

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ЮСУПОВ КАДИРЖОН АБДУСАТТАРОВИЧ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКО-ТЕХНИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К
ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГНОЙНЫХ
РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Монография

Андижан – 2026

УДК: 616.092-089: 617-022

Авторы:

Юсупов Кадиржон Абдусаттарович – д.м.н. профессор кафедры хирургических болезней и гражданской обороны.

Рецензенты:

Заведующий кафедры “Хирургии и клинических предметов”

DSc. проф. Г.Н. Райимов.

Заведующий кафедры “Хирургических болезней и гражданской обороны”

Д.м.н. профессор Ю.С. Эгамов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНЫМИ РАНАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (обзор литературы)	15
1.1. Определение, этиопатогенез, классификация и особенности клинического течения гнойных ран мягких тканей ...	16
1.2. Особенности и общие принципы лечения и профилактики гнойных ран мягких тканей	22
1.3. Теоретические и практические аспекты фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей....	31
1.4. Резюме по главе	37
ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МАТЕРИАЛА И ПРИМЕНЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Общая характеристика клинических наблюдений	40
2.2. Характеристика экспериментального исследования	47
2.3. Характеристика использованных методов исследования	50
2.4. Оценка качества проведенного лечения	53
2.5. Статистическая обработка полученных данных	54
2.6. Резюме по главе	56
ГЛАВА III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАНА МЯГКИХ ТКАНЕЙ	57
3.1. Моделирование гнойной раны мягких тканей в эксперименте	58
3.2. Совершенствование способа фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей	61
3.3. Результаты исследования динамики заживления гнойных ран после лечебного воздействия в эксперименте	66

3.4. Результаты гистологических исследований в процессе заживления гнойных ран в эксперименте	76
3.5. Резюме по главе	85
ГЛАВА IV. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ	87
4.1. Анализ результатов планиметрических исследований в динамике	87
4.2. Динамика цитологических показателей в ранах на фоне лечения	92
4.3. Динамика состояния микробного пейзажа	99
4.4. Сводные результаты лечения	103
4.5. Резюме по главе	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	120
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	121

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДИ	– доверительный интервал
ГР	– гнойная рана
М	– средняя арифметическая величина
ПАП	– повышение абсолютной пользы
ПОП	– повышение относительной пользы
ПХО	– первичная хирургическая обработка
РКИ	– рандомизированные контролируемые испытания
СОР	– снижение относительного риска
ФДТ	– фотодинамическая терапия
ЧБИК	– частота благоприятных исходов в контрольной группе
ЧБИО	– частота благоприятных исходов в основной группе
ЧНИК	– частота неблагоприятных исходов в группе контроля
ЧНИО	– частота неблагоприятных исходов в основной группе
HRWD	– эффективности гидрочувствительной раневой повязки
PLA	– Полилактид
PLGA	– полигликолевая кислота
SD	– стандартная отклонения
TGF- β	– трансформирующий бета-фактор роста
WIRA	– инфракрасное излучение с водяным фильтром

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность темы монографии. По данным Global Burden of Disease Study (2016) и результатам глобальных, региональных и национальных исследований из более чем 195 стран мира «заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки различной этиологии составляет 8,24%, в свою очередь, распространенность гнойных ран (ГР) мягких тканей составляет 2,21 на 1000 населения».¹ При этом «частота гнойно-некротического воспаления достигает 45% от общего числа кожных ран хирургического профиля, приводя к инвалидности и летальности в 25%-50% случаев».² Ожидается, что частота встречаемости ГР мягких тканей будет увеличиваться, оказывая значительное влияние на здоровье и качество жизни пациентов, вызывая хроническую боль, потерю активности, повышенный стресс и социальную изоляцию, депрессию и тревогу, длительную госпитализацию и существенный рост затрат на лечение. ГР мягких тканей становятся серьезным и часто недооцениваемым бременем для системы здравоохранения и общества в целом, что демонстрируется постоянным интересом к определению терапевтических целей, факторов риска и их стратифицированию, поиску высокоэффективных и безопасных методов лечения, планированию стратегии профилактики инфекционных осложнений данной патологии.³ В этом аспекте наиболее актуальными вопросами являются разработка новых перевязочных материалов, ранозаживляющих химических агентов и тактических подходов к их комбинированному использованию с физическими факторами, предназначенными для усиления

¹ Vos, C. Allen, M. Arora, R.M. Barber, Z.A. Bhutta, A. Brown, et al. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1545-1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6. Erratum in: *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):e1. PMID: 27733282; PMCID: PMC5055577..

² Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol*. 2019;29:8-15. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.10.005. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30497932.

³ Järbrink K, Ni G, Sönnnergren H, et al. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2016;5(1):152. Published 2016 Sep 8. doi:10.1186/s13643-016-0329-y

активности очистки и эпителизации раневой поверхности, ускорения сроков полной регенерации и снижения риска раннего рецидива заболевания.

В мировой практике в настоящее время наиболее актуальными исследованиями остаются изучение предрасполагающих состояний, причинно-следственных связей, способствующих развитию ГР мягких тканей и связанных с ними осложнений. Продолжаются исследования по изучению патогенетических аспектов реэпителизации и развития грануляционной ткани, рассматривается вклад перекрывающихся механизмов и факторов заживления ран *in vitro* и *in vivo*, разрабатываются нанотехнологии, воздействующие на клеточные и субклеточные структуры, с оценкой их биосовместимости и способности ускорения процесса заживления ран. Другим аспектом разрабатываемых локальных средств лечения ГР, наряду с репаративным эффектом, является достижение устойчивой антимикробной активности.

На современном этапе развития отечественного здравоохранения проводится множество мер, направленных на улучшение результатов лечения пациентов с ГР мягких тканей за счет внедрения современных принципов консервативного и хирургического лечения. В этом направлении, в частности, в улучшении качества профилактики, диагностики и методов безопасной лечебной тактики у больных с этой патологией, достигнуты положительные результаты. Вместе с тем для совершенствования системы экстренной и плановой хирургической помощи требуются научно-обоснованные результаты применения новых методов скрининга хронического течения гнойно-воспалительных заболеваний и их своевременной коррекции. В стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы включены задачи по развитию и усовершенствованию системы медико-социальной помощи уязвимым категориям населения для обеспечения их полноценной жизнедеятельности⁴. Реализация данных задач, в том числе, оптимизация тактико-технических

⁴ Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. N УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

аспектов хирургического лечения ГР мягких тканей, является одним из актуальных направлений, ввиду высокой клинико-социальной значимости этой патологии.

Данное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом Президента Республики Узбекистан «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» за №УП-5590 от 17 декабря 2018 года, Постановлениями Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» за №ПП-3071 от 20 июня 2017 года и «О мерах по ускоренному совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» за №ПП-3494 от 26 января 2018 года, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Оценка распространенности ГР мягких тканей среди населения является сложной задачей, поскольку нет установленного консенсуса и признанного различия между острыми и хроническими ранами. Широко используемое определение, обозначающее хронические раны как «раны, которые не проходят упорядоченный и своевременный процесс для обеспечения анатомической и функциональной целостности», не указывает на какие-либо временные рамки для заживления.⁵ Исследованиями доказано, что «риск длительного течения и не заживления ГР мягких тканей зависит от местных (длительность заболевания, размер и расположение раневого повреждения, местное кровообращение, некроз, нагноение и мацерация, отек) и системных (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция,

⁵ Graves N, Zheng H. The prevalence and incidence of chronic wounds: a literature review. Wound Practice and Research. 2014;22(1):4–19.

старость, недоедание и/или неправильное питание, злоупотребление алкоголем и/или наркотиками, длительный прием стероидов, эстрогенов и антагонистов витамина К) факторов, которые также способствуют развитию инфекций в раневой поверхности». ⁶ При этом, по данным N. Parvez et al. (2012) «доля ран мягких тканей с ростом антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов оценивается от 25% до 82%, а наличие подобной «бактериальной биопленки», способствует развитию хронических гнойно-некротических ран». ⁷ Учитывая многофакторность данной патологии Ю.С. Винник с соавт. (2014) определяют, что «лечение гнойных ран должно быть комплексным с учетом клинических проявлений заболевания, наличия фоновой патологии, показаний и противопоказаний для назначения хирургического и медикаментозного лечения». ⁸

Отсутствие единства взглядов и дискутабельность по некоторым вопросам тактики лечения этого тяжелого контингента, диктует необходимость более детального изучения данной проблемы. В последних исследованиях предпринята попытка определения концепции «DIME» при подготовке раневого ложа для стимулирования эпителизации хронических ран, которая включает в себя четыре общих шага: D: удаление нежизнеспособной ткани в ране; I: управление воспалением и инфекцией; M: контроль влажности; E: оценка окружающей среды и эпителизации. ⁹ В исследованиях J.S. Mervis et al. (2019) было показано, что «своевременная хирургическая обработка раны восстанавливает процессы реэпителизации раны, обеспечивая первичный этап, а также стимулируя ангиогенез в раневой поверхности». ¹⁰ Однако по мнению R.Colenci et al. (2018) «режим хирургической обработки раны должен быть адаптирован к конкретному

⁶ Iqbal A, Jan A, Wajid MA, Tariq S. Management of Chronic Non-healing Wounds by Hirudotherapy. *World J Plast Surg.* 2017;6(1):9-17.

⁷ Parvez N, Dutta P, Ray P, Shah VN, Prakash M, Khandelwal N, Kaman L, Bhansali A. Microbial profile and utility of soft tissue, pus, and bone cultures in diagnosing diabetic foot infections. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14:669-74.

⁸ Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран // Сибирское медицинское обозрение. 2013;1:18-24.

⁹ Manna B, Nahirniak P, Morrison CA. Wound Debridement. 2020 Dec 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. PMID: 29939659.

¹⁰ Mervis JS, Phillips TJ. Pressure ulcers: Prevention and management. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4):893-902.

клиническому случаю с учетом таких факторов, как сопутствующие заболевания, комфорт и желания пациента».¹¹ Кроме того, появление множества медикаментозных средств, применяемых при первичной хирургической обработке гнойных ран на этапах их заживления, различных видов физиотерапевтического воздействия, а также разработка ряда пластических вмешательств для окончательного закрытия гнойных ран позволяют изучать проблему их лечения с новых позиций и на современном уровне. Особого внимания требует продолжение изучения вопросов клинического применения различных вариантов комбинированного химического и физиотерапевтического воздействия и их оптимизации. Этими обстоятельствами обусловлен рост интереса к фотодинамической терапии, как к серьезной альтернативе традиционным стандартным подходам хирургической обработки ран, медикаментозным способам санации и перевязочным материалам.

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что вопросы совершенствования тактических и технических аспектов лечения ГР мягких тканей относятся к одной из актуальных и до конца нерешённых проблем хирургии. По современным представлениям в результате активного развития хирургических технологий на первое место выступает проблема безопасности и биосовместимости используемых перевязочных материалов, местных лекарственных средств и способов физиотерапии, уменьшение сроков реабилитации, частоты инфекционных осложнений и достижение ускоренного заживления ран. В связи с этим, необходимы целенаправленные исследования по поиску, разработке и внедрению в клиническую практику более надежных и эффективных способов локального комбинированного химио-фотодинамического воздействия, направленного на ускорение периода очищения, процессов эпителизации и регенерации ран, подавление

¹¹ Colenci R, Abbade LPF. Fundamental aspects of the local approach to cutaneous ulcers. An Bras Dermatol. 2018;93(6):859-870.

микробного роста, увеличение доли благоприятных результатов и снижение частоты рецидивов заболевания.

Связь исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения. Монография написана в рамках плана научно-исследовательских работ Андиганского государственного медицинского института «Разработка передовых технологий в диагностике, лечении и профилактики гнойных заболеваний мягких тканей» (Государственный регистрационный номер 012100278).

Целью исследования является улучшение результатов хирургического лечения гнойных ран мягких тканей путем совершенствования способа локального комбинированного химио-фотодинамического воздействия.

Задачи исследования:

разработать способ локального комбинированного химио-фотодинамического воздействия на гнойные раны мягких тканей;

изучить в эксперименте биологические свойства предложенного способа химио-фотодинамического воздействия;

провести морфологическое исследование с оценкой особенностей гистологической картины в раневой поверхности;

изучить динамику процессов регенерации гнойных ран на фоне воздействия комбинированной химио-фотодинамической терапии;

оценить динамику микробной обсемененности и антибактериальную эффективность предложенного комбинированного способа фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей;

оценить клинико-статистические показатели исходов лечения гнойных ран мягких тканей.

Объектом исследования явились 132 пациента с ГР мягких тканей, пролеченных в гнойном хирургическом отделении клиники Андиганского Государственного медицинского института за 2016-2020 гг. Экспериментальные и морфологические исследования проведены на 89 белых

беспородных крысах в отделении экспериментальной хирургии ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В.Вахидова».

Предмет исследования составляет анализ эффективности методики комбинированного химио-фотодинамического лечения ГР мягких тканей, а также экспериментальная и морфологическая оценка особенностей репарации раны при применении предложенного способа лечения этой патологии.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы: экспериментальные, морфологические, общеклинические, лабораторные, специальные и статистические методы исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

усовершенствован способ фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей, основанный на комбинированном применении квантового излучения в сочетании с антисептическим воздействием на раневую поверхность для индукции локального противовоспалительного и репаративного действия;

обосновано в экспериментальных условиях усиление локальной антимикробной активности и регенераторного действия предложенного метода обработки гнойных ран мягких тканей за счет фотосенсибилизации излучением соответствующей длины волны и мощности;

раскрыты морфологические аспекты и цитологические особенности течения раневого процесса на фоне кумулированного эффекта химио-фотосенсибилизации с верификацией сроков изменения воспалительных типов цитограмм на регенераторную фазу с динамической оценкой количественного состава клеточных структур, характеризующих репаративную активность;

доказано, что квантовое излучение индуцирует бактерицидные свойства комбинированного химио-фотодинамического воздействия на гнойные раны мягких тканей, способствуя очищению раневой поверхности от монокультур

или микробных ассоциаций, включая антибиотикорезистентные штаммы бактериальных патогенов;

уточнены клинико-патогенетические особенности регресса патологического процесса на фоне локального фотодинамического воздействия, характеризующиеся усилением активности очистки и эпителизации раневой поверхности, ускорением сроков полной регенерации и снижением риска раннего рецидива.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

предложен способ локального хирургического лечения гнойных ран мягких тканей, характеризующийся усилением противовоспалительных и регенераторных процессов путем комбинированного применения антисептической и фотодинамической терапии;

доказано в эксперименте, что предложенный способ локального воздействия на гнойные раны мягких тканей способствует ускорению процессов очистки и регенерации раневой поверхности;

проведено морфологическое исследование с оценкой динамики гистологической картины в раневой поверхности и показана эффективность предложенной методики в отношении ускорения перехода воспалительной фазы в регенераторную с сокращением периода полной эпителизации;

доказано, что предложенное комплексное хирургическое лечение гнойных ран мягких тканей способствует качественному улучшению клинического течения, усиливает антибактериальный и репаративный эффекты, и в целом позволяет сократить продолжительность госпитального этапа и долю неблагоприятных результатов.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов обоснована использованием объективных критериев оценки состояния пациентов, современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, корректным применением методологических подходов. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные результаты исследования имеют свою теоретическую значимость, вносят существенный вклад в изучение морфологических и цитологических особенностей течения гнойного раневого процесса, количественного состава клеточных структур, характеризующих репаративную активность комбинированного химио-фотодинамического воздействия, с уточнением клинико-патогенетических особенностей регресса патологического процесса, сроков полной регенерации и факторов риска раннего рецидива.

Практическая ценность работы заключается в том, что проведенные экспериментальное, морфологическое и клиническое исследования позволили доказать высокую эффективность комбинированного применения отечественного антисептического препарата и методики фотодинамической терапии при гнойных ранах мягких тканей в отношении ускорения перехода воспалительной фазы в регенераторную с сокращением периода полной эпителизации, а предложенное комплексное хирургическое лечение позволило улучшить результаты и сократить продолжительность госпитального этапа реабилитации.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по оптимизации тактико-технических аспектов хирургического лечения гнойных ран мягких тканей:

разработаны методические рекомендации «Способ химио-фотодинамической терапии длительно незаживающих гнойных ран мягких тканей» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/287 от 7 апреля 2021 года). Разработанные рекомендации позволили оптимизировать тактику лечения, снизить частоту неблагоприятных исходов заболевания, а также существенно увеличить показатели относительной и абсолютной пользы с соответствующим снижением значений риска лечения;

усовершенствован способ лечения гнойных ран мягких тканей (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8Н-з/216 от 5 мая 2022 года). Предложенный способ комбинированной локальной медикаментозной и фотодинамической терапии позволил усилить противовоспалительный, антимикробный и репаративный эффект и улучшить результаты лечения гнойных ран мягких тканей (FAP 01710);

полученные научные результаты внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности, в отделения хирургии Андижанской многопрофильной больницы, Андижанский филиал Республиканского центра экстренной медицинской помощи и в клинику Андижанского государственного медицинского института (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8Н-з/187 от 20 декабря 2020 года). Совершенствование тактических и технических аспектов хирургического лечения гнойных ран мягких тканей позволило ускорить средний период очищения ран с $12,5 \pm 0,9$ до $7,1 \pm 0,5$ суток, обеспечить полную регенерацию раны на 21 сутки лечения у 84,2% пациентов, добиться прироста доли благоприятного результата с 81,5% до 97,4%.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе, на 2 международных и 3 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 10 журнальных статей, 5 из которых в республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций, опубликовано 6 тезисов, 1 методическая рекомендация, получен 1 патент.

Структура и объем исследовательской работы. Монография состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Объем текстового материала работы составляет 134 страниц.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНЫМИ РАНАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Согласно опубликованным на международном уровне исследованиям, проведенных на основе глобальных, региональных и национальных данных из более чем 195 стран, а также по данным Global Burden of Disease Study (2015) заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки различной этиологии составляет 8,24% [69, 84, 123].

Доступные эпидемиологические данные о распространенности и заболеваемости ГР мягких тканей свидетельствуют, что их общая распространенность составляет 2,21 на 1000 населения, и согласно подсчетам, от 1% до 2% населения земного шара в течение своей жизни подвергаются заболеванию хроническими ранами мягких тканей. Гнойные раны мягких тканей ложатся серьезным и часто недооцениваемым бременем для систем здравоохранения и общества в целом. При этом доля пациентов с гнойно-некротическими ранами составляет от 35% до 45% от общего числа больных хирургического профиля, а летальность достигает 25%-50% [69, 84, 123].

Несмотря на достигнутые на протяжении последних десятилетий успехи в развитии хирургических технологий, следует отметить, что частота гнойных осложнений остается практически неизменной. Кроме того, ожидается, что будет увеличиваться частота встречаемости ГР мягких тканей по мере увеличения возраста нашего населения. Пациенты с гнойными ранами могут испытывать хроническую боль, потерю функции и подвижности, стресс и социальную изоляцию, депрессию и тревогу, длительную госпитализацию, а также повышенную заболеваемость и смертность. Финансовое бремя, налагаемое гнойными ранами на общество, также является значительным [16, 22, 47, 78].

Человечество давно занимается поиском методов лечения раневых инфекций, есть многообещающие достижения – во многом это связано с открытием и началом использования антибактериальных средств в первой половине 20 века, а впоследствии и с использованием протеолитических

ферментов. Анализ литературы показывает, что за последние несколько лет понимание и способность клиницистов добиваться заживления ран значительно улучшилось, особенно в результате достижений в молекулярной биологии, таких как использование факторов роста, способность выращивать клетки *in vitro* и развитие биоинженерных тканей [68]. Однако эти методы не оказали универсального воздействия на раневой процесс и нуждаются в дальнейшей оценке их эффективности и безопасности [26, 36, 61, 82].

§1.1. Определение, этиопатогенез, классификация и особенности клинического течения ран мягких тканей

Гнойная рана — это рана, в которой развивается инфекционный процесс, так как защитные силы организма не справляются с микробами, попавшими в неё. Иначе такую рану называют инфицированной. Она сопровождается симптомами воспаления: болью, покраснением, скоплением крови и лимфы в окружающих тканях, а также наличием гнойного отделяемого с неприятным запахом. Те или иные повреждения человек получает практически ежедневно, однако риск инфицирования зависит от условий получения раны и от состояния иммунной системы человека. Например, при операционных ранах риски инфицирования крайне малы, так как человек получает их практически в стерильных условиях. Наиболее высокий риск занесения инфекции отмечается при ранах, полученных во время работы с землёй, строительства или при чрезвычайных происшествиях (авариях, падениях с высоты). Важную роль в развитии инфекции в ране играют такие факторы как пол, возраст и наличие сопутствующей патологии (например, сахарного диабета):

женщины более устойчивы к инфекции, чем мужчины, так как их организм обладает более выраженными защитными реакциями;

длительность заживления раны и риск её инфицирования выше у пожилых людей;

наличие сопутствующего заболевания замедляет процесс заживления раны (например, при сахарном диабете из-за высокого уровня глюкозы в крови воспалительная реакция снижается, что утяжеляет инфекционный процесс, а местные расстройства кровообращения приводят к более длительному заживлению — образованию хронической раны). [1, 12, 37, 68].



Рис. 1.1. Вид гнойной раны мягких тканей.

Раны мягких тканей развиваются и заживают поэтапно. Рана, представляя собой язвочку кожи или слизистой оболочки сопровождается распадом тканей и может привести к полной потере эпидермиса, а часто и части дермы, и даже подкожного жира [5, 6, 49, 90, 116, 122].

Помимо нарушенного кровообращения, невропатии и затруднений при движении, есть факторы, которые способствуют хроническим ранам, включая системные заболевания, возраст и повторные травмы. Коморбидные заболевания, которые могут способствовать образованию хронических ран, включают васкулит, подавление иммунитета, гангренозную пиодермию и заболевания, вызывающие ишемию. Подавление иммунитета может быть вызвано болезнями или лекарствами, принимаемыми в течение длительного периода, например, стероидами. Эмоциональный стресс также может негативно повлиять на заживление раны, возможно, из-за повышения

артериального давления и уровня кортизола, что снижает иммунитет. Еще один фактор, который может способствовать возникновению хронических ран, – это старость [3, 8, 25, 50, 68].

Коморбидные факторы, которые могут привести к ишемии, особенно склонны к развитию хронических ран. Такие факторы включают хронический фиброз, отек, серповидно-клеточную анемию, заболевания периферических артерий и атеросклероз. Повторяющиеся физические травмы играют роль в образовании хронических ран, постоянно инициируя каскад воспалительных процессов. Раны, из которых возникают язвы, могут быть вызваны целым рядом факторов, но основная причина – нарушение кровообращения. В частности, хронические раны и язвы вызваны плохим кровообращением, либо из-за сердечно-сосудистых заболеваний, либо из-за внешнего давления со стороны кровати или инвалидной коляски [11, 18, 29, 32, 62, 126]. Другие причины, вызывающие раны мягких тканей, включают бактериальные или вирусные инфекции, грибковые инфекции и рак. Заболевания крови также могут привести к образованию кожных язв. Хронические раны могут поражать эпидермис, дерму и низлежащие ткани вплоть до фасции.

Такие состояния, как хроническая сосудистая недостаточность, артериальная гипертензия, с течением времени могут привести к снижению способности к репарации повреждений кожи, что может привести к незаживающим ранам. В таких случаях возникшую патологию кожи следует рассматривать не как заболевание, а как симптом основного состояния.

A. Iqbal et al. (2017) в своих исследованиях путем комплексного многофакторного анализа показали, что риск длительного течения и не заживления раны зависит от местных (длительность заболевания, размер, расположение раневого повреждения, местное кровообращение, некроз, нагноение и мацерация, отек) и системных (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, старость, недоедание/неправильное питание, злоупотребление алкоголем/наркотиками, длительный прием стероидов, эстрогенов и

антагонистов витамина К) факторов, которые также способствуют развитию инфекций в раневой поверхности [68].

V.Benberin et al. (2019) в своем литературном обзоре отмечают, что «эффективное лечение ГР мягких тканей основывается на полном анамнезе пациента, подробной первоначальной оценке раны и анализе возможных причинных факторов. Эта информация используется для индивидуализации стратегии лечения в зависимости от лежащей в основе патофизиологии, препятствующей заживлению, и для проведения соответствующих вмешательств. Также необходимы регулярная переоценка прогресса к исцелению и соответствующая модификация вмешательства. Точная клиническая оценка раны – важный инструмент, но этот процесс остается серьезной проблемой». Авторы также подчеркивают, что терминология оценки раны неоднородна, многие вопросы, связанные с оценкой раны, остаются без ответа; еще не достигнуто соглашение по ключевым параметрам раны, используемым в клинической практике, а точность и надежность доступных методов оценки раны различаются [46].

Что касается вопросов фазности патофизиологии заживления ран А. Iqbal et al. (2017) выделяет три этапа или стадии нормального заживления ран: воспалительная стадия, возникающая в течение первых нескольких дней, при которой в раневой поверхности происходит сужение кровеносных сосудов, под действием тканевого тромбопластина образуется тромбин, инициируется агрегация тромбоцитов. Возникает воспаление (покраснение, жар, отек) и является видимым индикатором иммунного ответа. Лейкоциты участвуют в фагоцитозе и очищении раны от бактерий.

стадия пролиферации, продолжающаяся около 3 недель (или дольше, в зависимости от тяжести раны), характеризуется грануляцией, что означает, что особые клетки, называемые фибробластами, вырабатывают коллаген, заполняющий рану, формируются новые кровеносные сосуды (ангиогенез) Рана постепенно сужается и покрывается слоем кожи.

стадия созревания и ремоделирования, при которой образуются новые формы коллагена, изменение формы раны и увеличение прочности тканей в этой области. Однако рубцовая ткань только на 80% прочнее исходной ткани.

В соответствии с классификацией хирургических инфекций мягких тканей, предложенной Ahrenholz D.H. в 1991 году, различают следующие уровни поражения мягких тканей (топусы) и заболевания: поражения кожи при роже, фурункуле и фурункулезе; поражения подкожной клетчатки при абсцессе, карбункуле, целлюлите и гидрадените; поражения поверхностной фасции при некротизирующем фасциите; поражения мышц и глубоких фасциальных структур при пиомиозите, инфекции мышечных футляров и мионекрозе [41].

G. Croveti et al. (2004) также предложили похожую классификацию по стадиям прогрессирования патологического процесса в ГР мягких тканей. Согласно данной классификации раны 1-й стадии характеризуются покраснением или изменением цвета, теплом, припухлостью или твердостью; раны 2 стадии частично проникают через кожу; раны 3 стадии проникают вплоть до фасции мышц; и раны 4 стадии включают повреждение мышц или костей и подрыв прилегающих тканей [53].

Классификация ран мягких тканей по Вагнеру (Wagner's grading of ulcer follow) подразделяет следующие степени поражения: 0 – зажившая рана, 1 – поверхностная рана, 2 – рана с поражением подкожной ткани, обнажающая мягкие ткани или кость, 3 – образование абсцесса под ней, остеомиелит, 4 – гангрена части тканей, конечности, и 5 – гангрена всей одной анатомической области [68].

D.H. Keast et al. (2004) было предложено ведение медицинской документации пациентов с хроническими раневыми дефектами по системе MEASURE, включающей в себя ключевые параметры, используемые при оценке и лечении таких ран [72]:

M (Measure) - измерение раны (длина, ширина, глубина и площадь),

E (Exudate) - экссудат (количество и качество),

A (Appearance) - внешний вид (раневое ложе, тип ткани и количество),
S (Suffering) - болевой синдром (характер и интенсивность боли),
U (Undermining) - деструкция (наличие или отсутствие),
R (Reevaluate) - наблюдение (регулярный контроль всех параметров),
E (Edge) - край (состояние краев раны и окружающей кожи).

Данная система предназначена для стандартизации терминологии и определения последовательности подходов в клинической оценке раны. Она также может быть использована как основа для создания последовательных описаний статуса раны при каждом осмотре и для заполнения принятых в каждом учреждении карт технологического процесса.

Инфицирование раны большим количеством бактерий – процесс, известный как колонизация, замедляет процесс заживления. Разница между заражением и колонизацией заключается в концентрации бактерий. Анаэробные бактерии, такие как *Bacteroides*, *Clostridium* и *Streptococcus*, могут быть активными на более глубоких уровнях дермы, изолированными от лечебного воздействия кислорода. Анаэробные бактерии несут ответственность за многие разрушительные инфекции, приводящие к гангрене. Аэробные бактерии более тесно идентифицируются с поверхностными слоями эпидермиса, но также могут участвовать в инфекционных процессах и включают *Staphylococcus Epidermis*, *Corynebacteria* и *Propionibacteria* [4, 10, 23, 30, 38, 51, 68].

Микрофлора, обычно обнаруживаемая при венозных язвах ног, включает *Staphylococcus aureus* (90,5%), *Enterococcus faecalis* (71,7%) и *Pseudomonas aeruginosa* (52,2%) [68].

Согласно данным N. Parvez et al. (2012) бактериальная флора незаживающей раны меняется с возрастом; бактерии стафилококков и стрептококков обычно обнаруживаются в состоянии острого раневого повреждения, в то время как грамотрицательная смешанная флора часто обнаруживается при более застарелых патологических процессах. Кроме того, на разные типы ран мягких тканей влияют разные виды бактерий. Например,

внутрибольничная инфекция развивается в 60% случаев диабетической стопы и только в 20% венозных язв голени, колонизированных *Staphylococcus aureus* [98]. При использовании обычных методов культивирования молекулярно-биологические методы предполагают, что в каждой ране обнаруживается от 1,6 до 4,4 видов бактерий [68, 98].

По данным авторов доля незаживающих ран с анаэробным ростом бактерий оценивается от 25% до 82%. Наиболее распространенными видами анаэробных бактерий являются *Peptostreptococcus* и *Prevotella* [98]. Недавние исследования показали, что наличие бактериальной биопленки способствует развитию хронических язв. Проведенные ранее исследования показали, что биопленка присутствует в 60% хронических ран и только в 6% острых ран. Это подтверждает мнение о том, что биопленка, вероятно, играет важную роль в формировании хронических язв [17, 28, 33, 38, 63, 98].

Также N. Parvez et al. (2012) выделяют следующие типы выделений из ран мягких тканей: серозный, обычно наблюдается при заживающих ранах, а гнойный - при инфицированной ране; желтые кремообразные выделения наблюдаются при стафилококковой инфекции; кровянистые опалесцирующие выделения при стрептококковой инфекции, в то время как зеленоватые выделения наблюдаются при язвах *Pseudomonas* [98].

В исследованиях N. Tanideh et al. (2014) также отмечается, что при любом типе ран - даже при кажущихся незначительными травмах - всегда существует опасность быстрого размножения бактерий, что по мнению авторов является неотъемлемой частью патогенеза ДНГР мягких тканей. Пожилые люди и люди с пониженным иммунитетом подвергаются высокому риску раневых инфекций. Как только бактерии покидают место первичной раны, они попадают в кровь, вызывая сепсис или септический шок с уровнем летальности до 56% [118].

§1.2. Особенности и общие принципы лечения и профилактики гнойных ран мягких тканей

Лечение ГР различной этиологии имеет многолетнюю историю и до настоящего времени является актуальной проблемой хирургии [36, 48]. Большинство специалистов сходятся во мнение, что лечение гнойных ран должно быть комплексным с учетом клинических проявлений заболевания, наличия фоновой патологии, показаний и противопоказаний для назначения хирургического и медикаментозного лечения [7, 15, 38, 80]. Лечебно-профилактическая тактика при ГР мягких тканей, как правило, направлена на предотвращение инфицирования язвы, удаление лишних выделений, поддержание влажной среды в ране, контроль отека и облегчение боли, вызванной повреждением нервов и тканей. Одним из принципов лечения ГР является использование антибактериальных препаратов различных групп, что не может гарантировать надежную профилактику инфекционных осложнений, из-за быстрой адаптации раневой микрофлоры, в результате которой происходит формирование антибиотикоустойчивости микроорганизмов. Необходимо учитывать снижение иммунологического ответа организма и нарушение кишечной флоры после применения препаратов этой группы [7, 26, 36].

На сегодняшний день принцип лечения гнойных ран предполагает широкое раскрытие гнойного очага с последующим открытым лечением раны [7, 26, 36]. К недостаткам, присущим этому способу, относятся невозможность проведения частой смены марлевых повязок в течение дня, повреждение формирующейся грануляционной ткани при смене повязки [7]. Это создает предпосылки для увеличения продолжительности лечения, создавая экономические потери для пациента и государства из-за длительного периода нетрудоспособности. Важнейшим условием местной обработки ран является дренирование, задача которого – удаление экссудатов раны и продуктов раневого экссудата, нанесение современных раневых покрытий, таких как сорбционные, защитные, содержащие различные антисептические препараты [7, 86, 100].

В соответствии с данными литературы концепция подготовки раневого ложа для стимулирования реэпителизации хронических ран включает в себя четыре общих шага, которые заключены в аббревиатуре DIME [45, 76, 81, 95, 99, 124]:

D: Удаление нежизнеспособной ткани в ране.

I: Управление воспалением и инфекцией

M: Контроль влажности

E: Оценка окружающей среды и эпителизации

Подход DIME к лечению хронических ран - это глобальный концептуальный подход, из которого можно инициировать более детальный путь для разрешения раны. Основная цель хирургической обработки раны - удалить всю омертвевшую ткань из раневого ложа, чтобы способствовать заживлению раны. Санация также используется для удаления биопленки, биоагрессии и стареющих клеток, и ее рекомендуется проводить при каждом контакте [59, 77, 87].

По мнению G. Esumi et al. (2019), S.G. Leeds et al. (2019) и J.S. Mervis et al. (2019) «оживленная ткань» в целом и некротическая ткань в частности служат источником питательных веществ для бактерий, действуют как физический барьер для реэпителизации, предотвращая непосредственный контакт применяемых для местного применения соединений с ложем раны. Некротическая ткань также предотвращает ангиогенез, образование грануляционной ткани, обновление эпидермиса и образование нормального внеклеточного матрикса (ECM). Наконец, наличие некротической ткани может помешать клиницисту сделать точную оценку степени и тяжести раны [59, 77, 87].

В процессе хирургической обработки раны омертвевшая ткань (шелушающаяся, некротическая или струпья) удаляется с помощью острых инструментов. К недостаткам хирургической обработки раны относятся кровотечение и возможные общие осложнения от анестезии. Противопоказаниями являются отсутствием клинических признаков

инфицирования, поскольку в этих случаях неповрежденный струп функционирует как биологическое прикрытие основного дефекта кожи.

Механическая обработка раны - это неселективный тип хирургической обработки раны, при котором удаляются как омертвевшие ткани, так и жизнеспособные ткани. Обычно его проводят с использованием механической силы: влажное-сухое, пульсирующее промывание или орошение ран. Он показан как при острых, так и при хронических ранах с умеренным и большим количеством некротических тканей, независимо от наличия активной инфекции. Противопоказания включают, в зависимости от метода механической обработки раны, наличие грануляционной ткани в большом количестве, чем омертвевшая ткань, неспособность контролировать боль [59, 77, 87].

В зависимости от выбранного типа хирургической обработки, осложнения варьируются от местного раздражения до сильного кровотечения. Хирургическая обработка и механическая обработка раны имеют более высокий риск кровотечения, наряду с периоперационной болью [52, 114].

