуют о том, что при своевременной, адекватной хирургической обработке раны в тканях раны происходит быстрая смена клеточных элементов. Это проявляется увеличением количества нормальных лейкоцитов, появлением палочкоядерных лейкоцитов, уменьшением ($p < 0,05$) дистрофически измененных лейкоцитов.

Патоморфологическая картина и уменьшение отека вокруг раны свидетельствуют о восстановлении притока и оттока крови и лимфы, переходе раневого процесса в фазу регенерации. Регенеративные процессы в тканях представлены формированием капиллярных петель и молодой грануляционной ткани. При формировании грануляционной ткани, роль фагоцитов переходит на клетки гистиоцидного происхождения. На 2-3 сутки в тканях раны преобладали сегментоядерные нейтрофилы и дегенеративные формы лейкоцитов. К 5-6 суткам лечения главенствующее место в биопсийном материале заняли клетки гистиогенного происхождения, дегенеративные формы лейкоцитов и сегментоядерные нейтрофилы практически исчезли. В то же время шло накопление в тканях раны основного вещества, формирование коллагеновых волокон, созревание капиллярной сети.

При морфометрическом контроле у больных основной группы наиболее интенсивный рост сосудов в тканях ран больных основной группы отмечался на 3 сутки после операции. На 5-6 сутки количество сосудов было наименьшим, так как клинически раны к этому сроку полностью очистились, воспалительные явления в перираневой зоне купировались. Гистологически это подтверждено созреванием грануляционной ткани, образованием коллагеновых волокон, отсутствием фибрина.

Процесс образования новых сосудов в тканях ран больных основной группы происходил так же, как в и ранах больных группы сравнения – путем разрастания эпителия исходной сосудистой ткани, отпочкования новых сосудов и постепенной облитерацией исходных сосудов.

Анализ изучения площади сосудов в тканях ран больных основной группы позволил установить, что наибольшая их величина площади зафиксирована на 3 сутки после оперативного лечения. Она превысила исходный уровень в 1,53 раза, а количество сосудов увеличилось в 1,3 раза по сравнению с исходным уровнем. На 6 сутки площадь сосудов превысила исходный уровень в 1,49 раза, а количество их уменьшилось в 0,89 раза.

Таким образом, установлено, что процесс заживления ран в обеих группах больных происходил идентично – новообразование сосудов

сопровождалось соответствующей сменой клеточных элементов, максимальное количество сосудов в тканях ран наблюдалось в сроки наиболее интенсивного очищения ран, а после его окончания потребность в образовании новых сосудов снизилась. Однако, в основной группе больных процессы новообразования сосудов и смены клеточных элементов происходят быстрее.

При патоморфологическом исследовании биоптатов у больных группы сравнения было выявлено, что в исходном материале преобладали дегенеративные формы лейкоцитов, количество палочкоядерных нейтрофилов и клеток гистиогенного происхождения было незначительным. На 3 сутки в тканях раны преобладали сегментоядерные нейтрофилы и дегенеративные формы лейкоцитов. К 5 и 7 суткам лечения гистологическая картина изменилась, в тканях раны доминировали палочкоядерные нейтрофилы, количество дегенеративных форм прогрессивно уменьшалось, в то же время в общем клеточном пуле увеличивался удельный вес клеток гистиогенного происхождения, что свидетельствовало о протекающих в ране репаративных процессах. К 9 суткам лечения главенствующее место в биопсийном материале заняли клетки гистиогенного происхождения, дегенеративные формы лейкоцитов и сегментоядерные нейтрофилы практически исчезли. На фоне накопления в тканях раны основного вещества, формирования коллагеновых волокон, созревания капиллярной сети, это позволяет сделать вывод об очищении раны и подготовке ее к аутодермопластике. В группе сравнения фагоцитарная активность нейтрофилов увеличивается в 3 раза ($p < 0,05$) к 7-8 суткам лечения.

При морфометрическом контроле течения раневого процесса было выявлено, что наибольшее количество сосудов было зафиксировано на 5 сутки после операции, что свидетельствовало о наличии местной гипоксии тканей раны, для борьбы с которой организму необходимо доставка большего количества кислорода в ткани. На 7-9 сутки по мере купирования гипоксии в тканях раны, было отмечено уменьшение количества сосудов, их облитерация. В эти же сроки при гистологическом исследовании, была отмечена наибольшая интенсивность созревания грануляционной ткани,

образования проколлагена и коллагена. Кроме того, при гистологическом исследовании на 3 сутки после операции, было отмечено появление макрофагов в тканях раны, которые, в свою очередь, стимулировали образование сосудистой ткани за счет высвобождения факторов роста. По мере развития сосудистой сети и уменьшения тканевой гипоксии, развития грануляционной ткани, высвобождение факторов роста уменьшалось, что подтверждалось уменьшением количества сосудов в тканях раны на 7-9 сутки. Кроме того, ускорению процесса образования сосудов, способствовали выявленный при гистологическом исследовании фибрин. Прогрессирующее уменьшение количества фибрина, отмеченное в течение 3-5 суток лечения, соответствовало образованию в эти же сроки наибольшего количества новых сосудов, так как в тканях раны появлялись условия для более интенсивной диффузии кислорода, обмена нутриентов, поступления факторов роста и других стимулирующих субстанций через стенки вновь образованных сосудов.

При изучении анализа площади сосудов, было установлено, что наибольшая величина площади сосудов была отмечена на 7 сутки. Она превысила исходный уровень в 1,8 раза. При этом количество сосудов увеличилось в 1,1 раза. На 9 сутки было отмечено увеличение площади сосудов в 1,6 раза по сравнению с исходным уровнем, при уменьшении их количества в 0,92 раза. Таким образом, к 7 суткам наибольшая величина площади сосудов была обусловлена суммой площади новообразованных сосудов и исходных сосудов, просвет которых еще не был облитерирован. К 9 суткам после операции величина площади сосудов превысила исходную в 1,6 раза, а количество уменьшилось в 0,92 раза. Эти показатели свидетельствовали о том, что исходные сосуды через 9 суток после операции были облитерированы, а увеличение площади было обусловлено вновь образованными сосудами. Таким образом, процесс образования новых сосудов достигал своего пика через 7 суток после операции, а значит, в тканях раны еще сохранялись явления гипоксии, к 9 суткам процесс очищения раны закончился, организм пациента не испытывал потребности в образовании новых сосудов в тканях раны.

Многообразие условно-патогенной микрофлоры, попадающей в очаг воспаления экзогенным (при травме) путем, проблемы, связанные с антибиотикорезистентностью, требуют в каждом конкретном случае лечения четкого ответа по идентификации микроорганизмов в ранах и их отношению к антибиотикам.

В связи с этим на первом этапе изучения микробного пейзажа раневого отделяемого было решено изучить родовую принадлежность и видовой состав выделяемых из ран бактерий и определение чувствительности к антибиотикам.

Были проведены бактериологические исследования отделяемого ран всех 143 больных с комбинированными травмами и ранами после полученных ранений. При этом больные были распределены на группы в зависимости от этиологического фактора: группа с огнестрельным ранением и их последствиями и ожоговой травмой (группа ОРО), с огнестрельным ранением и переломом (ОРП), группа с огнестрельным ранением и контузией (группа ОРК). Исследования проводились до операции, в 1-3, 7-10, затем каждые 10 дней послеоперационного периода.

При изучении данных микробиологического исследования, проведенного в обеих группах больных, можно прийти к выводам: В процессе послеоперационного лечения происходит существенное снижение высеваемости из отделяемого ран *S.aureus* и других микроорганизмов. Существенных межгрупповых различий в высеваемости микроорганизмов из раневого отделяемого не выявлено. Наиболее активными антибиотиками в отношении *Staphylococcus spp*, были гентамицин, тетрациклины, фузидин натрия, цефазолин, цефалотин, цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон, линезолид, сульперазон, офлоксацин, левофлоксацин. Чувствительность выделенных из ран штаммов *E.faecalis* к большинству антибиотиков была низкой. Более активными были гентамицин, тетрациклины, линезолид, сульперазон. Грамотрицательные бактерии, выделенные из ран, проявляли чувствительность к ограниченному количеству антибиотиков. Для *P.aeruginosae* это были полимиксин, аминогликозиды, ципрофлоксацин, норфлоксацин, сульперазон, а для *Enterobacteriaceae* – те же, плюс

офлоксацин и левофлоксацин. Микробное число, определяемое у больных из экссудата, в основной группе больных у 41% пациентов было существенно ниже «критического уровня», у 44,3% больных основной группы были высеяны единичные микроорганизмы, у 14,7% больных среды были стерильны. У больных группы сравнения сходные показатели были достигнуты к 30 суткам лечения, однако, у $43,5 \pm 6,0\%$ больных наблюдались различные осложнения, хронизация воспалительного процесса, в связи с чем вплоть до 45 суток лечения можно было наблюдать сохранение раневой микрофлоры в пределах ниже, чем «критическое число».

Молекулярной основой клеточного взаимодействия являются соответствующие рецепторы, экспрессируемые мембранами клеток системы иммунитета, а также наборы цитокинов, гормонов и нейротрансмиттеров, принимающими участие в процессах регуляции метаболизма клеток системы иммунитета, их пролиферации и дифференциации, развитии каскадных клеточных реакций, определяющих формирование иммунного ответа.

Баланс внутриклеточных и внеклеточных факторов определяет основные этапы развития нейтрофилов, для которых характерны состояния покоя, пролиферации, дифференцировки или гибели клетки. Высокая чувствительность к FasL-индуцированному апоптозу при инфекционных процессах характеризуется активацией клеток к CD95+, экспрессирующихся на нейтрофилах, гепатоцитах, Т-лимфоцитах. В процессе воспаления нейтрофилы, находящиеся в состоянии апоптоза (под действием FasL), не подвергаются некрозу. Массовая же гибель зрелых нейтрофилов является причиной патологических процессов в организме человека.

