

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт иммунологии и физиологии
Уральского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

ЗАСОРИН

Александр Александрович

**ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ
ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ НА
ОСНОВАНИИ МЕСТНЫХ И СИСТЕМНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА**

14.01.17 — Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

д-р мед. наук, профессор

ЧЕРНЯДЬЕВ Сергей Александрович

д-р мед. наук, профессор

ГУСЕВ Евгений Юрьевич

Екатеринбург – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ.....	14
1.1. Проблема высокой распространенности хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих: эпидемиологические и иммунологические аспекты.....	14
1.2. Оценка состояния пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей и лечебных мероприятий на современном этапе....	19
1.2.1. Определение, диагностические критерии, классификация сепсиса.....	19
1.2.2. Общепринятые положения патогенеза хирургической инфекции мягких тканей с позиции процессов в очаге воспаления и синдрома системной воспалительной реакции.....	23
1.2.3. Новые представления о патогенезе острого воспаления при хирургической инфекции мягких тканей.....	26
1.2.4. Перспективные диагностические лабораторные маркеры синдрома системной воспалительной реакции при хирургической инфекции мягких тканей.....	26
1.3. Вялогранулирующая рана как один из исходов острой хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих.....	29
1.3.1. Современные представления об этиологии и патогенезе вялогранулирующей раны у военнослужащих.....	30
1.3.2. Новые представления о патогенезе вялогранулирующей раны.....	34
1.3.3. Сведения о современных фармакологических и	

	биофизических методах лечения вялогранулирующей раны.....	35
	1.4. Оценка состояния микроциркуляции раневой зоны при хирургической инфекции мягких тканей как критерий эффективности проводимого лечения.....	42
Глава 2.	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
	2.1. Дизайн исследования.....	45
	2.2. Клинические группы пациентов.....	57
	2.2.1. Общая характеристика клинических групп.....	57
	2.2.2. Методики озонотерапии.....	59
	2.3. Методы исследования.....	61
Глава 3.	ХИРУРГИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ МЯГКИХ ТКАНЕЙ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ И ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АСПЕКТЫ.....	70
	3.1. Эпидемиологическая обстановка как показатель распространенности хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих.....	71
	3.2. Экономическая составляющая проблемы лечения и реабилитации пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей у военнослужащих.....	76
Глава 4.	ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СРОЧНОЙ И КОНТРАКТНОЙ СЛУЖБЫ.....	82
Глава 5.	РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗОНОТЕРАПИИ.....	98
	5.1. Комплексная оценка местных изменений в очаге воспаления	99
	5.1.1. Оценка клинических изменений.....	99

5.1.2. Оценка морфологических изменений по данным цитограмм	103
5.1.3. Данные микробиологического исследования.....	106
5.1.4. Оценка показателей микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии	112
5.2. Клиническая оценка системного воспаления с помощью традиционных методов лечения.....	116
5.2.1. Оценка критериев синдрома системной воспалительной реакции.....	116
5.2.2. Оценка тяжести состояния по шкале SOFA.....	121
5.2.3. Оценка уровня прокальцитонина	123
5.2.4. Оценка системной воспалительной реакции с помощью комплекса цитокинов	125
5.2.5. Оценка системного воспаления с помощью интегральных показателей	127
5.2.6. Прогностическая значимость интегральных показателей течения острой хирургической инфекции мягких тканей в сравнении с традиционными методами лечения.....	132
5.2.7. Оценка содержания альбумина и его функциональные особенности.....	134
Глава 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ВЯЛОГРАНУЛИРУЮЩЕЙ РАНЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗОНОТЕРАПИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ.....	138
6.1. Комплексная оценка местных изменений в очаге воспаления под влиянием озонотерапии.....	139
6.1.1. Оценка клинических изменений	139
6.1.2. Оценка морфологических изменений по данным цитограмм	142
6.1.3. Данные микробиологического исследования.....	143

6.1.4. Оценка показателей микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии.....	146
6.1.5. Возможность применения раневых покрытий и препаратов микронизированного диосмина в лечении вялогранулирующей раны.....	150
6.1.5.1. Возможности применения раневых покрытий в комплексе лечебных мероприятий.....	150
6.1.5.2. Возможность применения микронизированного диосмина	157
6.2. Комплексная оценка местных изменений в очаге воспаления под влиянием озонотерапии.....	160
6.2.1. Оценка лабораторных маркеров системной воспалительной реакции.....	161
6.2.2. Оценка проявлений хронического системного воспаления с помощью интегральных показателей	162
6.2.3. Практическое использование интегральных показателей хирургического системного воспаления для прогноза хирургической инфекции мягких тканей.....	165
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	167
ВЫВОДЫ.....	180
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	181
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	182
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	184

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Проблема хирургической инфекции мягких тканей (ХИМТ) у военнослужащих продолжает оставаться актуальной с давних времен и до настоящего времени, занимая первое место в структуре хирургической заболеваемости в вооруженных силах Российской Федерации [18, 34, 177]. По данным Н.А. Ефименко (2004), хирургическая инфекция мягких тканей в три раза превышает частоту поражений другой локализации в структуре заболеваемости, а в каждом пятом случае этой патологии развиваются осложненные формы, требующие стационарного лечения и решения вопроса о закрытии кожного дефекта [5, 119, 213]. Недостаточно изучена эпидемиология хирургической инфекции мягких тканей, сезонность и экономические затраты на лечение данной категории пациентов.