Клиническое значение хирургической обработки раны с некротической тканью, независимо от статуса инфекции, нельзя переоценить и не следует недооценивать. Обработка большинства ран считается стандартом и обеспечивает удаление некротических тканей, бактерий и стареющих клеток, а также стимулирует активность факторов роста [91, 119].

В исследованиях J.S. Mervis et al. (2019) было показано, что своевременная хирургическая обработка раны восстанавливает правильное время фаз реэпителизации раны, обеспечивая первичный этап, а также стимулирует ангиогенез в раневой поверхности [87].

Однако по мнению R.Colenci et al. (2018) режим хирургической обработки раны должен быть адаптирован к конкретному клиническому случаю с учетом таких факторов, как сопутствующие заболевания, комфорт и желания пациента [52].

Кроме того, появление множества медикаментозных средств, применяемых при первичной хирургической обработке гнойных ран на этапах процесса их заживления, различных видов физиотерапевтического воздействия, а также разработка ряда пластических вмешательств для окончательного закрытия гнойных ран позволяют изучать проблему лечения ГР мягких тканей с новых позиций и на современном уровне. Особого внимания требует продолжение изучения вопросов клинического применения различных вариантов комбинированного химического и физиотерапевтического воздействия и их оптимизации.

Говоря о выборе перевязочного средства, необходимо помнить, что на сегодняшний день ни одна из имеющихся на фармакологическом рынке повязок не отвечает всем требованиям. Губки и гидрофибровые повязки являются наиболее подходящими для мокнущих ран. Губки обеспечивают термоизоляцию, имеют высокую поглощающую способность, поддерживают влажную окружающую среду, проницаемы для воздуха. Они могут легко моделироваться по форме раны и не фрагментируются. Некоторые губки имеют дополнительные слои: со стороны раны - слой, позволяющий избежать прилипания, если рана сухая, с обратной стороны - полиуретановый слой, предотвращающий избыточную потерю жидкости. Гидрофибровые повязки высоко гигроскопичны и задерживают жидкость внутри волокон, они достаточно прочны. Оба этих вида повязок могут без смены находиться на ране сроком до 1 недели.

Некоторые из используемых в настоящее время перевязочных материалов имеют ряд ограничений, таких как плохое противомикробное действие, слабые механические характеристики и неспособность обеспечить влагу для ускорения процесса заживления ран [43, 60]. Исследователи настоятельно нуждаются в разработке более совершенных и экономичных перевязочных материалов для ран.

Повязки для ран в основном создаются из биополимеров и синтетических полимеров. Обычно используемые природные полимеры

включают хитозан, целлюлозу, фибрин, эластин, гиалуроновую кислоту, декстран, эластин, альгинат, коллаген и желатин [67]. Эти полимеры обладают интересными свойствами, подходящими для лечения ран, такими как хорошая биосовместимость, нетоксичность, биоразлагаемость, легкость доступа и неиммуногенность [117]. Эти полимеры обычно сшиты синтетическими полимерами из-за их плохих механических свойств. Синтетические полимеры включают поливинилпирролидон, полиэтиленоксид, полигидроксиэтилметакрилат, поливиниловый спирт), полиуретаны и сложные полиэфиры, такие как полигликолевая кислота, сополимер молочной и гликолевой кислоты (PLGA) и полилактид (PLA) [67, 121]. При разработке идеальной раневой повязки обычно учитываются такие факторы, как их способность останавливать кровотечение, предотвращение микробных инфекций, хорошее впитывание раневого экссудата, легкость стерилизации, их способность способствовать санации раны, хорошая газопроницаемость, простота использования, биоразлагаемость и нетоксичность [67, 121].

Перевязочные материалы для ран изготавливаются в различных формах, таких как гидрогели [56, 103, 125], пленки [71, 79, 104, 111, 120], нановолокна [57, 92], пены, составы для местного применения, вафли [75], трансдермальные пластыри [70, 93, 113], губки [89, 106] и повязки [73, 89, 115]. Ограничения, которые связаны с некоторыми из используемых в настоящее время перевязочных материалов для ран, включают плохой газообмен между раной и окружающей средой, трудности с удалением перевязочного материала для ран, неспособность защитить рану от микробной инфекции, плохие механические свойства, отсутствие стерильности, индукция аллергических реакций, плохая абсорбция раневого экссудата и их неспособность поддерживать влажную среду для ускоренного заживления ран [85].

Альгинаты кальция, которые после контакта с раной образуют гель, способствуют поддержанию влажной среды во время заживления и являются идеальными для интенсивно экссудующих и инфицированных ран,

способствуя аутолитическому очищению дефекта. Это позволяет избежать образования корки и ускорить переход раневого процесса из воспалительной стадии в пролиферативную. Одним из представителей этого типа повязок является Sorbalgon (Hartmann, Германия), при контакте которой с раневым экссудатом происходит ионообмен с преобразованием нерастворимого альгината кальция в растворимый и легко удаляемый из раны альгинат натрия.

К. Ousey et al. (2016) в своем исследовании по оценке эффективности гидрочувствительной раневой повязки (HRWD) при санации и подготовке раневого ложа при длительно незаживающих ранах сообщили, что в течение периода оценки уровни некроза и шелушение снизились с 85,5% до 26,3%, что сопровождалось увеличением грануляции раневого ложа с 12,0% до 33,7%. Соответственно, наблюдалось уменьшение площади раны на 40%. Раневая боль уменьшилась у 48% пациентов. Состояние кожи вокруг раны имело тенденцию к улучшению, и возможности HRWD по контролю жидкости в большинстве случаев оценивались как хорошие или отличные. За период оценки количество раневых инфекций снизилось как минимум на 60%. Однако в 93% случаев после окончания лечения HRWD наблюдались признаки прогрессирования раневого процесса [58, 101, 105].

Одним из хорошо известных способов лечения ГР мягких тканей является гипербарическая оксигенотерапия, которая используется для лечения обширных гнойных ран. Пациент дышит 100% кислородом в герметичной камере в течение 90-120 минут. Кислород растворяется в крови и распределяется по всему телу, обеспечивая дополнительный кислород клеткам, пытающимся залечить рану. Было обнаружено, что лечение гипербарической оксигенацией увеличивает скорость отложения коллагена, ангиогенез и бактериальный клиренс. Еще одно преимущество состоит в том, что, если в раневой среде больше кислорода, некоторые виды бактерий, вызывающих серьезные инфекции, не могут расти. Этот метод уже много лет используется для лечения сложных незаживающих ран [97, 108].

При ультразвуковом лечении используется механическая вибрация с частотой выше диапазона человеческого слуха. Физиотерапевты сообщают, что покрытие раны гидрогелевой пленкой и применение ультразвука во время воспалительной и пролиферативной стадий стимулируют клетки, участвующие в заживлении ран, а также согревают ткани, улучшая заживление за счет улучшения кровообращения. Электрическая стимуляция имитирует собственную биоэлектрическую систему организма, которая влияет на заживление ран, привлекая восстанавливающие клетки, изменяя проницаемость клеточных мембран и, следовательно, влияя на секрецию и ориентируя клеточные структуры [112, 127].

S.M. Zaidi et al. (2016) сообщили о варианте лечения плохо заживающих ран мягких тканей с помощью гирудотерапии [128].

Исследования показали, что определенные питательные вещества, такие как алоэ вера и витамин С, играют ключевую роль в заживлении ран. По данным M.R. Akhoondinasab et al. (2014) дефицит этих питательных веществ часто обнаруживается в типичной западной диете [42]. Травма значительно увеличивает потребность в аминокислоте аргинине, которая необходима для различных метаболических функций. Исследования показали, что аргинин стимулирует клеточно-опосредованный иммунный ответ и защищает от бактериального заражения. Аминокислота глутамин является важным субстратом для быстро пролиферирующих клеток, включая лимфоциты (белые кровяные тельца). Это также основная аминокислота, теряемая во время катаболизма мышечного белка в начальной реакции на травму. Алоэ вера обеспечивает микронутриенты, необходимые для синтеза белка. Многие его компоненты работают вместе, чтобы уменьшить воспаление и боль, способствовать заживлению и остановить инфекцию. Алоэ можно наносить местно на раны и принимать внутрь как при кожных ранах, так и при язвах желудочно-кишечного тракта.

Куркумин - это экстракт куркумы, обладающей антиоксидантными свойствами и другими полезными для здоровья свойствами. В индийской

медицине куркумин используется для уменьшения воспаления, лечения ран и кожных язв. Местное применение куркумина способствует ремоделированию ран за счет воздействия на трансформирующий бета-фактор роста (TGF- β). Он также улучшает реэпителизацию (образование новой кожи) и миграцию клеток, таких как миофибробласты, фибробласты и макрофаги, необходимых для заживления на участке раны [85, 102].

Бромелайн содержится в ананасе и содержит протеолитический фермент, способный расщеплять или растворять белки. Этот механизм действия может быть полезен при хронических ранах или ранах со слишком большим количеством рубцовой ткани. Согласно PDR для пищевых добавок, бромелайн ускоряет время заживления после хирургических процедур. Немецкий врач также впервые заметил роль меди в лечении [55]. На иммунную систему отрицательно влияет даже умеренный дефицит цинка. Сильный дефицит цинка подавляет иммунную функцию. Цинк необходим для развития и активации Т-лимфоцитов, своего рода белых кровяных телец, которые помогают бороться с инфекцией. Цинк можно использовать местно или перорально для ускорения заживления ран, и он играет хорошо задокументированную роль в заживлении ран [44].

Витамин С имеет решающее значение для правильного функционирования фермента протоколлаген-гидроксилазы, который производит коллаген, основной компонент грануляционной ткани, заживляющей рану, и ключевой компонент стенок кровеносных сосудов. В опубликованном обзоре говорится, что витамин С играет множество ролей в профилактике и лечении рака, включая стимуляцию иммунной системы и ускорение заживления ран. Для заживления ран требуется больше витамина С, чем одна диета может легко обеспечить. Его нужно пополнять ежедневно, потому что он водорастворим; любые излишки скорее выводятся, чем хранятся [88]. Витамин В5 (пантотеновая кислота) улучшает заживление, стимулируя миграцию клеток в область ранения. Витамин А важен для синтеза тканей и повышает сопротивляемость инфекциям. Комплекс витаминов В

необходим для пролиферации клеток, а также для замещения и созревания эритроцитов, потерянных в результате кровотечения [83].

§1.3. Теоретические и практические аспекты фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей

Метод фотодинамической терапии, начатый вначале как эффективное средство в диагностике и лечении злокачественных новообразований, претерпел существенное развитие. В настоящее время по данным мировой литературы применение новых фотосенсибилизаторов, обладающих меньшей световой токсичностью и большей широтой терапевтического действия, позволяют применять их в лечении целого ряда соматических заболеваний, в хирургии, а что наиболее важно – доказана высокая эффективность и безопасность метода в подавлении роста бактериальной флоры, патогенных грибов и вирусов.

В отношении аппаратуры для ФДТ существует широкое многообразие источников излучения, что связано с необходимостью облучения в строго определенном спектре, оптимальной интенсивностью, а в ряде случаев необходимостью введения излучения через световод. Дороговизна медицинских лазеров, требования приобретения нескольких источников излучения, а также диагностической аппаратуры существенно затрудняет внедрение метода в странах СНГ и в частности в Узбекистане.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляется перспективным методом лечения гнойных ран в составе комплексного лечения, в котором используется сочетание низкочастотного лазерного излучения с длиной волны 630-1300 нм в сочетании с фотосенсибилизаторами, что приводит к развитию фотохимической реакции в присутствии межклеточного кислорода, разрушающего внутриклеточные структуры.

ФДТ - относительно новое направление в лечении гнойных ран. Но несмотря на это к настоящему времени накоплен достаточный клинический опыт использования этой технологии, что отражено во многих работах [34]. Запуск фотодинамической реакции возможен при наличии специального химического вещества - фотосенсибилизатора и света. Основным активным субстратом является фотосенсибилизатор, последний поглощается клеткой-

мишенью, неактивный фотосенсибилизатор инертен и не действует [9]. Поглощенный квант света определенной длины волны может привести к активации молекулы вещества [21]. Источник света должен иметь необходимую мощность, которая позволит доставлять энергию излучения к ячейке-мишени и присутствующий в ней молекулярный кислород, который находится в стабильном состоянии и характеризуется самым низким уровнем молекулярной энергии. Под действием фотосенсибилизатора в присутствии света молекула кислорода переходит в синглетную форму, обладающую высокой химической активностью, с последующим повреждением клеточных структур. Повреждение биологических структур, некротические и апоптотические изменения являются результатом запуска свободнорадикальных реакций. Окисление биологически важных молекул под действием видимого света в присутствии молекулярного кислорода и фотосенсибилизатора называется фотодинамическим эффектом [46].

В настоящее время ФДТ активно применяется во многих странах и имеет такие преимущества, как низкая инвазивность, избирательность воздействия на патологический очаг, возможность повторения курсов ФДТ, низкая системная токсичность [19, 31, 40]. Метод имеет преимущества перед антимикробным лечением, поскольку эффективность ФДТ не связана со спектром чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, он успешен даже при лечении устойчивых к антибиотикам штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и других микроорганизмов, которые не развивают резистентность к ФДТ, в отличие от воздействия антибиотиков. Поражение тканей при ФДТ носит локальный характер, бактерицидный эффект ограничивается областью лазерного облучения фотосенсибилизированной ткани, что позволяет избежать побочного эффекта, возникающего при применении антибактериальных препаратов для лечения хирургической инфекции с местной ФДТ.

Метод нашел широкое клиническое применение в онкологии за счет избирательного накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани.

Активация препарата происходит при локальном воздействии света с длиной волны, соответствующей максимальному поглощению, приводящей к генерации синглетного кислорода, что приводит к повреждению внутриклеточных структур опухолевой клетки [13, 14, 24, 39].

В настоящее время ФДТ нашла широкое применение во многих областях медицины, метод применяется для лечения опухолей кожи, груди, легких, мочевого пузыря, инфекционных заболеваний, некоторых заболеваний кожи и глаз, ЛОР-органов, органов полости рта. Эффективность такого лечения высокая при минимальной нагрузке на организм [20, 110].

Параметры, которым должен соответствовать оптимальный фотосенсибилизатор, включая биологические, фотофизические и химико-технологические критерии, были определены в результате многолетних исследований. Они обладают низкой токсичностью, высокой элиминацией, высоким поглощением в спектральном диапазоне, высокой селективностью поглощения лекарств опухолевыми клетками [14, 31]. Особый интерес представляет создание и внедрение фотосенсибилизаторов, способных с высокой скоростью накапливаться в опухолевой ткани и быстро распадаться [46]. Одним из наиболее существенных факторов, ограничивающих возможности метода, является глубина проникновения лазерного потока [31].

Противопоказаниями к лазерной ФДТ являются наличие злокачественных новообразований, декомпенсация сердечно-сосудистой деятельности, острое нарушение мозгового кровообращения, печеночная и почечная недостаточность [2].

В исследовании профессоров А.В. Гейниц, П. Толстых, В.А. Дербенёв и др. демонстрируют положительный клинический эффект ФДТ у 80 больных с гнойными ранами мягких тканей, большинство пациентов оперированы с флегмонами и абсцессами различной локализации. Осуществлялось нанесение геля «Фотодитазин» 0,1% на рану, экспозиция препарата на ране составляла не менее 2 часов.

При воздействии ФДТ исследователи зафиксировали ускорение скорости очищения раны от некротических масс (в течение 2-3 дней), аллергической реакции на фотосенсибилизатор не зарегистрировано. Оценка результатов лечения пациентов с гнойными ранами показывает более быстрое очищение раны от некротических масс, раннее появление грануляций и краевой эпителизации у пациентов основной группы, которым проводилась фотодинамическая терапия, уменьшение микробной контаминации ран. Было зафиксировано, что это связано с высоким уровнем накопления экзогенного фотосенсибилизатора микробными клетками, а собственные клетки, расположенные в области раневого дефекта, накапливают фотосенсибилизатор в гораздо меньшем объеме по сравнению с бактериями. При изучении местной микроциркуляции отмечается уменьшение отека в области гнойной раны, улучшение кровотока в капиллярном русле, формирование микроциркуляторного русла, отмечалось снижение сосудистого сопротивления. Показано выраженное бактерицидное действие ФДТ на основании цитологических данных, быстрое очищение ран (3-5 дней на первый или второй сеанс фотохимиотерапии). Активация макрофагальной реакции приводит к стимуляции раневого процесса. Через 1-2 недели количество макрофагов в ткани значительно увеличивается, преобладают зрелые макрофаги с активной фагоцитарной функцией. В основной группе более быстрый переход раневого процесса из воспалительной в репаративную фазу, созревание к концу второй недели полноценной грануляционной ткани, превращение последней к концу третьей недели в фиброзно-рубцовую. происходит регенерация эпидермиса, размер раны уменьшается за счет эпителизации и сокращения рубцовой ткани. ФДТ при лечении гнойных ран способствует ускорению торпидного раневого процесса, последовательно сокращая время на всех этапах заживления ран или язв. Разработанный авторами метод показал высокую эффективность по сравнению с традиционным лечением, позволяет сократить время эпителизации раны в 1,7

раза при обеспечении хорошего функционального и косметического эффекта [46, 107].

К достоинствам антибактериальной ФДТ можно отнести одинаковую эффективность при острой и хронической инфекции, метод также эффективен против бактерий, простейших, грибов и вирусов, фотосенсибилизатор не оказывает токсического и мутагенного действия; ФДТ не зависит от спектра чувствительности микроорганизмов к антибиотикам; Бактерицидное действие ФДТ носит локальный характер, ограничивается зоной лазерного облучения сенсibilизированных тканей, что позволяет избежать повреждения микрофлоры, характерного для антибиотиков, на участках, не подверженных облучению, возможность повторных курсов лечения и совмещения в одной диагностической и лечебной процедуре [46]. Дополнительным преимуществом ФДТ является ее относительная безболезненность и возможность повторения в амбулаторных условиях.

Что касается эффективности ФДТ у больных с гнойно-некротическими ранами, В.С. Пантелеев в своем исследовании [27] продемонстрировал эффективность приживления кожного трансплантата фотодинамическим эффектом «Фотодитазин» в сочетании с лазерной антибактериальной терапией. Авторы приводят информацию о том, что в результате проведенного лечения, а именно: у пациентов с гнойно-некротическими ранами первой группы, удаление некротических масс производилось с помощью низкочастотного ультразвукового кавитатора «SONOCA - 180» (Германия). Во второй основной группе некрэктомия выполнялась углекислотным хирургическим лазером «Ланцет» (Россия), в третьей группе - контрольная. После этапа некрэктомии всем пациентам обеих основных групп было проведено фотодинамическое воздействие фотосенсибилизатором второго поколения «Фотодитазин» в виде 0,5% пенетратора из расчета 1 мл геля на 45 см² облучаемой поверхности. Через 2 часа с момента наложения ФС проводили лазерное облучение раны на лазерном аппарате Аткус-2 (Россия) в непрерывном режиме с плотностью мощности 1 Вт/см² и длиной волны 661

нм. В обеих основных группах антибиотики активировались внутривенным лазерным облучением крови (ВЛКП). В результате применения методики авторам удалось сократить время подготовки раневой поверхности к аутодермопластике в среднем на 3 дня, снизить антибактериальную терапию в 1,3 раза и повысить эффективность приживления кожного трансплантата на 24%.

Толстых П.И., Дербенев В.А. и др. [35] демонстрируют результаты лечения 129 пациентов с гнойными ранами различной локализации на фоне применения фотосенсибилизатора хлоринового ряда (фотодитазина) у пациентов основной группы, сокращение времени, необходимого для очищения ран и показано более раннее начало эпителизации у пациентов основной группы на фоне более быстрого уменьшения бактериальной зараженности раны. Морфологическое исследование подтвердило более быстрое купирование воспаления, уменьшение нарушений микроциркуляции, повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, ускоренное созревание грануляционной ткани при фотодинамической терапии, у основной группы пациентов в более короткие сроки образовался эластичный рубец.

Относительно новой методикой является инфракрасное излучение с водяным фильтром (WIRA) - это особая форма теплового излучения с высоким проникновением в ткани и низкой тепловой нагрузкой на поверхность кожи. WIRA соответствует большей части солнечного теплового излучения, которое достигает поверхности Земли в умеренных климатических зонах, фильтруемых водой и водяным паром атмосферы. WIRA способствует заживлению острых и хронических ран как термическим, так и нетермическим, а также нетепловым и нетермическим клеточным воздействием.

Положительное влияние WIRA на заживление ран было описано в 7 проспективных исследованиях (из этих шести рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), уровень доказательности 1a/1b) и в повседневной клинической практике.

Инфракрасная ФДТ wIRA с водной фильтрацией является полезным терапевтическим средством, рекомендованным для лечения острых и хронических ран [54, 64, 65, 66, 74, 109].

Инфракрасный-А с водяным фильтром является положительным дополнением к пред- или послеоперационному рутинному введению антибиотиков (при определенных условиях wIRA может даже заменить антибиотики, хотя это еще не было протестировано) [65, 66, 74].

В результате исследований перечень заболеваний, в том числе хирургического профиля, для лечения которых может применяться фотодинамическая терапия, постоянно расширяется. Фотодинамическая терапия является альтернативой уже существующим методам и подходам в лечении гнойных хирургических заболеваний, возможности использования которой постоянно расширяются.

§1.4. Резюме по главе

Резюмируя проведенный обзор и анализ литературы можно заключить, что на сегодняшний день исследованиями доказано, что риск длительного течения и не заживления гнойных ран зависит от местных (сроки заболевания, размер и расположение раневого повреждения, местное кровообращение, некроз, нагноение и мацерация, отек) и системных (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, старость, недоедание/неправильное питание, злоупотребление алкоголем/наркотиками, длительный прием стероидов, эстрогенов и антагонистов витамина К) факторов, которые также способствуют развитию инфекций в раневой поверхности. Учитывая многофакторность данной патологии лечение гнойных ран должно быть комплексным с учетом клинических проявлений заболевания, наличия фоновой патологии, показаний и противопоказаний для назначения хирургического и медикаментозного лечения.

Отсутствие единства взглядов и дискутабельность по некоторым вопросам тактики лечения этого тяжелого контингента, диктует

необходимость более детального изучения данной проблемы. Авторами отмечается, что своевременная хирургическая обработка раны восстанавливает правильное время фаз реэпителизации раны, обеспечивая первичный этап, а также стимулирует ангиогенез в раневой поверхности. При этом режим хирургической обработки раны должен быть адаптирован к конкретному клиническому случаю с учетом таких факторов, как сопутствующие заболевания, комфорт и желания пациента. Кроме того, появление множества медикаментозных средств, применяемых при первичной хирургической обработке гнойных ран на этапах процесса их заживления, различных видов физиотерапевтического воздействия, а также разработка ряда пластических вмешательств для окончательного закрытия гнойных ран позволяют изучать проблему лечения ГР мягких тканей с новых позиций и на современном уровне. Особого внимания требует продолжение изучения вопросов клинического применения различных вариантов комбинированного химического и физиотерапевтического воздействия и их оптимизации. Этими обстоятельствами обусловлен рост интереса к фотодинамической терапии, как к серьезной альтернативе традиционным стандартным подходам хирургической обработки ран, медикаментозным способам санации и перевязочным материалам.

По современным представлениям в результате активного развития хирургических технологий на первое место выступает проблема безопасности и биосовместимости используемых в настоящее время перевязочных материалов, местных лекарственных средств и способов физиотерапии, уменьшение сроков реабилитации, частоты инфекционных осложнений и достижение ускоренного заживления ран. В связи с этим, необходимы целенаправленные исследования по поиску, разработке и внедрению в клиническую практику более надежных в выполнении и эффективных способов локального комбинированного химио-фотодинамического воздействия, направленных на ускорение периода очищения, процессов

эпителизации и регенерации ран, подавление микробного роста увеличение доли благоприятных результатов и снижение частоты рецидивов заболевания.

ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МАТЕРИАЛА И ПРИМЕНЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на двух направлениях: экспериментальное и клиническое исследования.

§2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

1. В диссертационной работе представлен опыт лечения 132 больных с гнойными ранами (ГР) мягких тканей, пролеченных в клинике Андижанского Государственного медицинского института за 2016-2020 гг. У всех пациентов гнойные раны образовались не менее чем за 14 суток до поступления и средние сроки наличия раны составили $22,6 \pm 1,9$ дня, при этом в исследование включены только те больные, лечение ГР у которых подразумевало только местное воздействие, то есть исключались пациенты с ранами мягких или глубжележащих тканей, у которых выполнялись различные методы хирургического лечения (традиционные и малоинвазивные вмешательства на сосудах, ампутации и т.д.).

2. Для решения поставленных задач все больные были разделены на три группы, согласно проведенному методу лечения ГР. Сформировано две группы сравнения. Группа сравнения №1 – 54 пациента, у которых анализ результатов для сопоставительного исследования проведен ретроспективно. Обязательным условием включения в эту группу было соответствие клинического течения ГР, а также других показателей (возраст, пол, сопутствующая патология, причины образования ран и т.д.) к пациентам в других группах, а также наличие всех необходимых данных для сравнительного анализа. Лечение ГР в этой группе проводилось по традиционной методике. В группу сравнения №2 включено – 40 пациентов и в основную группу – 38 больных с ГР. В этих группах для лечения ГР был применен отечественный антисептический препарат «ФарГАЛС». Данный препарат уже зарекомендовал себя как эффективное средство лечения ГР, о

чем свидетельствуют ранее проведенные исследования и предоставленные отчеты из Республиканского центра гнойной хирургии и хирургических осложнений сахарного диабета (Бабаджанов Б.Д. с соавт., 2005), Ташкентской медицинской академии (Тешаев О.Р., 2005), отделения комбустиологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (Рузимуратов Д.А., 2007). С учетом полученных ранее результатов в данной диссертационной работе основной целью явилось усовершенствование способа химио-фотодинамической терапии ГР мягких тканей, в основу которого заложено усиление противовоспалительной, антимикробной и репаративной эффективности отечественного средства «ФарГАЛС» за счет фотосенсибилизирующего действия квантового излучения, обеспечивающего индукцию основных свойств препарата в условиях нейтрализации кислой среды. В связи с чем в основной группе лечение ГР проведено по предложенному способу, а для объективной картины в оценке результатов, в группе сравнения №2 лечение больных осуществлялось только с применением препарата «ФарГАЛС».

Во всех группах при поступлении выполнена первичная хирургическая обработка раны (ПХО), придерживались международной концепции DIME, включающей 4 шага:

D: иссечение нежизнеспособной ткани в ране.

I: управление воспалением и инфекцией

M: контроль влажности

E: оценка окружающей ткани и эпителизации

В дальнейшем всем больным осуществлялось лечение ГР согласно групповой принадлежности. Традиционное лечение в группе сравнения №1 включало:

Тактика лечения выбирали в зависимости от фазы раневого процесса. На стадии формирования гнойного очага нашей основной задачей было очищение раны, ограничение воспаления, борьба с патогенными микроорганизмами и детоксикация (при наличии показаний). На второй стадии проводили

мероприятия по стимуляции регенерации, по возможности наложение ранних вторичных швов или проведение кожной пластики. На стадии закрытия раны осуществляется стимуляция образования эпителия.

При наличии гноя проводили хирургическую обработку, включающая в себя рассечение краев раны или кожи над очагом, удаление гноя, исследование раны для выявления затеков, при необходимости – проводили вскрытие этих затеков, удаляли некротические ткани (некрэктомию), останавливали кровотечение, промывали и дренировали раны. Швы на гнойные раны не накладывали, наложение редких швов допускали только при организации проточно-промывного дренирования. Проводили лечение гнойных ран традиционными методами с применением антисептиков (перекисью водорода 3%, фурацилином 1:5000, декасаном 200 мл, метоксимом нео, диоксидином 1%, затем накладывали повязки гипертоническим раствором натрия хлорида 10%), проводили антибиотикотерапию, на 3-4 сутки накладывали мазовые повязки с мазью Вишневского, левомиколем.

По показаниям осуществляли детоксикацию: форсированный диурез, инфузионную терапию и т.п. Все перечисленные мероприятия, как традиционные, так и современные, проводили на фоне рациональной антибиотикотерапии и иммунокоррекции. В зависимости от тяжести процесса антибиотики назначали перорально, внутримышечно или внутривенно. В первые дни использовали препараты широкого спектра действия. После определения возбудителя антибиотик заменяли с учетом чувствительности микроорганизмов.

После очищения гнойной раны предпринимали меры для восстановления анатомических взаимоотношений и закрытия раны (ранние и поздние вторичные швы, кожная пластика). Наложение вторичных швов проводили при отсутствии гноя, некротических тканей и выраженного воспаления окружающих тканей. При этом добивались, чтобы края раны можно было сопоставить без натяжения. При наличии дефекта тканей и

невозможности сопоставить края раны выполняли кожную аутодермопластику по Девису.

Основным направлением для исследования явилось совершенствование метода фотодинамической терапии ГР мягких тканей. В качестве возможности улучшения результатов хирургического лечения ГР мягких тканей в основной группе применен предложенный комплекс тактико-технических лечебных мероприятий.

Распределение больных по полу и возрасту в группах исследования представлено в табл. 2.1.

Таблица 2.1

Распределение больных в группах по полу и возрасту

Пол	Показатель	Возраст			Всего
		25-44 лет	45-60 лет	61-75 лет	
Группа сравнения №1					
Мужчины	абс.	10	18	1	29
	%	18,5%	33,3%	1,9%	53,7%
Женщины	абс.	7	15	3	25
	%	13,0%	27,8%	5,6%	46,3%
Всего	абс.	17	33	4	54
	%	31,5%	61,1%	7,4%	100,0%
Группа сравнения №2					
Мужчины	абс.	9	11	1	21
	%	22,5%	27,5%	2,5%	52,5%
Женщины	абс.	5	10	4	19
	%	12,5%	25,0%	10,0%	47,5%
Всего	абс.	14	21	5	40
	%	35,0%	52,5%	12,5%	100,0%
Основная группа					
Мужчины	абс.	8	8	2	18
	%	21,1%	21,1%	5,3%	47,4%
Женщины	абс.	4	12	4	20
	%	10,5%	31,6%	10,5%	52,6%
Всего	абс.	12	20	6	38
	%	31,6%	52,6%	15,8%	100,0%

Возраст включенных в исследование пациентов варьировал был от 25 до 75 лет. Большинство больных соответствовали возрастной группе от 45 до 60 лет. Пациентов женского пола в группе сравнения №1 было 25 (46,3%), мужчин – 29 (53,7%). В группе сравнения №2 женщин было 19 (47,5%),

мужчин – 21 (52,5%). В основной группе женщин было 20 (52,6%), мужчин – 18 (47,4%).

В соответствии с классификацией хирургических инфекций мягких тканей, предложенной Ahrenholz D.H. в 1991 году, все пациенты, включенные в исследование, были отнесены ко второму с поражением подкожной клетчатки (абсцесс, флегмона и т.д.) и третьему уровню с поражением поверхностной фасции (некротизирующий фасциит).

Таблица 2.2

Распределение больных по причине образования гнойных ран мягких тканей

Причина	Группа сравнения №1 (n=54)		Группа сравнения №2 (n=40)		Основная группа (n=38)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нагноившиеся посттравматические раны	16	30,0%	5	12,5%	4	10,5%
Инфицированные раны мягких тканей	13	24,0%	14	35,0%	12	31,6%
Постинъекционные флегмоны и абсцессы	7	12,6%	6	15,0%	5	13,1%
Нагноившиеся послеоперационные раны	9	16,7%	7	17,5%	8	21,1%
Инфицированные ожоговые раны	9	16,7%	8	20,0%	9	23,7%
Всего	54	100,0%	40	100,0%	38	100,0%

Распределение больных согласно рекомендациям Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям показало, что все случаи были отнесены к вторичным инфекциям с осложненным течением, причинами которых были: укусы с исходом в инфицированные раны, инфекция области хирургического вмешательства, инфицированные трофические язвы, пролежни, инфицированные ожоговые раны (табл. 2.2).

По локализации ран больные распределены следующим образом: раны медиальной лодыжки составили большинство случаев как в основной (44,7%), так и в группах сравнения №1 и №2 (48,1% и 45,0%). Далее по частоте встречаемости находятся раны мягких тканей голени, области крестца, ягодицы, стопы и предплечья (табл. 2.3).

Таблица 2.3

Распределение больных по локализации ран

Причина	Группа сравнения №1 (n=54)		Группа сравнения №2 (n=40)		Основная группа (n=38)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Область крестца	6	11,1%	5	12,5%	5	13,2%
Ягодицы	3	5,6%	3	7,5%	3	7,9%
Медиальная лодыжка	26	48,1%	18	45,0%	17	44,7%
Голень	13	24,1%	10	25,0%	9	23,7%
Стопа	4	7,4%	3	7,5%	3	7,9%
Предплечье	2	3,7%	1	2,5%	1	2,6%
Всего	54	100,0%	40	100,0%	38	100,0%

По наличию у пациентов сочетанной патологии не отмечены значимые различия между основной и группами сравнения №1 и №2. Как видно из табл. 2.4, наиболее часто, как в основной (34,2%; 13 из 38 больных), так и в группах сравнения №1 (27,8%; 15 из 54) и №2 (27,5%; 11 из 40) наблюдалась артериальная гипертензия. Сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта отмечена у 4 (10,5%) больных в основной группе, 5 (9,3%) в группе сравнения №1 и 5 (12,5%) – в группе №2. Диагноз сопутствующего сахарного диабета установлен с частотой в 10,5% (4 из 38), 5,6% (3 из 54) и 7,5% (3 из 40) в основной и группах сравнения №1 и №2 соответственно. Различные формы ишемической болезни сердца в качестве сопутствующей патологии выявлены в 13,2%, 11,1% и 10,0% случаях в основной и группах сравнения №1 и №2 соответственно. С относительно меньшей частотой были выявлены сопутствующие патологии почек и легких.

Таблица 2.4

Структура и частота сопутствующих заболеваний

Заболевания	Группа сравнения №1 (n=54)		Группа сравнения №2 (n=40)		Основная группа (n=38)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Артериальная гипертензия	15	27,8%	11	27,5%	13	34,2%
Патология ЖКТ	5	9,3%	5	12,5%	4	10,5%
Патология легких	5	9,3%	4	10,0%	3	7,9%
Сахарный диабет	3	5,6%	3	7,5%	4	10,5%
Ишемическая болезнь сердца	6	11,1%	4	10,0%	5	13,2%
Патология почек	2	3,7%	2	5,0%	2	5,3%

Таблица 2.5

Распределение больных по площади раны после ПХО (мм²)

Площадь (мм ²)	Группа сравнения №1 (n=54)		Группа сравнения №2 (n=40)		Основная группа (n=38)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
100-200	2	3,7%	2	5,0%	2	5,3%
201-400	20	37,0%	14	35,0%	11	28,9%
401-600	26	48,1%	20	50,0%	21	55,3%
Более 600	6	11,1%	4	10,0%	4	10,5%
Всего	54	100,0%	40	100,0%	38	100,0%

В группах исследования у больных после ПХО наиболее часто наблюдались раны площадью от 401 до 600 мм², 48,1% – в группе сравнения №1, 50% – в группе №2 и 55,3% – в основной группе. Далее по частоте выявления отмечены раны площадью 201-400 мм²: в 28,9%, 37,0% и 35,0% – в основной, группах сравнения №1 и №2 соответственно. Обширных ран, более 600 мм² выявлено всего у 4 (10,5%) пациентов в основной группе, 6 (11,1%) – в группе №1 и 4 (10%) – в группе сравнения №2.