Одним из механизмов, позволяющих контролировать воспалительные реакции, является апоптоз нейтрофилов, который увеличивается за счет действия антиапоптозных факторов, образующихся в очаге воспаления. Одним из основных регуляторов продолжительности жизни нейтрофилов является быстрый спонтанный апоптоз, не требующий какого-либо «позитивного сигнала смерти». Использование в качестве маркера апоптоза нейтрофилов интенсивности свечения CD95+, характеризующего способность их к апоптозу. У больных снижается интенсивность свечения

способных к апоптозу клеток (CD95+) и увеличивается процент мертвых клеток. Повышенная активность кислой фосфатазы связана с активацией лизосомальных ферментов. Она направлена на разрушение бактерий и имеет компенсаторный характер из-за подавления аэробных механизмов бактерицидности. Продление их активной жизнедеятельности может оказаться полезным для повышения противoinфекционной резистентности воспаления как универсального рычага иммунитета.

Были установлены особенности изменений в системе иммунитета у больных с боевой травмой, которые характеризовались сниженными относительно нормы показателями лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их субпопуляций, обладающих хелперно-индукторными и супрессорно-цитотоксическими свойствами. При иммунологическом исследовании преимущественно наблюдался дисбаланс популяции лейкоцитов за счет незначительного содержания (5%-10%) лимфоцитов и увеличения относительного и абсолютного содержания сегментоядерных нейтрофилоцитов.

Особенностями исходного содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов раны, также как и крови раненных, был дисбаланс популяций Т (CD3+) и В (CD-22+) лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов Т- хелперов (CD-4+) и Т-супрессоров (CD-8+). Однако, эти изменения являются особенностью всех жителей Донбасса.

Выявленные особенности свидетельствовали о развитии у больных иммунодефицита клеточного типа. Сниженная активность лимфоидного звена иммунной системы у данного контингента больных не компенсировалась гуморальными и неспецифическими факторами защиты. Вследствие повышенной интоксикации организма метаболическая активность нейтрофилов в НСТ-тесте была на уровне нормы, что можно оценить как неадекватную состоянию больных реакцию системы фагоцитоза на бактериальную инфекцию.

Выявленные особенности у больных обеих групп свидетельствовали о следующем. Иммунодефицит клеточного типа, сниженная активность лимфоидного звена у данного контингента больных, неадекватное состояние

системы фагоцитоза на бактериальную инфекцию свидетельствуют о выраженных нарушениях, которые могут усугубляться при проведении хирургического вмешательства. Поэтому вполне логичным и обоснованным является проведение иммунокорректирующей терапии.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии общих черт у пациентов с боевой травмой и пациентов с сепсисом. Протеинсохраняющая терапия (введение аминокислот в сочетании с глюкозой, витаминами и антиоксидантами) с момента выполнения достаточно травматического вмешательства является патогенетически обоснованной и позволяет скорректировать синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма.

Нарушения иммунитета носят сложный характер, поэтому наиболее перспективными нам кажется применение в комплексном лечении иммуномодуляторов, особенностью которых является нормализация измененных (пониженных или повышенных) показателей.

Вследствие повышенной интоксикации организма метаболическая активность нейтрофилов в НСТ-тесте была на уровне нормы, что можно оценить как неадекватную состоянию больных реакцию системы фагоцитоза на бактериальную инфекцию.

Оперативное лечение в комплексе консервативного лечения обуславливают в период 7 суток активацию окислительно-восстановительного метаболизма нейтрофилов в НСТ-тесте, а также тенденцию к активации гуморальных факторов защиты и нормализации активности клеточного звена иммунной системы.

Аналогичная динамика показателей иммунитета регистрировалась и в период 14 суток проводимого лечения. Более того, у больных в сыворотке крови возрастало содержание циркулирующих иммунных комплексов, что свидетельствовало об активных процессах антителообразования в связи с активацией механизмов, обеспечивающих антибактериальную защиту.

К 21 суткам лечения отмечалась повышенная активность клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, что опосредованно обуславливало активацию репаративных процессов.

У больных группы сравнения были зафиксированы примерно идентичные показатели, однако, было отмечена задержка репаративных процессов до 30-45 суток и сохраняющийся умеренный дисбаланс в субпопуляциях лимфоцитов. Это объясняется достаточно высоким процентом осложнений у больных группы сравнения, а также сохраняющейся у части больных микробной обсемененности раны.

В основной группе больных к 21 суткам лечения исчезал дисбаланс популяций лейкоцитов за счет увеличения содержания лимфоцитов до нормы. При этом относительное содержание лимфоцитов в крови больных основной группы – нормализовалось.

В группе сравнения к 21 суткам лечения, дисбаланс популяций лейкоцитов сохранялся, хотя и значительно уменьшился.

Относительное содержание лимфоцитов в крови больных группы сравнения приблизилось к норме, но оставалось пониженным.

У больных основной группы было зарегистрировано увеличение ($p < 0,05$) всех популяций и субпопуляций лимфоцитов.

Особенно значительно в основной группе больных повышалось содержание Т-лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов Т-супрессоров/киллеров (CD-8+).

В сравнении с исходными показателями, увеличилось ($p < 0,05$) содержание Т-лимфоцитов супрессоров/киллеров (CD8+) у больных основной группы к 21 суткам стационарного лечения. По сравнению с исходными показателями, повысилось ($p < 0,05$) содержание В-лимфоцитов (CD-22+). Установлена тенденция к увеличению содержания субпопуляции лимфоцитов Т-хелперов (CD-4+). Все исследуемые показатели были зафиксированы у больных основной группы к 21 суткам лечения, у больных группы сравнения этот процесс был затянут.

В группе сравнения, по результатам проведения НСТ-теста и изучения индекса активации нейтрофилов, наблюдается превышение нормальных показателей бактерицидной активности нейтрофилоцитов. В основной группе больных к 21 суткам лечения восстанавливается бактерицидная

активность нейтрофилов, в группе сравнения этот снижается до нормы лишь на 30-45 сутки лечения.

Динамика изменения содержания в крови нейтрофилов и лимфоцитов, количество мёртвых клеток и показателей маркеров CD достоверно коррелирует ($r=0,437$; $p<0,05$) со степенью тяжести воспалительного процесса. При этом выявлена закономерность нормализации этих показателей со снижением бактериальной обсеменённости раны, клиническими данными и данными инструментального обследования. Скорость восстановления изученных показателей достоверно выше ($p<0,05$) в основной группе больных.

С помощью бинарной логистической регрессии изучалась зависимость дихотомических переменных от нескольких независимых переменных, имеющих любой вид статистической шкалы. Как правило, в случае с дихотомическими переменными речь идёт о некотором событии, которое может произойти или не произойти, т.е. существует альтернатива в наступлении события или исхода.

Вероятность может принимать значения в интервале от 0 (невозможное событие) до 1 (достоверное событие). В подавляющем числе случаев в реальной практике исследований вероятность событий находится в интервале между 0 и 1, исключая эти значения. Поскольку данные события не являются ни невозможными, ни достоверными, то их принято назвать случайными.

В таком случае бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных.

Если множественная линейная регрессия позволяет прогнозировать количественное значение зависимой переменной на основе известных значений независимых переменных, то бинарная логистическая регрессия прогнозирует вероятность события (исхода), находящуюся в пределах от 0 до 1. Если мы получаем p от 0 до 0,5, то событие не наступит (вероятность этого менее 50%); в противном случае (если $p>0,5$) предполагается наступление события с вероятностью более 50%. Следовательно, в данном случае речь идет о создании такой математической модели прогноза, которая позволяет

оценивать степень риска наступления неблагоприятного исхода у индивидуума.

В нашем исследовании целью бинарной логистической регрессии являлось, во-первых, проверить гипотезу о влиянии факторов риска и антириска на развитие трофической язвы в отдаленном послеоперационном периоде; во-вторых, используя уравнение бинарной логистической регрессии создать математическую модель для индивидуального прогноза развития трофической язвы у конкретного пациента в отдаленном послеоперационном периоде.

Построение прогностической модели проводили в два этапа. Первый этап – формирование базы данных и создание статистической матрицы для последующего расчета регрессионного уравнения. Второй этап – непосредственный расчет и оценка логической адекватности (математической и клинической) всех полученных прогностических моделей, с целью выбора одной оптимальной.

На первом этапе были изучены истории болезней $n=190$ пострадавших с целью проведения одномерного анализа независимых переменных для идентификации наличия статистической связи с изучаемым клиническим исходом.

Для реализации модели были выбраны пациенты ($n=93$), поступившие в состоянии средней тяжести, группы были однородны по тяжести состояния, полу, возрасту и наличию сопутствующей патологии. второй степени тяжести

Основной задачей моделирования являлся прогноз развития трофической язвы по основным патогенетическим факторам, по сути, такая модель является экспресс-прогнозом, так как строится на основании минимально достаточного числа наиболее простых и всегда известных или легко определяемых фактов, не требующих высокой квалификации врачебного персонала и применения специальных дополнительных инструментальных методов исследования. Поэтому, в качестве прогнозируемого показателя-отклика определены исходы травмы («благоприятный исход» – отсутствие у пострадавшего трофической язвы и «неблагоприятный исход» – у пострадавшего развилась трофическая язва). А в качестве признаков, предшествующих исходу травмы, и включаемых

в модель как независимые факторы риска (причины), определена совокупность признаков, достоверно связанных с исходами и определяемых у больных на ранних этапах оказания медицинской помощи. В исходную обучающую матрицу включено 6 независимых друг от друга признаков.