Течение хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих приводит к прогрессированию уже имеющихся нарушений иммунитета, угнетению всех звеньев иммунного ответа и формированию вторичной иммунной недостаточности [30, 33, 57, 58, 59, 122]. При этом, несмотря на имеющиеся данные [33, 51, 64, 65, 74] о превалировании ХИМТ среди контингента военнослужащих срочной службы, нет исследований, посвященных оценке показателей иммунитета этой группы, а также сравнений их иммунного статуса с группой контрактных военнослужащих и гражданскими лицами.

В основе клинических проявлений данной патологии на системном уровне находится системная воспалительная реакция (СВР). В настоящее время в клинической практике для диагностики сепсиса широко используются четыре критерия синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) [317],

фиксирующие определенные значения тахикардии, частоты дыхания, температуры и числа лейкоцитов. Тем не менее, эти общепринятые показатели являются малоинформативными при оценке состояния больных и слабо эффективны для мониторинга процесса воспаления [31, 80, 429]. В настоящее время, в качестве дополнительных критериев синдрома системной воспалительной реакции используют определение в крови большого числа молекулярных факторов — острофазных белков, цитокинов, прокальцитонина и др., однако хаотичность, нелинейность изменений концентраций этих показателей ограничивает их использование в качестве критериев оценки состояния пациентов в клинической практике. Решением этого противоречия может стать использование интегральных показателей, рассчитываемых на основе определения в крови одновременно нескольких молекулярных факторов, регистрирующих наличие различных феноменов (частных патологических процессов) системного воспаления [102,276].

Применение антибактериальных препаратов с середины прошлого столетия оптимизировало лечение ХИМТ, однако в последнее время обострилась проблема антибиотикорезистентности патогенов [56, 143, 241, 264, 265], что привело к ухудшению клинического течения хирургической инфекции мягких тканей [270, 271]. Это послужило толчком к изучению использования биофизических методов лечебного воздействия на результаты лечения пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей, важное место среди которых занимает озонотерапия [15, 44, 48, 85, 92, 97, 104, 113, 130, 134].

Особенностью хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих является образование вялогранулирующих ран (ВГР) как исхода острых гнойных процессов. Механизмы образования, особенности клинического течения вялогранулирующих ран изучены недостаточно [3, 29, 35, 63, 75, 115].

При этом одним из основных факторов, влияющих на динамику раненого процесса, является состояние микроциркуляторного русла в зоне очага воспаления [128, 135, 166, 174]. Недостаточно исследований, посвященных изучению

микроциркуляции у военнослужащих с острыми гнойными процессами мягких тканей и вялогранулирующими ранами. Нет исследований, посвященных качественной оценке воспалительного процесса на основании интегральных показателей у военнослужащих с ХИМТ, что несомненно будет влиять на риск развития полиорганной недостаточности и образования вялогранулирующих ран как исход острого гнойного процесса.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих путем дифференцированного подхода на основании иммунного статуса, местных и системных патофизиологических изменений.

Задачи исследования:

1. Дать оценку показателей заболеваемости, сезонности, нетрудоспособности у военнослужащих срочной и контрактной службы, а также экономических затрат при хирургической инфекции мягких тканей.
2. Оценить особенности иммунного статуса у военнослужащих срочной и контрактной службы и характер его изменений при хирургической инфекции мягких тканей.
3. Изучить патогенез и клинические проявления острой хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих при использовании различных методов лечения.
4. Охарактеризовать особенности изучаемых местных и системных составляющих патогенеза хирургической инфекции мягких тканей в условиях хронизации процесса и формирования вялогранулирующих ран.
5. Оценить влияние различных методов лечения острого течения

хирургической инфекции мягких тканей и вялогранулирующих ран на параметры местных (морфологические особенности клеточного состава, изменения микроциркуляции и бактериологической картины очага воспаления) и системных проявлений воспалительного процесса.

6. Определить целесообразность применения используемых в работе интегральных показателей системного воспаления для оценки эффективности лечения и прогноза возможных осложнений хирургической инфекции мягких тканей.