§2.2. Характеристика экспериментального исследования

Модель гнойной раны формировалась следующим образом: под общей анестезией парами газового анестетика «Галотана» в области холки крысы производилось удаление волосяного покрова диаметром в 2,0 см. Далее выполнялся разрез кожи в области холки размером не более 0,5 см. С использованием бранш зажима типа Бильрот, производилось разъединение тканей для формирования кармана в подкожной клетчатке объемом 1,0×1,0 см. В созданную полость помещается марлевый тампончик диаметром 8,0 мм, смоченный инфицированным содержимым (в нашем случае микст инфекция, полученная из гомогената свежего помета крыс в соотношении 1,0 г на 10,0 мл воды при комнатной температуре). Далее выполняется ушивание кожной раны узловым швом в асептических условиях.

При наблюдении за животными в течение первых суток отмечено, что их общее состояние без видимых отклонений, передвижения активные, принимают корм и пьют жидкость. Припухлость в области формирования гнойника умеренно болезненная при надавливании. Рана без покраснения и отделяемого. Швы лежат хорошо. После удаления швов и разведения краев раны выделяется густой гной белого цвета с неприятным запахом в количестве 2-3 капель. В сроки через 7 суток формируется незаживающая рана с гнойным отделяемым с запахом в количестве до 1,0 мл. При надавливании отделяемое в виде белого гноя увеличивается. В полости гнойника сохраняется инородное тело в виде марлевого тампончика, пропитанного отделяемым. Края раны с признаками некроза, отечные. Общее состояние животных без видимых изменений. В этот срок можно считать, что сформирована гнойная незаживающая рана и начало эксперимента по исследованию эффективности методик по стимуляции заживления ран. В последующие сроки наблюдений, без снятия кожного шва – отмечено прогрессирование гнойного процесса с нарастанием признаков общей интоксикации, отказом от пищи и гибелью животных (рис. 2.1).

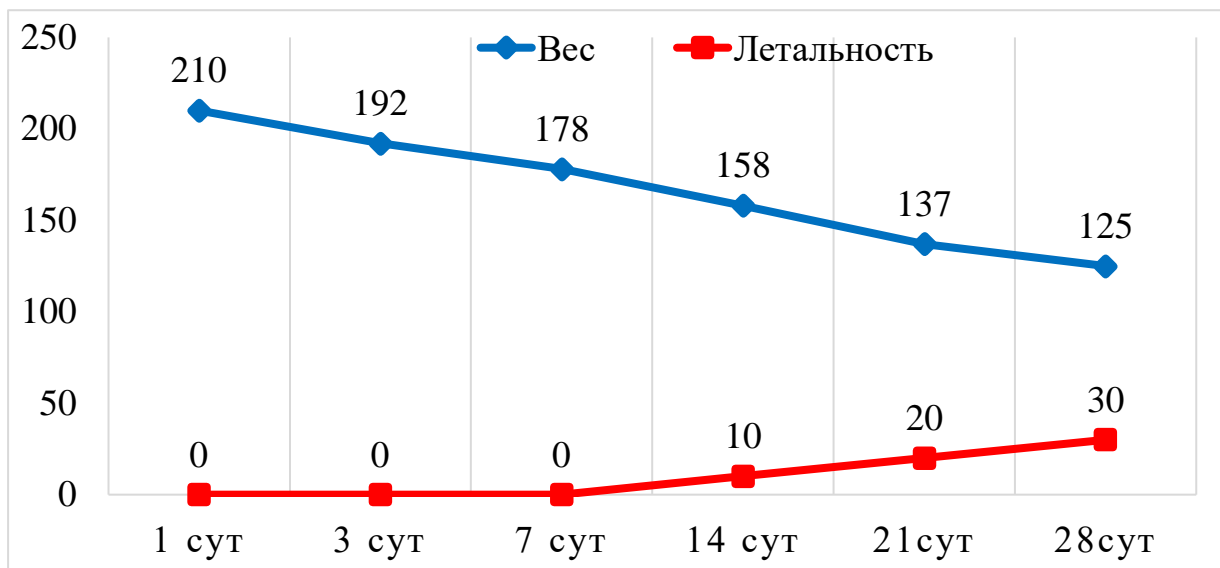


Рис. 2.1. Динамика веса и летальность животных при формировании модели гнойной раны. Срок формирования гнойной раны к 7 суткам, далее нарастают признаки общей интоксикации животных

Таким образом, нами в виде сформированной модели гнойной хронической раны принят срок 7 суток, после снятия кожного шва инородное тело остается в полости гнойника и поддерживает гнойный процесс при стабилизации состояния животных

Эксперименты выполнены на 89 белых беспородных крысах возрастом 3-6 месяцев. Экспериментальные животные были распределены на 5 групп:

Группа контроля №1. Количество животных – 18. В этой группе животных после формирования гнойной раны лечение не проводилось. Производилась снятие кожного шва и обеспечение свободного оттока гноя из полости гнойной раны. Изучена динамика течения гнойной раны и влияние ее на жизнеспособность экспериментальных животных Крысы были выведены из эксперимента в стандартные сроки: 1, 3,7,14 сутки после формирования гнойной раны (т.е. на 7 сутки после сформированной модели).

Группа контроля №2. Количество животных 16. В этой группе животных на 7 сутки после формирования гнойной раны производилось удаление инородного тела (марлевый тампончик) санация полости раны стандартным

раствором 5% хлоргексидина. В последующем прослеживалась динамика заживления раны. Сроки выведения животных из эксперимента: 1, 3, 7, 14 сутки.

Группа контроля №3. Количество животных 17. У этих животных обработка полости гнойной раны производилась физиологическим раствором с удалением инородного тела и детрита. Далее проводился сеанс облучения полости лазерным излучением в диапазоне 337 нм с плотностью мощности 3мВт/см² в течение 1 минуты. Далее проводилось наблюдение с выведением животных из эксперимента в идентичные сроки.

Таблица 2.6

Количество животных и сроки специальных исследований

Группы	Модель раны	1 сут	3 сут	7 сут	14 сут	Летальные случаи
К-1	18	3	3	3	3	1
К-2	16	3	3	3	3	0
К-3	17	4	4	4	4	0
К-4	18	4	4	4	4	0
Опыт	20	5	5	5	5	0
Всего	89	19	19	19	19	1

Группа контроля №4. Количество животных 18. В этой группе после удаления инородного тела обработка полости гнойной раны производилась раствором «ФарГАЛС» в количестве 3 мл однократно. Далее проводилось динамическое наблюдение с изъятием биоптатов тканей в стандартные сроки исследований.

Опытная группа. Количество животных 20. В данной группе животных после удаления инородного тела обработка полости раны производилась раствором «ФарГАЛС» с последующим облучением лазером с мощностью 3 мВт в течение 1 минуты. Эффект сочетанного воздействия основан на 3 факторах: бактерицидный эффект «ФарГАЛС», стимуляция заживления ран – лазерным излучением, усиление антимикробного эффекта вследствие фотодинамического эффекта.

§2.3. Характеристика использованных методов исследования

Клинический осмотр пациентов включал сбор основных и найденных при осмотре жалоб, выявление субъективных ощущений онемения, тяжести стоп, наличия или отсутствия болей в области раневого повреждения. Анамнез заболевания включал уточнение времени появления раневого повреждения, основных причин и факторов, способствовавших возникновению раны на той или другой области тела, длительности и особенностей течения заболевания, проводимого ранее лечения и наличия сопутствующей патологии. При описании локального статуса раны уточнялись состояние кожных покровов, стенок и краев раны, оценивалась локализация и размеры дефектов.

С целью улучшения лечебно-профилактических мероприятий в исследование включено определение микробной флоры и степени обсемененности раны у больных с ГР мягких тканей в основной и группах сравнения. У каждого больного забор материала осуществлялся трехкратно: сразу же при их обращении в нашу клинику, до выполнения ПХО раны; на 3-5 и 6-8 сутки после начала лечения.

У всех пациентов с ГР было проведено исследование раневого отделяемого из ран для определения цитологической картины. Использована методика «мазков-отпечатков» (Покровская М.П., Макаров М.С.). Исследование проведено после выполнения ПХО и затем на 3-7-14 и 21 сутки наблюдения. Для чего на обезжиренные предметные стекла «снимали» отпечатки. Препараты окрашивали по Романовскому-Гимзе. Подсчет клеточных элементов и их распределение для анализа осуществляли из расчета на 100 клеток.

Полученные данные распределяли на 6 типов цитограмм, предложенных Кузиным М.И. с соавт. (1990):

Некротический тип - полная клеточная ареактивность;

Дегенеративно-воспалительный тип – наличие слабых признаков воспалительной реакции;

Воспалительный тип – нормальное течение острого или подострого воспаления с преобладанием нейтрофилов средней степени сохранности до 85-90%;

Воспалительно-регенераторный или регенераторно-воспалительный типы определялись в зависимости от преобладания того или иного компонента и характеризуются благоприятным течением процесса;

Регенераторный тип - преобладание про- и фибробластов, макрофагов, полибластов, что характеризует II фазу раневого процесса.

Для оценки качества лечения ГР применен планиметрический метод, предложенный Л.Н. Поповой (1942) с верификацией степени уменьшения раневой поверхности, которая вычисляется по формуле:

$$x = \frac{(S - S_n) \times 100}{S \times 100}$$

где S –площадь поверхности раны при предыдущем измерении, мм²; S_n – площадь раны при данном измерении, мм²; T – интервал между измерениями в сутках.

Как было сказано выше, в опытной группе в эксперименте и в основной группе пациентов в качестве антисептического и ранозаживляющего средства, а также фотосенсибилизатора при ФДТ использован отечественный препарат «ФарГАЛС», широко применяемый во многих отраслях медицины, включая хирургию, гинекологию, комбустиологию, оториноларингологию, стоматологию и т.д. Препарат «ФарГАЛС» отнесен к активным в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры и грибов рода *Candida*).

В качестве источника излучения для ФДТ нами использован лазер Матрикс (рис. 2.2). В качестве излучателя в нем использован полупроводниковый излучатель с мощностью излучения 3 мВт, спектр-337нм. Излучение импульсное с частотой 100 Гц. Устройство снабжено световодом с диаметром 500 мкм. измерителем мощности и таймером с дискретными величинами времени от 10 сек до 3 мин.

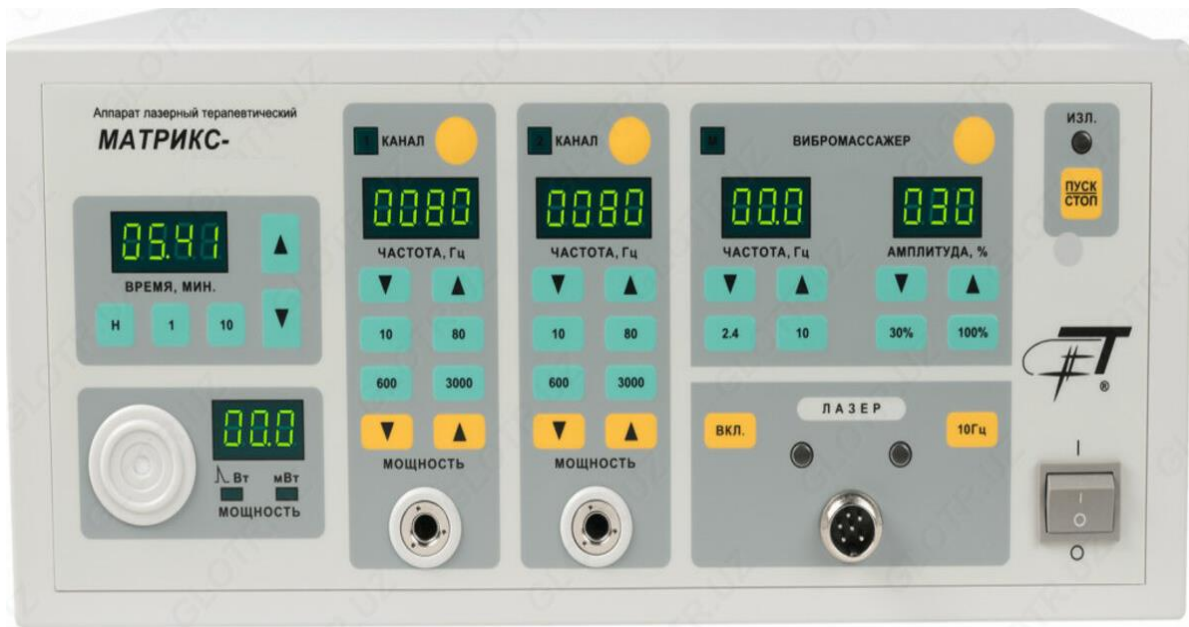


Рис. 2.2. Лазерный аппарат «Матрикс» для облучения ран

Спектр поглощения Фаргалс полностью совпадает с излучением лазера Матрикс (Рис. 2.3). Отечественный высокоэффективный противомикробный препарат, показал спектр поглощения в режиме 350-550 нм, с вторым небольшим подъемом кривой в спектре 800 нм.

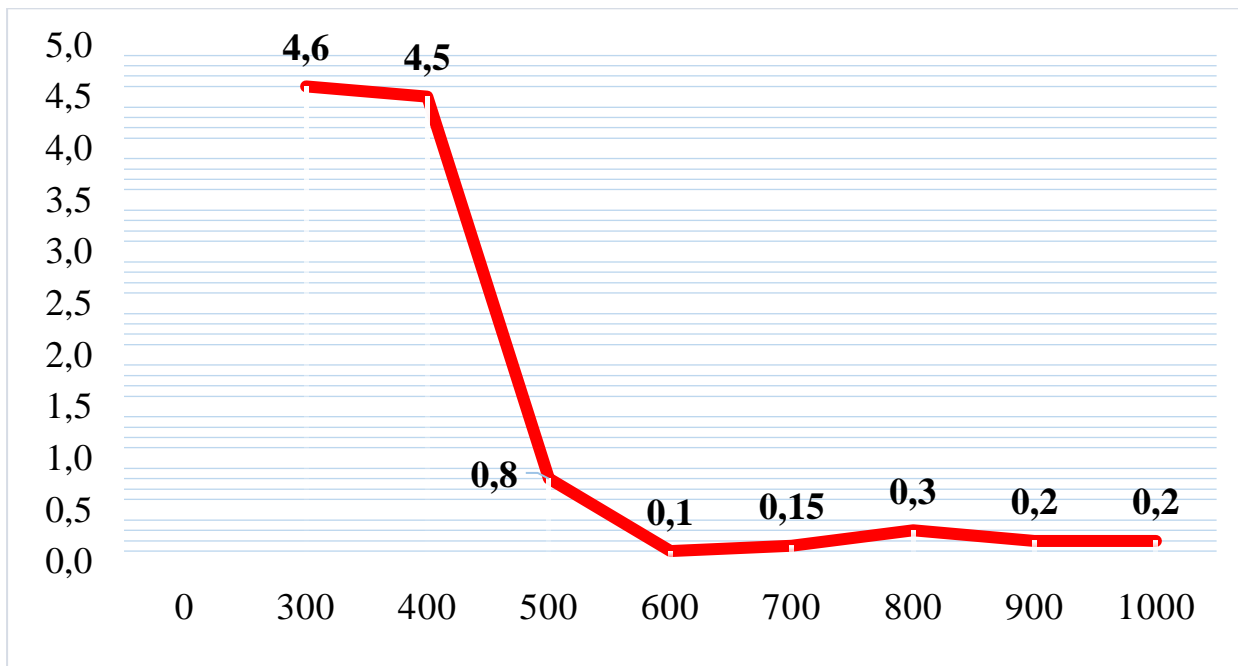


Рис. 2.2. Спектр поглощения препарата «ФарГАЛС»

Для гистологического исследования образцы ткани белых крыс фиксировали в 10% растворе формалина на фосфатном буфере. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Светооптические микрофотографии получали на микроскопе Axioscop 40 – ZEISS», сопряжённым с цифровой камерой. Все микрофотографии подвергались обработке и сохранению данных на компьютере с помощью прикладных программ Microsoft Windows XP-Professional.

Биохимические исследования у экспериментальных животных проводились на автоматическом биохимическом анализаторе «VITROS-350» фирмы «Ortho Clinical Diagnostics» (Германия).

§2.4. Оценка качества проведенного лечения

С целью обеспечения объективности и надлежащей оценки эффективности использованных методов лечения ГР мягких тканей мы рассчитывали клинические и статистические показатели, предусмотренные методами доказательной медицины. Решающее значение в анализе результатов лечения ГР мягких тканей имели частота развития благоприятных и неблагоприятных исходов.

В частности, были вычислены значения следующих показателей:

повышение относительной пользы (ПОП), определяющийся как относительное увеличение частоты благоприятных исходов в основной группе (ЧБИО) по сравнению с контрольной (ЧБИК) по формуле:

$$\text{ПОП} = (\text{ЧБИО} - \text{ЧБИК}) / \text{ЧБИК} \times 100 \text{ (в \%)}$$

повышение абсолютной пользы (ПАП), являющийся абсолютной арифметической разницей между встречаемостью благоприятных результатов и исходов между основной и контрольной группами:

$$\text{ПАП} = (\text{ЧБИО} - \text{ЧБИК}) \times 100 \text{ (в \%)}$$

снижение относительного риска (СОР), определяющийся как относительное снижение частоты встречаемости неблагоприятного исхода

лечения в основной группе (ЧНИО) по сравнению с контрольной (ЧНИК), и рассчитывающийся по формуле:

$$COR = (\text{ЧНИО} - \text{ЧНИК}) / \text{ЧНИК} \times 100 \text{ (в\%)}$$

снижение абсолютного риска (САР), вычисляющийся абсолютной арифметической разницей между частотой неблагоприятного исхода между основной группой и контрольной группой. Этот показатель рассчитывается по формуле:

$$САР = (\text{ЧНИО} - \text{ЧНИК}) \times 100 \text{ (в \%)} .$$

Для интерпретации полученных данных мы использовали специальную таблицу сопряжённости возможных исходов лечения (табл. 2.8).

Таблица 2.8

Сопряжённость возможных клинических исходов лечения

Группа	Количество больных		
	С благоприятным исходом	С неблагоприятным исходом	Всего
Основная	A	B	A+B
Группа сравнения	C	D	C+D

Частота благоприятных исходов в основной группе (ЧБИО) = $A/(A+B)$.

Частота благоприятных исходов в контрольной группе (ЧБИК) = $C/(C+D)$.

Частота неблагоприятных исходов в основной группе (ЧНИО) = $B/(A+B)$.

Частота неблагоприятных исходов в группе контроля (ЧНИК) = $D/(C+D)$.

§2.5. Статистическая обработка полученных данных

Исходные данные пациентов, материал исследования и полученные результаты подвергались статистической обработке с применением методов параметрического и непараметрического анализа использованием программного обеспечения «STATISTICA 13.3» (разработчик - StatSoft.Inc). Сбор, корректирование, обработка информации, а также визуализация полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Полученные значения оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывалось значение критерия χ^2 .

Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Полученное значение

точного критерия Фишера P более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение P менее 0,05 – об их наличии.

§2.6. Резюме по главе

Диссертационное исследование проведено в 2 направлениях: экспериментальное и морфологическое обоснование эффективности применения предложенного способа лечения ГР мягких; сравнительный анализ клинических результатов лечения ГР мягких тканей. Экспериментальные исследования проведены путем формирования хронической гнойной раны на белых крысах. Фундаментом клинического исследования послужили 132 больных с ГР мягких тканей. Больные распределены на три группы исследования (основная, группы сравнения №1 и №2) в зависимости от предпринятой тактики ведения.

Анализ клинической характеристики больных показал репрезентативность исследуемых групп. У всех пациентов гнойные раны образовались не менее чем за 14 суток до поступления и средние сроки наличия раны составили $22,6 \pm 1,9$ дня, при этом в исследование включены только те больные, лечение ГР у которых подразумевало только местное воздействие, то есть исключались пациенты с ранами глубжележащих тканей, у которых выполнялись различные методы хирургического лечения (традиционные и малоинвазивные вмешательства на сосудах, ампутации и т.д.). По локализации в большинстве случаев отмечены раны мягких тканей медиальной лодыжки. По площади поражения раны от 401 до 600 мм² составили большинство случаев. Из сопутствующей патологии наиболее часто выявлена артериальная гипертензия.

Программа обследования включала общепринятые и национальные стандарты оказания медицинской помощи пациентам с ГР мягких тканей. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач были использованы общеклинические, биохимические, микробиологические, статистические методы, а также оценка качества проведенного лечения.

ГЛАВА III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Несмотря на то, что причины и факторы риска, приводящие к гнойным ранам мягких тканей, «молекулярно» неоднородны, воспроизведение клинических особенностей хронических ран является неотъемлемой частью изучения перспективных направлений в разработке и внедрению новых, эффективных способов лечения ГР мягких тканей. В настоящее время продолжают исследования по оценке существующих моделей, поиску путей их оптимизации, разработке более полезных инструментов для выявления патологических механизмов и потенциальных терапевтических методов лечения.

Обзор литературы показал, что на сегодняшний день уже известны многие фундаментальные клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе здорового заживления ран. В данной главе мы также обсуждаем клиническую сложность изучаемой патологии и описываем свою модель для сравнительного исследования различных способов и методов лечения гнойных ран в эксперименте.

Напомним, что экспериментальное исследование выполнено на 89 белых беспородных крысах возрастом 3-6 месяцев. В первой группе контроля после формирования гнойной раны лечение не проводилось; во второй группе производилась санация полости раны раствором хлоргексидина; в третьей группе проводился сеанс облучения полости лазерным излучением в диапазоне 337 нм с плотностью мощности 3 мВт/см² в течение 1 мин; в группе контроля №4 обработка полости гнойной раны производилась раствором «ФарГАЛС» в количестве 3 мл; в опытной группе обработка полости раны производилась раствором «ФарГАЛС» с последующим облучением лазером с мощностью 3 мВт в течение 1 мин. В последующем прослеживалась динамика заживления раны. Сроки выведения животных из эксперимента: 1, 3, 7, 14 сутки.

§3.1. Моделирование гнойной раны мягких тканей в эксперименте

В рамках проведения эксперимента нами была сформирована гнойная рана и определены сроки ее хронизации. На рис. 3.1 представлена последовательность моделирования раны у крыс. Под общей анестезией парами газового анестетика «Галотана» в области холки крысы производилось удаление волосяного покрова диаметром в 2,0 см, на площади 1,75-2,0 см². Далее выполнялся разрез кожи в области холки размером не более 0,6 см.

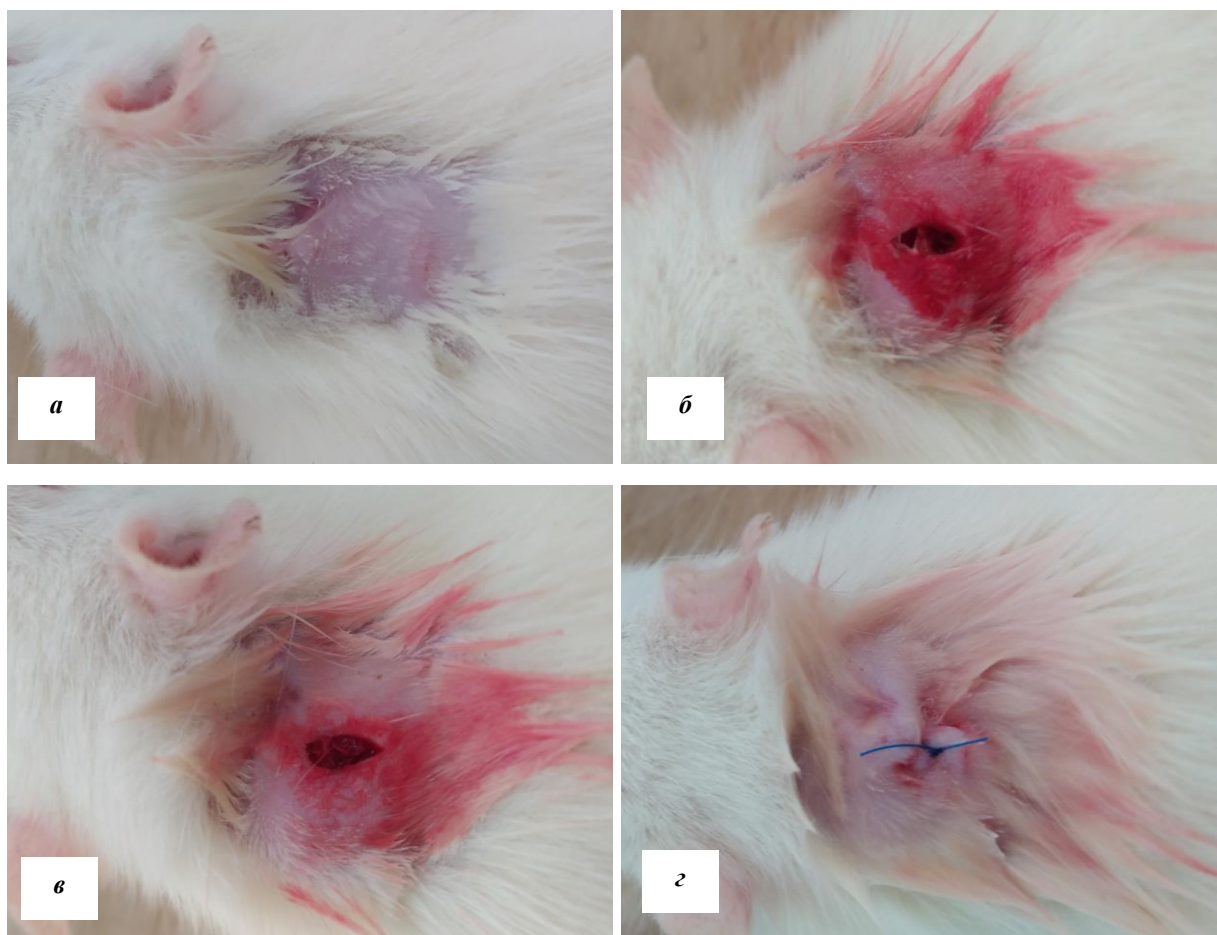


Рис. 3.1. Этапы моделирования гнойной раны мягких тканей:
а) удаление волосяного покрова; б) разрез кожи и формирование полости в подкожной клетчатке; в) погружение инфицированного маревого тампончика в сформированную полость; г) накладывание узлового шва на кожную рану

С использованием бранш зажима типа Бильрот, производилось разъединение тканей для формирования кармана в подкожной клетчатке объемом 1,0×1,0 см. В созданную полость помещается марлевый рыхлый тампончик диаметром 8,0 мм, смоченный инфицированным содержимым (в нашем случае микст инфекция, полученная из гомогената свежего помета крыс в соотношении 1,0 г на 10,0 мл воды при комнатной температуре). Далее выполняется ушивание кожной раны узловым швом в асептических условиях.

Наблюдение за животными позволило выявить следующие изменения (рис. 3.2):

В течение первых суток после формирования модели гнойной раны животные активны, принимают воду и пищу. Область формирования гнойника не загрязнена, шов лежит хорошо. Отмечается припухлость в области формирования гнойной полости, которая на ощупь остается мягкой и эластичной. Появления волдырей и выпотевания жидкости не наблюдалось.



Рис. 3.2. Макроскопическая картина после формирования модели хронической гнойной раны: а) 3 сутки - имеются припухлость и инфильтрация, выделяется мутная жидкость без запаха; б) 7 сутки – при раскрытии краев раны выделяется гной белого цвета с характерным запахом

В течение трех суток животные остаются активными, область формирования гнойника имеет видимые очертания, кожа не изменена. Отделяемого из раны нет. Кожный шов лежит хорошо. Область формирования гнойника становится припухлой, плотной, болезненная при пальпации, при надавливании выделяется мутная жидкость без запаха. У части животных появились признаки инфицирования ран в виде мокнутия поверхности, утолщения корки над областью кожного шва. Животные активны, принимали воду и пищу. Потеря веса до 20% от исходного.

Через семь суток животные оставались активными, принимали воду и пищу. Область кожного шва у большинства животных начинает некротизироваться с появлением гнойных выделений. Шов плохо фиксирует края раны. Область сформированного гнойника принимает отчетливые очертания, болезненная при пальпации. Практически у всех животных имело место инфицирование, которое проявлялось флуктуацией в области припухлости и выделением из краев раны гнойного отделяемого. Потеря веса составляла 15% от исходного. Появляются отчетливые признаки сформированного гнойника в подкожной клетчатке. При снятии кожного шва отделяется густой гной белого цвета с неприятным запахом. При этом края кожной раны с признаками некроза. Количество гноя до 0,5 мл. Иностранное тело остается в полости гнойника и поддерживает гнойный процесс в подкожной клетчатке. В свою очередь, в системной реакции организма наступили следующие изменения (табл. 3.1).

В биохимии крови отмечены следующие изменения: глюкоза - 8,9 ммоль/л, мочевины - 4,3 ммоль/л; креатинин - 32 ммоль/л, натрий - 136 ммоль/л, калий - 4,4 ммоль/л, амилаза - 1300 уе, белок - 5,9 г/л, АСТ - 61 у/е, АЛТ - 24 у/е, билирубин общий - 2 ммоль/л, билирубин связанный - 0 ммоль/л

Таблица 3.1

**Динамика лабораторных показателей при формировании гнойной раны
в эксперименте у крыс**

Сроки	Л	п/я	с/я	М	Э
Контр.	9,1±0,2	6,2±0,1	65,3±0,4	5,4±0,8	3,1±0,4
1сут	8,2±0,3	5,8±0,3	56,6±0,1	6,2±0,1	2,1±0,2
3 сут	9,1±0,5	7,6±0,6	60,3±0,5	5,0±0,5	2,2±0,4
5 сут	12,3±0,4	8,5±0,3	58,8±0,3	6,6±0,2	2,4±0,5
7 сут	17,2±0,7*	10,1±0,9*	42,2±0,7	8,3±0,3	3,5±0,2
10 сут	18,7±0,2*	11,5±0,3*	43,4±0,2	8,8±0,6	4,6±0,6

p < 0,05 в сравнении с контролем

Таким образом, по результатам исследований динамики состояния животных и течения раневого процесса, а также лабораторных исследований оптимальным сроком формирования хронической гнойной раны мягких тканей можно принять 7 суток, о чем свидетельствует поступление характерного гноя из раны, сохранение жизненно важных функции организмы животных, а также возможность проведения исследований в последующие сроки наблюдений.

§3.2. Совершенствование способа фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей

В ежедневной общехирургической практике при локальном лечении хронических гнойных ран мягких тканей (как в первой фазе заживления раны, так и во второй фазе) применяется целый ряд давно известных препаратов и более современные лекарственные средства. Во всех известных способах лечения гнойных ран методом фотодинамической терапии используются средства, не обладающие широким спектром действия на наиболее часто встречающиеся в хронических ранах грамотрицательные или грамположительные группы бактерий, что снижает их эффективность. Также,

до настоящего времени не проводились исследования влияния свойств используемых средств для фотодинамической терапии на патогенные возбудители различной групповой принадлежности с целью поиска средств для лечения гнойных ран методом фотодинамической терапии.

Задачей предлагаемого изобретения является повышение эффективности хирургического лечения, обеспечение доступности расходных материалов и снижение себестоимости методики за счет применения в качестве препарата фотосенсибилизатора отечественного высокоактивного противомикробного лекарственного средства с усиленными противовоспалительными и репаративно-регенераторными свойствами.

Для решения поставленной задачи предлагается способ лечения гнойных ран мягких тканей, включающий введение в рану фотосенсибилизатора и последующее облучение ее лазером, отличающийся тем, что в качестве фотосенсибилизатора используют 20 мл препарата «ФарГАЛС» в соотношении 1:3 с физиологическим раствором, а облучение лазером проводят в импульсном непрерывном режиме с частотой 100 Гц при длине волны 337 нм и мощности 3,0 мВт/см².

Использование препарата «ФарГАЛС» обеспечивает высокую активность против полирезистентных штаммов возбудителей (грамположительная микрофлора, грамотрицательная микрофлора, грибы), противовоспалительные и репаративные свойства.

Препарат «ФарГАЛС» разработан и запатентован в Республике Узбекистан, не имеет аналогов в мире. Данный препарат уже зарекомендовал себя как эффективное средство лечения гнойных ран мягких тканей, о чем свидетельствуют ранее проведенные исследования и предоставленные отчеты из Республиканского центра гнойной хирургии и хирургических осложнений сахарного диабета (Бабаджанов Б.Д. с соавт., 2005), Ташкентской медицинской академии (Тешаев О.Р., 2005), отделения комбустиологии РНЦЭМП (Рузимуратов Д.А., 2007).

Применение лазерного квантового облучения раневой поверхности позволяет обеспечить:

- нейтрализацию кислой среды,
- ускорение развития регенеративных процессов,
- снижение бактериальной контаминации раны,
- уменьшение количества полиантибиотико-устойчивых штаммов,
- индукцию и усиление основных свойств препарата «ФарГАЛС» (противовоспалительного, антимикробного и репаративного).
- расширение спектра антимикробного эффекта препарата «ФарГАЛС»

При создании изобретения были проведены экспериментальные исследования, в том числе *in vivo*, в которых исследовалась эффективность различных методов в отношении гноеродной микрофлоры различной групповой принадлежности. Экспериментально определено оптимальное соотношение компонентов в используемом в предлагаемом способе препарата «ФарГАЛС» для фотодинамической терапии.

Лазерное облучение (как в ультрафиолетовой, так и в инфракрасной части спектра, полученное из различных источников) может ускорить завершение изменений в тканях и развитие регенеративных процессов, снизить бактериальную контаминацию ран и уменьшить количество полиантибиотико-устойчивых штаммов (Жуков Б.Н., Лысов Н.А., 1997). Однако, несмотря на то, что время лечения сокращается при использовании лазерной терапии, она не полностью удовлетворяет клиницистов, а также не предотвращается образование грубых коллоидных рубцов.

Известен «хирургический способ лечения гнойных заболеваний мягких тканей, состоящий в том, что проводят вскрытие гнойного очага и туалет раны, затем накладывают повязку с антисептическими растворами или мазями с последующими ежедневными перевязками, при этом проводят туалет раны с использованием антисептических растворов» [Большая медицинская энциклопедия, М., 1985, т.1, стр.20-21].

К недостаткам данного способа можно отнести длительное и затяжное проведение терапии, присыхание повязки к раневой поверхности и болезненный характер перевязочных процедур.

Другой известной методикой является «способ лечения гнойных поражений мягких тканей, состоящий в том, что на рану накладывают салфетку с иммобилизованным протеолитическим ферментом-Дальцекестрипсин, через которую ежедневно облучают полупроводниковым низкоэнергетическим лазером» (Патент RU №1598269, опубл. 1988).

Недостатком способа является длительное очищение раны и затяжной период эпителизации, что наблюдается только к 9-12 суткам после начала лечения.

Существует «способ лечения гнойных ран мягких тканей, состоящий в том, что на рану накладывают салфетку на основе диальдегидцеллюлозы, содержащую в качестве биологически активного препарата фотосенсибилизатор «Фотосенс» на основе фталоцианина алюминия, и после выдерживания салфетки на ране в течение 24 часов проводят облучение раны красным светом, излучаемым твердотельным лазером на алюминате иттрия, с удвоенной частотой и длиной волны 670 нм или нелазерным источником света широкой полосы излучения 600-700 нм и длиной волны 670 нм» (Патент РФ №2164427, опубл. 27.03.2001).