На втором этапе мы получили коэффициенты регрессии, методом обратной селекции используя процедуру «quasi-Newton оценивания» (максимальное количество итераций – 50). В качестве критерия проверки значимости использовали статистику Вальда (Wald), которая использует распределение χ^2 , и представляет собой квадрат отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке.

В целом статистическую (математическую) адекватность полученных моделей оценивали по величине критерия χ^2 (критерий статистической значимости влияния на зависимую переменную всех предикторов заданной модели), а также использовали графический анализ (визуализировались гистограммы остатков и диаграммы рассеяния наблюдаемых и предсказанных значений).

Во всех процедурах бинарного логистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень принимался равным 0,05.

Решение задачи логистического регрессионного анализа нами было реализовано с помощью процедуры Logistic Regression Statistica 7.0. По итогам расчетов из нескольких вариантов моделей в окончательную прогностическую модель бинарной логистической регрессии включено 3 признака – фактора риска для развития неблагоприятного исхода (трофическая язва) последствия травмы конечности. А именно – время доставки в специализированный центр (X_2), повреждение сосудисто-нервного пучка (X_5), развитие остемиелимита (X_6).

Все коэффициенты логистического регрессионного уравнения и в целом модель статистически значимы (χ^2 Wald =9,1; df=4; p=0,0459). Графический анализ также показал, что именно данная прогностическая модель наиболее статистически адекватна.

Современные методы оценки уравнений логистической регрессии позволяют оценивать такой показатель, как отношение шансов и 95% доверительный интервал для отношения шансов по каждому предиктору.

Весьма важными показателями являются стандартизованные регрессионные коэффициенты. Чем больше модуль такого коэффициента, тем сильнее его влияние на зависимую переменную. Два предиктора (повреждение сосудисто-нервного пучка и наличие остеомиелита) имеют практические одинаковые величины регрессионных коэффициентов – -2,260 и -2,756.

Анализируя полученную модель, мы можем отметить, что для развития неблагоприятного исхода травмы (трофической язвы) наибольшее клиническое значение имеют два фактора риска – повреждение сосудисто-нервного пучка, развитие остеомиелита, так как их отношение шансов имеют максимальные значения 3,29 и 5,33, соответственно. То есть, например, при условии стабильного состояния остальных 2-х предикторов, повреждение сосудисто-нервного пучка у пациента повышает риск неблагоприятного исхода в 3,29 раза (95% ДИ ОШ = 0,82-12,27). Соответственно, появление остеомиелита приводит к возрастанию риска развития трофической язвы в 5,33 раза (95% ДИ ОШ = 1,89-16,14).

Полученные спецификационные таблицы позволили оценить дискриминирующую способность математической модели (диагностические характеристики): чувствительность – 77,8%; специфичность – 81,3%; эффективность – 79,6%; прогностическая ценность положительного результата – 83,2%; прогностическая ценность отрицательного результата – 93,8%. Как видно, все полученные диагностические характеристики достаточно высокие, поэтому эту модель можно использовать как диагностический тест.

Таким образом, полученная нами бинарная логистическая регрессия, является клинически адекватной и работоспособной математической моделью для индивидуального прогноза развития неблагоприятного исхода при боевой травме.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе на основании патоморфологических, бактериологических, иммунологических и клинических методов исследования автором решена серьёзная научная проблема: были выделены и математически обоснованы наиболее значимые патогенетические предикторы формирования трофических язв в отдаленном послеоперационном периоде при боевой травме, что имеет важное значение для теоретической и практической медицины.

1. В структуре боевой травмы большую часть повреждений несут преимущественно высокоэнергетичный характер; у $37,4 \pm 3,5\%$ пострадавших группы сравнения были комбинированные травмы, в основной группе больных данный контингент составил $53,5 \pm 5,4\%$. Большую часть огнестрельных ранений в анализируемых группах больных составили слепые непроникающие ранения – 29 ($15,3 \pm 2,6\%$). В основной группе больных трофические язвы были зафиксированы у 20 пациентов ($23,2 \pm 4,5\%$), в группе сравнения – у 41 больного ($39,4 \pm 4,8\%$).
2. При патоморфологическом и морфометрическом исследовании было установлено, что в основной группе больных на 2-3 сутки в тканях раны преобладали сегментоядерные нейтрофилы и дегенеративные формы лейкоцитов. К 5-6 суткам лечения главенствующее место в биопсийном материале заняли клетки гистиогенного происхождения, дегенеративные формы лейкоцитов и сегментоядерные нейтрофилы практически исчезли. Анализ результатов изучения динамики изменения фагоцитарной активности нейтрофилов в основной группе пациентов показал, что к 5-6 суткам ФАН возрастает в 3-6 раз ($p < 0,05$). Анализ изучения площади сосудов в тканях ран больных основной группы позволил установить, что наибольшая их величина площади зафиксирована на 3 сутки после оперативного лечения. Она превысила исходный уровень в 1,53 раза, а количество сосудов увеличилось в 1,3 раза по сравнению с исходным уровнем. На 6 сутки площадь сосудов превысила исходный уровень в 1,49

раза, а количество их уменьшилось в 0,89 раза. В группе сравнения подобные показатели были достигнуты к 9 суткам лечения.

3. В процессе послеоперационного лечения происходит существенное снижение высеваемости из отделяемого ран *S.aureus* и других микроорганизмов. Существенных межгрупповых различий в высеваемости микроорганизмов из раневого отделяемого не выявлено. К 21 суткам микробное число, определяемое у больных из экссудата, в основной группе больных у 41% пациентов было существенно ниже «критического уровня», у 44,3% больных основной группы были высеяны единичные микроорганизмы, у 14,7% больных среды были стерильны. У больных группы сравнения сходные показатели были достигнуты к 30 суткам лечения, однако, у $43,5 \pm 6,0\%$ больных наблюдались различные осложнения, хронизация воспалительного процесса.
4. При иммунологическом исследовании в сравнении с исходными показателями, увеличилось ($p < 0,05$) содержание Т-лимфоцитов супрессоров/киллеров (CD8+) у больных основной группы к 21 суткам стационарного лечения. По сравнению с исходными показателями, повысилось ($p < 0,05$) содержание В-лимфоцитов (CD-22+). Установлена тенденция к увеличению содержания субпопуляции лимфоцитов Т-хелперов (CD-4+). Все исследуемые показатели были зафиксированы у больных основной группы к 21 суткам лечения, у больных группы сравнения этот процесс был затянут. В основной группе больных к 21 суткам лечения восстанавливается бактерицидная активность нейтрофилов, в группе сравнения этот снижается до нормы лишь на 30-45 сутки лечения. Динамика изменения содержания в крови нейтрофилов и лимфоцитов, количество мёртвых клеток и показателей маркеров CD достоверно коррелирует ($r = 0,437$; $p < 0,05$) со степенью тяжести воспалительного процесса.
5. Для развития неблагоприятного исхода травмы (трофической язвы) наибольшее клиническое значение имеют два фактора риска – повреждение

сосудисто-нервного пучка, развитие остеомиелита, так как их отношение шансов имеют максимальные значения 3,29 и 5,33, соответственно. Повреждение сосудисто-нервного пучка у пациента повышает риск неблагоприятного исхода в 3,29 раза (95% ДИ ОШ = 0,82-12,27). Соответственно, появление остеомиелита приводит к возрастанию риска развития трофической язвы в 5,33 раза (95% ДИ ОШ = 1,89-16,14).

6. Дискриминирующая способность математической модели (диагностические характеристики): чувствительность – 77,8%; специфичность – 81,3%; эффективность – 79,6%; прогностическая ценность положительного результата – 83,2%; прогностическая ценность отрицательного результата – 93,8%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Организация помощи раненым в системе гражданского здравоохранения должна основываться на принципе одно/малоэтапной транспортировки с преимущественной доставкой в специализированный центр, располагающий достаточным уровнем кадрового и материально-технического обеспечения.
2. Основным методом ранней специализированной хирургической помощи при боевой травме является рациональная первичная хирургическая обработка раны с использованием современных средств физико-химического воздействия. Выбор объема хирургической обработки раны должен осуществляться дифференцированно на основе прогнозирования исхода лечения.
3. Своевременная доставка пострадавшего в специализированный центр должна осуществляться не позднее 96 часов от момента получения травмы, учитывая адекватную оценку тяжести состояния.
4. Прогнозирование исхода заболевания должно основываться на предложенной математической модели с учетом наиболее важных предикторов – скорости доставки, повреждению сосудисто-нервного пучка, развитию остеомиелита.
5. Лечение ран с применением высокотехнологичных методов лечения (вакуумной терапии, ультразвуковой кавитации, современных атравматичных перевязочных материалов, современных способов пластического закрытия) должно носить дифференцированный характер.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев Ю.К. Хирургическая повязка / Ю.К. Абаев. – Минск : Беларусь, 2005. – 150 с.
2. Абаев, Ю. К. Биология заживления острой и хронической раны [Текст] / Ю. К. Абаев // Медицинские новости. – 2003. – № 6. – С. 3–10.
3. Абаев, Ю. К. Заживление острых и хронических ран. Сообщение 2 [Текст] / Ю. К. Абаев // Военная медицина. – 2010. – № 2. – С. 106–110.
4. Абаев, Ю. К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция [Текст] / Ю. К. Абаев. – Ростов –на-Дону : Феникс, 2006. – 427 с.
5. Активность трансформирующего фактора роста- β у лиц молодого возраста с марфаноидной внешностью [Текст] / Е. В. Тимофеев [и др.] // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 49–56.
6. Александер Дж. Иммунология для хирургов / Дж. Александер, Р. Гуд ; пер. с англ. – М. : Медицина, 1974. – 191 с.
7. Анализ противоопухолевых свойств внеклеточных везикул мезенхимных стволовых клеток со сверхэкспрессией родственного фактору некроза опухоли апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL) [Текст] / Д. С. Чулпанова [и др.] // Гены и Клетки. – 2019. – Т. 14, № 5. – С. 256.
8. Анисимова, Н. Ю. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки для создания биоимплантов [Текст] / Н. Ю. Анисимова // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – № 2. – С. 2–10.
9. Анкин, Л. Н. Политравма (Организационные, тактические и методологические проблемы) [Текст] / Л. Н. Анкин. – Москва : МЕДпресс - информ, 2004. – 173 с.
10. Антомонов, М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных [Текст] / М.Ю. Антомонов // К.: Изд-во „Малийдрок”. — 2006. — 558 с.
11. Богомолов, С. Д. Применение искусственных нейронных сетей для прогнозирования в хирургии [Текст] / С. Д. Богомолов, С. В. Киселев, А.