Научная новизна:

1. Впервые на основании мониторинга эпидемиологических показателей заболеваемости, удельного веса хирургической инфекции мягких тканей, удельного веса дней нетрудоспособности доказана актуальность проблемы у военнослужащих срочной службы, изучена сезонность и материальные затраты при хирургическом лечении данной категории пациентов.

2. Доказано, что высокая частота хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих срочной службы в сравнении с другими категориями обусловлена сниженными показателями клеточного и гуморального иммунитета. Показатели военнослужащих контрактной службы сопоставимы с гражданскими лицами.

3. Установлено, что раневой процесс при острой хирургической инфекции мягких тканей у 88% военнослужащих сопровождается системными проявлениями (синдром системной воспалительной реакции, цитокинемия, острофазный ответ), у 12% установлены признаки органных дисфункций.

4. Показано, что включение озонотерапии в комплекс лечебных мероприятий при хирургической инфекции мягких тканей приводит к регрессу системных проявлений воспаления и ускоряет заживление ран в 1,4 раза.

5. Выявлено, что раневой процесс у пациентов с вялогранулирующими ранами не сопровождается органной дисфункцией и системной воспалительной реакцией.

6. Впервые предложен и использован среди пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей лабораторный комплекс для мониторинга эффективности лечения, прогноза осложнений хирургической инфекции мягких тканей.

Практическая значимость исследования:

1. В результате проведенной оценки эпидемиологических показателей у военнослужащих Центрального военного округа удельный вес уровня хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих срочной службы составил 24,6%, контрактной — 6,9%.

2. При оценке иммунного статуса выявлено снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета у военнослужащих срочной службы в сравнении с аналогичной группой контрактников и гражданских лиц.

3. Предложена технология лечения военнослужащих с острыми гнойными процессами и вялогранулирующими ранами, включающая радикальную хирургическую обработку, озонотерапию и ранние восстановительные операции, позволившая сократить сроки лечения в 1,4 раза.

4. Установлены дополнительные лабораторные (параметры системного воспаления), инструментальные критерии (показатели микроциркуляции, морфологические характеристики) для оценки эффективности лечения пациентов с острыми гнойными процессами, изучен риск образования вялогранулирующих ран.

5. На основании комплекса и инструментальных признаков дана оценка заживления вялогранулирующих ран у военнослужащих.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Военнослужащие срочной службы имеют сниженный иммунный статус, что обуславливает высокие эпидемиологические показатели.
2. Острая хирургическая инфекция мягких тканей у 88% военнослужащих протекает с признаками системной воспалительной реакции, у 12% имеется органная дисфункция при отсутствии критических состояний, требующих реанимационных мероприятий.
3. Вялогранулирующие раны военнослужащих являются исходами острых гнойных процессов и не сопровождаются органной дисфункцией и системной воспалительной реакцией.
4. Предложенный комплекс лабораторных показателей на основании интегральных критериев системного воспаления позволяет оценить качество лечения и прогноз системных осложнений у военнослужащих с хирургической инфекцией мягких тканей.
5. Включение озонотерапии в комплекс лечебных мероприятий при хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих позволяет эффективно воздействовать на местные и системные звенья патогенеза (микроциркуляцию, морфологию и бактериологию в очаге воспаления).

Внедрение результатов исследования

Применяемые нами методики диагностики и лечения хирургической инфекции мягких тканей внедрены в практическую работу отделения хирургических инфекций Федерального государственного учреждения «354 Окружной военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации, отделения хирургических инфекций Негосударственного учреждения здравоохранения «Клиническая дорожная больница на ст. Свердловск-

пассажирский» ОАО РЖД, используются в обучении студентов и курсантов на кафедре хирургических болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены на VI, VII Всероссийской Научно-практической конференции «Озон в биологии и медицине» (г. Нижний Новгород, 2005, 2007 гг.), III Международном хирургическом конгрессе «Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России» (г. Москва, 21-24 октября 2008 г.), III Всероссийской научной конференции с международным участием «Микроциркуляция в клинической практике» (г. Саратов, 8-9 октября 2008 г.), VIII Всероссийской научно-практической конференции «Озон, активные формы кислорода и методы интенсивной терапии в медицине» (г. Нижний Новгород, сентябрь 2009 г.), Медицинской конференции Приволжско-Уральского военного округа, посвященной 80-летию 354 Окружного военного клинического госпиталя (г. Екатеринбург, март 2010 г.), Городской научно-практической конференции «Современные аспекты лечения инфекций мягких тканей» (г. Екатеринбург, октябрь 2010 г.), I Международном конгрессе, посвященном 90-летию проф. Б.М. Костюченка (г. Москва, 11-13 октября 2012 г.).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 49 научных работ, из них 11 работ в изданиях, рецензируемых в ВАК Минобрнауки России.