К недостаткам известного способа относят сложность процедуры, необходимость применения специальных салфеток на основе диальдегидцеллюлозы, длительный срок оставления салфетки на ране и трудности с локализацией вещества фотосенсибилизатора в пределах раны.

Известен «способ лечения обширных гнойных ран мягких тканей, характеризующийся тем, что он состоит из ряда последовательных этапов: при поступлении больного в стационар экстренно производится традиционное вскрытие гнойного очага хирургическими инструментами и эвакуация детрита, после чего раневую поверхность обрабатывают излучением высокоэнергетического полупроводникового лазера, затем рану промывают

антисептиком и обрабатывают расфокусированным лучом CO²-лазера мощностью 20 Вт с диаметром светового пятна 1 см в непрерывном режиме, на 2-е сутки от начала лечения при отсутствии в ране вторичных некрозов проводят фотодинамическую терапию путем нанесения на поверхность раны фотосенсибилизатора и последующего облучения ее лазером, при обнаружении признаков вторичного некроза перед проведением фотодинамической терапии рану повторно обрабатывают расфокусированным лучом CO²-лазера, а при сохранении в ране на 2-е сутки после проведения фотодинамической терапии перифокальных воспалительных проявлений проводят повторный сеанс фотодинамической терапии, при этом при проведении фотодинамической терапии в качестве фотосенсибилизатора используют модифицированный гель «Фотодитазин» на основе эфиров метилгидроксиэтилцеллюлозы, содержащий 0,5-1,5% диметилглюкаминовой соли хлорина Еб, для чего перед нанесением геля на поверхность раны его смешивают с 25%-ным водным раствором полиэтиленоксида в объемном отношении гель: раствор полиэтиленоксида 10:2-3, а облучение осуществляют полупроводниковым лазером, имеющим длину волны $0,66 \pm 0,03$ мкм, плотность мощности от 0,5 до 1,0 Вт/см² и энергетическую плотность 20 Дж/см²».

Недостатками данного способа являются его сложность, недостаточная эффективность и высокая концентрация фотосенсибилизатора в используемом средстве для фотодинамической терапии.

Наиболее близким к предлагаемому является «способ лечения гнойных ран мягких тканей, включающий введение в рану фотосенсибилизатора и последующее облучение ее лазером, отличающийся тем, что в качестве фотосенсибилизатора используют гель, содержащий 0,5-1,5% глюкаминовой соли хлорина Еб, а облучение лазером проводят в непрерывном режиме при длине волны 660 нм, плотности подводимой к ране энергии 30-40 Дж/см² и плотности мощности 0,8-1,0 Вт/см²» (Патент РФ № RU 2286780 С2 от 10.11.2006 г.).

Однако указанный способ-аналог подразумевает использование высоких концентраций фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии и длительное его нахождение на ране, что приводит к значительному накоплению фотосенсибилизатора в здоровых тканях.

Поставленная задача полностью решена заявленным способом. Способ прост в исполнении, доступен и рекомендуется к широкому использованию в хирургических отделениях стационаров и клиник Республики.

Таким образом, предложенный способ позволяет стимулировать и ускорить процессы регенерации и пролиферации ткани в раневой поверхности, с быстрым снижением бактериальной контаминации раны, обеспечением высокой активности против полирезистентных штаммов возбудителей и снизить себестоимость методики за счет применения в качестве препарата фотосенсибилизатора отечественного противомикробного лекарственного средства.

§3.3. Результаты исследования динамики заживления гнойных ран после лечебного воздействия в эксперименте

Динамика раневого процесса в группе контроля №1. После формирования гнойной раны выполнялось снятие кожного шва с последующим наблюдением за состоянием животных без лечения. Через сутки после формирования хронической гнойной раны животные активны, принимают корм и воду. Волосяной покров блестящий. Дальнейшего снижения веса не отмечено. В области раны – имеется гнойничок размером до 0,3 см в диаметре, кожные края с признаками некроза.

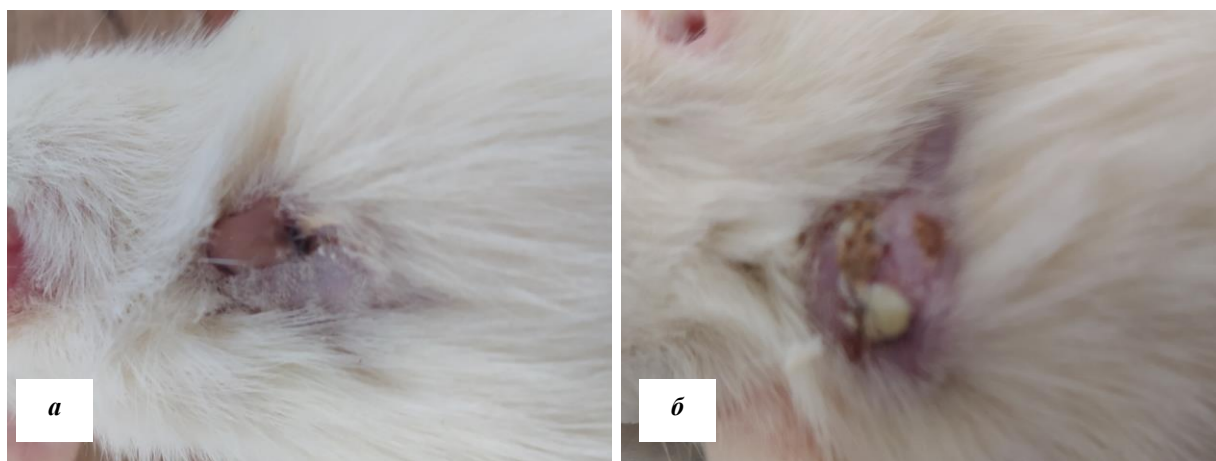


Рис. 3.3. Группа контроля №1: а) сформированная модель хронической гнойной раны мягких тканей; б) продолжает поступать гнойное отделяемое из раны белого цвета с характерным запахом. Края кожной раны с признаками регенерации

Припухлость в области гнойника сократилась до 1,0 см в диаметре. При надавливании из ранки выделяется белый гной в небольшом количестве со слабым запахом. После снятия швов в последующие сроки наблюдается поступление гнойного отделяемого из подкожной клетчатки. Края кожной раны с признаками некроза. На 3, 7, 14 сутки динамики раневого процесса не прослеживается. Так же имеется гнойная ранка размером 3,0×3,0 мм, при надавливании выделяется гной в небольшом количестве. При пальпации определяется наличие подкожного гнойника, инородное тело не прощупывается. Животные остаются активными. В весе не теряют, но и прибавки в весе также не прослеживается. Область хронической гнойной раны умеренно болезненная. Края кожной раны с признаками регенерации. В отдаленные сроки после формирования гнойника продолжает поступать гнойное отделяемое из раны белого цвета с характерным запахом.

Динамика раневого процесса в группе контроля №2. В этой группе крыс после вскрытия гнойника произведено извлечение инородного тела (марлевый тампончик) с последующей санацией 3,0 мл раствора

хлоргексидина. Полость гнойника составляла до 1 см в диаметре, края раны с признаками некроза. Детрит и гной с неприятным запахом.



Рис. 3.4. Крыса из контрольной группы №2. После вскрытия гнойника и разведения краев раны извлечен марлевый тампон. Туалет, санация полости гнойника раствором хлоргексидина. Рана оставлена открытой

На 3 сутки после начала лечения животные активны, свободно передвигаются в клетке, принимают корм и воду без остатка, несмотря на то, что корм давался в увеличенном рационе в 1,5 раза. Отмечена стабилизация веса животных. Шерсть гладкая, блестящая. В области гнойной раны имеется воспаление с явлениями некроза краев кожи. Полость гнойника сокращается и составляет 0,7 см в диаметре. Грануляции не прослеживаются, покрыты гнойным налетом и детритом. У некоторых животных кожная ранка закрылась струпом, после удаления которого вновь поступает гнойное отделяемое.

На 7 сутки после вскрытия и санации гнойника. Животные активны, начинают прибавлять в весе, но еще ниже исходного, хорошо принимают корм и воду. В области формирования гнойника припухлость и инфильтрация не прослеживаются. Рана покрыта струпом, который снимается достаточно легко и поступает мутная жидкость с запахом из полости гнойника. Последний также сократился до размеров 0,6×0,6 см, с признаками очищения в виде грануляций.

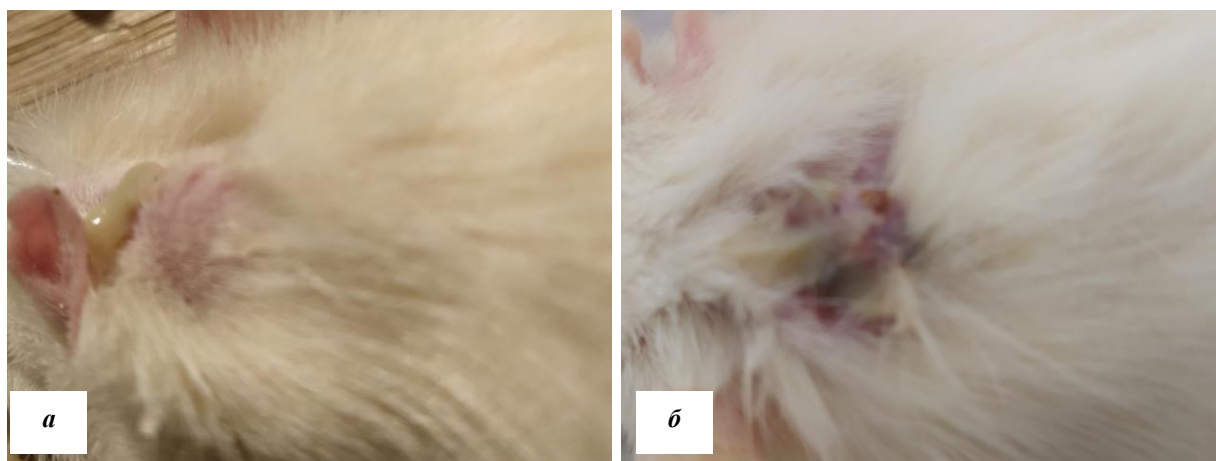


Рис. 3.5. Контрольная группа №2: а) на 3 сутки отмечается поступление гнойных масс из полости в небольшом количестве без запаха; б) на 14 сутки после удаления корочки над раной выделилось небольшое количество мутной жидкости без запаха

На 14 сутки после операции состояние животных практически без изменений. Отмечается прибавка в весе. В области формирования гнойника имеется струп, который достаточно плотно прикреплен к поверхности ранки. При отделении выделяется небольшое количество мутной жидкости без запаха. Полость гнойника сокращается, но еще не зажила. Имеются плотные некротические ткани, при отделении которых определяется грануляционная ткань

Динамика раневого процесса в группе контроля №3. У животных данной группы после удаления инородного тела произведена обработка полости гнойника лазерным излучением с длиной волны 337 нм, мощностью 3 мВт, в течение 1 минуты. Следует отметить, что в этой группе животных обработка антисептиками не производилась.

На 3 сутки после начал фотодинамической терапии животные активны, свободно передвигаются в клетке, охотно поедают корм и пьют воду. Вес стабилизировался. При осмотре области гнойной раны припухлость не прослеживается, ранка покрыта струпом, который отделяется с трудом и кровоточит вследствие разрушения грануляций. Из полости гнойника еще

поступает мутная жидкость с запахом. Стенки гнойника местами покрыты детритом, однако прослеживается наличие грануляций.



Рис. 3.6. Обработка полости гнойника излучением лазера с длиной волны 337 нм, мощностью 3 мВт в течение 1 минуты

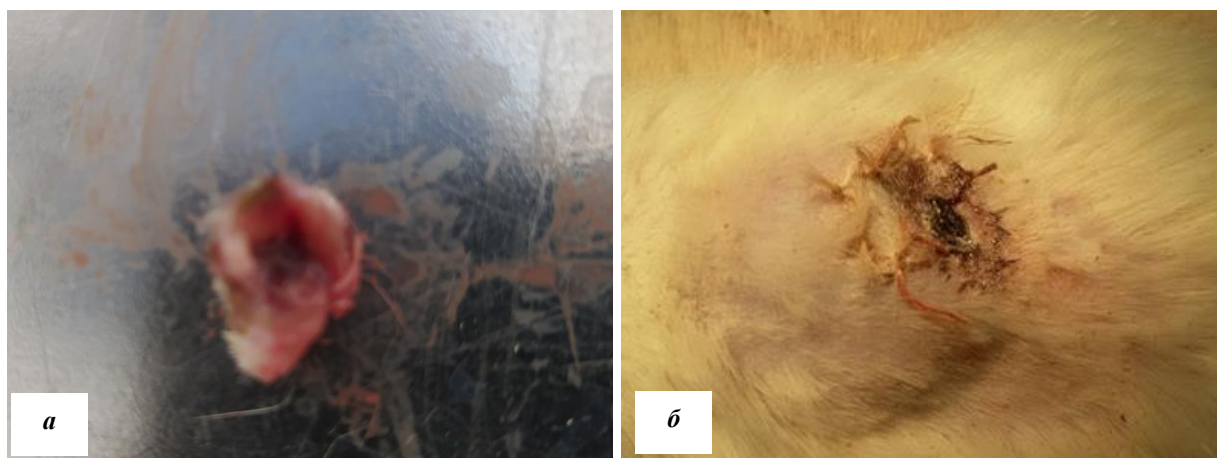


Рис. 3.7. Контрольная группа №3 (Лазерное воздействие): а) биопсийный препарат, дно и края раны покрыты некротическими тканями и детритом; б) на 14 сутки рана значительно уменьшилась в размере, покрыта плотной коркой, инфильтрация краев раны незначительна, заживление по типу вторичного

На 7 сутки после начала лечения (обработка лазерным излучением) состояние животных не претерпевает существенных изменений, отмечена незначительная прибавка в весе. Ранка также покрыта струпом, при отделении которого все еще в незначительном количестве поступает мутное отделяемое. Полость сократилась до размеров 4,0×4,0 мм.

На 14 сутки животные активно питаются и пьют воду, отмечена прибавка в весе до 5% в сравнении с исходным, к моменту вскрытия гнойника, весом. Место сформированной гнойной раны покрыто плотной коркой, площадь сократилась до 30%. У большинства животных корка снимается с кровотечением, под ней ткань активно гранулирует, покрыта пленкой со скудным отделяемым.

Динамика раневого процесса в группе контроля №4. В этой группе лабораторных животных после вскрытия гнойника полость обработана отечественным антисептиком «ФарГАЛС» в количестве 3,0 мл.

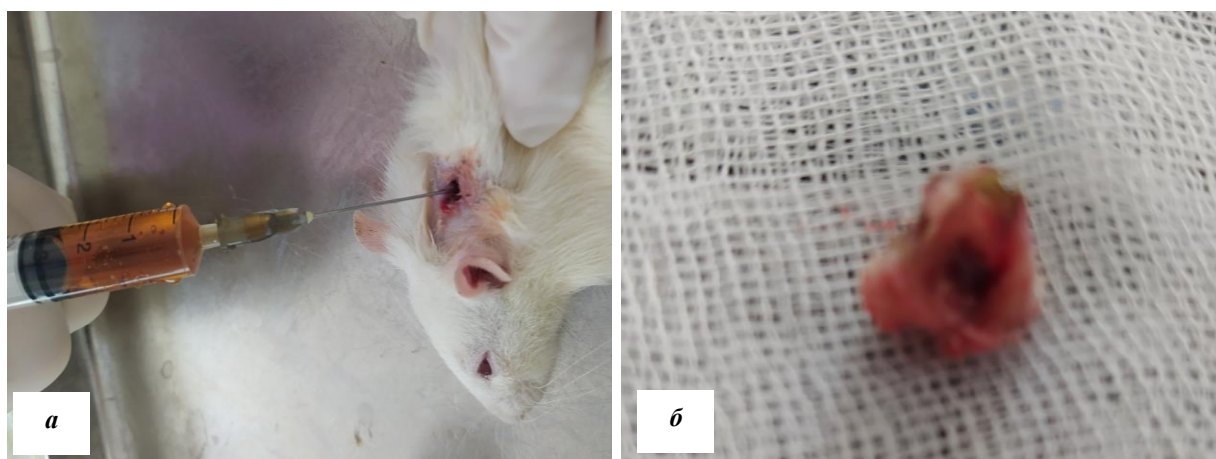


Рис. 3.8. Контрольная группа №4: а) промыванием полости гнойника раствором «ФарГАЛС» в количестве 3,0 мл; б) биопсийный препарат кожи с гнойной полостью размером 0,5×0,5см, рая тканей отечные, имеются детрит и некротические ткани

На 3 сутки после вскрытия и санации гнойника животные активны. Свободно передвигаются в клетке. Принимают корм и воду без остатка.

Несмотря на то, что давался корм в увеличенном рационе в 1,5 раза. Отмечена стабилизация веса животных. Шерсть гладкая, блестящая. В области гнойной раны имеется воспаление с явлениями некроза краев кожи. Полость гнойника сокращается и составляет 0,7 см в диаметре. Грануляций не прослеживается, покрыты гнойным налетом и детритом. У некоторых животных кожная ранка закрылась струпом, после удаления которого вновь поступает гнойное отделяемое.

На 7 сутки после вскрытия и санации гнойника. Животные активны, начинают прибавлять в весе, но еще ниже исходного. Активны. Хорошо принимают корм и воду. Область формирования гнойника припухлость и инфильтрация не прослеживаются. Ранка покрыта струпом, который снимается достаточно легко и поступает мутная жидкость с запахом из полости гнойника. Последний также сократился до размеров 0,6×0,6 см, с признаками очищения – в виде грануляций.



Рис. 3.9. Контрольная группа №4. 14 сутки после обработки раствором «ФарГАЛС». Рана покрыта плотной коркой коричневого цвета, невыраженная инфильтрации тканей

На 14 сутки после операции. Состояние животных практически без изменений. Отмечается прибавка в весе. В области формирования гнойника имеется струп, который достаточно плотно прикреплен к поверхности ранки.

При отделении выделяется небольшое количество мутной жидкости без запаха. Полость гнойника сокращается, но еще не зажила. Имеются плотные некротические ткани. Местами прослеживается грануляционная ткань.

Динамика раневого процесса в опытной группе животных. (сочетанное воздействие раствором «ФарГАЛС» (3мл) с последующим облучением лазером в диапазоне 337 нм).

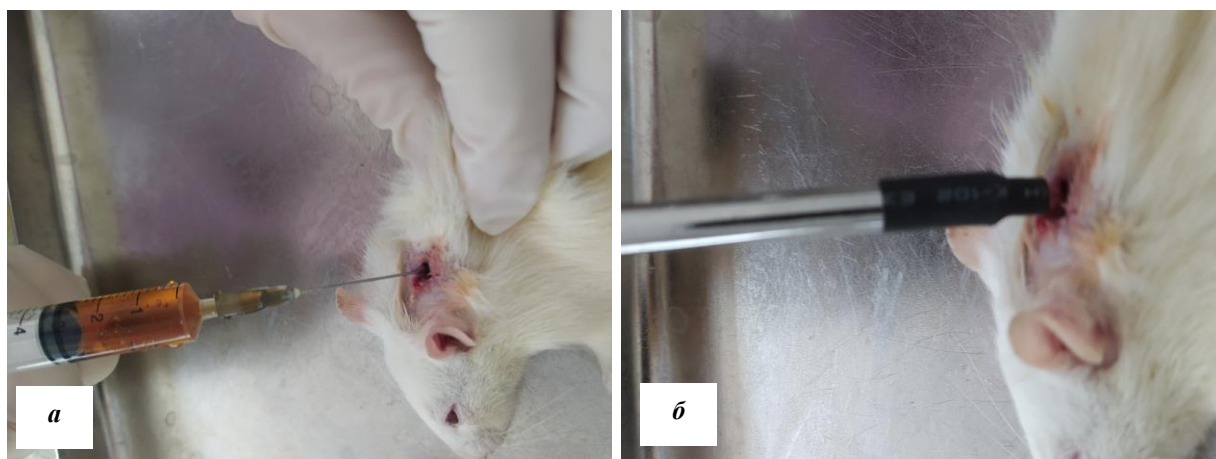


Рис. 3.10. Опытная группа: а) обработка раны раствором «ФарГАЛС» 3,0 мл, экспозиция в течение 10 минут; б) обработка лазерным излучением

На 3 сутки после вскрытия гнойника, удаления инородного тела и обработки лазером состояние животных с улучшением. Крысы активны, свободно передвигаются в клетке. Охотно поедают корм и пьют воду. Вес стабилизировался. При осмотре области гнойной раны – припухлость не прослеживается. Рана покрыта струпом, который отделяется с трудом и кровоточит вследствие разрушения грануляций. Из полости гнойника еще поступает мутная жидкость с запахом. Стенки гнойника местами покрыты детритом, однако прослеживается наличие грануляций.

На 7 сутки после обработки лазером – состояние животных не претерпевает существенных изменений. Отмечена незначительная прибавка в весе. Ранка также покрыта струпом, при отделении которого все еще в незначительном количестве поступает мутное отделяемое. Полость сократилась до размеров 4,0×4,0 мм.



Рис. 3.11. Опытная группа: а) биопсийный препарат – видна корочка над кожной ранкой, которая плотно спаяна с тканями, детрит и некротические ткани в небольшом количестве. б) на 7 сутки после воздействия – полость чистая, детрит и некроз тканей не определяются, инфильтрация тканей не выражена

На 14 сутки животные активны, активно питаются и пьют воду. Отмечена прибавка в весе до 10% в сравнении с исходным, к моменту вскрытия гнойника весом. Место сформированной гнойной раны покрыто плотной коркой. Площадь сократилась до 30%. У большинства животных корка снимается с кровотечением, под ней ткань активно гранулирует, покрыта пленкой со скудным отделяемым.



Рис. 3.12. Опытная группа. Макрофото области раны на 14 сутки после начала лечения. Ранка практически зажила, инфильтрации тканей нет. Полость гнойника не определяются. Заживление по типу первичного

Нами была прослежена динамика массы тела крыс в различные сроки проведения эксперимента в опытной и контрольной группах. Как видно из табл. 3.2 наиболее выраженный набор веса отмечен в опытной группе крыс с $167,4 \pm 2,2$ до $197,1 \pm 2,8$ в течение двух недель проведения эксперимента (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Динамика массы тела крыс в различные сроки проведения эксперимента в опытной и контрольной группах (граммы)

Время исследований	Динамик веса животных				
	Контр-1	Контр-2	Контр-3	Контр-4	Опыт
Сформированная ХГР	$168,7 \pm 3,5$	$171,3 \pm 2,4$	$166,4 \pm 3,2$	$161,2 \pm 2,8$	$167,4 \pm 2,2$
1-е сутки	$166,6 \pm 2,8$	$168,1 \pm 1,7$	$165,2 \pm 3,6$	$163,1 \pm 1,7$	$173,2 \pm 2,6$
3-й сутки	$167,2 \pm 3,1$	$169,4 \pm 1,7$	$171,2 \pm 2,6$	$169,4 \pm 1,7$	$178,2 \pm 2,1$
7-е сутки	$165,2 \pm 2,8$	$176,5 \pm 1,6$	$179,1 \pm 2,4$	$176,5 \pm 1,6$	$186,1 \pm 2,4$
14 сутки	$161,3 \pm 2,7$	$179,6 \pm 2,4$	$178,1 \pm 2,8$	$179,6 \pm 2,4$	$197,1 \pm 2,8$

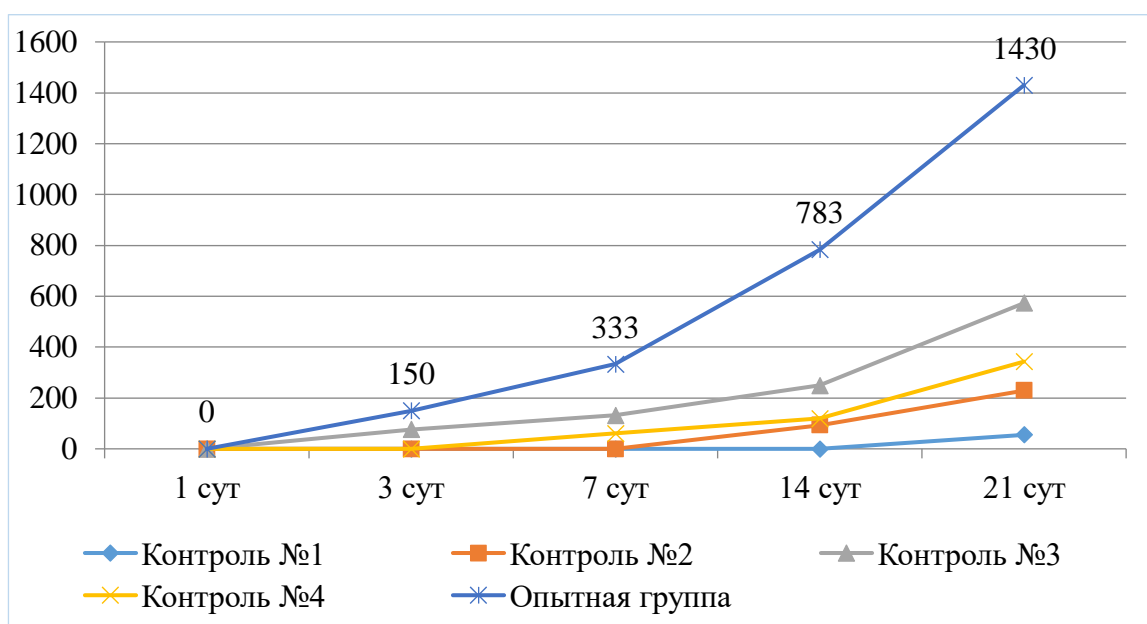


Рис. 3.13. Данные тензометрии динамики заживления гнойных ран в зависимости от способа лечения

Анализ динамики показателей тензометрии показал, что к концу эксперимента механическое напряжение кожи в области сформированной раны со статистически значимым отличием было наибольшим в опытной группе, составив $1430,5 \pm 11,8$ кПа (рис. 3.13).

Таким образом, сравнительное исследование с применением экспериментальных и морфологических методов показало, что все изученные способы и средства (монотерапия раствором хлоргексидина или «ФарГАЛС», применение только фотодинамической терапии лазерным излучением) характеризуются сравнительно большими сроками заживления ран, разрешения выраженными отека, некротических явлений.

Разработанный и предлагаемый способ лечения ГР мягких тканей не уступает другим аналогам по адаптационно-приспособительным процессам в ткани кожи, демонстрируя выраженную стимуляцию и ускорение процессов регенерации и пролиферации ткани в раневой поверхности, достаточный антисептический, антибактериальный эффект, высокую механическую прочность кожи после заживления, что позволяет сократить не только продолжительность лечения, но и течение репаративных процессов на раневой поверхности.

По результатам экспериментального исследования и сравнительных данных можно заключить, что предложенный комбинированный способ химиофотодинамической терапии способствует существенному ускорению заживления гнойных ран в опытной группе, обеспечивает полную регенерацию раны на 14 сутки лечения. Также, как и однократное облучение лазером в диапазоне 337 нм (УФ-спектр) также не приводит к существенному ускорению динамики заживления гнойных ран.

§3.4. Результаты гистологических исследований в процессе заживления гнойных ран в эксперименте

Результаты гистологии динамики заживления ран в первой контрольной группе показали, что без хирургической обработки гнойной раны на первые

сутки эксперимента при микроскопии отмечаются обрывки тканей с дегенеративными изменениями в полости гнойника, истончение рогового слоя эпидермиса при сохранности зернистого слоя и волосяных фолликул (рис. 3.14).

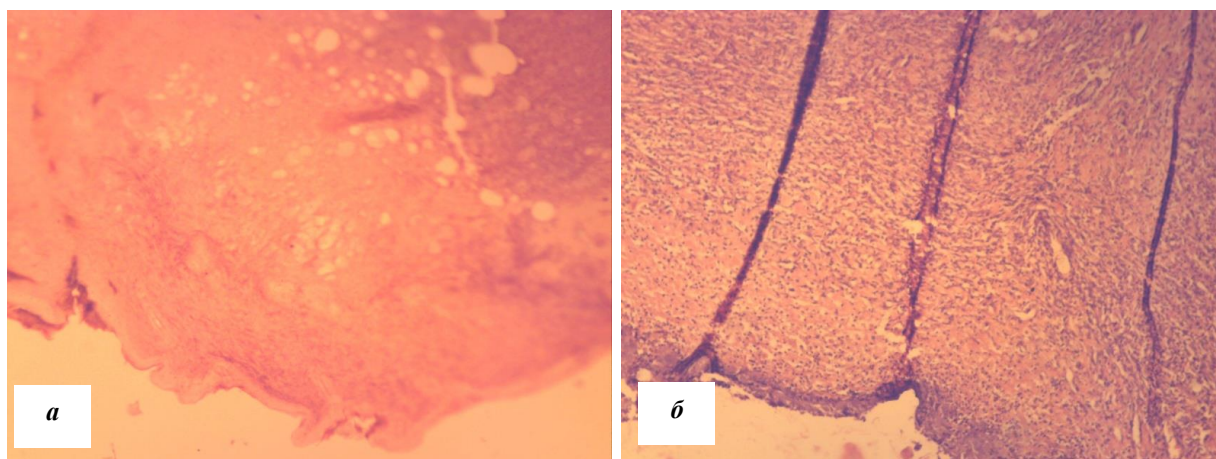


Рис. 3.14. Группа контроля №1: а) на 1 сутки определяются обрывки тканей с дегенеративными изменениями; б) на 3 сутки Расположение слоев не сохранено, отечность дермы, базального слоя, клетки некротизированы, волосяные фолликулы разрушены, единичные сосуды с кровенаполнением и железы. СМ. Г-Э. 10×20

Сосочковый слой дермы местами отечный с некротизированными участками; лимфоцитарная инфильтрация в сетчатом слое. Определяются в большом количестве потовые и сальные железы нормального строения. Тогда как через трое суток можно было наблюдать отечность и ненормальное расположение слоев дермы, некротизированные клетки, отечность базального слоя или отсутствие базальной мембраны, поврежденные волосяные фолликулы. Измененные кровеносные сосуды и единичные железы (рис. 3.14).

В последующие дни эксперимента в данной группе крыс можно было наблюдать отсутствие какой-либо динамики в плане заживления тканей раневой поверхности и разрешения воспалительной реакции (рис. 3.15).

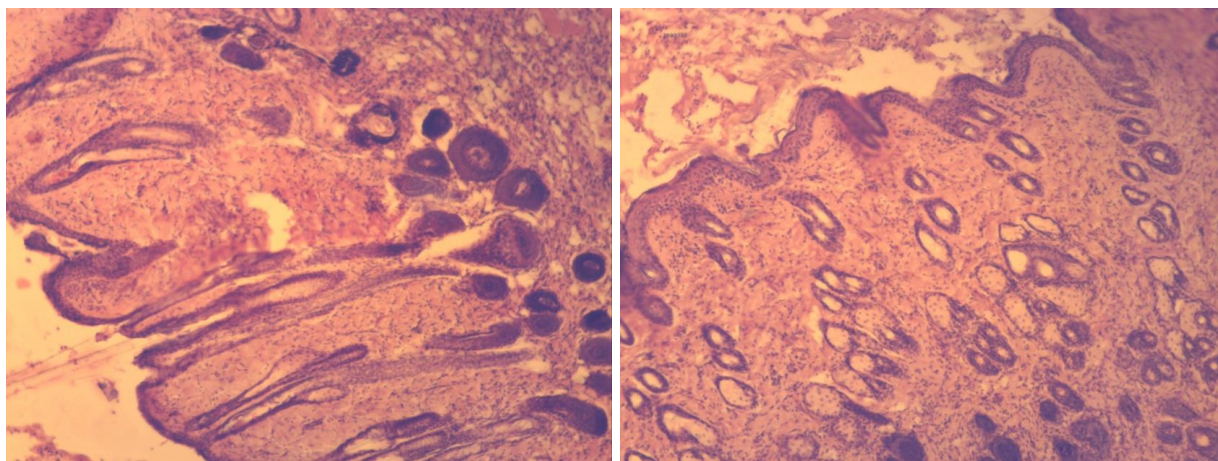


Рис. 3.15. Группа контроля №1. На 7-14 сутки отсутствует или слабая динамика заживления гнойной раны без регенерации и стихания воспалительной инфильтрации тканей. СМ. Г-Э. 10x20

При прослеживании динамики гистологических изменений в процессе заживления ран в группе контроля №2 (произведена традиционная санация полости гнойника раствором хлоргексидина) в первые сутки эксперимента можно было наблюдать следующие морфологические изменения: истончение эпидермиса, единичные базальные клетки с митотическим делением, единичные волосяные фолликулы и железы нормального строения. При этом сам слой дермы был некротически изменен с лимфоцитарной инфильтрацией и нарушенным расположением слоев. На 3 сутки после начала лечения хлоргексидином под в ткани раневой поверхности отмечаются обрывки и некроз, при чем общая картина отдельных слоев дермы без какой-либо динамики в сравнении с 1 сутками (рис. 3.16).