- П. Медведев // Нижегородский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 13–16.
12. Боровиков, В. П. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows [Текст] / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. – Москва : Филин, 1998. – 595 с.
13. Булынин В. И. Лечение ран / В. И. Булынин, А. А. Глухов, И. П. Мошуров. – Воронеж, 1998. – 249 с.
14. Бухарин О. В. Механизмы персистенции бактериальных патогенов / О. В. Бухарин // Вестн. РАМН. – 2005. – № 2. – С. 44-49.
15. Вишневский А. А. Военно-полевая хирургия / А. А. Вишневский, М. И. Шрайбер. – М. : Медицина, 1975. – 332 с.
16. Влияние высоко- и низкомолекулярной гиалуроновой кислоты на высвобождение омега-3 и омега-6 кислот при активации толл-подобных рецепторов в астроцитах [Текст] / Н. В. Азбукина [и др.] // Биологические мембраны. – 2020. – Т. 37, № 2. – С. 94–102.
17. Влияние гиалуроновой кислоты на активацию астроцитов при стимуляции толл-подобных рецепторов [Текст] / Н. В. Азбукина [и др.] // Рецепторы и внутриклеточная сигнализация : сборник научных трудов / под редакцией В. П. Зинченко, А. В. Бережнова. – Серпухов, 2019. – С. 133–137.
18. Военно-полевая медицина [Текст] / Э. Я. Фисталь [и др.]. – Донецк, 2015. – 624 с.
19. Военно-полевая хирургия [Текст] / под ред. Н. А. Ефименко. – Москва : Медицина, 2002. – 528 с.
20. Военно-полевая хирургия [Текст] : учебник / под ред. Е. К. Гуманенко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 768с.
21. Военно-полевая хирургия [Текст] : национальное руковод. / под ред. И. Ю. Быкова, Н. А. Ефименко, Е. К. Гуманенко. – Москва : ГЭОТАР - Медиа, 2009. – 816 с.

22. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов [Текст]: руководство для врачей / под ред. Е. К. Гуманенко, И. М. Самохвалова. – Москва : Гэотар-Медиа, 2011. – 672 с.
23. Воронцова, З.А. Восстановительные процессы и гормоны (обзор литературы) [Текст] / З.А. Воронцова, А.Е. Образцова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – №6. – Публикация 3-20. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/3-20.pdf>.
24. Гельфанд, Б. Р. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей [Текст] / Б. Р. Гельфанд // Инфекции ожоговых ран. – Москва, 2015. – С. 86–92.
25. Давыдовский И. В. Общая патология человека / И. В. Давыдовский. – 2-е изд. – М. : Медицина, 1969. – 611 с.
26. Дарвин В. В. Монооксид азота в программе хирургического лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей / В. В. Дарвин // Успенские чтения : материалы науч.-практ. конф. врачей России, посвящ. 70-летию Тверской мед. акад. – Тверь, 2006. – Вып. 4. – С. 85-87.
27. Дарвин В. В. Новые технологии в лечении абсцессов и флегмон мягких тканей / В. В. Дарвин // Современные хирургические технологии : сб. науч. тр., посвящ. 65-летию каф. общей хирургии КрасГМА и 75-летию со дня рождения проф. М. И. Гульмана. – Красноярск : изд-во ООО «Версо», 2006. – С. 476-478.
28. Даценко Б. М. Патофизиология и патоморфология гнойной раны / Б. М. Даценко, Т. И. Тамм // Клинич. хирургия. – 2003. – № 11. – С. 46-47.
29. Даценко Б. М. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Б. М. Даценко. – К. : Здоров'я, 1995. – 379 с.
30. Демьянов, А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике [Текст] / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–35.

31. Динамика трансформирующего фактора роста бета 1 у реципиентов сердца [Текст] / О. Е. Гичкун [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 56.
32. Длительно не заживающие раны и язвы (патогенез, клиника, лечение) [Текст] / П. И. Толстых [и др.]. – Москва : Дипак, 2009. – 168 с.
33. Достижения клеточной терапии в комбустиологии [Текст] / И. В. Гилевич [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 6–14.
34. Жизнеспособность фетальных фибробластов человека, маркированных магнитными наночастицами оксида железа при малом времени экспозиции [Текст] / М. В. Солопов [и др.] // Гены и клетки. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 230–231.
35. Иголкина, Е. В. Выживаемость терапии ингибиторами фактора некроза опухоли А: основные причины и тактика замены препаратов [Текст] / Е. В. Иголкина, Н. В. Чичасова // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 23–31.
36. Инкапсуляция фетальных фибробластов человека в альгинат-коллагеновые сферы [Текст] / М. В. Солопов [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 276–280
37. Интегральные системы оценки тяжести состояния больных при политравме [Текст] / Б. Р. Гельфанд [и др.] // Неотложная медицина в мегаполисе : международный научный форум : тезисы докладов. – Москва, 2004. – С. 53.
38. Использование факторов роста фибробластов для лечения ран и ожогов [Текст] / В. И. Никитенко [и др.] // Хирургия. – 2012. – № 12. – С. 72–76.
39. Кавалерский, Г. М. Комбинированная термомеханическая травма [Текст] / Г. М. Кавалерский, Н. В. Петров, Л. Л. Силян. – Москва : Медицина, 2005. – 112 с.

40. Кавалерский, Г. М. Травматология и ортопедия [Текст] / Г. М. Кавалерский, Л. Л. Силин, А. В. Гаркави. – Москва : Академия, 2005. – 624 с.
41. Каххарова, З. И. Функциональная роль белковых вариантов однонуклеотидных полиморфизмов гена NEIL2 человека в репарации ДНК [Текст] / З. И. Каххарова, Д. В. Петрова // МНСК-2018: Биология : материалы 56-й международной научной студенческой конференции. – Новосибирск, 2018. – С. 54.
42. Кетлинский С. А. Эндогенные иммуномодуляторы / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев, А. А. Воробьев. – СПб., 2002. – 45 с.
43. Кетлинский, С. А. Цитокины [Текст] / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. – 552 с.
44. Ким, В. Л. Количественные клинические системы оценки тяжести состояния больных (обзор литературы) [Текст] / В. Л. Ким, М. Ш. Хахимов // Вестник врача общей практики. – 2005. – № 2. – С. 1–9.
45. Ковалев, А. И. Школа неотложной хирургической практики [Текст] / А. И. Ковалев, Ю. Т. Цуканов. – Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 743 с.
46. Колесников, В. В. Клинические особенности сочетанных повреждений [Текст] / В. В. Колесников // Политравма: диагностика, лечение и профилактика осложнений: всероссийская научно-практическая конференция. – Ленинск-Кузнецкий, 2005. – С. 103–104.
47. Колтович, А. П. Особенности хирургического лечения раненых с комбинированными термомеханическими повреждениями на этапах медицинской эвакуации [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 : защищена 2004 г. / Колтович Алексей Петрович; Государственный институт усовершенствования врачей. – Москва, 2004. – 25 с.
48. Кондратенко П. Г. Хирургическая инфекция : практ. рук. / П. Г. Кондратенко, В. В. Соболев. – Донецк : Новый мир, 2007. – 512 с.

- 49.Кравченко, О. И. Политравма мирного времени: характер, тактические и диагностические ошибки при оказании помощи потерпевшим [Текст] / О. И. Кравченко, С. Р. Петров // Одесский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 42–43.
- 50.Краткий обзор работы Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака при лечении боевой травмы [Текст] / Э. Я. Фисталь [и др.] // Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию первого ожогового центра России, 23-24 июня 2016 г. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 130.
- 51.Кузин, М. И. Раны и раневая инфекция [Текст] : руководство для врачей / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко. – Москва : Медицина, 1990. – 592 с.
- 52.Лапин, С. В. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний [Текст] / С. В. Лапин, А. А. Тотолян. – СПб. Издательство «Человек», 2010. – 272 с.
- 53.Леви-Монтальчини, Р. Факторы роста нервов и тканей [Электронный ресурс] / Р. Леви-Монтальчини // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 3(49). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/29728>, свободный.
- 54.Лукаш, Л. Л. Стволовые клетки млекопитающих *in vitro*, как основа новых биотехнологий [Текст] / Л. Л. Лукаш, С. В. Васильевская // Биополимеры и медицина. – 2001. – Т. 17, № 3. – С. 203–211.
- 55.Мальцева Л. А. Сепсис: эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Л. А. Мальцева, Л. В. Усенко, М. Ц. Мосенцев ; под ред. Л. В. Усенко // Донецк : Арт-пресс, 2004. – 160 с.
- 56.Марковский, А. В. Роль некоторых толл-подобных рецепторов в патогенезе злокачественных новообразований [Текст] / А. В. Марковский // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 3. – С. 120–126.
- 57.Масычева, В.И. Некоторые аспекты клинических испытаний препаратов фактора некроза опухоли [Текст] / В.И. Масычева, А.О. Белкина, Е.Д.