Зарегистрирована медицинская технология в Росздравнадзоре «Применение кислородно-озоновой смеси в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей с позиций синдрома системной воспалительной реакции и микроциркуляции» (регистрационный номер 2011/222 от 04.08.11 г.).

Работа была выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор — профессор С.М. Кутепов) на кафедре хирургических болезней лечебного факультета (заведующий — профессор С.А. Чернядьев), на базе отделения хирургических инфекций ФГУ «354 ОВКГ» Минобороны России (начальник — к.м.н., полковник медицинской службы П.П. Коновалов, ведущий хирург — подполковник медицинской службы А.Н. Лобанов, начальник отделения — подполковник медицинской службы В.Е. Кудь.) и лаборатории иммунологии воспаления ИИФ УрО РАН (зав. лаб. — д.м.н. Гусев Е.Ю.).

Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 436 источников, из них 299 отечественных и 137 иностранных.

Диссертация изложена на 238 страницах машинописного текста, иллюстрирована 69 таблицами, 5 рисунками. Прилагается акт внедрения проведенного исследования в работу ФГУ «354 ОВКГ» Минобороны России.

Глава 1.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

1.1. Проблема высокой распространенности хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих: эпидемиологические и иммунологические аспекты

Вопросы профилактики и лечения ХИМТ продолжают оставаться одной из основных проблем в военной медицине, а также в современной хирургии. Широкая распространенность этих пациентов и неуклонный рост их числа определяют большую актуальность данной проблемы.

Болезни, связанные с хирургической инфекцией кожи и мягких тканей, являются наиболее частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью. В структуре первичной обращаемости к общему хирургу их частота составляет 70%. В структуре нозокомиальных инфекций частота хирургической инфекции мягких тканей достигает в Российской Федерации 24% [20, 25, 71, 76, 271, 280]. Особый контингент составляют военнослужащие, среди которых частота пиодермий, являющихся фоном для хирургической инфекции мягких тканей, составляет 66,5-52,8% среди всех заболеваний дерматологического профиля и 75,2-63,8% — болезней подкожной клетчатки и кожи. Наиболее частой причиной трудопотерь в ВС РФ является высокая заболеваемость ХИМТ, что отрицательно сказывается на боевой подготовке молодых военнослужащих [19, 98, 144, 284].

В этиологии ХИМТ ведущее место отводится *Staphylococcus aureus* а также другим микроорганизмам — *Streptococcus pyogenes*, *Ps. Aeruginosa*, энтеробактериям. Их вирулентность и инвазивность определяет развитие

воспалительного процесса в ране, а также проявления системной воспалительной реакции. Бактерии в ходе взаимодействия с человеческим организмом приводят к иммунодефицитным состояниям, выраженность которых напрямую оказывает влияние на тяжесть течения заболеваний. В последние годы возрастает значимость в патологии человека *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus saprophyticus*, которые не имеют плазмокоагулазы и относятся к коагулазонегативным стафилококкам. Подавляющее большинство инфекций вызванных *Staphylococcus epidermidis*, имеют нозокомиальную природу и наблюдаются у больных с низким иммунитетом [2, 66, 193, 215, 279, 281, 287].

Характерной тенденцией последних десятилетий является общий рост резистентности возбудителей хирургической инфекции кожи и мягких тканей к большинству антибактериальных препаратов, что является одним из главных критериев отбора лекарственных средств. Так, резистентность микроорганизмов группы стафилококков обусловлена геном *mecA*, который кодирует белок РВР 2а, связывающий пенициллин, обладающий низкой аффинностью к бета-лактамам. Присутствие РВР 2а говорит о низкой чувствительности ко всем бета-лактамам. С этим связана непредсказуемая эффективность в клинике данной группы препаратов. Стафилококки, которые имеют модифицированные белки связывающие пенициллин, называются метициллин (оксациллин)-резистентными *Staph. epidermidis* (MRSE) и *Staph. aureus* (MRSA). Стафилококки, имеющие простые белки, связывающие пенициллин, называются метициллин (оксациллин)-чувствительными *Staph. epidermidis* (MSSE) и *Staph. aureus* (MSSA) [300, 301, 334, 343, 344, 384, 385, 414, 417].

В связи с этим становится все более актуальным применение биофизических немедикаментозных методов антимикробного воздействия. Наиболее широкое распространение для лечения ХИМТ у военнослужащих на амбулаторном и стационарном этапах получила технология NO-терапии. Данный метод лечебного воздействия на рану позволяет снизить микробную обсемененность ран,

стимулировать репаративные процессы, сократить сроки заживления. Однако данный метод позволяет оказывать только местное влияние на ход заживления ран и не оказывает прямого влияния на ССВР и связанные с ним процессы интоксикации и нарушения иммунитета [47, 112, 151, 295].