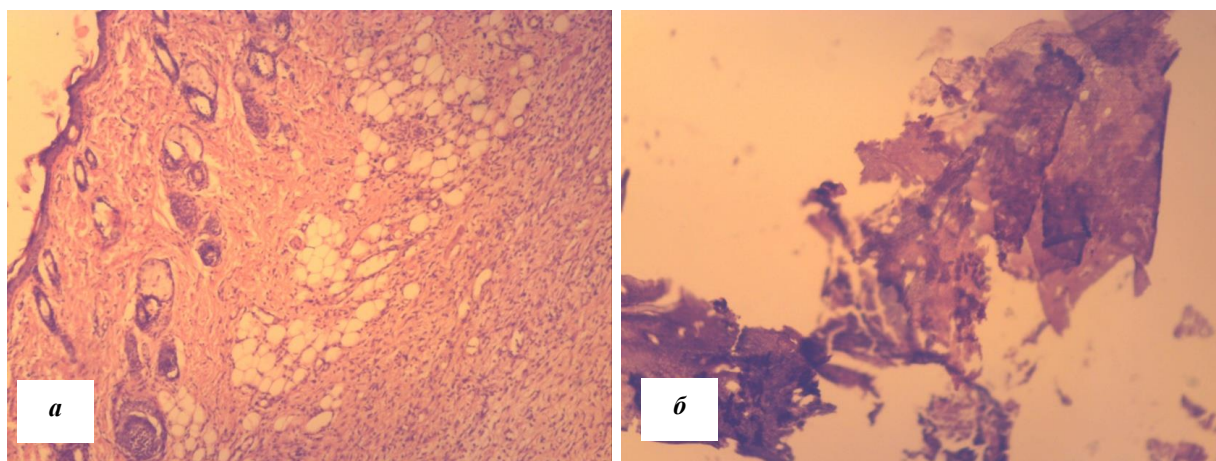


Рис. 3.16. Группа контроля №2: а) в 1 сутки дерма отечная с некрозом, лимфоцитарная инфильтрация, расположение слоев не сохранено. Эпидермис источен, базальный слой содержит единичные клетки, единичные волосяные фолликулы и железы; б) через 3 суток отмечаются обрывки тканей и некроз. СМ. Г-Э. 10×20

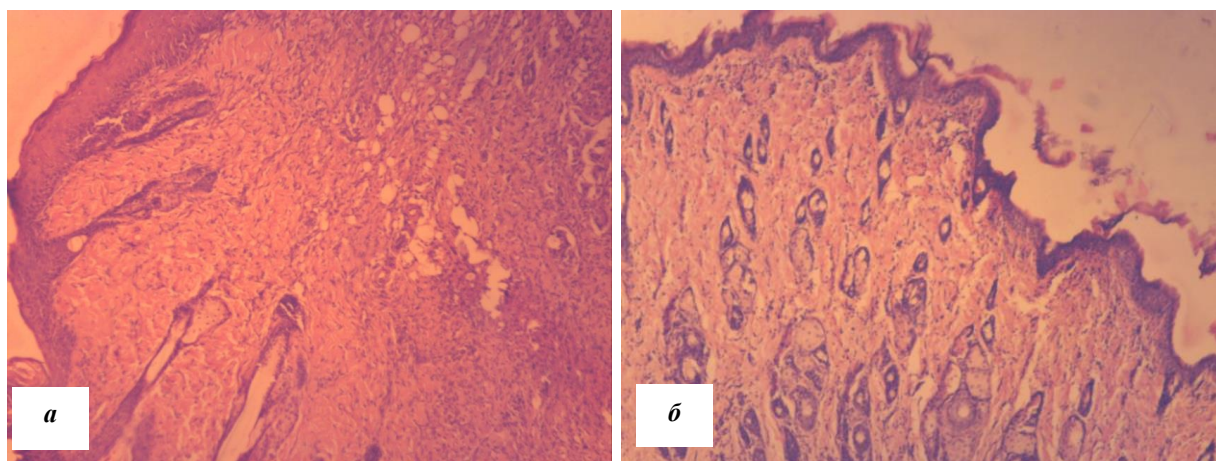


Рис. 3.17. Группа контроля №2: а) на 7 сутки лечения гистологическая картина с признаками восстановления эпидермиса и дермы. Кровеносные сосуды с кровенаполнением; б) через 14 суток слои эпидермиса сохранены, волосяные фолликулы в норме. СМ. Г-Э. 10×20

В дальнейшем на фоне лечения и санации полости гнойника раствором хлоргексидина через неделю морфологически отмечены признаки

восстановления эпидермиса, упорядочение расположения слоев с некоторым разрушением, отечностью и формированием волосяных фолликулов. Сохраняются некротические участки в дерме, наблюдается формирование желез, при этом нормальное расположение слоев дермы отсутствует. Через 2 недели эксперимента проведенное лечение позволило сохранить слои эпидермиса в ране, нормальность волосяных фолликулов с единичными клетками с митозом (рис. 3.17).

В группе контроля №3 был произведен туалет полости гнойника с последующей фотодинамической терапией, обработкой лазерным излучением в диапазоне 337 нм.

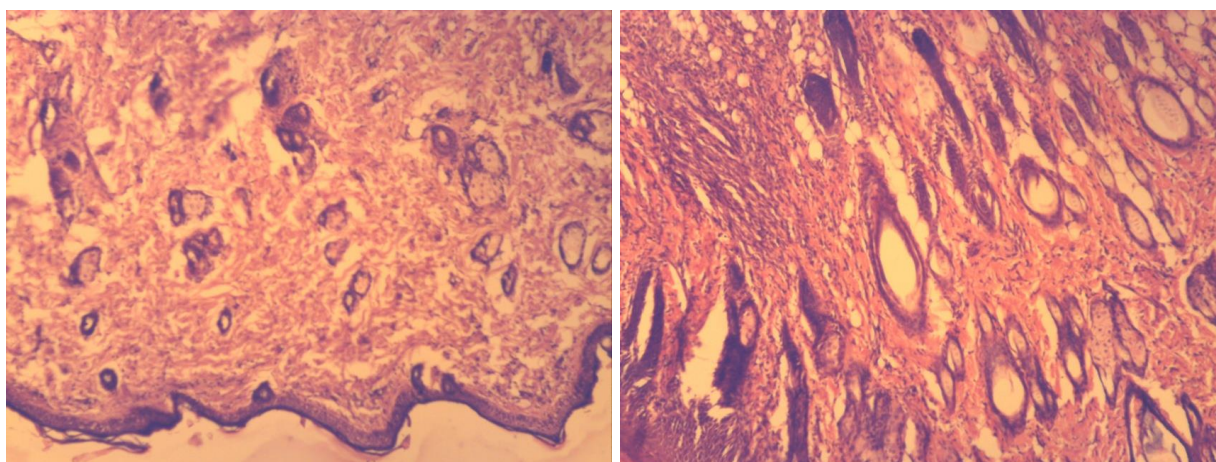


Рис. 3.18. Группа контроля №3 (1-3 сутки). Слои эпидермиса сохранены. Дерма местами отечная с участками некроза, железы в большом количестве, имеют нормальное строение. СМ. Г-Э. 10×20

Результаты гистологического исследования динамики заживления ран в данной группе крыс показали, в течение первых трех суток после начала лечения слои эпидермиса сохраняли морфологическую целостность с формированием волосяных фолликулов и нормальных волос. При этом отмечена отечность дермы с некротизированными участками и лимфоидной инфильтрацией. В толще дермы можно было выделить железы в большом количестве и нормальным строением (рис. 3.18).

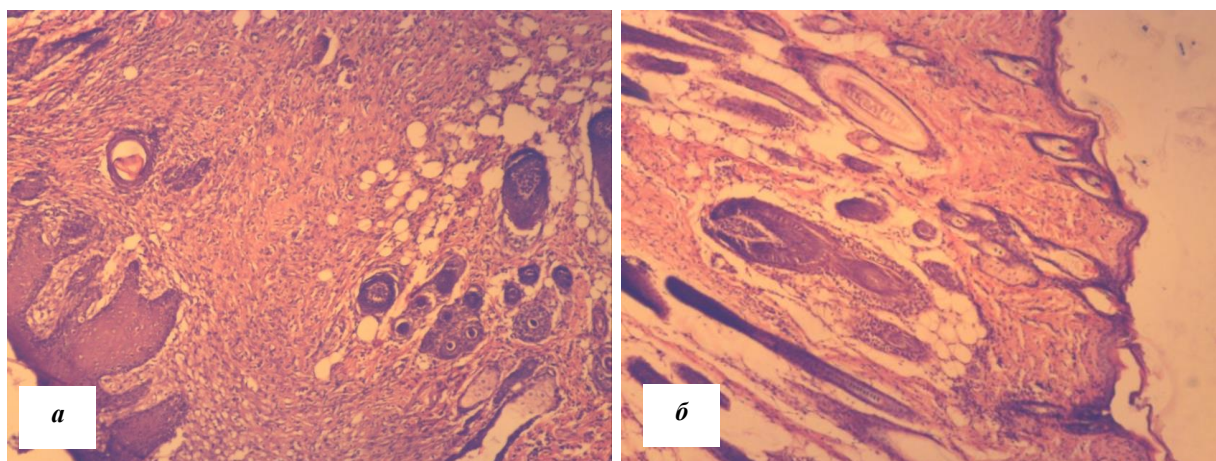


Рис. 3.19. Группа контроля №3 (7-14 сутки). Признаки восстановления нормального строения кожи и подкожной клетчатки. СМ. Г-Э. 10×20

Морфологическая картина из материала, взятого на 7-14 сутки (рис. 3.19), отражала начало и завершение процессов восстановления нормального строения кожи и подкожной клетчатки на фоне проведенной ФДТ.

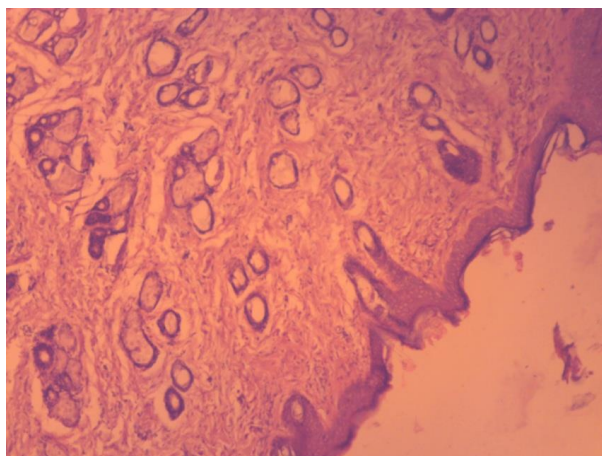


Рис. 3.20. Группа контроля №4. 1 сутки после начала применения раствора «ФарГАЛС». Слои сохранены. Базальный некроз отсутствует, железы в большом количестве. Формирование волосяных фолликулов нормального строения. СМ. Г-Э. 10×20

Динамика гистологических изменений при заживлении ран у крыс в группе контроля №4, где была произведена санация полости гнойника раствором «ФарГАЛС», показала, что к концу первых суток наблюдалась сохранность слоев эпидермиса, но местами отсутствовал базальный слой, без некроза. Подкожная жировая клетчатка не развита, определяются железы в большом количестве нормального строения и начало формирования волосяных фолликулов (рис. 3.20).

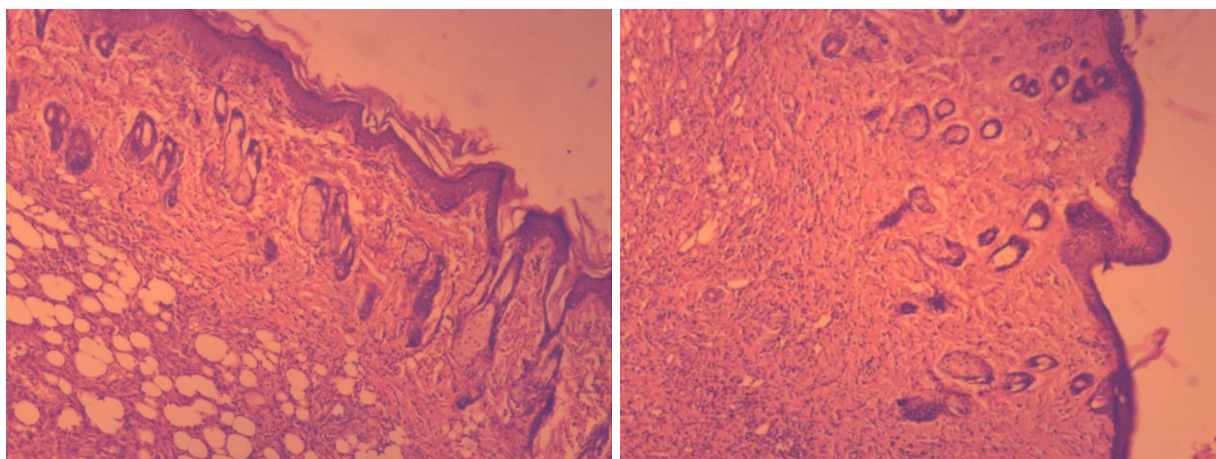


Рис. 3.21. Группа контроля №4 (3-7 сутки). Истончение эпидермиса, разобщение слоев, дегенерация базального слоя. Отек дермы, лимфоцитарная инфильтрация. Большие некротизированные участки. Железы с дегенеративными изменениями. СМ. Г-Э. 10×20

На 3 сутки после начала лечения морфологически определяются обрывки тканей с дегенерацией и разрушением. Эпидермис истончен с разобщением слоев. Также отмечена дегенерация базального слоя и базальной мембраны. Со стороны дерма определялся отек и лимфоцитарная инфильтрация. Сосуды дермы с кровенаполнением. Подкожная клетчатка слабо развита, железы с дегенеративными изменениями, расположение слоев нарушено. Большие некротизированные участки (рис. 3.21).

На 14 сутки после начала обработки раны раствором «ФарГАЛС» прослеживается слабая динамика регенерации тканей и стихания воспалительной инфильтрации в дерме и подкожной клетчатке (рис. 3.22).

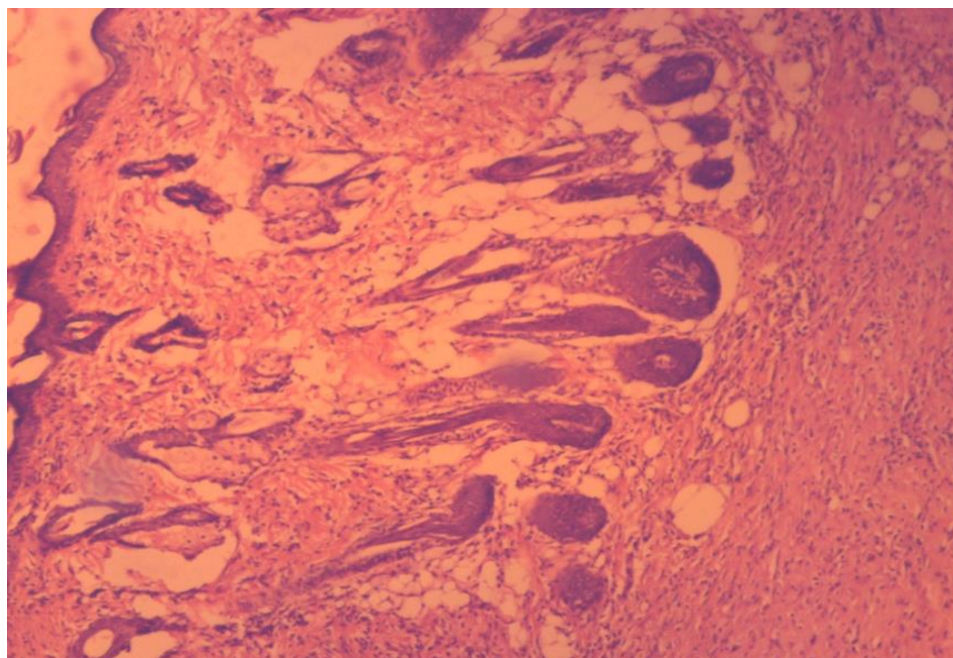


Рис. 3.22. Группа контроля №4. 14 сутки. Прослеживается слабая динамика регенерации тканей и стихания воспалительной инфильтрации в дерме и подкожной клетчатке. СМ. Г-Э. 10x20.

Результаты гистологии тканей гнойных ран у крыс в опытной группе показали, что после санации полости гнойника раствором «ФарГАЛС» с последующей ФДТ излучением лазера с длиной волны 337 нм через сутки были отмечены признаки воспаления подкожной клетчатки с отеком и инфильтрацией тканей со слабой дифференциацией слоев дермы (рис. 3.23).

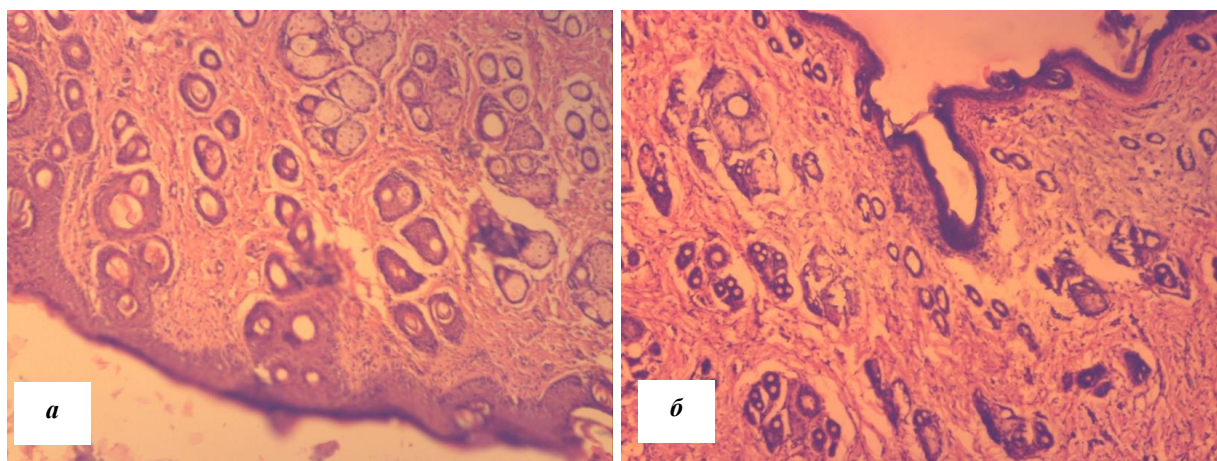


Рис. 3.23. Опытная группа: а) 1 сутки. Признаки воспаления подкожной клетчатки с отеком и инфильтрацией тканей. Слои дермы слабо различимы; б) 3 сутки. Эпидермис местами истончен, слои сохранены. Дерма местами отечная с небольшими некротическими участками и лимфоцитарной инфильтрацией. СМ. Г-Э. 10×20

Через 3 суток отмечено истончение эпидермиса, сохранность всех слоев, базальный слой и базальная мембрана с некоторыми изменениями. Дерма местами отечная с небольшими некротическими участками и лимфоцитарной инфильтрацией. Волосяные фолликулы и железы с дегенеративными изменениями. Подкожная клетчатка с дегенеративными изменениями, отечная (рис. 3.23).

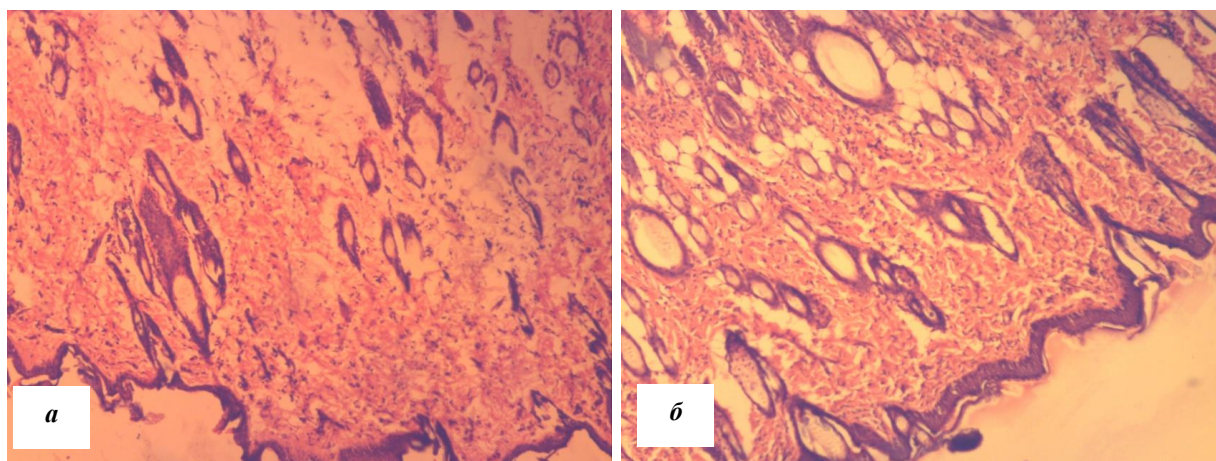


Рис. 3.24. Опытная группа: а) 7 сутки. Дерма местами отечная, волосяные фолликулы и железы частично изменены, дегенерированы. Подкожная клетчатка слабо развита; б) 14 суток. Слои эпидермиса сохранены, формирование волосяных фолликулов нормального строения. Дерма имеет незначительную отечность, железы в большом количестве, нормального строения. СМ. Г-Э. 10×20

Через неделю после начала лечения выявлены признаки регенерации и заживления ран, при этом сохраняется небольшая отечность дермы с частично измененными, дегенерированными волосяными фолликулами и железами, слабо развитой подкожной клетчаткой (рис. 3.24). На 14 сутки эксперимента морфологически можно наблюдать восстановление всех слоев дермы, эпидермиса, их незначительную отечность, подкожная клетчатка хорошо развита, уже сформированы волосяные фолликулы и железы в большом количестве, нормального строения (рис. 3.24).

§3.5. Резюме по главе

Таким образом, нами удалось создать модель длительно незаживающей гнойной раны мягких тканей, которая несмотря на длительное течение не приводит к общей интоксикации организма лабораторных животных.

По результатам сравнительного экспериментального исследования можно заключить, что однократная обработка растворами антисептиков

(хлоргексидин, «ФарГАЛС») не способствует существенному ускорению динамики заживления гнойных ран. Также, как и однократное облучение лазером в диапазоне 337 нм (УФ-спектр) также не приводит к существенному ускорению динамики заживления гнойных ран.

Экспериментальное исследование по оценке биологических свойств предложенного способа химио-фотодинамического воздействия при лечении длительно незаживающих гнойных ран мягких тканей показало усиление адаптационно-приспособительных процессов в ткани кожи, выраженную стимуляцию и ускорение процессов регенерации и пролиферации ткани в раневой поверхности, достаточный антисептический, антибактериальный эффект и высокую механическую прочность кожи после заживления.

Морфологическое исследование динамики гистологической картины в раневой поверхности при применении предложенного способа химио-фотодинамического воздействия в сравнительно короткие сроки позволило восстановить все слои эпидермиса и дермы с формированием хорошо развитой подкожной клетчатки, волосяных фолликулов и желез в большом количестве и нормального строения.

ГЛАВА IV. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ

В данной главе изложен комплексный анализ результатов лечения гнойных ран мягких тканей, в сравнительном аспекте доказана высокая эффективность предложенной комбинированной локальной химио-фотодинамической терапии, направленной на индукцию противовоспалительных и репаративных процессов в пораженном участке. В частности, рассмотрены такие оценочные показатели, как период очищения ран, регресс площади раневой поверхности и прирост процессов эпителизации, проанализированы сроки регенерации раны, результаты цитологических проб экссудата, выделенного из ран, бактерицидные свойства препарата «ФарГАЛС». Также проанализированы отдаленные результаты лечения в плане прироста доли благоприятного результата и частоты рецидивов патологии в различные сроки наблюдения, показателей относительной и абсолютной пользы, относительного и абсолютного значений риска лечения.

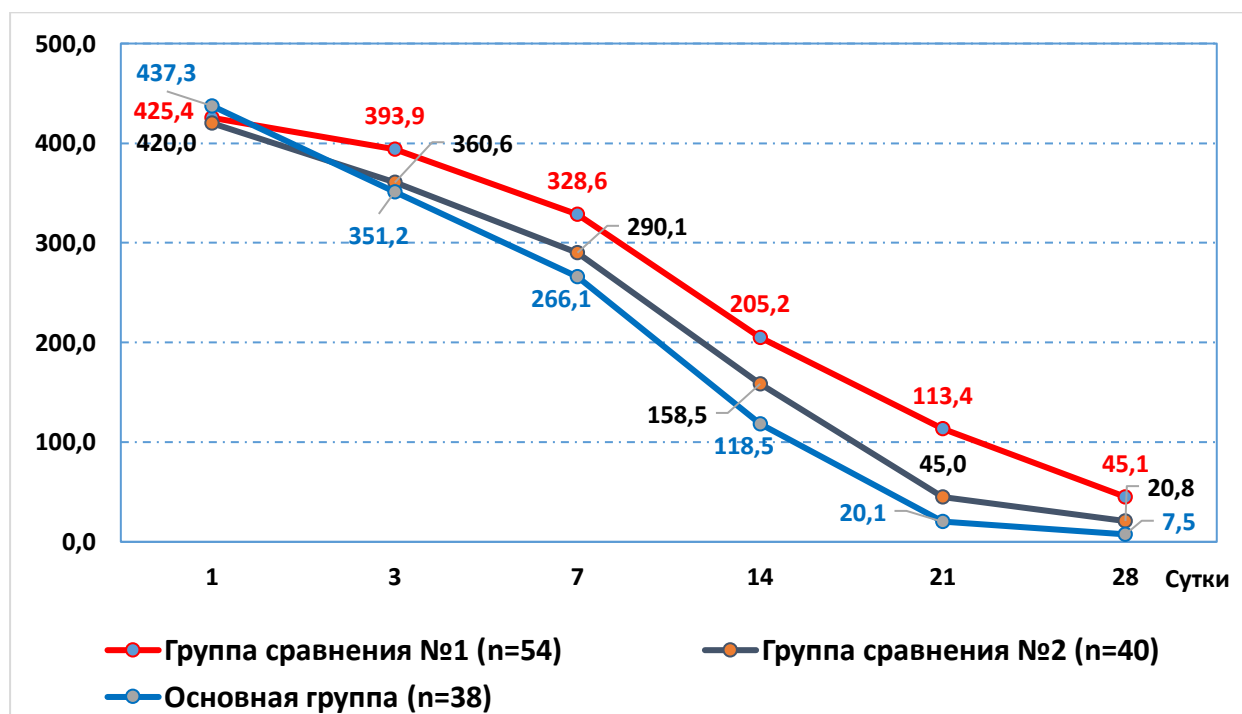
§4.1. Анализ результатов планиметрических исследований в динамике

Сравнительный анализ динамики площади раневой поверхности показал, что в первой ($393,9 \pm 23,2 \text{ мм}^2$) и во второй группе сравнения ($420 \pm 29 \text{ мм}^2$) средние показатели через 3 суток после начала лечения не имели значимых различий по отношению к исходу, тогда как в основной группе пациентов к этому сроку отмечено значительное сокращение площади раны – с $437,3 \pm 24,3$ до $351,2 \pm 19,6 \text{ мм}^2$ (табл. 4.1). В общем, во всех группах наблюдалась положительная динамика, средние показатели после четырехнедельного лечения составили $7,5 \pm 3,0 \text{ мм}^2$, $45,1 \pm 5,7 \text{ мм}^2$ и $20,8 \pm 4,7 \text{ мм}^2$ в основной, первой и второй группах соответственно.

Таблица 4.1

Динамика площади раневой поверхности (мм²)

Группа/показатель		Сутки					
		1	3	7	14	21	28
Группа сравнения №1 (n=54)	M	425,4	393,9	328,6	205,2	113,4	45,1
	δ	183,5	170,7	146,6	89,0	72,2	41,9
	m	25,0	23,2	20,0	12,1	9,8	5,7
Группа сравнения №2 (n=40)	M	420,0	360,6	290,1	158,5	45,0	20,8
	δ	183,2	157,9	126,0	82,7	49,9	29,7
	m	29,0	25,0	19,9	13,1	7,9	4,7
Основная группа (n=38)	M	437,3	351,2	266,1	118,5	20,1	7,5
	δ	149,7	121,0	91,7	63,5	35,8	18,6
	m	24,3	19,6	14,9	10,3	5,8	3,0



Значение/сутки	1	3	7	14	21	28
t-критерий 1 и 2* (p)	-0,14; p>0,05	-0,98; p>0,05	-1,37; p>0,05	-2,62; p<0,001	-5,43; p<0,001	-3,29; p<0,001
t-критерий 2 и 3* (p)	0,46; p>0,05	-0,29; p>0,05	-0,96; p>0,05	-2,40; p<0,01	-2,55; p<0,01	-2,39; p<0,05
t-критерий 1 и 3* (p)	0,34; p>0,05	-1,40; p>0,05	-2,51; p<0,001	-5,45; p<0,001	-8,18; p<0,001	-5,83; p<0,001

Примечание: * 1 - группа сравнения №1; 2 - группа сравнения №2; 3 - основная группа

Рис. 4.1. Регресс площади раневой поверхности (мм²)

Как видно из рис. 4.1 в сравнительном аспекте регресс площади раневой поверхности имел значимую статистическую разницу показателей между группами к 14-м суткам после начала лечения. Так, в основной группе пациентов средний показатель площади поверхности раны снизился с 437,3 мм² до 118,5 мм², что оказалось значительно меньше, чем в обеих группах сравнения (t-критерий 2.40-5.45; p<0.01-0.001). При этом, между основной и группой сравнения №1 статистически значимая разница (t-критерий 2.51; p<0.001) была отмечена уже через неделю после начала лечения. В дальнейшем данная тенденция сохранялась.

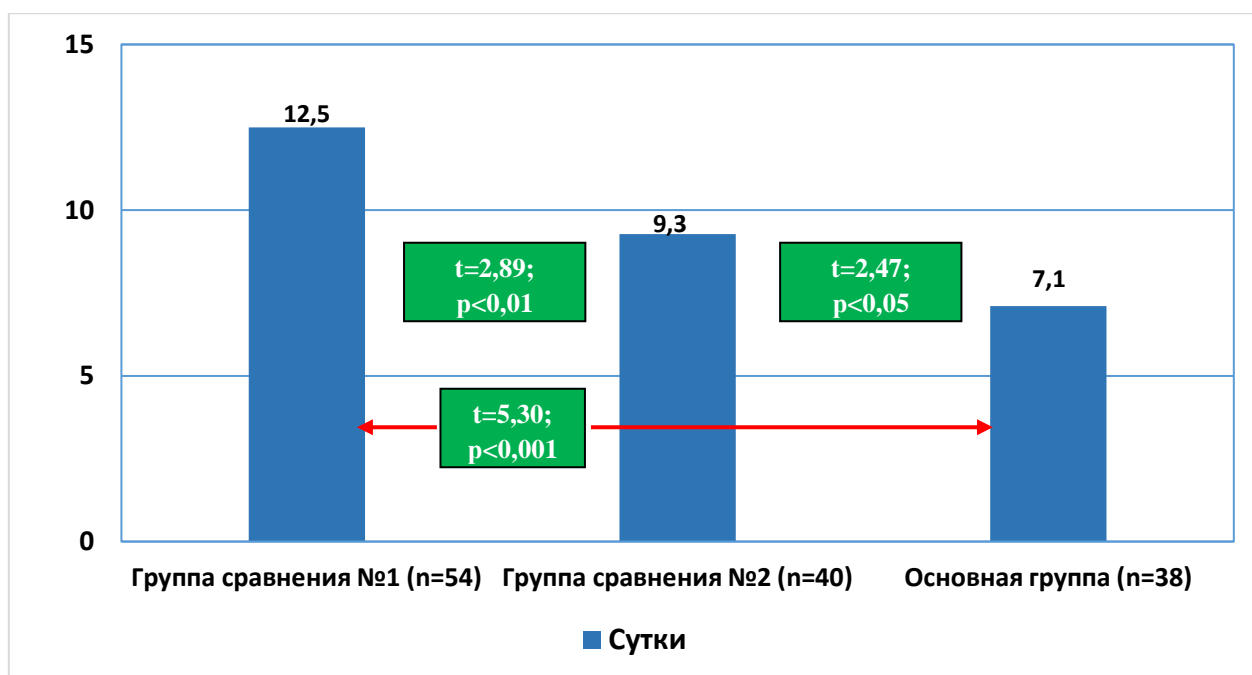


Рис. 4.2. Средний период очищения ран (сутки)

В отношении среднего периода очищения ран (рис. 4.2) лучшие результаты были получены в основной (7,1±0,5 суток) и группе сравнения №2 (9,3±0,7 суток), и имели статистически значимую разницу по отношению к показателю в группе сравнения №1 (12,5±0,9 суток; t=2,89-5,30; p<0.01-0.01).

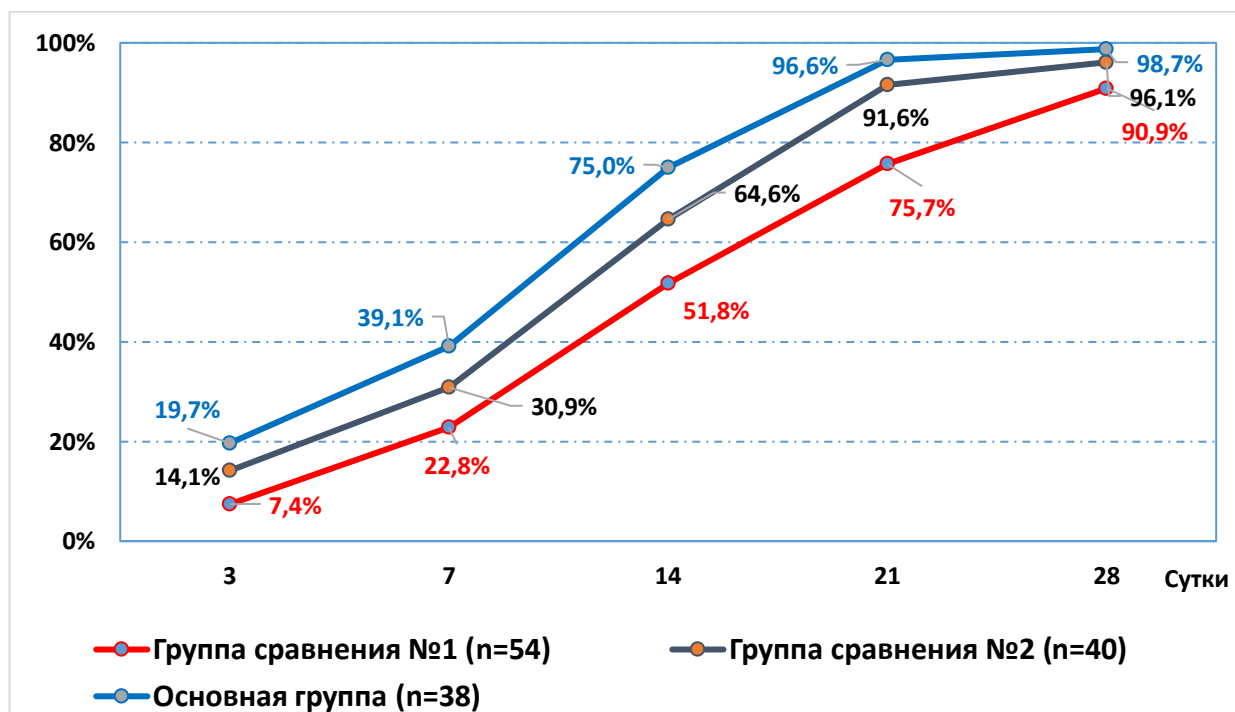
Анализ динамики площади эпителизации раны (табл. 4.2, рис. 4.3) показал ее увеличение к 7 суткам лечения на 39,1±0,3% в основной группе пациентов, на 22,8±0,7% - в группе сравнения №1 (t=22,74; p<0,001) и на 30,9%

- в группе сравнения №2 ($t=16,76$; $p<0,001$).