Даниленко и др. // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 9, №4. – С. 39-44.

58. Матасов В. М. Раневые покрытия Альгикол АК и Альгикол АКФ в местном лечении длительно незаживающих ран и трофических язв / В. М. Матасов, П. М. Голованова, В. К. Бероева // Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов : междунар. конф. – М., 1995. – С. 128-129.
59. Матвеевко, А. В. Определение тяжести состояния обожженных с помощью координатных сеток вероятности летального исхода [Текст] / А. В. Матвеевко, И. В. Чмырёв, С. А. Петрачков // Скорая помощь. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 34–43.
60. Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, фибробласты и аутокератиноциты в лечении послеожоговых ран и крыс [Текст] / Е. В. Маркелова [и др.] // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2012. – № 1 (54). – С. 30–35.
61. Методика подготовки и культивирования стволовых клеток для использования в лечении патологии крупных суставов [Текст] / Э. Я. Фисталь [и др.] // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии : VII Всероссийский симпозиум с международным участием : сборник тезисов, 27-28 апреля 2017 г. – Астрахань, 2017. – С. 250–252.
62. Методическое руководство по лечению ран / пер. с нем. ; под ред. Г. Германа. – М. : Медиа Медика, 2006. – 123 с.
63. Методология изучения системного воспаления [Текст] / Е. Ю. Гусев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 15–23.
64. Могулевцева, Ю. А. Воздействие на физиологические эффекты фактора некроза опухоли посредством рнк-интерференции матриксной металлопротеиназы 1 [Текст] / Ю. А. Могулевцева, А. В. Мезенцев, С. А. Брускин // Генетика. – 2018. – Т. 54, № 8. – С. 948–955.

65. Морфофункциональная оценка влияния трансплантации аллогенных фибробластов на заживление ожоговых ран у белых беспородных мышей и мышей мутантной линии HR^{HR}/HR^{HR} [Текст] / Е. Г. Колокольчикова [и др.] Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2011. – № 4. – С. 222–229.
66. Нагоев Б. С. Значение теста восстановления нитросинего тетразолия для изучения функциональной активности лейкоцитов / Б. С. Нагоев, М. Г. Шубич // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 195-198.
67. Назарета Г. И. Рана. Повязка. Больной: Современные медицинские технологии / Г. И. Назарета, И. Ю. Сугурова, С. П. Глянецв. – М. : Медицина, 2002. – 472 с.
68. Насонов, Е.Л. Фактор некроза опухоли- α – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита [Текст] / Е.Л. Насонов // Ревматология (онлайн-издание). – 2000. – № 17. – С. 718.
69. Наумова, Л. А. Особенности экспрессии трансформирующего фактора роста бета и экстрацеллюлярного матрикса при раке желудка, ассоциированном с дисплазией соединительной ткани [Текст] / Л. А. Наумова, О. Н. Осипова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2018. – № 1 (35). – С. 90–96.
70. Нуриахметова, Т. Ю. Неэффективность терапии ингибиторами фактора некроза опухоли-А и возможные пути ее преодоления [Текст] / Т. Ю. Нуриахметова, Д. И. Абдулганиева // Практическая медицина. – 2018. – № 7-2. – С. 72–80.
71. Определение тромбоцитарных факторов роста в небогатой тромбоцитами плазме [Текст] / К. Н. Конторщикова [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 2 (53). – С. 41–44.
72. Оптимальная маршрутизация при эвакуации пострадавших с ранами и ожогами [Текст] / Д. В. Соболев [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2020. – Т. 5, № 2. – С. 146–151.

73. Основы компьютерной биostatистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat [Текст] / Ю. Е. Лях [и др.]. – Донецк : Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
74. Особенности диагностики и лечения пациентов с гнойно-некротическим фасцитом различной локализации [Текст] / Э. Я. Фисталь [и др.] // Инновационные технологии в медицине неотложных состояний : научно-практическая конференция», 12-13 октября 2017 г. – Донецк, 2017. – С. 174-178.
75. Особенности иммунологических нарушений при черепно-мозговой травме, травме конечностей и сочетанной травме [Текст] / С. Е. Золотухин [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 112–117.
76. Особенности оказания медицинской помощи пострадавшим от огнестрельных и минно-взрывных ранений на этапах военно-медицинской эвакуации [Текст] / И. И. Сперанский [и др.] // Система медицинского обеспечения в локальных войнах : материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 14-15 апреля 2016 г. – Ростов-на-Дону, 2016. – Т. 1. – С. 88–89.
77. Особенности превентивных и реконструктивно-восстановительных операций при компартмент-синдроме нижних конечностей [Текст] / Э. Я. Фисталь [и др.] // Комплексный подход к лечению язвенно-некротических поражений конечностей сосудистого генеза : междисциплинарная межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием : сборник тезисов, 7-8 сентября 2017 г. – Челябинск, 2017. – С. 75–77.
78. Патогенетические аспекты хирургического лечения трофических язв различной этиологии [Текст] / Э. Я. Фисталь [и др.] // Комплексный подход к лечению язвенно-некротических поражений конечностей сосудистого генеза : междисциплинарная межрегиональная научно-

практическая конференция с международным участием : сборник тезисов, 7-8 сентября 2017 г. – Челябинск, 2017. – С. 77–79.

79. Патогенетические основы выбора препарата для лечения гнойной раны / Б. М. Даценко, Т. И. Тамм, Або Мохаммад, Е. А. Кравцов // Клинич. хирургия. – 2002. – № 11-12. – С. 24.
80. Петри, А. Наглядная статистика в медицине [Текст] / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. В. П. Леонова. – Москва : ГЭОТАР-МЕД., 2003. – 144 с.
81. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях [Текст] / В. К. Островский [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50–53.
82. Полиморфные варианты G/C+915 трансформирующего фактора роста бета 1 и фибрилляция предсердий у пациентов с метаболическим синдромом [Текст] / И. Ма [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 93–100.
83. Покровский В. И. Внутрибольничные инфекции: проблемы и пути решения / В. И. Покровский, Н. А. Семина // Эпидемиология и инфекцион. болезни. – 2007. – № 5. – С. 12-14.
84. Применение культивированных фетальных фибробластов при лечении обширных ожоговых ран [Текст] / А. Г. Попандопуло и др.] // Материалы XXI съезда хирургов Украины. – Запорожье, 2005. – Т. 2. – С. 51–53.
85. Прогнозирование осложнений травматической болезни [Текст] / С. Ф. Багненко [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2008. – № 1. – С. 50–55.
86. Разработка и экспериментальное использование клеточно-тканевых комплексов для лечения дефектов кожи [Текст] / Д. Я. Алейник [и др.] // Актуальные вопросы лечения термической травмы : материалы научно-практической конференции. – Якутск, 2015. – С. 25–27.

- 87.Рахаев, А. М. Лечение пограничных ожогов и донорских ран с применением культивированных аллофибробластов [Текст] : автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.27.: защищена 2000 г. / Рахаев Аслан Махмудович; Институт хирургии им. А. В. Вишневского – Москва, 2000. – 19 с.
- 88.Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2002. – 305 с.
- 89.Результаты и особенности лечения пациентов с гнойно-некротическим фасцитом по данным Донецкого ожогового центра [Текст] / В. В. Арефьев [и др.] // Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 140-летию со дня рождения профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, 15-16 мая 2017 г. – Симферополь, 2017. – С. 7–8.
- 90.Роль апоптоза и энергии Т-клеток в патогенезе гнойно-септических заболеваний / М. Н. Норкин, О. Ю. Леплина, М. А. Тихонова [и др.] // Мед. иммунология. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 35-42.
- 91.Роль полипептидных факторов роста в регуляции пролиферации кератиноцитов эпидермиса [Текст] / В. К. Гусак [и др.] // Цитология и генетика. – 2001. – Т. 35, № 6. – С. 64–73.
- 92.Роль факторов роста при спаечном процессе в брюшной полости [Текст] / Н. Н. Дремина [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – Т. 4, № 5. – С. 98–103.
- 93.Смелая, Т. В. Полиорганная недостаточность у пострадавших с минно-взрывной травмой [Текст] / Т. В. Смелая // Реаниматология. Ее роль в современной медицине : научно-практическая конференция : сборник статей. – Москва, 2004. – С. 220–223.
- 94.Соболев, Д. В. Послеоперационные осложнения при оказании специализированной хирургической помощи пострадавшим с ранами и ожогами [Текст] / Д. В. Соболев, Э. Я. Фисталь, Н. Н. Фисталь // Вестник

- неотложной и восстановительной хирургии. – 2020. – Т. 5, № 2. – С. 152–159.
95. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран [Текст] / О. Э. Луцевич [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 5. – С. 72–77.
96. Сорокина, Ю. А. Однонуклеотидный полиморфизм гена репарации днк - 8-оксогуанидин-днк-гликозилазы: от онкологии к сахарному диабету 2 типа (обзор литературы) [Текст] / Ю. А. Сорокина // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 1. – С. 8.
97. Сотникова, Е. П. Традиционные основы тканевой терапии и перспективы развития [Текст] / Е. П. Сотникова, В. И. Салдан, Г. С. Фесюнова // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2007. – № 1. – С. 15–19.
98. Специализированная хирургическая помощь при боевой травме: опыт работы ожогового отделения ИНВХ им. В. К. Гусака в 2014-2018 гг. [Текст] / Э. Я. Фисталь [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 115–119.
99. Специализированная медицинская помощь при боевой хирургической травме в условиях гражданского здравоохранения [Текст] / Э. Я. Фисталь [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 441–445.
100. Специализированная хирургическая помощь пострадавшим с ранами и ожогами [Текст] / Э. Я. Фисталь [и др.] // Университетская клиника. – 2019. – № 4 (33). – С. 64–68.
101. Специализированная хирургическая помощь при боевой травме [Текст] / под ред.: Э. Я. Фисталя, О. Н. Долгошапка. – Донецк, 2019. – 232 с.
102. Сравнительный анализ функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови у больных с абсцессами и флегмонами лица и шеи при традиционном методе лечения ран и с использованием вакуумного дренирования / М. Н. Морозова, А. И. Гордиенко, А. А. Бакова, Н. В. Химич // Таврич. мед.-биол. вестн. – 2007. – Том 10, № 1. – С. 63-67.