Другим биофизическим методом, применяемым для лечения ХИМТ, является озон. Одними из первых применили озон в клинической практике Paug, Fish, Wolf, Auborg, Lacoste, которые в период Первой мировой войны с успехом применяли его для лечения длительно незаживающих ран, свищей, инфицированных ожогов [32, 85, 134, 147, 149, 171]. Синтез и использование в лечебном процессе в 60-70 гг. двадцатого века препаратов антибактериального действия привело к снижению интереса практикующих врачей к бактерицидному действию озона, это не позволило по достоинству оценить данный метод [179, 180, 303, 307, 316, 402]. В настоящее время в связи неконтролируемым применением антибактериальных препаратов, ростом антибиотикорезистентности микроорганизмов применяется озонотерапия. Бактерицидное действие озона зависит от числа микроорганизмов, экспозиции озона и концентрации. По данным литературы [6, 311, 319, 338, 354, 364], кислородно-озоновая смесь концентрацией от 1 до 5 мг/л ведет к гибели 99,9% *Cryptosporidium parvum*, *Streptococcus faecalis*, *E. Colli*, и других грамотрицательных и грамположительных возбудителей. Обезвреживание значительного числа патогенных штаммов энтеробактерий, в том числе хлоррезистентных и полиантибиотикорезистентных, достаточно 20-минутного воздействия озона [92, 323, 335, 357, 395, 416]. Признана высокая эффективность озона при анаэробной инфекции, которая проявляется в снижении числа эпизодов развития хирургического сепсиса, полиорганной недостаточности, и летальности [60, 133, 190, 191, 197, 200, 203, 296, 410, 415].

Таким образом, по данным литературы, озон — это высокоэффективное антисептическое средство, что делает необходимым использование его в качестве дополнительного средства лечебного воздействия [199, 202, 223]. Остается

открытым вопросом бактериологической эффективности лечебных мероприятий при комбинации местной и системной озонотерапии с имеющимися и применяемыми для лечения хирургической инфекции мягких тканей современными препаратами для местного лечения, а также антибиотиками.

Исход взаимодействия патогенных микроорганизмов с организмом человека еще во многом зависит от преморбидного фона пациента, который у 35% призванных в ряды Вооруженных сил имеет низкие резервные возможности [227, 152, 164, 186, 238].

Известно, что условия и специфика военной службы связаны с большим комплексом неблагоприятных факторов [76, 122, 226, 227, 285, 196], среди которых перенапряжение динамического стереотипа, которое обусловлено значительными различиями с этническими особенностями, а также прежним жизненным укладом. Кроме того, важнейшее значение имеет необходимость исполнения обязанностей военной службы независимо от времени суток и метеоусловий, что неизбежно приводит к нервно-психическим перегрузкам. Перегрузка организма молодого солдата в комплексе с низкими резервными возможностями приводит к ухудшению общего функционального состояния и не дает возможности быстро адаптироваться к условиям армии [3, 128, 129]. Все эти факторы оказывают свое действие на происхождение и исход разнообразных заболеваний [61, 114, 152].

К экзогенным факторам, предрасполагающим к развитию ХИМТ у военнослужащих, относятся нарушение санитарных норм быта и жизни в войсках, таких как недостаточную личную гигиену, нерегулярная помывка, загрязненность казарм, загрязнение кожи горюче-смазочными материалами, химическими агентами, отсутствие спецодежды и средств индивидуальной защиты от микротравм, а также неполноценное питание [33, 119, 122, 227].

Другой не менее важной особенностью патологических процессов является то, что у подавляющего большинства больных военнослужащих причиной их

возникновения являлась предшествующая травма (удар, ушиб или потертость). Специфической причиной травм, как правило, служат неуставные взаимоотношения в коллективе. Наиболее часто встречались последствия ударов сапогом в нижнюю или среднюю треть голени и, как следствие, ссадины, гематомы с последующим их нагноением. Комплексное воздействие раздражителей приводит к потенцированному механизму перечисленных выше неблагоприятных воздействий на организм человека, что в конечном итоге способствует развитию профессиональной патологии, в частности гнойно-воспалительных заболеваний у военнослужащих [238, 291 355, 356].

Зачастую установить этиологию поражения не представляется возможным, так как больные по разным причинам ее скрывают. Характерной особенностью является позднее обращение за медицинской помощью и, как следствие, спустя семь и более суток, поступление в стационар, а также наличие в ряде случаев фактов патомимии [169, 185, 186, 214, 291].

В этих условиях одной из главнейших задач военной медицины является уменьшение заболеваемости ХИМТ через поиск эффективных мероприятий по вторичной и первичной профилактике этих заболеваний и улучшение состояния здоровья военнослужащих [169, 279, 281, 193].