Таблица 4.2

Динамика площади эпителизации раны (% от площади раны)

Группа/показатель		Сутки				
		3	7	14	21	28
Группа сравнения №1 (n=54)	М	7,4%	22,8%	51,8%	75,7%	90,9%
	δ	1,4%	4,8%	0,7%	11,7%	7,4%
	m	0,2%	0,7%	0,1%	1,6%	1,0%
Группа сравнения №2 (n=40)	М	14,1%	30,9%	64,6%	91,6%	96,1%
	δ	2,2%	2,5%	12,1%	8,5%	5,1%
	m	0,3%	0,4%	1,9%	1,3%	0,8%
Основная группа (n=38)	М	19,7%	39,1%	75,0%	96,6%	98,7%
	δ	2,4%	1,8%	11,0%	5,8%	2,9%
	m	0,4%	0,3%	1,8%	0,9%	0,5%



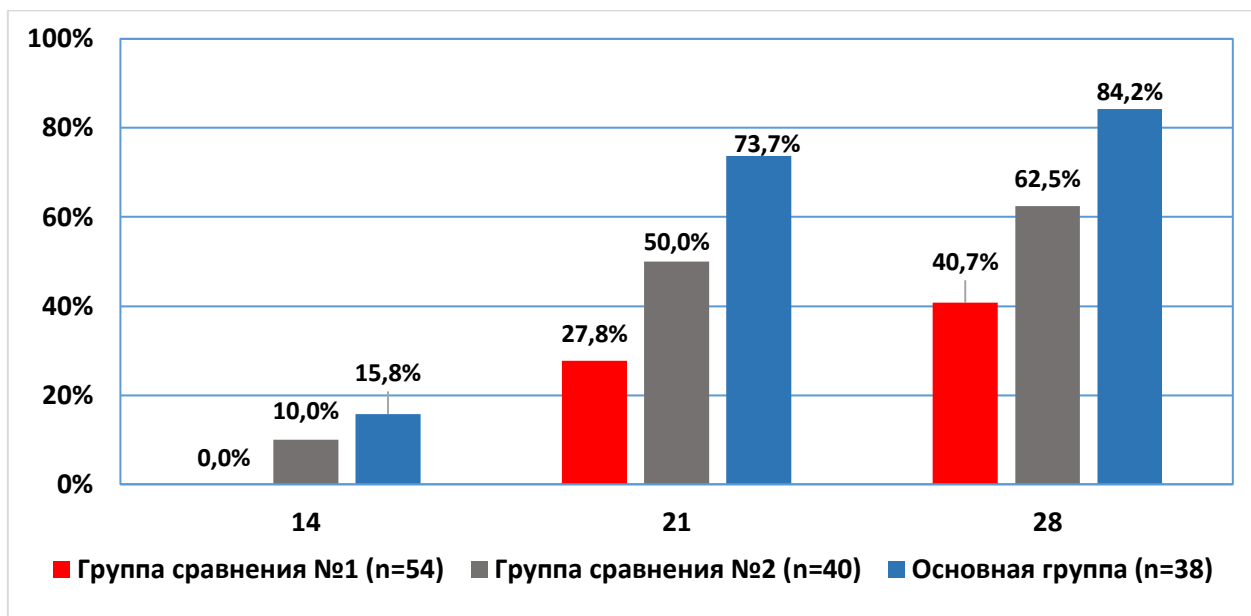
Значение/сутки	3	7	14	21	28
t-критерий 1 и 2* (p)	17,27; p<0,001	10,55; p<0,001	6,69; p<0,001	7,63; p<0,001	4,07; p<0,001
t-критерий 2 и 3* (p)	10,67; p<0,001	16,76; p<0,001	3,98; p<0,001	3,06; p<0,001	2,83; p<0,001
t-критерий 1 и 3* (p)	28,28; p<0,001	22,74; p<0,001	12,95; p<0,001	11,33; p<0,001	7,11; p<0,001

Примечание: * 1 - группа сравнения №1; 2 - группа сравнения №2; 3 - основная группа

Рис. 4.3. Прирост площади эпителизации раны (%)

В основной группе прирост площади эпителизации раневой поверхности достиг $75,0 \pm 1,8\%$ к 14 суткам лечения, что также являлось статистически лучшим результатом среди групп исследования ($t=12,95$; $p<0,001$ к группе №1; $t=3,98$; $p<0,001$ к группе №2). Как видно из табл. 4.2 и рис. 4.3 через четыре недели после начала лечения в основной группе пациентов процесс эпителизации раны практически завершился и достиг $98,7 \pm 0,5\%$ ($t=2,83-7,11$; $p<0,001$).

Полная регенерация раны (рис. 4.4) к 28 суткам после начала лечения отмечена в $84,2\%$ (32 из 38 пациентов) случаях в основной группе, что было статистически значимым и более лучшим показателем, чем в группе сравнения №1 ($40,7\%$; 22 из 54) - $\chi^2=17,385$; $df=1$; $p<0,001$; и группе сравнения №2 ($62,5\%$; 25 из 40) - $\chi^2=4,669$; $df=1$; $p=0,031$.



Значение	14 сутки	21 сутки	28 сутки
Критерий χ^2 между 1 и 2	5,640; $df=1$; $p=0,018$	4,856; $df=1$; $p=0,028$	4,352; $df=1$; $p=0,037$
Критерий χ^2 между 2 и 3	0,584; $df=1$; $p=0,445$	4,618; $df=1$; $p=0,032$	4,669; $df=1$; $p=0,031$
Критерий χ^2 между 1 и 3	9,121; $df=1$; $p=0,003$	18,882; $df=1$; $p=p<0,001$	17,385; $df=1$; $p<0,001$

Рис. 4.4. Доля пациентов с полной регенерацией раны

Таким образом, внедрение нового способа комбинированной локальной химио-фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей,

направленного на индукцию противовоспалительного и репаративного действия, позволил ускорить средний период очищения ран в основной группе до $7,1 \pm 0,5$ суток ($9,3 \pm 0,7$ суток в группе сравнения №2, $t=2,47$; $p<0,05$; $12,5 \pm 0,9$ суток в группе сравнения №1, $t=5,30$; $p<0,001$), увеличить регресс площади раневой поверхности и прирост процессов эпителизации к 7 суткам лечения до 39,1% (в основной группе) (с $22,8 \pm 0,7\%$ в группе сравнения №1, $t=22,74$; $p<0,001$ и 30,9% в группе сравнения №2, $t=16,76$; $p<0,001$), к 14 суткам с 51,8% и 64,8% до 75,0% ($t=12,95$; $p<0,001$ и $t=3,98$; $p<0,001$ соответственно к группам №1 и №2), к 21 суткам с 75,7% и 91,6% до 96,6% ($t=11,33$; $p<0,001$ и $t=3,06$; $p<0,001$) и к 28 суткам с 90,9% и 96,1% до 98,7% ($t=7,11$; $p<0,001$ и $t=2,83$; $p<0,001$), что в целом обеспечило полную регенерацию раны на 21 сутки лечения у 73,7% пациентов (против 27,8% в группе №1, $\chi^2=18,882$; $df=1$; $p<0,001$ и 50,0% в группе №2, $\chi^2=4,618$; $df=1$; $p=0,032$), а на 28 сутки у 84,2% пациентов (против 40,7% в группе №1, $\chi^2=17,385$; $df=1$; $p<0,001$ и 62,5% в группе №2, $\chi^2=4,669$; $df=1$; $p=0,031$).

§4.2. Динамика цитологических показателей в ранах на фоне лечения

Научный и практический интерес представляло также проведение анализа динамики цитологических изменений в раневой поверхности на фоне проводимого лечения. Так, из табл. 4.3 видно, что на начальном этапе лечения в ранах пациентов всех трех групп исследования преобладали дегенеративные нейтрофилы, практически отсутствовали фибробласты и клетки эпителия.

В динамике (табл. 4.3) можно было наблюдать постепенное разрешение воспалительного процесса в ранах, так количество (из расчета на 100 клеток) дегенеративных нейтрофилов к 21 суткам лечения снизилось с $63,5 \pm 3,7$ до $6,8 \pm 0,5$ в основной группе пациентов; с $60,2 \pm 4,1$ до $21,1 \pm 1,8$ – в группе сравнения №1 и с $61,2 \pm 3,7$ до $16,6 \pm 1,7$ – в группе №2. При этом наблюдалось достоверное отличие данного показателя в пользу основной группы пациентов ($p<0,05$). В свою очередь, цитологически выявлено постепенное нарастание количества фибробластов (в основной – до $18,9 \pm 1,5$; в группе №1 – до $7,8 \pm 0,6$;

в группе №2 – до $16,8 \pm 1,8$) и эпителиальных клеток (в основной – до $35,9 \pm 3,2$; в группе №1 – до $14,6 \pm 0,4$; в группе №2 – до $26,4 \pm 2,6$) в ране с достоверностью отличия ($p < 0,05$) от группы сравнения №1.

Таблица 4.3

Динамика клеточного состава раны (из расчета на 100 клеток; $M \pm m$)

Группа/показатель		Сутки				
		1	3	7	14	21
Группа сравнения №1 (n=54)	ПН	$1,2 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$
	СН	$31,2 \pm 1,5$	$32,6 \pm 3,2$	$35,1 \pm 2,9$	$32,2 \pm 2,5$	$27,1 \pm 2,4$
	ДН	$60,2 \pm 4,1$	$56,4 \pm 3,4$	$44,2 \pm 2,3$	$30,5 \pm 2,1$	$21,1 \pm 1,8$
	Ф	0,0	0,0	$0,8 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,4$	$7,8 \pm 0,6$
	Э	$1,1 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,3$	$14,6 \pm 0,4$
	ДК	$6,4 \pm 0,4$	$8,9 \pm 0,3$	$18,1 \pm 2,6$	$28,1 \pm 2,4$	$29,1 \pm 3,1$
Группа сравнения №2 (n=40)	ПН	$1,4 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$
	СН	$32,6 \pm 2,4$	$33,5 \pm 3,1$	$31,8 \pm 2,7$	$29,6 \pm 2,2$	$25,2 \pm 1,9$
	ДН	$61,2 \pm 3,7$	$55,7 \pm 4,1$	$35,4 \pm 2,5^*$	$23,4 \pm 2,4^*$	$16,6 \pm 1,7^*$
	Ф	0,0	$0,6 \pm 0,1$	$8,4 \pm 0,7^*$	$13,7 \pm 1,4^*$	$16,8 \pm 1,8^*$
	Э	$0,8 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,4^*$	$6,8 \pm 0,8^*$	$26,4 \pm 2,6^*$
	ДК	$4,1 \pm 0,3$	$7,2 \pm 0,4$	$18,8 \pm 2,5$	$26,2 \pm 2,6$	$14,8 \pm 1,1$
Основная группа (n=38)	ПН	$1,5 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,1$	0,0
	СН	$31,1 \pm 2,7$	$32,6 \pm 3,5$	$30,2 \pm 3,3$	$27,6 \pm 2,7$	$11,3 \pm 1,4^{*\wedge}$
	ДН	$63,5 \pm 3,7$	$49,1 \pm 4,2$	$28,4 \pm 2,6^*$	$19,8 \pm 2,1^*$	$6,8 \pm 0,5^{*\wedge}$
	Ф	0,0	$1,1 \pm 0,2$	$10,2 \pm 0,9^*$	$16,4 \pm 1,3^*$	$18,9 \pm 1,5^*$
	Э	$0,4 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$	$5,2 \pm 0,5^*$	$11,7 \pm 0,9^{*\wedge}$	$35,9 \pm 3,2^{*\wedge}$
	ДК	$3,5 \pm 0,6$	$14,4 \pm 1,6$	$25,3 \pm 2,2$	$24,5 \pm 1,7$	$27,1 \pm 2,0$

Примечание: ПН - палочкоядерные нейтрофилы; СН - сегментоядерные нейтрофилы, ДН - дегенеративные нейтрофилы; Ф - фибробласты; Э - эпителий; ДК - другие клетки;

* - достоверность отличия ($p < 0,05$) от группы сравнения №1;

^ - достоверность отличия ($p < 0,05$) от группы сравнения №2

Необходимо отметить, что в основной группе пациентов из клеточного состава раны полностью исчезли палочкоядерные нейтрофилы, в свою

очередь с достоверным отличием ($p < 0,05$) от групп сравнения снизилось количество сегментоядерных нейтрофилов (с $31,1 \pm 2,7$ до $11,3 \pm 1,4$), что также свидетельствовало о разрешении гнойно-воспалительных процессов и заживлении ран пациентов.

Таблица 4.4

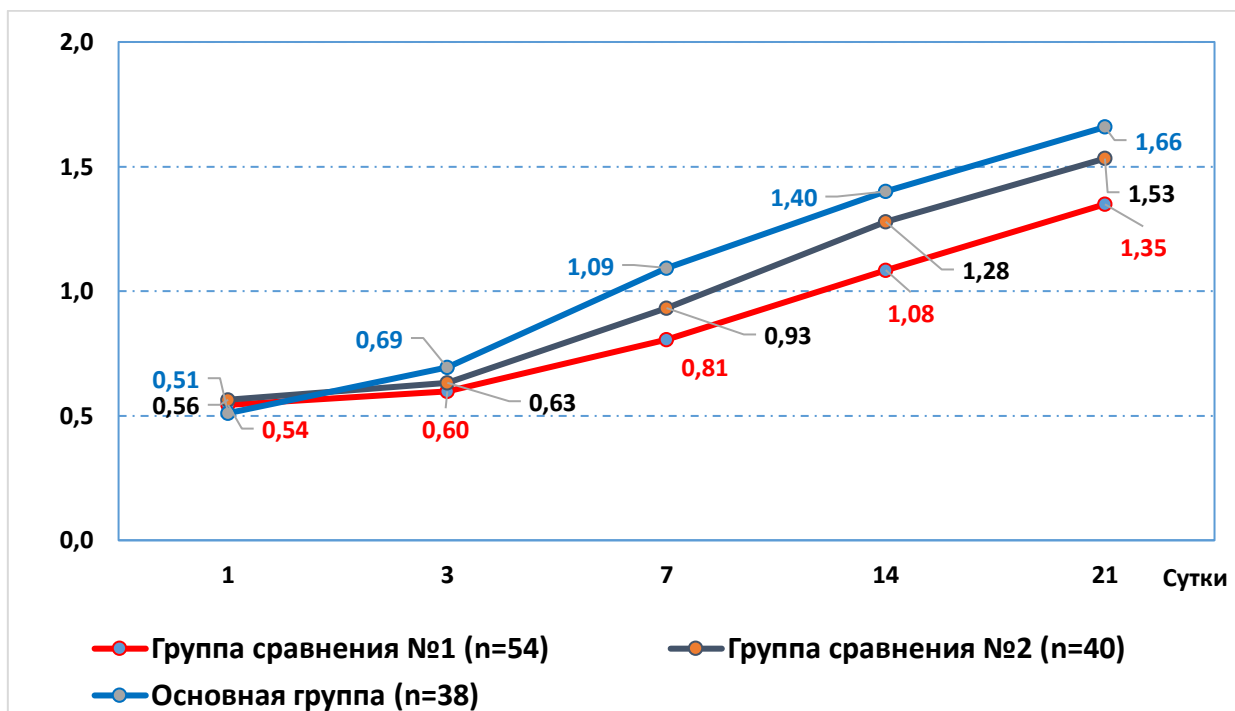
Динамика показателя регенеративно-дегенеративного индекса на фоне лечения

Группа/показатель		Сутки				
		1	3	7	14	21
Группа сравнения №1 (n=54)	M	0,54	0,60	0,81	1,08	1,35
	δ	0,13	0,17	0,16	0,18	0,17
	m	0,02	0,03	0,03	0,03	0,03
Группа сравнения №2 (n=40)	M	0,56	0,63	0,93	1,28	1,53
	δ	0,19	0,15	0,13	0,14	0,17
	m	0,04	0,03	0,02	0,03	0,03
Основная группа (n=38)	M	0,51	0,69	1,09	1,40	1,66
	δ	0,18	0,16	0,19	0,14	0,16
	m	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03

Исходя из полученных результатов цитологических исследований был рассчитан регенеративно-дегенеративный индекс на этапах лечения. Так, в динамике, уже на 3 сутки после начала лечения относительно высокий показатель отмечен в основной группе пациентов – $0,69 \pm 0,03$ против $0,60 \pm 0,03$ и $0,63 \pm 0,03$ в группе №1 и №2 соответственно). Данная тенденция сохранялась до конца курса лечения, и к 21 суткам показатели были следующими: в основной группе пациентов – $1,66 \pm 0,03$, в группе сравнения №1 – $1,35 \pm 0,03$, в группе сравнения №2 – $1,53 \pm 0,03$.

Анализ динамики прироста показателя регенеративно-дегенеративного индекса показал, что уже на 3 сутки лечения достоверное отличие отмечено между основной и группой сравнения №1 ($t=2,35$; $p < 0,05$), на 7-сутки

выявлены статистически лучшие показатели в основной группе по отношению к обеим группам сравнения ($1,09 \pm 0,03$ против $0,81 \pm 0,03$ в группе №1 и $0,93 \pm 0,02$ в группе №2).



Значение/сутки	1	3	7	14	21
t-критерий 1 и 2* (p)	0,50; p>0,05	0,90; p>0,05	3,56; p<0,001	4,90; p<0,001	4,42; p<0,001
t-критерий 2 и 3* (p)	-1,11; p>0,05	1,48; p>0,05	3,78; p<0,001	3,17; p<0,001	2,92; p<0,001
t-критерий 1 и 3* (p)	-0,85; p>0,05	2,35; p<0,05	6,67; p<0,001	8,06; p<0,001	7,78; p<0,001

Примечание: * 1 - группа сравнения №1; 2 - группа сравнения №2; 3 - основная группа

Рис. 4.5. Динамика прироста показателя регенеративно-дегенеративного индекса на фоне лечения

Значимый прирост регенеративно-дегенеративного индекса в основной группе пациентов сохранился до конца курса лечения, и к 21 суткам показатели были следующими: в основной группе пациентов – $1,66 \pm 0,03$, в группе сравнения №1 – $1,35 \pm 0,03$ ($t=7,78$; $p<0,001$), в группе сравнения №2 – $1,53 \pm 0,03$ ($t=2,92$; $p<0,001$). Необходимо отметить, что в отношении прироста регенеративно-дегенеративного индекса начиная с 7 суток лечения между группами сравнения №1 и №2 также были выявлены достоверные отличия ($t=3,56-4,42$; $p<0,001$) со статистически значимой разницей.

Таблица 4.5

Динамика соотношения типов цитогрaмм на 1-21 сутки

Группа		1 сутки					
		1	2	3	4	5	6
Группа сравнения №1 (n=54)	абс.	2	9	25	18	0	0
	%	3,7%	16,7%	46,3%	33,3%	0,0%	0,0%
Группа сравнения №2 (n=40)	абс.	2	7	18	13	0	0
	%	5,0%	17,5%	45,0%	32,5%	0,0%	0,0%
Основная группа (n=38)	абс.	2	8	16	12	0	0
	%	5,3%	21,1%	42,1%	31,6%	0,0%	0,0%
Группа		7 сутки					
		1	2	3	4	5	6
Группа сравнения №1 (n=54)	абс.	0	5	16	31	2	0
	%	0,0%	9,3%	29,6%	57,4%	3,7%	0,0%
Группа сравнения №2 (n=40)	абс.	0	3	10	12	14	1
	%	0,0%	7,5%	25,0%	30,0%	35,0%	2,5%
Основная группа (n=38)	абс.	0	2	8	3	20	5
	%	0,0%	5,3%	21,1%	7,9%	52,6%	13,2%
Группа		14 сутки					
		1	2	3	4	5	6
Группа сравнения №1 (n=54)	абс.	0	0	6	13	18	17
	%	0,0%	0,0%	11,1%	24,1%	33,3%	31,5%
Группа сравнения №2 (n=40)	абс.	0	0	1	3	17	19
	%	0,0%	0,0%	2,5%	7,5%	42,5%	47,5%
Основная группа (n=38)	абс.	0	0	0	2	9	27
	%	0,0%	0,0%	0,0%	5,3%	23,7%	71,1%
Группа		21 сутки					
		1	2	3	4	5	6
Группа сравнения №1 (n=54)	абс.	0	0	0	3	22	29
	%	0,0%	0,0%	0,0%	5,6%	40,7%	53,7%
Группа сравнения №2 (n=40)	абс.	0	0	0	0	9	31
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	22,5%	77,5%
Основная группа (n=38)	абс.	0	0	0	0	2	36
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,3%	94,7%

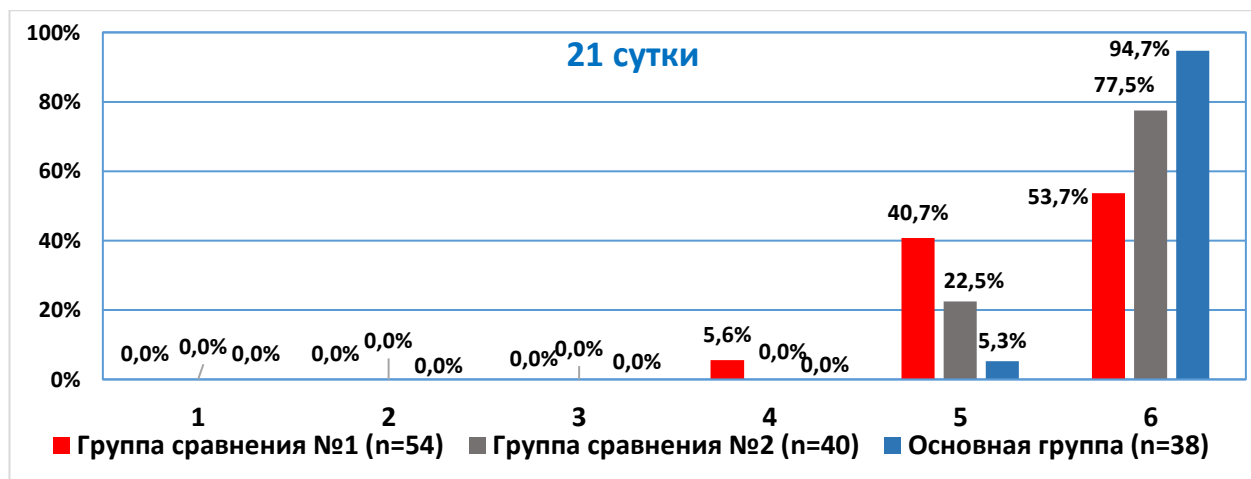
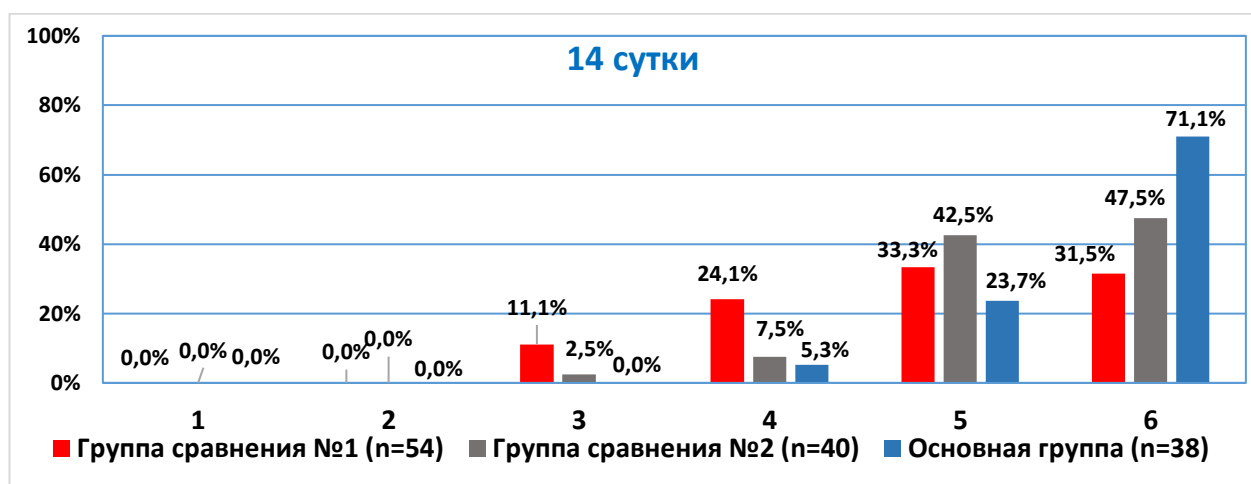
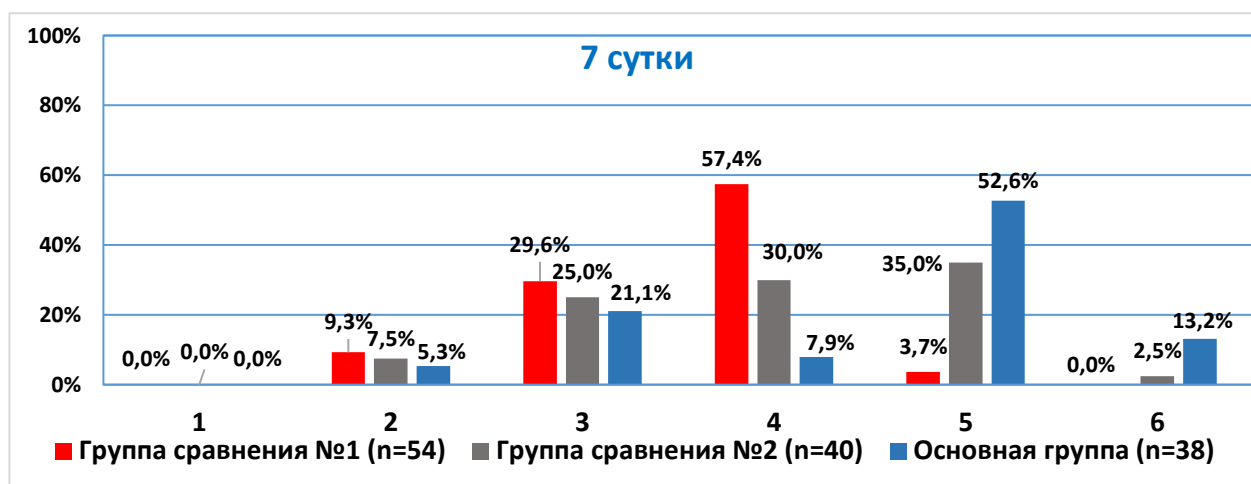
Примечание: Типы цитогрaмм: 1 - некротический; 2 - дегенеративно-воспалительный; 3 - воспалительный; 4 - воспалительно-регенераторный; 5 - регенераторно-воспалительный; 6 – регенераторный

В процессе лечения нами были изучены и отслежены соотношения типов цитогрaмм в группах исследования (табл. 4.5 и рис. 4.6). Так, на начальном этапе лечения во всех группах были определены следующие типы цитогрaмм: некротический, дегенеративно-воспалительный, воспалительный

и воспалительно-регенераторный. Наибольшая частота встречаемости выявлена у воспалительного типа - 46,3% (25 из 54), 45,0% (18 из 40) и 42,1% (16 из 38) в группах №1, №2 и основной группе соответственно. В дальнейшем уже на 7-сутки лечения у более чем половины пациентов (52,6%; 20 из 38) основной группы выявлен регенераторно-воспалительный тип цитограмм, тогда как в группе сравнения №2 данный показатель составил 35,0% (14 из 40), а в группе сравнения №1 – всего 3,7% (2 из 54). Также, в основной группе пациентов на данном этапе лечения отмечены 5 (13,2%) случаев с регенераторным типом цитограмм, что не имело место в группе сравнения №1, а в группе №2 выявлен всего в 1 (2,5%) случаи.

По результатам цитологического исследования проб из ран на 21 сутки лечения к регенераторному типу цитограмм были отнесены практически все случаи заболевания (94,7%; 36 из 38) в основной группе пациентов, 53,7% - в группе №1 и 77,5% - в группе №2.

Из рис. 4.6 видно, что уже к 7 суткам после начала лечения была отмечена статистически значимая межгрупповая разница при распределении типов цитограмм. В основной группе уже не отмечены случаи с некротическим типом цитограмм, а дегенеративно-воспалительный тип выявлен лишь в 5,3% (2 из 38) случаях, тогда как в группе сравнения №1 данный показатель составил 9,3% (5 из 54 пациентов) ($\chi^2=45,327$; $df=4$; $p<0,001$), а в группе №2 – 7,5% (3 из 40 пациентов) ($\chi^2=9,503$; $df=4$; $p=0,050$). При анализе результатов цитограмм, полученных на 14-сутки лечения было отмечено, что у 71,1% пациентов из основной группы преобладали процессы регенерации (против 31,5% в группе №1, $\chi^2=17,073$; $df=3$; $p<0,001$ и 47,5% в группе №2), а на 21 сутки регенераторный тип цитограмм выявлен у 94,7% больных из основной группы исследования, что также имело статистически достоверные лучшие результаты (против 53,7% в группе №1, $\chi^2=18,188$; $df=2$; $p<0,001$ и 77,5% в группе №2, $\chi^2=4,780$; $df=1$; $p=0,029$).



Значение	7 сутки	14 сутки	21 сутки
Критерий χ^2 между 1 и 2	18,608; df=4; p<0,001	8,055; df=3; p=0,045	6,579; df=2; p=0,038
Критерий χ^2 между 2 и 3	9,503; df=4; p=0,050	5,005; df=3; p=0,172	4,780; df=1; p=0,029
Критерий χ^2 между 1 и 3	45,327; df=4; p<0,001	17,073; df=3; p<0,001	18,188; df=2; p<0,001

Рис. 4.6. Соотношение типов цитогр в процессе лечения

Таким образом, в процессе лечения в основной группе при анализе типов цитогр из ран в динамике отмечено ускорение перехода воспалительной

фазы в регенераторную, что отмечено уже к 14 суткам у 71,1% пациентов (против 31,5% в группе №1, $\chi^2= 17,073$; $df=3$; $p<0,001$ и 47,5% в группе №2), а на 21 сутки у 94,7% больных (против 53,7% в группе №1, $\chi^2= 18,188$; $df=2$; $p<0,001$ и 77,5% в группе №2, $\chi^2= 4,780$; $df=1$; $p=0,029$).

§4.3. Динамика состояния микробного пейзажа

Исследования микробной обсемененности гнойных ран у пациентов проводили сразу же при их обращении в нашу клинику, до выполнения первичной хирургической обработки раны. Далее у каждого больного забор материала осуществлялся двукратно – на 3-5 и 6-8 сутки после начала лечения.

Таблица 4.6

Распределение выделенной микрофлоры в группах исследования

Микрофлора	Группа сравнения №1 (n=54)		Группа сравнения №2 (n=40)		Основная группа (n=38)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	23	42,6%	18	45,0%	15	39,5%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	14,8%	5	12,5%	5	13,2%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	3,7%	1	2,5%	1	2,6%
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	7,4%	3	7,5%	3	7,9%
<i>Streptococcus spp.</i>	4	7,4%	2	5,0%	3	7,9%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	5,6%	2	5,0%	2	5,3%
<i>Esherichia coli</i>	2	3,7%	2	5,0%	2	5,3%
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3,7%	3	7,5%	2	5,3%
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Esherichia coli</i>	1	1,9%	1	2,5%	1	2,6%
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella spp.</i>	2	3,7%	2	5,0%	2	5,3%
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>	3	5,6%	1	2,5%	2	5,3%

Как видно из табл. 4.6 во всех группах исследования в микрофлоре раневой поверхности преобладали стафилококки, в большинстве случаев *Staphylococcus aureus*: 42,6% (23 из 54 пациентов) в группе сравнения №1, 45,0% (18 из 40) – в группе №2 и 39,5% (15 из 38) – в основной группе больных.

Также были выявлены случаи сочетания (ассоциации) *Staphylococcus aureus* с *Pseudomonas aeruginosa*, *Esherichia coli*, *Klebsiella spp.* и *Enterococcus*

faecalis, которые отмечены в 14,8% (8 из 54), 17,5% (7 из 40) и 18,4% (7 из 38) в группах сравнения №1 и №2, и основной группе соответственно (рис. 4.7).

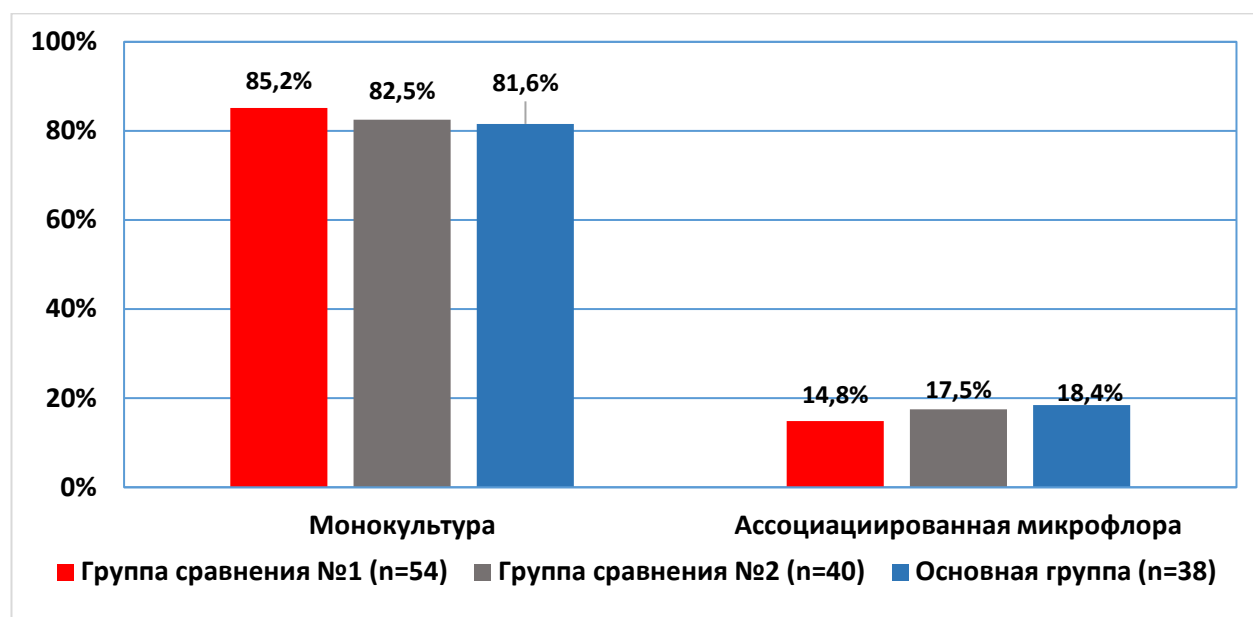


Рис. 4.7. Распределение больных по виду высеянной микробной культуры

Монокультура в исследованных микробиологических образцах отмечена практически с равной частотой – 85,2% (46 из 54), 82,5% (33 из 40) и 81,6% (31 из 38) в группах сравнения №1 и №2, и основной группе соответственно (рис. 4.7).

При анализе динамике показателей микробиологической среды в ходе лечения было выявлено, что частота встречаемости *Staphylococcus* spp. сократилась в группе сравнения №1 с 61,1% до 44,4% на 3-5 сутки, и до 20,4% - на 6-8 сутки; в группе сравнения №2 данные показатели составили 27,5% и 7,5%. Основная группа характеризовалась более лучшими результатами - *Staphylococcus* spp. высеялся в 18,4% случаях на 3-5 сутки и в 2,6% - 6-8 сутки.