103. Годосенко, Н.М. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов. [Текст] / Н.М. Годосенко, Ю.А. Королева, Хазиахматова О.Г. и др. // Гены & клетки. – 2017. – Т. XII (№ 1). – С. 27-33.
104. Трехдоменные антитела против фактора некроза опухоли: исследование биологической активности *in vitro* [Текст] / Е. А. [и др.] // Биоорганическая химия. – 2020. – Т. 46, № 3. – С. 261–268.
105. Туманов, В. П. Методическое руководство по лечению ран [Текст] / В. П. Туманов, Г. Герман. – Москва, 2006. – 123 с.
106. Файнзильберг, Л. С. Условия полезности диагностических тестов с позиции теории статистических решений [Текст] / Л. С. Файнзильберг // Проблемы управления и информатики. – 2003. – № 2. – С. 100–111.
107. Фармакокинетика рекомбинантного человеческого фактора некроза опухоли альфа в составе средства доставки [Текст] / А. В. Батенева [и др.] // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2019. – Т. 19, № 3. – С. 169-177.
108. Фисталь, Э. Я. Клинико-мофологические признаки тяжести комбинированной травмы по данным экспериментального исследования [Текст] / Э. Я. Фисталь, В. В. Солошенко, И. Г. Постолук // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 445–448.
109. Фисталь, Э. Я. Математическая модель прогнозирования исхода у пострадавших при взрывах метано-угольной смеси [Текст] / Э. Я. Фисталь, В. Г. Гурьянов, В. В. Солошенко // Неотложная медицинская помощь. – 2016. – № 3. – С. 43–47. 297.
110. Фисталь, Э. Я. Наш опыт лечения огнестрельных повреждений магистральных сосудов [Текст] / Э. Я. Фисталь, Ю. А. Розин, А. А. Иваненко // Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении заболеваний сосудов и сердца. Интервенционная кардиология : материалы V Международного медицинского научно-практического форума, 17-19 марта 2016 г. – Челябинск, 2016. – С. 224.

111. Фисталь, Э. Я. Объективный метод изучения жизнеспособности тканей при трансплантации кровоснабжаемых лоскутов [Текст] / Э. Я. Фисталь, В. В. Солошенко, Н. Н. Фисталь // II съезд комбустиологов России: тезисы докладов. – Москва, 2008. – С. 203–204.
112. Фисталь, Э. Я. Оказание неотложной медицинской помощи населению в условиях многопрофильного учреждения в мирное и военное время [Текст] / Э. Я. Фисталь // Инновационные технологии в медицине неотложных состояний : научно-практическая конференция», 12-13 октября 2017 г. – Донецк, 2017. – С. 165–168.
113. Фисталь, Э. Я. Особенности выполнения первичной и вторичной хирургической обработки при минно-взрывной травме [Текст] / Э. Я. Фисталь, Д. С. Меркулов, М. Д. Анисимова // Мультиmodalная терапия и междисциплинарный подход к лечению ран различной этиологии : VIII ежегодная межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием, 10-11 ноября 2016 г. – Краснодар, 2016. – С. 84–85.
114. Фисталь, Э. Я. Раневой процесс и результаты раннего хирургического лечения обширных ран – взгляд на проблему [Текст] / Э. Я. Фисталь // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 157–163.
115. Фисталь, Э. Я. Тактика специализированной хирургической помощи при огнестрельных ранениях сосудов, сопровождающихся обширными дефектами мягких тканей [Текст] / Э. Я. Фисталь, Ю. А. Розин, Д. С. Меркулов // Оказание скорой и неотложной медицинской помощи раненым и пострадавшим при массовом поступлении : материалы Всероссийской конференции, 3-й съезд врачей неотложной медицины, 6-7 октября 2016 г. – Москва, 2016. – С. 108.
116. Хаитов, Р. М. Роль паттерн-распознающих рецепторов во врождённом и адаптивном иммунитете [Текст] / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, М. В. Пащенко // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 66–77.

117. Хемотаксис лейкоцитов: клиническое значение [Текст] / И. И. Долгушин [и др.]. – Челябинск: Изд-во ЧелГМА, 2006. – 183 с.
118. Хирургические болезни [Электронный ресурс]: учебник / под ред. М. И. Кузина. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433713.html>, по подписке.
119. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма [Текст] / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9–16.
120. Чекалина, Е. Н. Роль тромбоцитарного концентрата в восстановлении и регенерации тканей [Текст] / Е. Н. Чекалина // Дентал Юг. – 2005. – № 3(32). – С. 23.
121. Шарипова, Э. Р. Обоснование использования рекомбинантного ИЛ-1 β (беталейкина) у больных гнойным риносинуситом с генетически обусловленным дисбалансом цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-1RA [Текст] / Э. Р. Шарипова, Н. А. Арефьева, Л. Ф. Азнабаева // Рос. Ринология. – 2008. – № 4. – Р. 10–12.
122. Шевченко, Ю. Л. Стимуляция ангиогенеза эндогенными факторами роста [Текст] / Ю. Л. Шевченко, Г. Г. Борщев // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 96–102.
123. Шепель, Р. Н. Новые векторы в диагностике метаболического синдрома: оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, пентраксина-3 и трансформирующего фактора роста бета [Текст] / Р. Н. Шепель, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 57–61.
124. Шустов, М. В. Влияние экспериментального стресса на экспрессию толл-подобного рецептора TLR4 в тканях гипоталамуса [Текст] / М. В. Шустов, А. В. Бережной // Молодые ученые в решении актуальных

проблем науки : материалы VIII Международной научно-практической конференции. – Владикавказ, 2018. – С. 181–183.

125. Ямскова, В. П. К вопросу о механизмах, лежащих в основе процессов восстановления и репарации в тканях [Текст] / В. П. Ямскова, М. С. Краснов, И. А. Ямсков // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2010. – № 1. – С. 32–35.
126. Ярилин, А. А. Иммунология [Текст] / А. А. Ярилин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
127. A Clinical Risk Prediction Tool for 6-Month Mortality After Dialysis Initiation Among Older Adults [Text] / J. P. Wick [et al.] // Am. J. Kidn. Dis. – 2017. – Vol. 69, N 5. – P. 568–575.
128. A Comparative Study of the ReCell Device and Autologous Split-Thickness Meshed Skin Graft in the Treatment of Acute Burn Injuries [Text] / J. H. Holmes [et al.] // J. Burn Care Res. – 2018. – Vol. 39, N5. – P. 694–702.
129. A prospective, randomized surveillance study of postoperative wound infections after plastic surgery: a study of incidence and surveillance methods / K. Andenaes, P. F. Amland, E. Lingaas [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2006. – Vol. 96, № 4. – P. 948-956.
130. Ability of chronic wound fluids to degrade peptide growth factors is associated with increased levels of elastase activity and diminished levels of proteinase inhibitors [Text] / D. R. Yager [et al.] // Wound Repair Regen. – 1997. – Vol. 5. – P. 23–32.
131. Absence of apoptosis accounts for aberrant cellular growth in keloids [Text] / N. Sayah [et al.] // Proceedings of the Plastic Surgery Research Council, 43-rd annual meeting ; April 4-7, 1998. – Loma Linda, CA, 1998 : Abstract. – P. 42.
132. Accelerated wound healing in tumor necrosis factor receptor p55-deficient mice with reduced leukocyte infiltration [Text] / R. Mori [et al.] // FASEB J. – 2002. – Vol. 16. – P. 963–974.

133. Allogeneic vs. Autologous Skin Grafts in the Therapy of Patients with Burn Injuries: Restrospective [Text] / D. Kitala [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 25, N 5. – P. 923–929.
134. Al-Sadi, R. M. IL-1 cause an increase in intestinal epithelial tight junction permeability [Text] / R. M. Al-Sadi, T. Y. Ma // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 4641–4649.
135. Amsden G. W. Pharmacokinetics and pharmaco-dynamcis of anti-infective agents / G. W. Amsden, C. H. Ballow, J. S. Bertino // *Principles and practice of infectious diseases* / G. L. Mandell, J. E. Bennett, R. Dolin (eds). – Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008. – P. 253-261.
136. Andaluz N. Multidrug-resistant, progressive, invasive diffuse spinal aspergillosis: case report and review of the literature / N. Andaluz, M. Zuccarello // *J. Neurosurg. Sci.* – 2008. – Vol. 52, № 2. – P. 49-53.
137. Ayliffe G. A. Role of the environment of the operating suite in surgical wound infection / G. A. Ayliffe // *Rev. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 13 (Suppl. 10). – P. S800-S804.
138. Bengmark S. Gut and the Immune System. Enteral Nutrition / S. Bengmark // *Multiply organ failure: pathophysiology, prevention, and therapy* / A. E. Baue, E. Faist, D. E. Fry., eds. – N. Y. : Springer-Verlag, 2007. – P. 420-437.
139. Bone marrow stromal cells, preadipocytes and dermal fibroblasts promote epidermal regeneration in their distinctive fashions [Text] / S. Aoki [et al.] // *Mol. Biol. Cell.* – 2004. – Vol. 15. – P. 4647–4657.
140. Böttcher-Haberzeth, S. Tissue engineering of skin [Text] / S. Böttcher-Haberzeth, T. Biedermann, E. Reichmann // *Burns.* – 2010. – Vol. 36, N 4. – P. 450–460.
141. Clinical experience using cultured epithelial autografts leads to an alternative methodology for transferring skin cells from the laboratory to the patient [Text] / C. A. Hernon [et al.] // *J. Regen. Med.* – 2006. – Vol. 1, N 6. – P. 809–821.