Наличие иммунного дефицита, приводящего к затяжному течению воспалительного процесса, позволяет предположить эффективность системной ОТ в комплексном лечении ХИМТ у военнослужащих. Первым заявил о наличии иммуномодулирующего эффекта озона Winkler в 1989 году. Согласно литературным данным, системная ОТ способствует коррекции нарушенных стадий фагоцитоза. Наблюдается активация образования перекиси на стадии кислородного взрыва и снижение времени адгезии [130, 131, 137, 162, 187]. На фоне применения системной ОТ происходит высвобождение интерферонов (IFN α , β , γ), фактора стимуляции колоний гранулоцитов и макрофагов [198, 199, 201, 222, 233, 294]. Таким образом, по данным ряда авторов [87, 92, 250], включение ОТ в

лечение ХИМТ способствует восстановлению неспецифической устойчивости барьеров слизистых оболочек, оказывая иммуностимулирующее воздействие на гуморальный иммунитет.

Учитывая вышеизложенное, представляется актуальным изучение изменений иммунитета лиц, проходящих срочную службу, на начальном этапе их пребывания в воинской части в сравнении с военнослужащими контрактной службы рядового и сержантского состава, со здоровыми лицами равнозначной возрастной и половой групп, а также их связи с ХИМТ. Кроме того, с учетом вышеизложенного нуждается в изучении целесообразность применения системной ОТ в комплексе лечения ХИМТ с позиции нарушения иммунитета у военнослужащих.

1.2. Оценка состояния пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей и лечебных мероприятий на современном этапе

Одним из основных моментов в оценке тяжести состояния пациентов с ГВЗМТ является наличие у них проявлений синдрома СВР. По разным данным, частота проявлений ССВР при ХИМТ зависит от распространенности процесса, этиологии и уровня поражения и колеблется от 28 до 70% [66, 266, 302, 304, 372].

Все вышеописанное позволяет подходить к проблеме ХИМТ при наличии первичного очага инфекции в мягких тканях и наличии ССВР с позиции диагностических критериев и классификации сепсиса.

1.2.1. Определение, диагностические критерии, классификация сепсиса

На современном этапе развития науки принято следующая трактовка понятия сепсис: это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекционные агенты

бактериальной, грибковой, вирусной природы [52, 192, 230, 245, 246, 247, 268, 283, 403].

Это понятие включает в себя имеющиеся подходы к изучению патогенеза и лечения сепсиса. Согласно терминологии, принятой на согласительной конференции общества специалистов по критической медицине SCCM /ACCP (1991 г.), Американского пульмонологического колледжа, а также на согласительной конференции РАСХИ (г. Калуга, июнь 2004 г.), в клинической практике применяются следующие диагностические критерии сепсиса:

1. Синдром системной воспалительной реакции (ССВР). Это системная реакция организма в ответ на воздействие сильных раздражителей инфекционной, травматической и другой природы. ССВР определяется наличием 2 или более признаков из 4:

- температура тела более 38° градусов или менее 36° градусов;
- частота сокращений сердца свыше 90 в мин.;
- частота дыхательных движений более 20 в мин.;
- число лейкоцитов более 12×10^9 /л, или менее 4×10^9 /л, или незрелых форм более 10%.

2. Сепсисом является наличие инфекционного очага при двух и более критериях ССВР. В 2001 году ведущими специалистами медицины критических состояний было предложено факультативно расширить число признаков диагностики инфекционного варианта ССВР (сепсиса) путем включения следующих лабораторных критериев [247, 298, 383, 397]:

- концентрация С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке более двух стандартных отклонений от нормальных значений;
- концентрация прокальцитонина в сыворотке более 2 стандартных отклонений от нормальных значений.

3. Тяжелый сепсис — это сепсис в сочетании с дисфункцией органов, гипотензией и нарушением перфузии тканей. Ее проявлением являются острое нарушение сознания, олигурия, рост концентрации лактата.

4. Септический шок — это тяжелый сепсис сопровождающейся развитием органной и тканевой гипоперфузией и артериальной гипотонией, которая не устраняется адекватным объемом инфузии и требует применения катехоламинов.

5. Синдром полиорганной недостаточности — дисфункция по двум и более системам органов.

Между тем положения, принятые на Чикагской конференции ACCP/ SCCM 1991 г., подверглись критике. Одним из главных замечаний являлась низкая специфичность симптомов ССВР, так как они наблюдаются при инфекционных заболеваниях без органной дисфункции, а также, например, при физиологической беременности [31, 318, 391, 413, 419, 420, 428]. Некоторыми авторами показана недостаточная чувствительность (69%) и специфичность (35%) двух и более критериев ССВР при подозрении на сепсис [420, 421].