В отношении других патогенов также была отмечена положительная динамика во всех группах исследования. При этом в основной группе на 6-8 сутки после начала лечения лишь у 3 больных отмечена патогенная флора: в 1 (2,6%) случаи – *Staphylococcus* spp., в 1 (2,6%) случаи – *Pseudomonas aeruginosa*

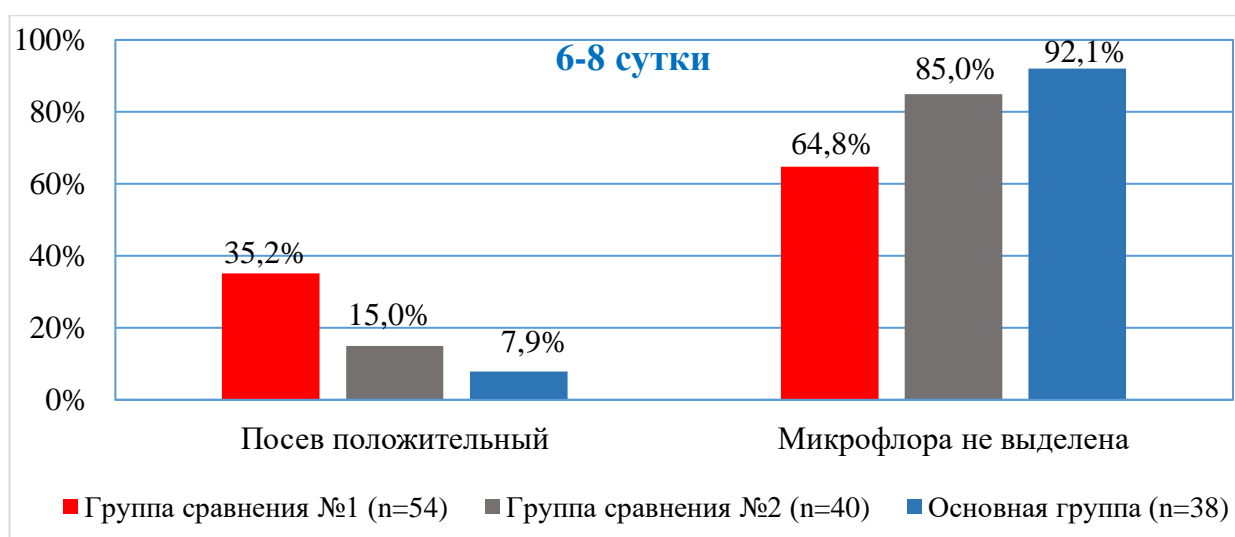
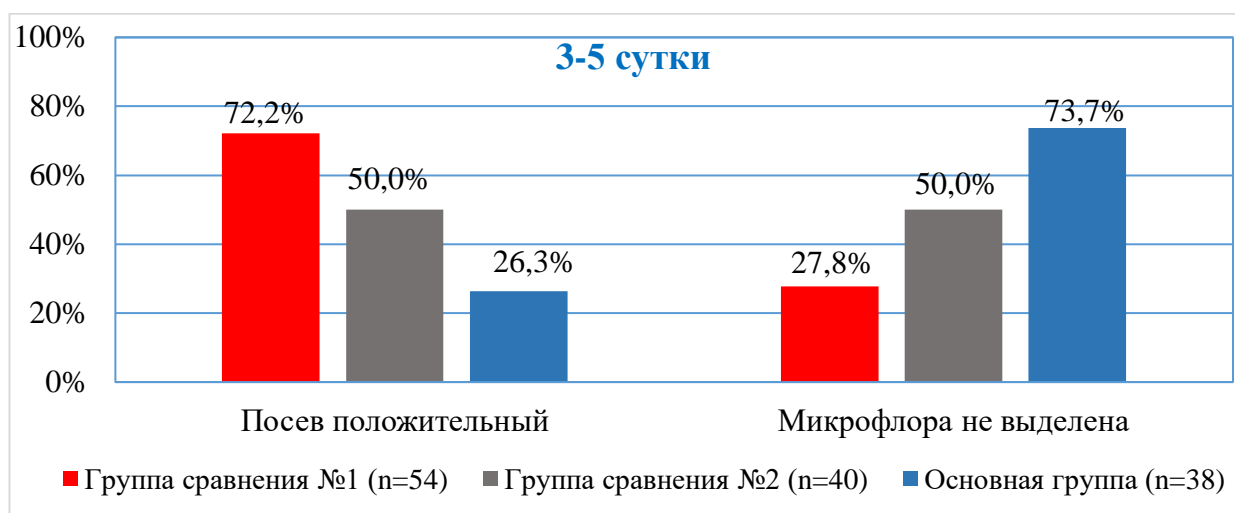
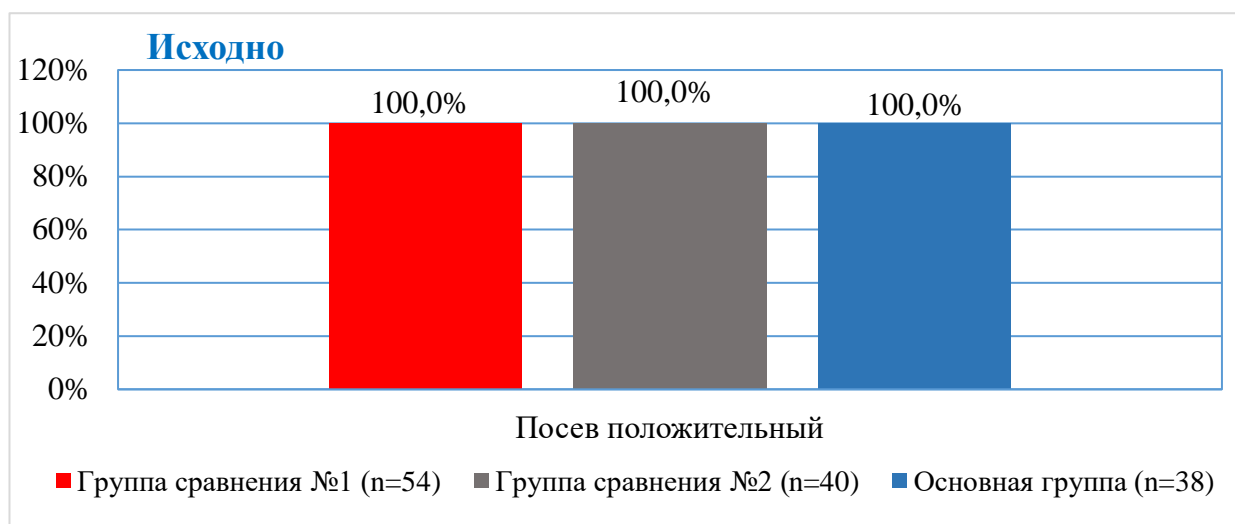
и еще в 1 (2,6%) случаи – ассоциация *Staphylococcus spp.* с другой флорой.

Таблица 4.7

Динамика показателей микробного пейзажа

Микрофлора	До хирургической обработки раны		3-5 сутки		6-8 сутки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа сравнения №1 (n=54)						
<i>Staphylococcus spp.</i>	33	61,1%	24	44,4%	11	20,4%
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	7,4%	3	5,6%	1	1,9%
<i>Streptococcus spp.</i>	4	7,4%	2	3,7%	1	1,9%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	5,6%	3	5,6%	2	3,7%
<i>Esherichia coli</i>	2	3,7%	1	1,9%	0	0,0%
Ассоциации <i>Staphylococcus spp.</i> с другой флорой	8	14,8%	6	11,1%	4	7,4%
Группа сравнения №2 (n=40)						
<i>Staphylococcus spp.</i>	24	60,0%	11	27,5%	3	7,5%
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	7,5%	1	2,5%	0	0,0%
<i>Streptococcus spp.</i>	2	5,0%	1	2,5%	0	0,0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	5,0%	2	5,0%	1	2,5%
<i>Esherichia coli</i>	2	5,0%	0	0,0%	0	0,0%
Ассоциации <i>Staphylococcus spp.</i> с другой флорой	7	17,5%	5	12,5%	2	5,0%
Основная группа (n=38)						
<i>Staphylococcus spp.</i>	21	55,3%	7	18,4%	1	2,6%
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	7,9%	0	0,0%	0	0,0%
<i>Streptococcus spp.</i>	3	7,9%	0	0,0%	0	0,0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	5,3%	1	2,6%	1	2,6%
<i>Esherichia coli</i>	2	5,3%	1	2,6%	0	0,0%
Ассоциации <i>Staphylococcus spp.</i> с другой флорой	7	18,4%	1	2,6%	1	2,6%

Необходимо отметить, что результаты посева экссудата из ран (рис. 4.8) пациентов показали отсутствие роста какой-либо микробной флоры на 3-5 сутки после начала лечения в 73,7% (28 из 38 больных) случаях из основной группы, в 50% (20 из 40) – в группе №2 ($\chi^2=4,618$; $df=1$; $p=0,032$) и в 27,8% (15 из 54) – в группе №1 ($\chi^2=18,882$; $df=1$; $p<0,001$). К 6-8 суткам после начала лечения в основной группе анализируемые показатели увеличились до 92,1% (у 35 из 38 пациентов) против 85,0% (у 34 пациентов; $\chi^2=0,964$; $df=1$; $p=0,327$) и 64,8% (у 35 больных; $\chi^2= 9,130$; $df=1$; $p=0,003$) в группах сравнения №1 и №2 соответственно.



Значение	3-5 сутки	6-8 сутки
Критерий χ^2 между 1 и 2	4,856; df=1; p=0,028	4,796; df=1; p=0,029
Критерий χ^2 между 2 и 3	4,618; df=1; p=0,032	0,964; df=1; p=0,327
Критерий χ^2 между 1 и 3	18,882; df=1; p<0,001	9,130; df=1; p=0,003

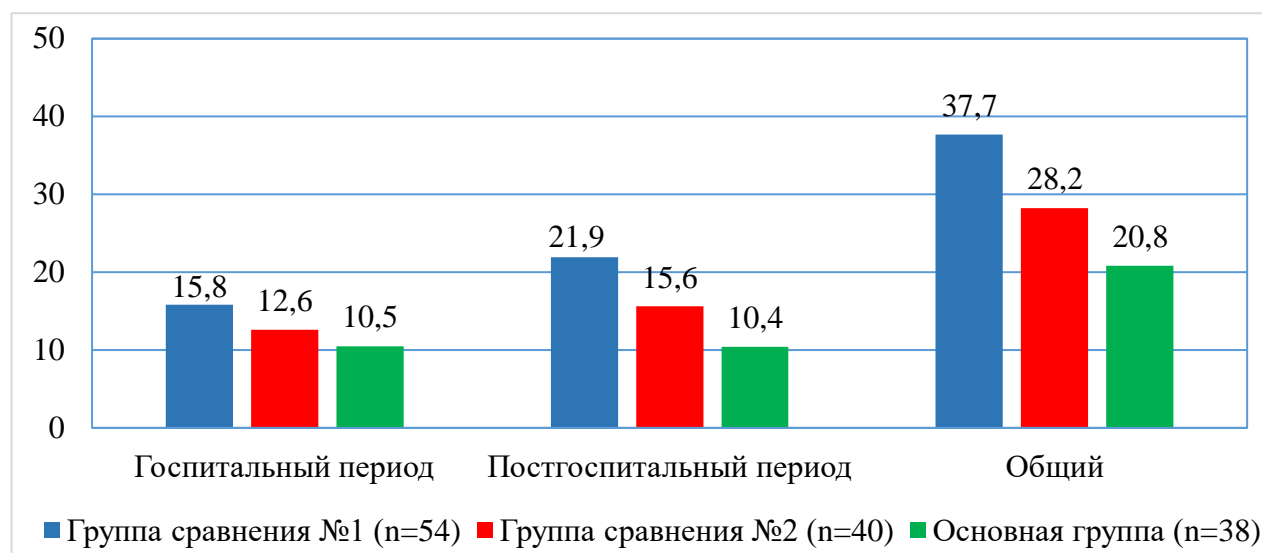
Рис. 4.8. Результаты посева из раны в динамике

Таким образом, патогенетический эффект комбинированного способа фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей характеризуется усилением бактерицидных свойств антисептического средства «ФарГАЛС», что проявилось отсутствием микробного роста уже на 3-5 сутки лечения у 73,7% больных (у 28 из 38 в основной группе), тогда как локальная монотерапия в эти сроки обеспечила стерильные посевы у 50% (у 20 из 40 пациентов в группе сравнения №2; $\chi^2= 4,618$; $df=1$; $p=0,032$), а традиционные подходы только у 27,8% (у 15 из 54 пациентов в группе сравнения №1; $\chi^2=18,882$; $df=1$; $p<0,001$), к 6-8 суткам эти показатели в основной группе увеличились до 92,1% (у 35 пациентов) против 85,0% (у 34 пациентов; $\chi^2=0,964$; $df=1$; $p=0,327$) и 64,8% (у 35 больных; $\chi^2= 9,130$; $df=1$; $p=0,003$).

§4.4. Сводные результаты лечения

В качестве сводных результатов лечения больных с гнойными ранами мягких тканей нами в сравнительном аспекте были проанализированы такие показатели, как продолжительность курса лечения, отдаленные исходы терапии (полная и неполная репарация раны, рецидив), частота встречаемости благоприятных и неблагоприятных исходов заболевания и их соотношение, а также соотношение показателей увеличения пользы и снижения риска лечения на 4 неделе наблюдения.

Из рис. 4.9 видно, что средняя продолжительность лечения в основной группе больных составила $20,8\pm 1,5$ суток, из которых на госпитальный период пришлось $10,5\pm 0,6$ суток, на постгоспитальный период – $10,4\pm 1,1$ суток. Во второй группе сравнения общая продолжительность лечения больных была дольше ($28,2\pm 2,4$ суток), разница с основной группой была статистически значимой ($t=2,59$; $p<0,01$). При этом в группе сравнения №1 были получены еще более худшие результаты: общая продолжительность лечения составила $37,7\pm 2,5$ суток, госпитальный период – $15,8\pm 0,9$ и постгоспитальный период $21,9\pm 2,1$ суток, со следующими показателями достоверности отличия: от группы №2 – $t=2,77$; $p<0,001$, и от основной группы – $t=5,78$; $p<0,001$.



Значение	Госпитальный период	Постгоспитальный период	Общий
t-критерий 1 и 2* (p)	2,85; p<0,001	2,20; p<0,05	2,77; p<0,001
t-критерий 2 и 3* (p)	2,23; p<0,05	2,33; p<0,05	2,59; p<0,01
t-критерий 1 и 3* (p)	5,16; p<0,001	4,78; p<0,001	5,78; p<0,001

Рис. 4.9. Средняя продолжительность лечения (сутки)

Таблица 4.8

Результаты лечения в отдаленные сроки в динамике

Показатель	4 недели		8 недель		12 недель	
	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.
Группа сравнения №1 (n=54)						
Полная репарация раны	22	40,7%	44	81,5%	45	83,3%
Неполная эпителизация раны	32	59,3%	8	14,8%	5	9,3%
Рецидив	0	0,0%	2	3,7%	4	7,4%
Группа сравнения №2 (n=40)						
Полная репарация раны	25	62,5%	37	92,5%	35	87,5%
Неполная эпителизация раны	15	37,5%	2	5,0%	3	7,5%
Рецидив	0	0,0%	1	2,5%	2	5,0%
Основная группа (n=38)						
Полная репарация раны	32	84,2%	37	97,4%	37	97,4%
Неполная эпителизация раны	6	15,8%	1	2,6%	0	0,0%
Рецидив	0	0,0%	0	0,0%	1	2,6%

В отдаленные сроки (4 недели) исследования в основной группе пациентов в 84,2% (32 из 38) случаях наблюдалась полная репарация раны, в 15,8% (6 из 38) – отмечена неполная эпителизация (табл. 4.8). Дальнейшие наблюдения показали, что в сроки 8 недель полная репарация раны была достигнута в 97,4% случаях, что было больше, чем в группах сравнения, где

данный показатель был достигнут лишь в 87,5% случаях в группе №2 и в 83,3% в группе №1, только на 12 неделе (табл. 4.8).

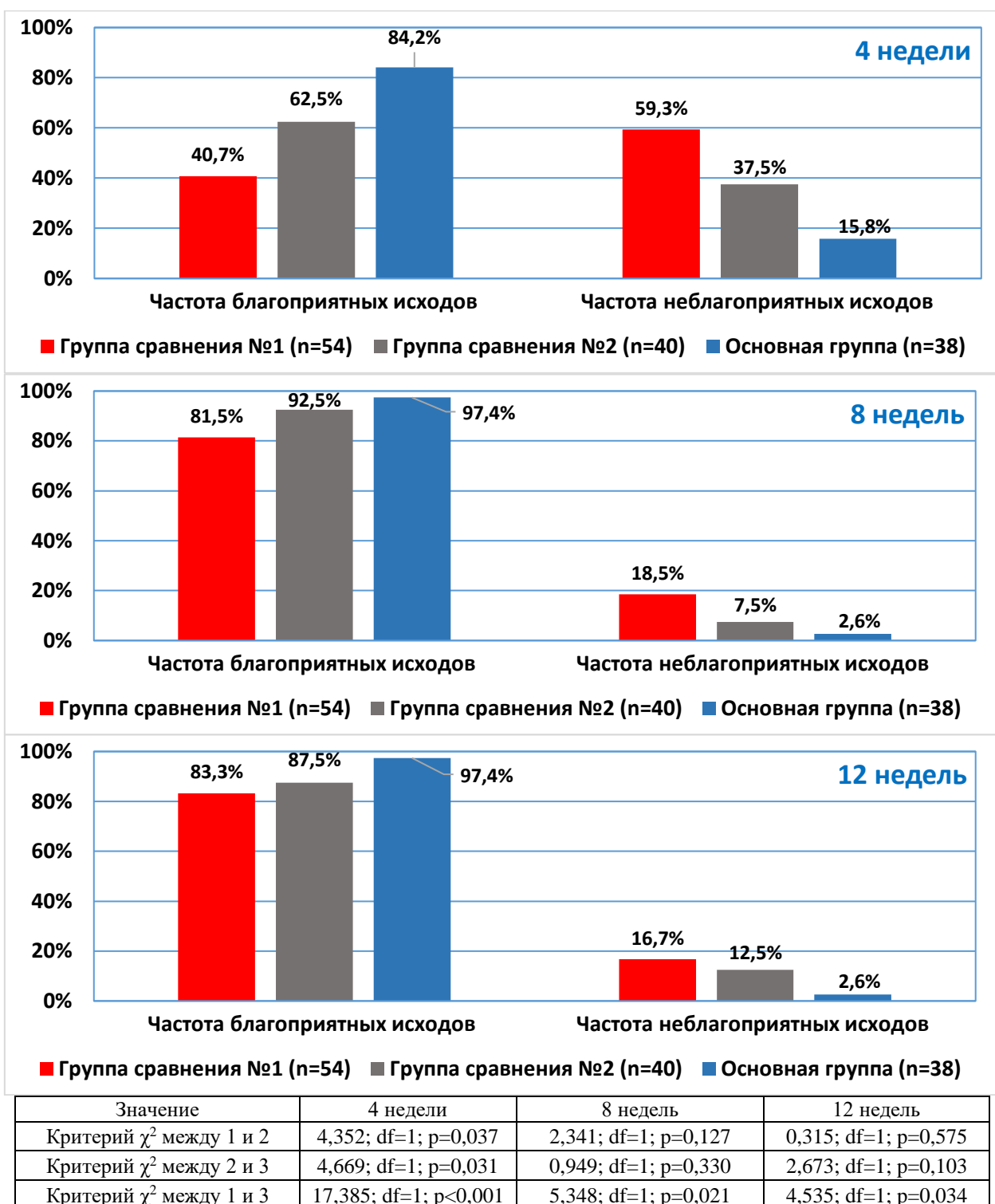


Рис. 4.10. Соотношение частоты благоприятных и неблагоприятных исходов

Рецидивы заболевания отмечены в 1 случаев в основной группе, 5,0% и 7,4% в группе №2 и №1 соответственно.

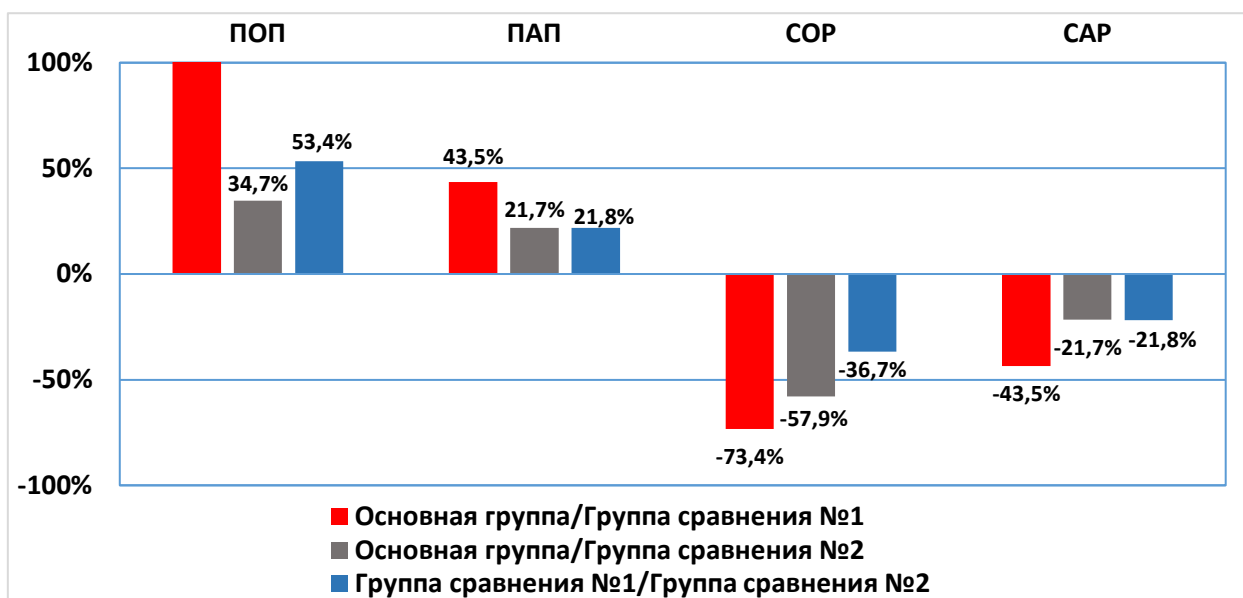
При изучении соотношения частоты встречаемости благоприятных и неблагоприятных исходов лечения и заболевания (рис. 4.10) получены следующие результаты: через 4 недели после начала лечения благоприятный исход отмечен в 84,2% (32 из 38) случаях в основной группе, что было статистически больше чем в группе №1 (против 62,5%; $\chi^2=4,669$; $df=1$; $p=0,031$) и в группе №2 (против 40,7%; $\chi^2=17,385$; $df=1$; $p<0,001$). В сроке через 12 недель данный показатель составил 97,4% в основной группе, 87,5% в группе №2 и 83,3% в группе №1 ($\chi^2=4,535$; $df=1$; $p=0,034$).

Таблица 4.9

Коэффициент сопряжённости клинических исходов лечения в динамике

Исход	4 недели	8 недель	12 недель
Основная группа (n=38)			
Частота благоприятных исходов	0,84	0,97	0,97
Частота неблагоприятных исходов	0,16	0,03	0,03
Группа сравнения №2 (n=40)			
Частота благоприятных исходов	0,63	0,93	0,88
Частота неблагоприятных исходов	0,38	0,08	0,13
Группа сравнения №1 (n=54)			
Частота благоприятных исходов	0,41	0,81	0,83
Частота неблагоприятных исходов	0,59	0,19	0,17

Исходя из полученных результатов исследования рассчитанный коэффициент сопряженности составил 0,97 для благоприятных и 0,3 для неблагоприятных клинических исходов в основной группе через 12 недель, тогда как в группах сравнения он был ниже и составил 0,88 к 0,13 и 0,83 к 0,17 в группе №2 и №1 соответственно (табл. 4.9).



Примечание: ПОП - повышение относительной пользы; ПАП - повышение абсолютной пользы; СОР- снижение относительного риска; САР - снижение абсолютного риска

Рис. 4.11. Соотношение показателей увеличения пользы и снижения риска лечения на 4 неделе наблюдения

Из рис. 4.11 видно, что при соотношении результатов основной группы и группы сравнения №1 повышение относительной пользы составило 100%, повышение абсолютной пользы – 43,5%, снижение относительного риска – -73,4% и снижение абсолютного риска – -43,5%. Указанные показатели были сопоставимо ниже при сравнении основной и группы сравнения №2, что указывает на более высокую относительную эффективность используемого вида лечения в данной группе сравнения (локальная монотерапия).

Таким образом, клинико-статистические показатели оценки исходов лечения гнойных ран показали высокую эффективность предложенного способа, о чем свидетельствовал прирост доли благоприятного результата к 4 неделе наблюдения с 40,7% (в группе сравнения №1) до 84,2% (в основной группе, $\chi^2=17,385$; $df=1$; $p<0,001$), в сроки до 8 недель указанный показатель составил 81,5% против 97,4% соответственно ($\chi^2= 5,348$; $df=1$; $p=0,021$), отсутствие достоверной разницы по структуре исходов лечения и частоты рецидивов патологии получено только в сроки к 12 неделям (83,3% и 97,4%), при этом во рассматриваемые периоды получено существенное увеличение

показателей относительной и абсолютной пользы с соответствующим снижением относительного и абсолютного значений риска лечения.

§4.5. Резюме по главе

Анализируя вышеизложенное можно отметить следующее:

Внедрение нового способа комбинированной локальной химио-фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей, направленного на индукцию противовоспалительного и репаративного действия, позволил ускорить средний период очищения ран в основной группе до $7,1 \pm 0,5$ суток ($9,3 \pm 0,7$ суток в группе сравнения №2, $t=2,47$; $p<0,05$; $12,5 \pm 0,9$ суток в группе сравнения №1, $t=5,30$; $p<0,001$).

Также отмечено увеличение регресса площади раневой поверхности и прироста процессов эпителизации к 7 суткам лечения до 39,1% (в основной группе) (с $22,8 \pm 0,7\%$ в группе сравнения №1, $t=22,74$; $p<0,001$ и 30,9% в группе сравнения №2, $t=16,76$; $p<0,001$), к 14 суткам с 51,8% и 64,8% до 75,0% ($t=12,95$; $p<0,001$ и $t=3,98$; $p<0,001$ соответственно к группам №1 и №2), к 21 суткам с 75,7% и 91,6% до 96,6% ($t=11,33$; $p<0,001$ и $t=3,06$; $p<0,001$) и к 28 суткам с 90,9% и 96,1% до 98,7% ($t=7,11$; $p<0,001$ и $t=2,83$; $p<0,001$).

В целом предложенный способ обеспечил полную регенерацию раны на 21 сутки лечения у 73,7% пациентов (против 27,8% в группе №1, $\chi^2=18,882$; $df=1$; $p<0,001$ и 50,0% в группе №2, $\chi^2= 4,618$; $df=1$; $p=0,032$), а на 28 сутки у 84,2% пациентов (против 40,7% в группе №1, $\chi^2=17,385$; $df=1$; $p<0,001$ и 62,5% в группе №2, $\chi^2= 4,669$; $df=1$; $p=0,031$).

В основной группе при анализе типов цитогрaмм из ран в динамике отмечено ускорение перехода воспалительной фазы в регенераторную, что отмечено уже к 14 суткам у 71,1% пациентов (против 31,5% в группе №1, $\chi^2= 17,073$; $df=3$; $p<0,001$ и 47,5% в группе №2), а на 21 сутки у 94,7% больных (против 53,7% в группе №1, $\chi^2= 18,188$; $df=2$; $p<0,001$ и 77,5% в группе №2, $\chi^2= 4,780$; $df=1$; $p=0,029$).

Патогенетический эффект комбинированного способа

фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей характеризуется усилением бактерицидных свойств антисептического средства «ФарГАЛС», что проявилось отсутствием микробного роста уже на 3-5 сутки лечения у 73,7% больных, тогда как локальная монотерапия в эти сроки обеспечила стерильные посевы у 50% ($\chi^2=4,618$; $df=1$; $p=0,032$), а традиционные подходы только у 27,8% ($\chi^2=18,882$; $df=1$; $p<0,001$), к 6-8 суткам эти показатели в основной группе увеличились до 92,1% (у 35 пациентов) против 85,0% ($\chi^2=0,964$; $df=1$; $p=0,327$) и 64,8% ($\chi^2=9,130$; $df=1$; $p=0,003$).

Клинико-статистические показатели оценки исходов лечения гнойных ран показали высокую эффективность предложенного способа, о чем свидетельствовал прирост доли благоприятного результата к 4 неделе наблюдения с 40,7% до 84,2% ($\chi^2=17,385$; $df=1$; $p<0,001$), в сроки до 8 недель указанный показатель составил 81,5% против 97,4% соответственно ($\chi^2=5,348$; $df=1$; $p=0,021$), отсутствие достоверной разницы по структуре исходов лечения и частоты рецидивов патологии получено только в сроки к 12 неделям (83,3% и 97,4%), при этом во рассматриваемые периоды получено существенное увеличение показателей относительной и абсолютной пользы с соответствующим снижением относительного и абсолютного значений риска лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достигнутые на протяжении последних десятилетий успехи в развитии хирургических технологий, следует отметить, что частота гнойных осложнений остается практически неизменной. Кроме того, ожидается, что будет увеличиваться частота встречаемости ГР мягких тканей по мере увеличения возраста нашего населения. Пациенты с гнойными ранами могут испытывать боль, потерю функции и подвижности, стресс и социальную изоляцию, депрессию и тревогу, длительную госпитализацию, а также повышенную заболеваемость и смертность. Финансовое бремя, налагаемое хроническими ранами на общество, также является значительным.

Человечество давно занимается поиском методов лечения раневых инфекций, есть многообещающие достижения – во многом это связано с открытием и началом использования антибактериальных средств в первой половине 20 века, а впоследствии и с использованием протеолитических ферментов. Анализ литературы показывает, что за последние несколько лет понимание и способность клиницистов добиваться заживления ран значительно улучшилось, особенно в результате достижений в молекулярной биологии, таких как использование факторов роста, способность выращивать клетки *in vitro* и развитие биоинженерных тканей. Однако эти методы не оказали универсального воздействия на раневой процесс и нуждаются в дальнейшей оценке их эффективности и безопасности.

Данные литературы свидетельствует о том, что вопросы совершенствования тактических и технических аспектов лечения ГР мягких тканей относятся к одной из актуальных, активно обсуждаемых в литературе и до конца нерешённых проблем хирургии. По современным представлениям в результате активного развития хирургических технологий на первое место выступает проблема безопасности и биосовместимости используемых в настоящее время перевязочных материалов, местных лекарственных средств и способов физиотерапии, уменьшение сроков реабилитации, частоты инфекционных осложнений и достижение ускоренного заживления ран. В

связи с этим, необходимы целенаправленные исследования по поиску, разработке и внедрению в клиническую практику более надежных в выполнении и эффективных способов локального комбинированного химио-фотодинамического воздействия, направленных на ускорение периода очищения, процессов эпителизации и регенерации ран, подавление микробного роста увеличение доли благоприятных результатов и снижение частоты рецидивов заболевания.

Диссертационная работа основана на экспериментальном и клиническом направлениях исследований. Экспериментальное исследование выполнено на 89 белых беспородных крысах возрастом 3-6 месяцев. В первой группе контроля после формирования гнойной раны лечение не проводилось; во второй группе производилась санация полости раны раствором хлоргексидина; в третьей группе проводился сеанс облучения полости лазерным излучением в диапазоне 337 нм с плотностью мощности 3 мВт/см² в течение 1 мин; в группе контроля №4 обработка полости гнойной раны производилась раствором «ФарГАЛС» в количестве 3 мл; в опытной группе обработка полости раны производилась раствором «ФарГАЛС» с последующим облучением лазером с мощностью 3 мВт в течение 1 мин. В последующем прослеживалась динамика заживления раны. Сроки выведения животных из эксперимента: 1, 3, 7, 14 сутки.

В клинической части диссертации представлен опыт лечения 132 больных с гнойными ранами (ГР) мягких тканей, пролеченных в клинике Андиганского Государственного медицинского института за 2016-2020 гг. У всех пациентов гнойные раны образовались не менее чем за 14 суток до поступления и средние сроки наличия раны составили $22,6 \pm 1,9$ дня, при этом в исследование включены только те больные, лечение ГР у которых подразумевало только местное воздействие, то есть исключались пациенты с ранами мягких или глубжележащих тканей, у которых выполнялись различные методы хирургического лечения (традиционные и малоинвазивные вмешательства на сосудах, ампутации и т.д.). Для решения поставленных

задач все больные были разделены на три группы, согласно проведенному методу лечения ГР. Сформировано две группы сравнения. Группа сравнения №1 – 54 пациента, у которых анализ результатов для сопоставительного исследования проведен ретроспективно. Обязательным условием включения в эту группу было соответствие клинического течения ГР, а также других показателей (возраст, пол, сопутствующая патология, причины образования ран и т.д.) к пациентам в других группах, а также наличие всех необходимых данных для сравнительного анализа. Лечение ГР в этой группе проводилось по традиционной методике. В группу сравнения №2 включено – 40 пациентов и в основную группу – 38 больных с ГР. В основной группе лечение ГР проведено по предложенному способу, а для объективной картины в оценке результатов, в группе сравнения №2 лечение больных осуществлялось только с применением препарата «ФарГАЛС».

В третьей главе диссертации представлены результаты экспериментального и морфологического исследований эффективности предложенного способа лечения гнойных ран мягких тканей, включающего введение в рану фотосенсибилизатора и последующее облучение ее лазером, при этом в качестве фотосенсибилизатора используют 20 мл препарата «ФарГАЛС» в соотношении 1:3 с физиологическим раствором, а облучение лазером проводят в импульсном непрерывном режиме с частотой 100 Гц при длине волны 337 нм и мощности 3,0 мВт/см².

Результаты исследования динамики заживления гнойных ран после лечебного воздействия в эксперименте показали, что в опытной группе животных на 3 сутки при осмотре области гнойной раны припухлость не прослеживается, рана покрыта струпом, который отделяется с трудом и кровоточит вследствие разрушения грануляций. Из полости гнояника еще поступает мутная жидкость с запахом. Стенки гнояника местами покрыты детритом, однако прослеживается наличие грануляций.

На 7 сутки после начала лечения состояние животных не претерпевает существенных изменений. Отмечена незначительная прибавка в весе. Ранка

также покрыта струпом, при отделении которого все еще в незначительном количестве поступает мутное отделяемое. Полость сократилась до размеров 4,0×4,0 мм. На 14 сутки животные активны, активно питаются и пьют воду. Отмечена прибавка в весе до 10% в сравнении с исходным. Место сформированной гнойной раны покрыто плотной коркой, под ней ткань активно гранулирует, покрыта пленкой со скудным отделяемым. Площадь сократилась до 30%.

Таким образом, сравнительное исследование с применением экспериментальных и морфологических методов показало, что все изученные способы и средства (монотерапия раствором хлоргексидина или «ФарГАЛС», применение только фотодинамической терапии лазерным излучением) характеризуются сравнительно большими сроками заживления ран, разрешения выраженности отека и некротических явлений.

По результатам экспериментального исследования и сравнительных данных можно заключить, что предложенный комбинированный способ химиофотодинамической терапии способствует существенному ускорению заживления гнойных ран в опытной группе, обеспечивает полную регенерацию раны на 14 сутки лечения. Также, как и однократное облучение лазером в диапазоне 337 нм (УФ-спектр) также не приводит к существенному ускорению динамики заживления гнойных ран.

Результаты гистологических исследований в процессе заживления хронических гнойных ран в эксперименте показали, что у крыс в опытной группе после санации полости гнойника раствором «ФарГАЛС» с последующей ФДТ излучением лазера с длиной волны 337 нм через сутки были отмечены признаки воспаления подкожной клетчатки с отеком и инфильтрацией тканей со слабой дифференциацией слоев дермы.

Через 3 суток отмечено истончение эпидермиса, сохранность всех слоев, базальный слой и базальная мембрана с некоторыми изменениями. Через неделю после начала лечения выявлены признаки регенерации и заживления ран, при этом сохраняется небольшая отечность дермы с частично измененными,

дегенерированными волосяными фолликулами и железами, слабо развитой подкожной клетчаткой. На 14 сутки эксперимента морфологически можно наблюдать восстановление всех слоев дермы, эпидермиса, их незначительную отечность, подкожная клетчатка хорошо развита, уже сформированы волосяные фолликулы и железы в большом количестве, нормального строения.