142. Combination of meshed dermis graft and cultured epithelial autograft for massive burns: Three case reports [Electronic resource] / M. Hayashi [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2018. — Vol. 97, N 48. — URL: https://journals.lww.com/mdjournal/fulltext/2018/11300/Combination_of_meshed_dermis_graft_and_cultured.42.aspx
143. Comparative Performance of ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation [Text] / H. A. van den Ham [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2015. — Vol. 66, N 17. — P. 1851–1859.
144. Comparison of inflammatory and systemic sources of growth factors in acute and chronic human wounds [Text] / S. Wagner [et al.] // *Wound Repair Regen.* — 2003. — Vol. 11. — P. 253–260.
145. Comparison of the ATRIA, CHADS2, and CHA2DS2-VASc stroke risk scores in predicting ischaemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation [Text] / S. Aspberg [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37, N 42. — P. 3203.
146. Cortactin involvement in the keratinocyte growth factor and fibroblast growth factor 10 promotion of migration and cortical actin assembly in human keratinocytes [Text] / S. Ceccarelli [et al.] // *Exp. Cell. Res.* — 2007. — N 313. — P. 1758–1777.
147. Cultured keratinocytes in fibrin with decellularised dermis close porcine full-thickness wounds in a single step [Text] / H. Bannasch [et al.] // *Burns.* — 2008. — Vol. 34. — P. 1015–1021.
148. Cytocompatibility of regenerated silk fibroin film: a medical biomaterial applicable to wound healing [Text] / T. L. Liu [et al.] // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* — 2010. — Vol. 116, N 1. — P. 10–16.
149. Effects of escharectomy during shock stage on tissue high mobility group box-1 expression and balance of pro-/anti-inflammatory response in rats after severe thermal injury [Text] / Z. T. Wang [et al.] // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* — 2004. — Vol. 42, N 14. — P. 839–844.

150. Effects of intranasal TNF α on granulocyte recruitment and activity in healthy subjects and patients with allergic rhinitis [Text] / H. Widegren [et al.] // *Respir. Res.* – 2008. – Vol. 9, N 1. – P. 15.
151. Enhanced gastric IL-18 mRNA expression in *Helicobacter pylori* infected children is associated with macrophage infiltration, IL-8, and IL-1 beta mRNA expression [Text] / K. Dzierzanowska-Fangrat [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 20. – P. 314–319.
152. Enzymatic debridement for the treatment of severely burned upper extremities – early single center experiences [Text] / T. Cordts [et al.] // *BMC Dermatol.* – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 8–16.
153. Fabrication and characterization of a sponge-like asymmetric chitosan membrane as a wound dressing / F. L. Mi, S. S. Shyu, Y. B. Wu [et al.] // *Biomaterials.* – 2006. – Vol. 22, № 2. – P. 165-173.
154. Falanga, V. Advanced treatments for non-healing chronic wound [Text] / V. Falanga // *The Journal of the European Wound Management Association.* – 2004. – Vol. 4, N 2. – P. 4–6.
155. Fibrin gel as a scaffold for skin substitute – production and clinical experience [Text] / A. Kljenak [et al.] // *Acta Clin Croat.* – 2016. – Vol. 55, N 2. – P. 279–289.
156. Follow-up MR imaging in patients with pyogenic spine infections: lack of correlation with clinical features / T. J. Kowalski, K. F. Layton, E. F. Barbari [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2007. – Vol. 28, № 4. – P. 693-699.
157. Fry D. E. Infection: cause or result of organ failure / D. E. Fry // *Multiply organ failure: pathophysiology, prevention, and therapy* / ed. A. E. Baue, E. Faist, D. E. Fry. – N. Y. : Springer-Verlag, 2007. – P. 598-603.
158. Fu, X. Mesenchymal stem cells and skin wound repair and regeneration: possibilities and questions [Text] / X. Fu, H. Li // *Cell Tissue Res.* – 2009. – Vol. 335, N 2. – P. 317–321.

159. Functional implication of the IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis [Text] / M. Ghazizadeh [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 127. – P. 98–105.
160. Fuss, J. Prognostic value of using neutrophil-lymphocyte ratio in patients with burn injury for the diagnosis of sepsis and bacteraemia [Text] // J. Fuss, A. Voloboyeva, V. Poliovyj // *Pol. Przegl. Chir.* – 2018. – Vol. 15, N 5. – P. 13–16.
161. Galkowska, H. Chemokines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in the margin of chronic diabetic foot ulcers [Text] / H. Galkowska, U. Wojewodska, W. L. Olszewski // *Wound Repair Regen.* – 2006. – Vol. 14. – P. 558–565.
162. Galkowska, H. Low recruitment of immune cells increased expression of endothelial adhesion molecules in margins of the chronic diabetic foot ulcers [Text] / H. Galkowska, U. Wojewodska, W. L. Olszewski // *Wound Repair Regen.* – 2005. – Vol. 13. – P. 248–254.
163. Grellner, W. Time-dependent immunohistochemical detection of proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, TNF-alpha) in human skin wounds [Text] / W. Grellner // *Forensic Sci. Int.* – 2002. – Vol. 130. – P. 90–96.
164. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers [Text] / S. P. Bennett [et al.] // *British Journal of Surgery.* – 2003. – Vol. 90. – P. 133–146.
165. Harding, K. G. Science, medicine and the future: healing chronic wounds [Text] / K. G. Harding, H. L. Morris, G. K. Patel // *BMJ.* – 2002. – Vol. 324. – P. 160–163.
166. High volume hemofiltration in critically ill patients: why, when and how / C. Tetta, R. Bellomo, J. Kellum [et al.] // *Contrib. Nephrol.* – 2004. – Vol. 144. – № 12. – P. 362–375.
167. Hoebe, K. The interface between innate and adaptive immunity [Text] / K. Hoebe, E. Janssen, B. Beutler // *Nat. Immunol.* – 2004. – Vol. 5, N 10. – P. 971–974.

168. Hofman P. Molecular regulation og neutrophIL- apoptosis and potential targets for therapeutic strategy against the inflammatory process // Curr. Drug. Targets Inflamm Allergy. – 2004. – Vol. 3. – P. 1–9.
169. Hyeon, Yu. Management of Pleural Effusion, Empyema, and Lung Abscess [Text] / Yu. Hyeon // Semin. Intervent. Radiol. – 2011. – Vol. 28, N 1. – P. 75–86.
170. IL-11RN polymorphism and cagA-positive Helicobacter pylori strains increase the risk of duodenal ulcer in children [Text] / D. Queiroz [et al.] // Pediatr. Res. – 2005. – Vol. 58. – P. 892–896.
171. IL-23-mediated regulation of IL-17 production in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa [Text] / R. Caruso [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2008. – Vol. 38. – P. 470–478.
172. Imaging in pelvic osteomyelitis: support for early magnetic resonance imaging. / E. McPhee, J. P. Eskander, M. S. Eskander [et al.] // J. Pediatr. Orthop. – 2007. – Vol. 27, № 8. – P. 903-909.
173. Immediate Burn Excision Fails to Reduce Injury Progression [Text] / S. Macri [et al.] / Journal of Burn Care & Research. – 2013. – Vol. 34, N 3 – P. 153 –160.
174. Improved skin wound epithelialization by topical delivery of soluble factors from fibroblast aggregates [Text] / M. Paeura [et al.] // Burns. – 2012. – Vol. 38, N 4. – P. 541–550.
175. Indocyanine green dye angiography accurately predicts survival in the zone of ischemia in a burn comb model [Text] / M. S. Fourman [et al.] // Burns. – 2014. – Vol. 40, N 5. – P. 940–946.
176. Innate immunity of the sinonasal cavity: expression of messenger RNA for complement cascade components and toll-like Receptors [Text] / J. Vandermeer [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2004. – Vol.130, N 12. – P. 1374–1380.