Стандартизации подходов в оценке тяжести состояния, прогнозу и, как следствие, назначению адекватной терапии явилась разработка и внедрение в клиническую практику шкал. Так, оценка системно-органной состоятельности при сепсисе осуществляется по шкале SOFA. Данная шкала (Sepsis (sequential) organ failure assessment) дает возможность количественно определять тяжесть системно-органных расстройств. Значение ноль по шкале SOFA говорит об отсутствии органной дисфункции. Данная шкала имеет на сегодняшний день наиболее полноценное клиническое подтверждение при минимальном числе составляющих параметров, что позволяет использовать ее в большинстве лечебных учреждений России [189, 252, 255]. Поскольку пациенты с сепсисом является не похожими выраженности нарушений гомеостаза, по возрасту и характеру сопутствующей патологии, это влияет на особенности течения патологического процесса и

диктует необходимость оценки тяжести состояния с помощью шкал SAPS-II или APACHE-II [247, 313].

Однако практически все используемые шкалы имеют характерные недочеты: низкие дискриминационные способности исхода для конкретного пациента при достаточно точном прогнозе возможности летального исхода для группы пациентов, малая чувствительность этих шкал при высокой специфичности. Приведенные положения делают возможным точное предсказание вероятности летального исхода. Эти особенности интегральных шкал позволяют стратифицировать пациентов для проведения крупных научных исследований и написания отчетов, но практически делают шкалы непригодными для принятия решения по тактике лечения конкретного больного [96, 98, 255, 301, 326, 358, 384].

Таким образом, в настоящее время достигнуты определенные успехи в единообразии подхода к определению, диагностике, хирургическому лечению, терапии сепсиса. Результатом чего явилась разработка и внедрение в медицинскую практику стандарта медицинской помощи пациента с сепсисом. Описанные рекомендации касаются основных направлений при ведении пациентов с тяжелым сепсисом, но не охватывают всей сложности и многообразия клинических случаев. Так, например, большинство авторов [100, 111, 136, 167, 172, 195, 293, 299, 306, 308] признают ключевую роль белковых гистогормонов (цитокинов) в развитии патологических процессов при ССВР и сепсисе, однако исследование цитокинов с диагностической целью не нашло распространения, в том числе и в медицинском стандарте по диагностике сепсиса. Это связано с хаотичностью, нелинейностью изменений концентраций отдельных цитокинов в крови, что существенно ограничивает использование этих показателей в качестве критериев оценки состояния пациентов в клинической практике [102, 195, 333, 336, 386, 389, 392]. Решением этого противоречия может стать использование интегральных показателей, которые рассчитываются на основе определения в

крови одновременно нескольких молекулярных факторов системной воспалительной реакции.

1.2.2. Общепринятые положения патогенеза хирургической инфекции мягких тканей с позиции процессов в воспалительном очаге и синдрома системной воспалительной реакции

Воспалительный процесс является основным механизмом противомикробной реакции организма. С точки зрения общей патологии, воспаление — это ключевой общепатологический и одновременно адаптационно-приспособительный биологический процесс, который обусловлен защитной реакцией организма на местное повреждение, включая инвазию микроорганизмов [275, 277]. И.И. Мечников (1883) заложил базу для изучения проблемы воспаления, обозначив его как протективную концентрацию фагоцитарных клеток в зоне повреждения [167, 168]. Обобщение огромного количества новых данных позволяет определить качественно новый уровень понимания воспаления как общего патологического процесса, который лежит, в том числе и в основе патогенеза ХИМТ.

Основное содержание современных представлений о воспалении, в том числе и при ХИМТ можно выразить в следующих положениях [247, 298, 350, 360]:

1. Классические признаки локального воспаления (гиперемия, местное повышение температуры, отек, боли) напрямую связаны с функциональной и морфологической перестройкой посткапиллярных венул, эндотелиоцитов, коагуляцией в них крови, активацией комплемента, образованием кининов, вазодилатацией артериол, дегрануляцией мастоцитов [277, 289, 299, 315, 317].

2. Важное значение среди воспалительных медиаторов имеет цитокиновая сеть, контролирующая процессы воспалительной и иммунной реактивности. Синтезируют цитокины, главным образом, активированные макрофаги и Т-клетки,

а также тромбоциты, клетки эндотелия венул, а также различные типы стромальных клеток и другие виды лейкоцитов. Цитокины приоритетно действуют в гнойном очаге и в заинтересованных органах лимфоидной системы, выполняя защитные функции [312, 331, 332, 345, 353, 363, 370].

3. Незначительные концентрации медиаторов способны привести к активации выброса из эндотелия молекул адгезии, тромбоцитов, макрофагов. Развивающийся острофазный процесс находится под контролем фактора некроза опухоли альфа ($\text{TNF}\alpha$) и провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1. Баланс в системе обеспечивают их эндогенные антагонисты — противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-10. Поддержание гармонии между анти- и провоспалительными медиаторами в нормальных условиях создают предпосылки для уничтожения патогенных микроорганизмов и заживления ран. Кроме того, к изменениям системы адаптации относят выход нейтрофилов в циркуляцию из костномозгового и сосудистого депо, стрессорную реакцию нейроэндокринной системы, лихорадку, гиперпродукцию острофазных белков печенью, ускорение лейкоцитопоза в костном мозге, развитие системных вариантов иммунного ответа [321, 330, 339, 347, 372, 382, 394].