В четвертой главе диссертации изложен комплексный анализ результатов лечения гнойных ран мягких тканей, в сравнительном аспекте доказана высокая эффективность предложенной комбинированной локальной химио-фотодинамической терапии, направленной на индукцию противовоспалительных и репаративных процессов в пораженном участке. В частности, рассмотрены такие оценочные показатели, как период очищения ран, регресс площади раневой поверхности и прирост процессов эпителизации, проанализированы сроки регенерации раны, результаты цитологических проб экссудата, выделенного из ран, бактерицидные свойства препарата «ФарГАЛС». Также проанализированы отдаленные результаты лечения в плане прироста доли благоприятного результата и частоты рецидивов патологии в различные сроки наблюдения, показателей относительной и абсолютной пользы, относительного и абсолютного значений риска лечения.

В динамике можно было наблюдать постепенное разрешение воспалительного процесса в ранах, так количество (из расчета на 100 клеток) дегенеративных нейтрофилов к 21 суткам лечения снизилось с $63,5 \pm 3,7$ до $6,8 \pm 0,5$ в основной группе пациентов; с $60,2 \pm 4,1$ до $21,1 \pm 1,8$ – в группе сравнения №1 и с $61,2 \pm 3,7$ до $16,6 \pm 1,7$ – в группе №2. При этом наблюдалось достоверное отличие данного показателя в пользу основной группы пациентов ($p < 0,05$). В свою очередь, цитологически выявлено постепенное нарастание количества фибробластов (в основной – до $18,9 \pm 1,5$; в группе №1 – до $7,8 \pm 0,6$; в группе №2 – до $16,8 \pm 1,8$) и эпителиальных клеток (в основной – до $35,9 \pm 3,2$; в группе №1 – до $14,6 \pm 0,4$; в группе №2 – до $26,4 \pm 2,6$) в ране с достоверностью

отличия ($p < 0,05$) от группы сравнения №1. Необходимо отметить, что в основной группе пациентов из клеточного состава раны полностью исчезли палочкоядерные нейтрофилы, в свою очередь с достоверным отличием ($p < 0,05$) от групп сравнения снизилось количество сегментоядерных нейтрофилов (с $31,1 \pm 2,7$ до $11,3 \pm 1,4$), что также свидетельствовало о разрешении гнойно-воспалительных процессов и заживлении ран пациентов.

В сравнительном аспекте регресс площади раневой поверхности имел значимую статистическую разницу показателей между группами к 14-м суткам после начала лечения. Так, в основной группе пациентов средний показатель площади поверхности раны снизился с $437,3 \text{ мм}^2$ до $118,5 \text{ мм}^2$, что оказалось значительно меньше, чем в обеих группах сравнения (t-критерий 2.40-5.45; $p < 0.01-0.001$). При этом, между основной и группой сравнения №1 статистически значимая разница (t-критерий 2.51; $p < 0.001$) была отмечена уже через неделю после начала лечения. В дальнейшем данная тенденция сохранялась.

Анализ динамики прироста показателя регенеративно-дегенеративного индекса показал, что уже на 3 сутки лечения достоверное отличие отмечено между основной и группой сравнения №1 (t=2,35; $p < 0,05$), на 7-сутки выявлены статистически лучшие показатели в основной группе по отношению к обеим группам сравнения ($1,09 \pm 0,03$ против $0,81 \pm 0,03$ в группе №1 и $0,93 \pm 0,02$ в группе №2). Значимый прирост регенеративно-дегенеративного индекса в основной группе пациентов сохранился до конца курса лечения, и к 21 суткам показатели были следующими: в основной группе пациентов – $1,66 \pm 0,03$, в группе сравнения №1 – $1,35 \pm 0,03$ (t=7,78; $p < 0,001$), в группе сравнения №2 – $1,53 \pm 0,03$ (t=2,92; $p < 0,001$). Необходимо отметить, что в отношении прироста регенеративно-дегенеративного индекса начиная с 7 суток лечения между группами сравнения №1 и №2 также были выявлены достоверные отличия (t=3,56-4,42; $p < 0,001$) со статистически значимой разницей.

Исследования микробной обсемененности проводили до выполнения

первичной хирургической обработки раны. Далее у каждого больного забор материала осуществлялся двукратно – на 3-5 и 6-8 сутки после начала лечения.

Также были выявлены случаи ассоциации *Staphylococcus aureus* с *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и *Enterococcus faecalis*, которые отмечены в 14,8% (8 из 54), 17,5% (7 из 40) и 18,4% (7 из 38) в группах сравнения №1 и №2, и основной группе соответственно. Монокультура в исследованных микробиологических образцах отмечена практически с равной частотой – 85,2% (46 из 54), 82,5% (33 из 40) и 81,6% (31 из 38) в группах сравнения №1 и №2, и основной группе соответственно.

В качестве сводных результатов лечения больных с гнойными ранами мягких тканей в сравнительном аспекте были проанализированы такие показатели, как продолжительность курса лечения, отдаленные исходы терапии (полная и неполная репарация раны, рецидив), частота встречаемости благоприятных и неблагоприятных исходов заболевания и их соотношение, а также соотношение показателей увеличения пользы и снижения риска лечения на 4 неделе наблюдения.

При изучении соотношения частоты встречаемости благоприятных и неблагоприятных исходов лечения и заболевания получены следующие результаты: через 4 недели после начала лечения благоприятный исход отмечен в 84,2% (32 из 38) случаях в основной группе, что было статистически больше чем в группе №1 (против 62,5%; $\chi^2=4,669$; $df=1$; $p=0,031$) и в группе №2 (против 40,7%; $\chi^2=17,385$; $df=1$; $p<0,001$). В сроке через 12 недель данный показатель составил 97,4% в основной группе, 87,5% в группе №2 и 83,3% в группе №1 ($\chi^2=4,535$; $df=1$; $p=0,034$).

Средняя продолжительность лечения в основной группе больных составила $20,8\pm 1,5$ суток, из которых на госпитальный период пришлось $10,5\pm 0,6$ суток, на постгоспитальный период – $10,4\pm 1,1$ суток. Во второй группе сравнения общая продолжительность лечения больных была дольше ($28,2\pm 2,4$ суток), разница с основной группой была статистически значимой ($t=2,59$; $p<0,01$).

При этом в группе сравнения №1 были получены еще более худшие результаты: общая продолжительность лечения составила $37,7 \pm 2,5$ суток, госпитальный период – $15,8 \pm 0,9$ и постгоспитальный период $21,9 \pm 2,1$ суток, со следующими показателями достоверности отличия: от группы №2 – $t=2,77$; $p < 0,001$, и от основной группы – $t=5,78$; $p < 0,001$.

В отдаленные сроки (4 недели) исследования в основной группе пациентов в 84,2% (32 из 38) случаях наблюдалась полная репарация раны, в 15,8% (6 из 38) – отмечена неполная эпителизация. Дальнейшие наблюдения показали, что в сроки 8 недель полная репарация раны была достигнута в 97,4% случаях, что было больше, чем в группах сравнения, где данный показатель был достигнут лишь в 87,5% случаях в группе №2 и в 83,3% в группе №1, только на 12 неделе.

Рецидивы заболевания отмечены в 1 случаев в основной группе, 5,0% и 7,4% в группе №2 и №1 соответственно.

При соотношении результатов основной группы и группы сравнения №1 повышение относительной пользы составило 100%, повышение абсолютной пользы – 43,5%, снижение относительного риска – -73,4% и снижение абсолютного риска – -43,5%. Указанные показатели были сопоставимо ниже при сравнении основной и группы сравнения №2, что указывает на более высокую относительную эффективность используемого вида лечения в данной группе сравнения (локальная монотерапия).

ВЫВОДЫ

1. Усовершенствован способ химио-фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей в основу которого заложено усиление

противовоспалительной, антимикробной и репаративной эффективности отечественного средства «ФарГАЛС» за счет фотосенсибилизирующего действия квантового излучения, обеспечивающего индукцию основных свойств препарата в условиях нейтрализации кислой среды.

2. Экспериментальное исследование по оценке биологических свойств предложенного способа химио-фотодинамического воздействия при лечении гнойных ран мягких тканей в сравнительном аспекте показало усиление адаптационно-приспособительных процессов, выраженную стимуляцию с ускорением регенерации и пролиферации ткани в раневой поверхности, достаточный антисептический, антибактериальный эффект и высокую механическую прочность кожи после заживления.

3. Морфологическое исследование динамики гистологической картины в раневой поверхности при применении предложенного способа химио-фотодинамического воздействия позволило в сравнительно короткие сроки восстановить все слои эпидермиса и дермы с формированием хорошо развитой подкожной клетчатки, волосяных фолликул и желез, соответствующих нормальному строению.

4. Внедрение нового способа комбинированной локальной химио-фотодинамической терапии гнойных ран мягких тканей, направленного на индукцию противовоспалительного и репаративного действия, позволил ускорить средний период очищения ран в основной группе с $12,5 \pm 0,9$ до $7,1 \pm 0,5$ суток ($p < 0,001$), увеличить регресс площади раневой поверхности и прирост процессов эпителизации к 7-14 суткам с 51,8% до 75,0% ($p < 0,001$) и к 28 суткам с 90,9% до 98,7% ($p < 0,001$), что в целом обеспечило полную регенерацию раны на 21 сутки лечения у 73,7% пациентов (против 27,8%; $p < 0,001$), а на 28 сутки у 84,2% пациентов (против 40,7%; $p < 0,001$).

5. Патогенетический эффект комбинированного способа фотодинамической терапии ран мягких тканей характеризуется усилением бактерицидных свойств антисептического средства «ФарГАЛС», что проявилось отсутствием микробного роста уже на 3-5 сутки лечения у 73,7%

больных, тогда как локальная монотерапия обеспечила стерильные посевы в эти сроки у 50% ($p=0,032$), а традиционные подходы только у 27,8% ($p<0,001$), к 6-8 суткам эти показатели в основной группе увеличились до 92,1% против 85,0% ($p=0,327$) и 64,8% ($p=0,003$), соответственно.

б. Клинико-статистические показатели оценки исходов лечения гнойных ран показали высокую эффективность предложенного способа, о чем свидетельствовал прирост доли благоприятного результата к 4 неделе наблюдения с 40,7% до 84,2% ($p<0,001$), в сроки до 8 недель - 81,5% и 97,4% ($p=0,021$), отсутствие достоверной разницы по структуре исходов лечения и частоты рецидивов патологии получено только в сроки к 12 неделям (83,3% и 97,4%), при этом во рассматриваемые периоды получено существенное увеличение показателей относительной и абсолютной пользы с соответствующим снижением значений риска лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев Ю.К. Современные особенности хирургической инфекции// Вестник хирургии. - 2005. - Т. 164. - № 3. - С. 107-111.

2. Азимшоев А.М. Лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран фотосенсибилизатором хлорного типа. Диссертация кандидата медицинских наук. М., 2009. 103 с.
3. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Рязанцев С.В. Иммуноterapia Беталейкином в комплексном лечении больных гнойным риносинуситом с затяжным и хроническим течением. Методические рекомендации. – СПб.: 2008. - 22 с.
4. Белигоцкий И.И., Спиридонов М.И., Сероштанов А.И. Применение озона для лечения гнойных// Клинич. хирургия.-2004.-№ 5.– С. 52–55
5. Бисенков Л.Н., Ефимов В.М. Хирургические инфекции. Руководство для врачей «Госпитальная хирургия». - СПб.: Лань, 2005. – 896 с.
6. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения// Хирургия.-2007.-№1.-С. 23–28
7. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран // Сибирское медицинское обозрение. 2013. 1: 18-24.
8. Гамаюнов С.В., Шахова Н.М., Денисенко А.Н. и другие. Фотодинамическая терапия - преимущества новой методики и особенности организации услуги // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 2 (56). С. 101-104.
9. Гейниц А.В., Цыганова Г.И. Лазерные технологии в медицине: настоящее и будущее // Материалы научно-практической конференции, 4-5 декабря 2014 г. М.: Лазерная медицина. 2014; 18 (4): 11-12.
10. Горюнов С.В., Ромашов Д.В., Бутивщенко И.А. Гнойная хирургия: атлас. -М.: Бином, 2004.- 556 с.
11. Горюнов С.В., Бутивщенко И.А. Гнойная хирургия. - М. Руководство для врачей, 2003. - 558 с.
12. Гуменюк С.Е., Гайворонская Т.В., Гуменюк А.С. Моделирование раневого процесса в экспериментальной хирургии. Кубанский научный медицинский вестник. 2019; 26 (2):18-25.

13. Гюлов Х.Я., Шаназаров Н.А. Опыт применения фотодинамической терапии в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины // Вестник МЦ УД ППК. 2017. № 3 (68). С. 10-12.
14. Гюлов Х.Я., Шаназаров Н.А., Яйцев С.В. Место фотодинамической терапии в лечении больных злокачественными новообразованиями у пожилых и пожилых людей// Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. Специальный выпуск. 2015. Материалы IV Всероссийской конференции «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика». С. 57-58.
15. Девятов В.А. Применение в хирургии электрохимически активированных водных растворов и лекарственных средств на их основе// Врач.- 2000.- № 5. – С.30-31.
16. Ерюхина И.А., Гельфанда Б.Р., Шляпникова С.А. Хирургические инфекции. 2006. С. 735
17. Зиганшин О.Р., Ковалев Ю.Н. и др. Использование иммуноцитокинотерапии в лечении хронического простатита// Росс. журнал кожных и венерических болезней. - 2001. - № 4. - С. 9-13.
18. Зубарев П.Н., Ивануса С.Я., Рисман Б.В. Лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. Учебное пособие. -СПб.- 2015.-36 с.
19. Каплан М.А., Капинус В.Н., Ярославцева-Исаева Е.В. Фотодинамическая терапия.: Разработка метода и использование в клинической практике Федерального научно-бюджетного центра МРСК Минздрава России// Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014. 1: 8-14.
20. Кувшинов А.В., Наумович С.А. Основные механизмы фотодинамической терапии// Современная стоматология. 2012. 1: 17-21.
21. Лапченко А.С. Фотодинамическая терапия. Области применения и перспективы развития в отоларингологии // Журнал отоларингологии. 2015. 6: 4-9.

22. Лохвицкий С.В., Оспанова К.Б., Исмаилов Ж.К. Иммунодиагностика и иммуномониторинг у больных с длительно незаживающими ранами и трофическими язвами// Мед. журнал Астаны. - 2000. - № 1. - С. 30-32.
23. Маскин С.С., Карсанов А.М., Климович И.Н. и др. Вариант решения проблемы инцизионных инфекций в онкохирургии. // Междисциплинарный научн. – практ. журнал «Диагностическая и интервенционная радиология». – 2016. – Т.10, №2. – С.14-17.
24. Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Обзор механизмов избирательного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2013. 2 (4): 28-32.
25. Митрофанов В.Н., Живцов О.П. Лечение гнойных ран при помощи физических методов воздействия // Журнал МедиАль. – 2013. – №4 (9). – С.39–41.
26. Нурмаков Д.А. Лечение гнойных ран (обзор литературы) // Вестник КазНМУ. 2016. № 3 (1).
27. Пантелеев В.С., Заварухин В.А., Мушарапов Д.Р. Антимикробная фотодинамическая терапия и лазерная активация антибиотиков в лечении больных с гнойно-некротическими ранами // Креативная хирургия и онкология, 2011. С. 11-14.
28. Петросян Э.А., Галенко-Ярошевский В.П., Гайворонская Т.В. Эффективность применения натрия гипохлорита и мази «Содерм» при лечении гнойной раны мягких тканей// Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 2007. - № 3. – С. 165- 167.
29. Плешков В.Г., Голуб А.В., Москалев А.П. Антибактериальная профилактика и качество ее проведения в абдоминальной хирургии// Инфекции в хирургии. - 2007. - Т. 5. - № 2. – С. 20-27.
30. Рисман Б.В., Рыбальченко О.В., Чмырев И.В. Роль ультразвуковой кавитации в подавлении бактериальных биопленок у пациентов с гнойно-

- некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы// Вестн. Рос. воен.-мед. акад.-2011.-№2 (34).-С. 18–22
31. Санарова Е.В., Ланцова А.В., Дмитриева М.В. и др. Фотодинамическая терапия - способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей // Российский биотерапевтический журнал. 2014. № 3: т.13: 109-118.
 32. Сендрякова В.Н., Кокаева И.К., Трохов К.А. Проблемы моделирования гнойной раны у крыс. // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 8. – С. 38.
 33. Симбирцев А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов// Иммунология. - 2004. - № 4. - С. 247-251.
 34. Странадыко Е.Ф. Основные этапы развития и современное состояние фотодинамической терапии в России // Лазерная медицина. 2012. 16: 2: 4-14.
 35. Толстых П.И., Дербенёв В.А., Кулешов И.Ю. и другие. Лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран фотосенсибилизатором хлорного типа // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2010. 12. С. 17–22.
 36. Третьяков А.А., Петров С.В., Неверов А. Лечение гнойных ран. Новости Хирургии. 2015; 23 (6): 680-687.
 37. Халилов М.А. Вопросы оптимизации местного лечения гнойных ран // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – №3 – С.31–37.
 38. Храмилин В.Н. Метод ультразвуковой кавитации в комплексной терапии хронических ран нижних конечностей у больных сахарным диабетом// Вестн. Рос. гос. мед. ун-та.-2004.-№6.-С.32–37
 39. Шаназаров Н.А., Ахетов А.А., Сейдалин Н.К. Первый опыт применения фотодинамической терапии в Казахстане // Материалы VI Всероссийской конференции с международным участием «Фотодинамическая терапия и

фотодиагностика» Ростов-на-Дону 14-16 сентября 2017 года.
Биомедицинская фотоника. Специальное издание 2017. С. 37-38.

40. Шишкина О.Е., Бутакова Л.Ю., Иванченко Ю.О. Микробиологическое обоснование эффективности фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии // Лазерная медицина. 2013. 17 (1): 35-37.
41. Ahrenholz D.H., Ripple J.M., Irwin R.S. et al. Necrotizing fasciitis and other infections // Intensive Care Medicine. – 2 ed. – Boston, Little, Brown, 1991. – 1334 p.
42. Akhoondinasab MR, Akhoondinasab M, Saberi M. Comparison of Healing Effect of Aloe Vera Extract and Silver Sulfadiazine in Burn Injuries in Experimental Rat Model. *World J Plast Surg.* 2014;3(1):29–34.
43. Alven S, Aderibigbe BA. Chitosan and Cellulose-Based Hydrogels for Wound Management. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 18;21(24):E9656.
44. Aydoğdu O, Tuncel U, Gümüş M. Zinc-coated Foam With Negative Pressure Wound Therapy in the Treatment of Challenging Wounds: A New Alternative Interface Material. *Wounds.* 2016 Aug; pii: WNDS20160815-2.
45. Beauchamp LC, Mostafavifar LG, Evans DC, Gerlach AT. Sweet and Sour: Impact of Early Glycemic Control on Outcomes in Necrotizing Soft-Tissue Infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2019 May/Jun;20(4):305-310.
46. Benberin V., Shanazarov N., Rakhimzhanova R. Photodynamic therapy in the treatment of patients with purulent wounds. *News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of biology and medicine.* 2019; 4(334): 5-11.
47. Ben-Nakhi ME, Eltayeb HI. First Middle East Experience with Novel Foam Dressing Together with Negative Pressure Wound Therapy and Instillation. *Cureus.* 2018 Oct 05;10(10):e3415.
48. Biswas S., Roy S., Banerjee J. (2010). Hypoxia inducible microRNA 210 attenuates keratinocyte proliferation and impairs closure in a murine model of ischemic wounds. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*107, 6976–6981.

49. Bosanquet D. C., Harding K. G. Wound duration and healing rates: cause or effect? *Wound Repair Regen.* 2014; 22: 143–150.
50. Cash J. L., Bass M. D., Campbell J. (2014). Resolution mediator chemerin¹⁵ reprograms the wound microenvironment to promote repair and reduce scarring. *Curr. Biol.* 2014; 24:1406-1414.
51. Chadwick S., Heath R., Shah M. (2012). Abnormal pigmentation within cutaneous scars: a complication of wound healing. *Indian J. Plast. Surg.* 2012; 45:403-411.
52. Colenci R, Abbade LPF. Fundamental aspects of the local approach to cutaneous ulcers. *An Bras Dermatol.* 2018 Nov/Dec;93(6):859-870.
53. Crovetti G, Martinelli G, Issi M. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci.* 2004;30:145–51.
54. Daeschlein G, Alborova J, Patzelt A. Kinetics of physiological skin flora in a suction blister wound model on healthy subjects after treatment with water-filtered infrared-A radiation. *Skin Pharmacol Physiol.* 2012;25(2):73–77.
55. Das A, Sudhakar V, Chen GF. Endothelial Antioxidant-1: a Key Mediator of Copper-dependent Wound Healing in vivo. *Sci Rep.* 2016;6:33783.
56. Dong, Y.; Cui, M.; Qu, J. Conformable hyaluronic acid hydrogel delivers adipose-derived stem cells and promotes regeneration of burn injury. *Acta Biomater.* 2020, 108, 56–66.
57. El-aassar, M.R.; Ibrahim, O.M.; Fouda, M.M.G.; El-beheri, N.G.; Agwa, M.M. Wound healing of nanofiber comprising Polygalacturonic/Hyaluronic acid embedded silver nanoparticles: In-vitro and in-vivo studies. *Carbohydr. Polym.* 2020, 238, 116175.
58. Emmerson E., Campbell L., Davies F. C. (2012). Insulin-like growth factor-1 promotes wound healing in estrogen-deprived mice: new insights into cutaneous IGF-1R/ER α cross talk. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132: 2838-284.
59. Esumi G, Matsuura T, Hayashida M. Efficacy of Prophylactic Negative Pressure Wound Therapy After Pediatric Liver Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2019 Jun;17(3):381-386.

60. Frykberg, R.G., Banks, J. Challenges in the treatment of chronic wounds. *Adv. Wound Care* (New Rochelle) 2015, 4, 560–582.
61. Graves N, Zheng H. The prevalence and incidence of chronic wounds: a literature review. *Wound Practice and Research*. 2014;22(1):4–19.
62. Grice E. A., Snitkin E. S., Yockey L. J. NISC Comparative Sequencing Program (2010). Longitudinal shift in diabetic wound microbiota correlates with prolonged skin defense response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 14799–14804
63. Grice E.A., Segre J.A. (2012). Interaction of the microbiome with the innate immune response in chronic wounds. *Adv. Exp. Med. Biol.* 946, 55–68
64. Hartel M, Illing P, Mercer JB. Therapy of acute wounds with water-filtered infrared-A (wIRA) [review] *GMS Krankenhaushyg Interdiszip.* 2007;2:Doc53.
65. Hoffmann G. Wassergefiltertes Infrarot A in Chirurgie, Dermatologie, Sportmedizin und weiteren Bereichen. In: Krause R, Stange R, editors. *Lichttherapie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2012. pp. 25–54.
66. Hoffmann G. Water-filtered infrared-A (wIRA) in acute and chronic wounds [bilingual review, English and German] *GMS Krankenhaushyg Interdiszip.* 2009;4(2):Doc12. doi: 10.3205/dgkh000137.
67. Hussain, Z.; Thu, H.E.; Shuid, A.N. Recent Advances in Polymer-based Wound Dressings for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: An Overview of State-of-the-art. *Curr. Drug Targets* 2017, 19, 527–550.
68. Iqbal A, Jan A, Wajid MA, Tariq S. Management of Chronic Non-healing Wounds by Hirudotherapy. *World J Plast Surg.* 2017;6(1):9-17.
69. Järbrink K, Ni G, Sönnergren H, et al. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2016;5(1):152. Published 2016 Sep 8. doi:10.1186/s13643-016-0329-y
70. Kataria, K.; Gupta, A.; Rath, G. In vivo wound healing performance of drug loaded electrospun composite nanofibers transdermal patch. *Int. J. Pharm.* 2014, 469, 102–110.

71. Kaygusuz, H.; Torlak, E.; Akim-Evingur, G. Antimicrobial cerium ion-chitosan crosslinked alginate biopolymer films: A novel and potential wound dressing. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017, 105, 1161–1165.
72. Keast DH, Bowering CK, Evans AW. MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Repair Regen.* 2004 May-Jun;12(3 Suppl):S1-17. doi: 10.1111/j.1067-1927.2004.0123S1.x. PMID: 15230830.
73. Kuddushi, M.; Patel, N.K.; Gawali, S.L. Thermo-switchable de novo ionogel as metal absorbing and curcumin loaded smart bandage material. *J. Mol. Liq.* 2020, 306, 112922.
74. Künzli BM, Liebl F, Nuhn P. Impact of preoperative local water-filtered infrared A irradiation on postoperative wound healing: a randomized patient- and observer-blinded controlled clinical trial. *Ann Surg.* 2013;258(6):887–894.
75. Labovitiadi, O.; Driscoll, N.H.O.; Lamb, A.J. Rheological properties of gamma-irradiated antimicrobial wafers and in vitro efficacy against *Pseudomonas aeruginosa*. *Int. J. Pharm.* 2013, 453, 462–472.
76. Lauerma MH, Scalea TM, Eglseder WA. Efficacy of Wound Coverage Techniques in Extremity Necrotizing Soft Tissue Infections. *Am Surg.* 2018 Nov 01;84(11):1790-1795.
77. Leeds SG, Mencia M, Ontiveros E. Endoluminal Vacuum Therapy: How I Do It. *J Gastrointest Surg.* 2019 May;23(5):1037-1043.
78. Levesque M., Feng Y., Jones R. A., Martin P. (2013). Inflammation drives wound hyperpigmentation in zebrafish by recruiting pigment cells to sites of tissue damage. *Dis. Model. Mech.* 6, 508–515
79. Li S., Li L., Guo C. A promising wound dressing material with excellent cytocompatibility and proangiogenesis action for wound healing: Strontium loaded Silk fibroin/Sodium alginate (SF/SA) blend films. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017, 104, 969–978.
80. MacDonald J. Global initiative for wound and lymphoedema care (GIWLC) *Journal of Lymphoedema.* 2009;4(2):92–5.

81. Manna B, Nahirniak P, Morrison CA. Wound Debridement. 2020 Dec 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 29939659.
82. Margolis D. Epidemiology of wounds. In: Romanelli M, Shukla V, Mani R, editors. *Measurements in Wound Healing*. London: Springer; 2013. pp. 145–53.
83. Martinelli-Kläy CP, Lunardi LO, Martinelli CR. Modulation of MCP-1, TGF- β 1, and α -SMA Expressions in Granulation Tissue of Cutaneous Wounds Treated with Local Vitamin B Complex: An Experimental Study. *Dermatopathology (Basel)* 2014;1:98–107.
84. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Epidemiol.* 2019;29:8-15. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.10.005. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30497932.
85. Mehrabani D, Farjam M, Geramizadeh B. The Healing Effect of Curcumin on Burn Wounds in Rat. *World J Plast Surg.* 2015;4:29–35.
86. Mehrabani, G.M.; Karimian, R.; Rakhshaei, R. Chitin/silk fi broin/TiO₂ bio-nanocomposite as a biocompatible wound dressing bandage with strong antimicrobial activity. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018, 116, 966–976.
87. Mervis JS, Phillips TJ. Pressure ulcers: Prevention and management. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Oct;81(4):893-902.
88. Mohammed BM, Fisher BJ, Kraskauskas D. Vitamin C promotes wound healing through novel pleiotropic mechanisms. *Int Wound J.* 2016;13:572–84.
89. Mohandas, A.; Anisha, B.S.; Chennazhi, K.P.; Jayakumar, R. Chitosan-Hyaluronic acid/VEGF loaded fibrin nanoparticles composite sponges for enhancing angiogenesis in wounds. *Coll. Surf. B Biointerfaces* 2015, 127, 105–113.
90. Mohandas, A.; Sudheesh Kumar, P.T.; Raja, B. Exploration of alginate hydrogel/nano zinc oxide composite bandages for infected wounds. *Int. J. Nanomed.* 2015, 10, 53–66.

91. Mustăţea P, Bugă C, Doran H. Soft Tissue Infections in Diabetic Patients. *Chirurgia (Bucur)*. 2018 Sept-Oct;113(5):651-667.
92. Mutlu, G.; Calamak, S.; Ulubayram, K. Curcumin-loaded electrospun PHBV nanofibers as potential wound-dressing material. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2018, 43, 185–193.
93. Nilani, P.; Pranavi, A.; Duraisamy, B. Formulation and evaluation of wound healing dermal patch. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 2011, 5, 1252–1257.
94. Nunan R, Harding KG, Martin P. Clinical challenges of chronic wounds: searching for an optimal animal model to recapitulate their complexity. *Dis Model Mech.* 2014;7(11):1205-1213. doi:10.1242/dmm.016782
95. Olivieri B, Yates TE, Vianna S. On the Cutting Edge: Wound Care for the Endovascular Specialist. *Semin Intervent Radiol.* 2018 Dec;35(5):406-426.
96. Ousey K, Rogers AA, Rippon MG. Hydro-responsive wound dressings simplify T.I.M.E. wound management framework. *Br J Community Nurs.* 2016 Dec;21(Sup12):S39-S49. doi: 10.12968/bjcn.2016.21.Sup12.S39. PMID: 27922787.
97. Pani U. Hyperbaric oxygen therapy as adjuvant in stump surgical wound healing. *G Ital Med Lav Ergon.* 2015;37. Suppl:24–6.
98. Parvez N, Dutta P, Ray P. Microbial profile and utility of soft tissue, pus, and bone cultures in diagnosing diabetic foot infections. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14:669–74.
99. Pillai S. Postoperative Spine Infection - Postoperative MRSA Infection in a Wrongly Diagnosed Case of Spine Trauma. *J Orthop Case Rep.* 2018 Sep-Oct;8(5):54-56.
100. Posnett J, Franks PJ. The burden of chronic wounds in the UK. *Nurs Times.* 2008;104(3):44–5.
101. Pyter L. M., Yang L., da Rocha J. M. (2014). The effects of social isolation on wound healing mechanisms in female mice. *Physiol. Behav.* 127, 64–70
102. Rabbani Haghghi N, Naghsh N, Mehrabani D. The comparison of pretreatment effects of boiled coffee and curcuma longa on serum albumin as a liver

- indicator in male rats injected with thioacetamide. *Fasa Univ Med Sci.* 2014;4:58–66.
103. Rao, K.M.; Suneetha, M.; Zo, S. One-pot synthesis of ZnO nanobelt-like structures in hyaluronan hydrogels for wound dressing applications. *Carbohydr. Polym.* 2019, 223, 115124.
104. Rezvanian, M.; Ahmad, N.; Cairul, M. Optimization, characterization, and in vitro assessment of alginate-pectin ionic cross-linked hydrogel film for wound dressing applications. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017, 97, 131–140.
105. Rondas A.A., Schols J.M., Stobberingh E.E., Halfens R.J. Prevalence of chronic wounds and structural quality indicators of chronic wound care in Dutch nursing homes. *Int. Wound J.* 2013.
106. Rossi, S.; Faccendini, A.; Bonferoni, M.C. “Sponge-like” dressings based on biopolymers for the delivery of platelet lysate to skin chronic wounds. *Int. J. Pharm.* 2013, 440, 207–215.
107. Roy S., Elgharably H., Sinha M et al. (2014). Mixed-species biofilm compromises wound healing by disrupting epidermal barrier function. *J. Pathol.* 233, 331–343
108. Schmidtchen, A.; Pang, C.; Ni, G. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A protocol for a systematic review. *Syst. Rev.* 2017, 6, 7.
109. Schumann H, Calow T, Weckesser S. Water-filtered infrared A for the treatment of chronic venous stasis ulcers of the lower legs at home: a randomized controlled blinded study. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):541–551.
110. Sen CK, Gordillo GM, Roy S. et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen.* 2009
111. Shahzad, A.; Khan, A.; Afzal, Z. Formulation development and characterization of cefazolin nanoparticles-loaded cross-linked films of sodium alginate and pectin as wound dressings. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019, 124, 255–269.

112. Shay T., Jojic V., Zuk O. (2013). Conservation and divergence in the transcriptional programs of the human and mouse immune systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 2946–2951
113. Sheth, N.S.; Mistry, R.B. Formulation and evaluation of transdermal patches and to study permeation enhancement effect of eugenol. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2011, 1, 96–101.
114. Shin SH, Park IK, Kang JW. Vacuum-Assisted Closure (VAC) Using Multiple Foam Pieces for Hidden Space Drainage through Less Exposure in Musculoskeletal Infections. *J Hand Surg Asian Pac* Vol. 2018 Sep;23(3):369-376.
115. Shteyer, E.; Ben, A.; Zolotaryova, L. Reduced liver cell death using an alginate scaffold bandage: A novel approach for liver reconstruction after extended partial hepatectomy. *Acta Biomater.* 2014, 10, 3209–3216.
116. Simman R, Hermans MHE. Managing Wounds with Exposed Bone and Tendon with an Esterified Hyaluronic Acid Matrix (eHAM): A Literature Review and Personal Experience. *J Am Coll Clin Wound Spec.* 2017;9(1-3):1-9.
117. Sudarsan, S.; Franklin, D.S.; Guhanathan, S. Imbibed salts and pH-responsive behaviours of sodium-alginate based eco-friendly biopolymeric hydrogels-A solventless approach. *MMAIJ* 2015, 11, 24–29.
118. Tanideh N, Rokhsari P, Mehrabani D. The Healing Effect of Licorice on *Pseudomonas aeruginosa* Infected Burn Wounds in Experimental Rat Model. *World J Plast Surg.* 2014;3:99–106.
119. Tilt A, Falola RA, Kumar A. Operative Management of Abdominal Wound Dehiscence: Outcomes and Factors Influencing Time to Healing in Patients Undergoing Surgical Debridement With Primary Closure. *Wounds.* 2018 Nov;30(11):317-323.
120. Türe, H. Characterization of hydroxyapatite-containing alginate-Gelatin composite films as a potential wound dressing. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019, 123, 878–888.

121. Ulery, D.B.; Nair, L.S.; Laurencin, C.T. Biomedical applications of biodegradable polymers. *J. Polym. Sci. Pol. Phys.* 2011, 49, 832–864.
122. van Vugt TAG, Walraven JMB. Antibiotic-Loaded Collagen Sponges in Clinical Treatment of Chronic Osteomyelitis: A Systematic Review. *J Bone Joint Surg Am.* 2018 Dec 19;100(24):2153-2161.
123. Vos, C. Allen, M. Arora, R.M. et al. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016 Oct 8;388(10053):1545-1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6. Erratum in: *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):e1. PMID: 27733282; PMCID: PMC5055577.
124. Wang C, Guo M, Zhang N, Wang G. Effectiveness of honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract.* 2019 Feb;34:123-131.
125. Wang, P.; Huang, S.; Hu, Z. In situ formed anti-inflammatory hydrogel loading plasmid DNA encoding VEGF for burn wound healing. *Acta Biomater.* 2019, 100, 191–201.
126. Wong JK, Amin K, Dumville JC. Reconstructive surgery for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 6;12 CD012032.
127. Xia XP, Chen HL, Zhou B. Ultrasonography for meniscal injuries in knee joint: a systematic review and meta-analysis. *J Sports Med Phys Fitness.* 2016;56:1179-1187.
128. Zaidi SM. Unani treatment and leech therapy saved the diabetic foot of a patient from amputation. *Int Wound J.* 2016;13:263-4.