177. Jeschke, M. G. The effect of ketoconazole on post—burn inflammation, hypermetabolism and clinical outcomes [Text] / M. G. Jeschke // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 5. – P. 354–365.
178. Keane, M. P. The role of chemokines and cytokines in lung fibrosis [Text] / M. P. Keane // Eur. Respir. Rev. – 2008. – Vol.17. – P. 151–156.
179. Khan, M. N. Advances in the management of leg ulcers – The potential role of growth factors [Text] / M. N. Khan, C. G. Davies // Int. Wound J. – 2006. – N 3. – P. 113–120.
180. Kishimoto, T. Interleukin-6: discovery of pleiotropic cytokine [Text] / T. Kishimoto // Arthritis Res. Ther. – 2006. – Vol. 8, suppl. 2. – P. 2–14.
181. Li, Z. The effects of escharectomy en masse during shock stage on the secretion of cytokines from macrophage in scalded rats [Text] / Z. Li, Y. Huang, Z. Yang // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2000. – Vol. 16, N 5. – P. 283–285.
182. Liu, Z. J. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing [Text] / Z. J. Liu, O. C. Velazquez // Antioxidants and Redox Signaling. – 2008. – Vol. 10, N 11. – P. 1869–1882.
183. Lozano, D. D. The effect of a fibroblast derived skin substitute on keratinocyte proliferation [Text] / D. D. Lozano // Burns. – 2007. – Vol. 33, N 1. – P. 62–63.
184. Magnetic resonance imaging findings in hematogenous osteomyelitis of the hip in adults / C. G. Zalavras, N. Rigopoulos, J. Lee [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2009. – Vol. 467, № 7. – P. 1688-1692.
185. Modic changes, possible causes and relation to low back pain / H. B. Albert, P. Kjaer, T. S. Jensen [et al.] // Med. Hypotheses. – 2008. – Vol. 70, № 2. – P. 361-368.
186. MRI for diagnosis and monitoring of patients with eosinophilic fasciitis / F. Baumann, P. Brühlmann, G. Andreisek [et al.] // Am. J. Roentgenol. – 2005. – Vol.184, № 1. – P. 169-174.
187. Munster A. M. Gut: Clinical importance of bacterial translocation,

- permeability, and other factors / ed. A. E. Baue, E. Faist, D. E. Fry. – N. Y. : Springer-Verlag, 2004. – 697 p.
188. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control / G. Van den Berghe, P. J. Wouters, R. Bouillon [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 2. – P. 359-366.
189. Park, S. N. Evaluation of antibiotic loaded collagen-hyaluronic acid matrix as a skin substitute [Text] / S. N. Park, J. K. Kim, H. Suh // *Biomaterials.* – 2004. – N. 25. – P. 3689–3698.
190. Pathogens isolated from deep soft tissue and bone in patients with diabetic foot infections / M. B. Ertugrul, S. Baktiroglu, S. Salman [et al.] // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* – 2008. – Vol. 98, № 4. – P. 290-295.
191. Photographic assessment of burn size and depth: reliability and validity [Text] / M. J. Hop [et al.] // *J. Wound Care.* – 2014. – Vol. 23, N 3. – P.144–152.
192. Principles of surgery / ed. S. I. Schwartz. – N. Y. : McGraw-Hill Book Company, 2002. – 2001 p.
193. Quaid G. Nosocomial infections in the ICU / G. Quaid, J. S. Solornkin ; ed. A. E. Baue, E. Faist, D. E. Fry. – N. Y. : Springer-Verlag, 2004. – 697 p.
194. Quirinia A. The influence of dressings on the healing of normal and ischaemic wounds and flap survival / A. Quirinia, A. Viidik // *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* – 2001. – Vol. 35, № 1. – P. 1-6.
195. Raghavan, S. CD4+ CD25+ suppressor T cell regulate pathogen induced inflammation and disease [Text] / S. Raghavan, J. Holmgren // *FEMS Immunol.Medical Microbiol.* – 2005. – Vol. 44. – P. 121–127.
196. Relationship between IL-1beta gene polymorphism and gastric mucosal IL-1beta levels in patients with Helicobacter pylori infection [Text] / J. Xuan [et al.] *J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 40. – P. 796– 801.
197. Rello, J. Management of Sepsis: the PIRO Approach [Text] / J. Rello, E. Diaz, A. Rodrgiez. – N.Y. : Springer. – 2009. – 174 p.

198. Reversal of silver sulfadiazine-impaired wound healing by epidermal growth factor [Text] / A. R. C. Lee [et al.] // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26. – P. 4670–4676.
199. Schwab J. H. Wide en bloc extra-articular excision of the elbow for sarcoma with complex reconstruction / J. H. Schwab , J. H. Healey, E. A. Athanasian // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2008. – Vol. 90, № 1. – P. 78-83.
200. Sepsis and multiple organ dysfunction / ed. E. A. Deith, J. L. Vinsent, W. B. Saunders. – London, 2002. – 56 p.
201. Sequential cytokine therapy for pressure ulcers: clinical and mechanistic response [Text] / M. C. Robson [et al.] // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 231, N 4. – P. 600–611.
202. Skin engineering for burns [Text] / J. Lataillade [et al.] // *Bull. Acad. Nat. Med.* – 2010. – Vol. 194, N 7. – P. 1339–1351.
203. Smad3: a key player in pathogenetic mechanisms dependent on TGF-beta [Text] / A. B. Roberts [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 995. – P. 1–10.
204. Smads regulate collagen gel contraction by human dermal fibroblasts [Text] / K. Sumiyoshi [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 149. – P. 464–470.
205. Smith, E. Multiple fragments related to angiostatin and endostatin in fluid from venous leg ulcers [Text] / E. Smith, R. Hoffman // *Wound Repair Regen.* – 2005. – Vol. 13. – P. 148–157.
206. Spectrum of imaging findings in melioidosis / M. Muttarak, W. C. Peh, J. Euathrongchit [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2009. – Vol. 82, № 978. – P. 514-521.
207. Standard operating procedures for the clinical management of patients enrolled in a prospective study of Inflammation and the Host Response to Thermal Injury [Text] / G. M. Silver [et.al] // *J. Burn Care Res.* – 2007. – Vol. 28, N 2. – P. 222–230.
208. Stem Cells Therapy of Lower Extremity Ulcers [Text] / T. Tuganbekov [et al.] // *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan.* – 2013. – N 4(30). – P. 14–20.

209. Steurer S. Primary cystic echinococcosis in the subcutaneous gluteal region – a case report / S. Steurer, H. Auer // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2008. – Vol. 120, № 19-20 (Suppl. 4). – P. 101-103.
210. Stimulation of skin repair is dependent on fibroblast source and presence of extracellular matrix [Text] / H. Wang [et al.] // *Tissue Eng.* – 2004. – Vol. 10, N 7-8. – P. 1054–1064.
211. The effect of several silver-containing wound dressings on fibroblast function in vitro using the collagen lattice contraction model [Text] / C. A. Cochrane [et al.] // *Wounds.* – 2006. – Vol. 18, N 2. – P. 29–34.
212. The retention of extracellular matrix proteins and angiogenic and mitogenic cytokines in a decellularized porcine dermis [Text] / D. M. Hoganson [et al.] // *Biomaterials.* – 2010. – Vol. 31, N 26. – P. 6730–6737.
213. The role of allogenic fibroblasts in an acute wound healing model [Text] / R. D. Price [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2004. – Vol. 113. – P. 1719– 1729.
214. The role of proinflammatory cytokines in lung ischemia-reperfusion injury [Text] / B. Krishnadasan [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 125. – P. 261–272.
215. Transcriptional profiling of the human monocyte-to macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression [Text] / F. O. Martinez [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 7303–7311.
216. Transforming growth factor-beta 1, 2, 3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers [Text] / E. B. Jude [et al.] // *Diabet. Med.* – 2002. – Vol. 19. – P. 440–447.
217. Transplantation of microskin autografts with overlaid selectively decellularized split-thickness porcine skin in the repair of deep burn wounds [Text] / T. Sun [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2011. – Vol. 32, № 3. – P. 67–73.
218. Trengove, N. J. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic ulcers [Text] / N. J. Trengove, H. Bielefeldt-Ohmann, M. C. Stacey // *Wound Rep. Reg.* – 2000. – Vol. 8. – P. 13–25.

219. Unusual presentation of metastatic hepatocellular carcinoma in an HIV/HCV coinfecting patient: case report and review of the literature / M. Berretta, E. Zanet, F. Di Benedetto [et al.] // *Tumori*. – 2008. – Vol. 94, № 4. – P. 589-591.
220. Van Setten, G. B. Defection of Connective Tissue Growth Factor i Human [Text] / G. B. Van Setten, T. D. Blaloc, G. Grotendonst // *Ophthalmic Research*. – 2002. – Vol. 34, N 5. – P. 306–308.
221. Venous ulcer fibroblasts respond to basic fibroblast growth factor at cell cycleprotein level [Text] / C. Seidman [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2006. – Vol. 20. – P. 376–380.
222. Viability and function of autologous and allogeneic fibroblasts seeded in dermal substitutes after implantation [Text] / N. Morimoto [et al] // *J. Surg. Res.* – 2005. – Vol. 125, N 1. – P. 56–67.
223. Wang, T. W. Organotypic keratinocyte-fibroblast cocultures on a bi layer gelatin scaffold as a model of skin equivalent [Text] / T. W. Wang, Y.C. Huang, I. S. Sun // *Biomed Sci Instrum.* – 2013. – Vol. 39. – P. 523– 528.
224. Werner, S. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing [Text] / S. Werner, T. Krieg, H. Smola // *J. Invest Dermatol.* – 2007. – Vol. 127, N 5. – P. 998–1008.
225. Werner, S. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines [Text] / S. Werner, R. Grose // *Physiol. Rev.* – 2003. – Vol. 83. – P. 835 – 870.
226. Wong C. H. The diagnosis of necrotizing fasciitis / C. H. Wong, Y. S. Wang // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 18, № 2. – P. 101-106.
227. Wood, F. M. The use of cultured epithelial autograft in the treatment of major burn wounds: eleven years of clinical experience [Text] / F. M. Wood, M. X. Kolybaba, P. Allen // *J. Burns.* – 2006. – Vol. 32. – P. 538–544.
228. Wood, F. M. Tissue engineering of skin [Text] / F. M. Wood // *Clinics in Plastic Surgery*. – 2012. – Vol. 39. – P. 21–39.

229. Wound healing dressings and drug delivery systems: A review [Text] / J. S. Boateng [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – Vol. 97, Issue 8. – P. 2892–2923.
230. Wound repair and regeneration [Text] / G. C. Gurtner [et al.] // J. Nature. – 2008. – Vol. 453. – P. 314–321.
231. Zuo, Y. Dermis, acellular dermal matrix, and fibroblasts from different layers of pig skin exhibit different profibrotic characteristics: evidence from in vivo study [Text] / Y. Zuo, S. Lu // Oncotarget. – 2017. – Vol. 14, N 8. – P. 23613–23627.