4. При несостоятельности защитных барьеров в очаге воспаления некоторые из цитокинов ($\text{ФНО}\alpha$, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, интерферон γ) могут проникать в системную циркуляцию, оказывая эффекты на удалении от первичного очага. Если организм не в состоянии восстановить гомеостаз, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов воспаления начинают доминировать. Это приводит к нарушению проницаемости эндотелиоцитов и их функции, развитию органной дисфункции запуску ДВС синдрома, а также образованию отдаленных очагов хирургической инфекции [322, 340, 361, 365, 396, 400, 404, 432].

5. Концентрация и реализация дистантных эффектов провоспалительных цитокинов крови рассматриваются с позиции ССВР [381, 399, 412, 413]. По данным ряда авторов, при развитии ССВР провоспалительных цитокинов

концентрация значительно колеблется с пиковыми увеличениями в 5-10 и более раз.

Общим итогом выделения медиаторов воспаления является формирование ССВР. Савельев В.С. и соавторы (2006) выделяют в развитии ССВР три основных этапа:

- 1-й этап — местная продукция цитокинов как ответ на воздействие микроорганизмов;
- 2-й этап — попадание незначительного количества цитокинов в общий кровоток;
- 3-й этап — наличие генерализованной воспалительной реакции.

На последнем этапе с позиций взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов условно выделяют два периода. Начальный период — гипервоспаление, характеризующийся попаданием очень высоких концентраций окиси азота, провоспалительных цитокинов, что сопровождается ранним формированием синдрома полиорганной недостаточности и развитием шока. Однако параллельно происходит выделение противовоспалительных цитокинов, носящее компенсаторный характер, при котором концентрация в крови и тканях, а также скорость их секреции постепенно нарастают, одновременно снижается концентрация медиаторов воспаления. В следующем периоде «иммунного паралича» происходит развитие компенсаторного противовоспалительного ответа, сочетающегося со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток [80, 276].

Не входят в данную классификацию молниеносные формы сепсиса. Также клинические проявления критических состояний у большинства пациентов представлен несколькими синдромами, включая и ССВР в качестве отдельного компонента, который не является связующим звеном, ДВС-синдром. В виду этого и появилась необходимость в характеристике и классификации реализации СВ с

как типового процесса в общей патологии и определяющих их лабораторных и клинических критериев [79, 277].

1.2.3. Новые представления о патогенезе острого воспаления при хирургической инфекции мягких тканей

В настоящее время уральскими учеными [207, 208, 276] разработана концепция системного воспаления, при котором характер повреждений приобретает системный характер, что значительно меняет суть воспалительного процесса в целом. Основные отличия классического от системного воспаления проявляются в ответе на системное повреждение, а провоспалительные механизмы в этом случае теряют свое действие по локализации повреждающих факторов и сами становятся основной силой патологического процесса. Системное воспаление (СВ) позволяет детализировать патогенез ГВЗМТ [61, 163, 329]. В рамках этой теории СВ рассматривается с позиции одного из процессов общей патологии, и является альтернативой классическому воспалению, а не с позиции ССВР. Классическое воспаление, также может иметь системную составляющую, например признаки ССВР.

Согласно концепции В.А. Черешнева и Е.Ю. Гусева [276], развитие острого СВ можно изобразить в виде последовательной смены пяти фаз.

Таким образом, рассмотрение патогенеза острой ХИМТ с позиций СВ позволит оценить тяжесть состояния, повысить эффективность лечебных мероприятий и спрогнозировать течение заболевания.

1.2.4. Перспективные диагностические лабораторные маркеры синдрома системной воспалительной реакции при хирургической инфекции мягких тканей

Перспективным направлением лабораторной диагностики и прогнозирования течения ХИМТ, сопровождающихся ССВР, является исследование явления цитокинемии. Современной наукой цитокины представляются как главные медиаторы реакции воспаления при сепсисе, являющиеся своеобразными направляющими механизмов врожденной и приобретенной иммунологической реактивности на очаг инфекции [369, 371, 388].

Доказательства важной роли цитокинов в патогенезе сепсиса, а также колебания изменений их концентраций могут являться основой поиска индикаторов различных его стадий, а также прогнозирования проведения необходимой терапии, летальности и осложнений. Показано, что при ССВР уровни TNF α значительно отличаются как у отдельных больных, так и у пациентов в группе [432]. По литературным данным, разброс колебаний уровня TNF α от превышения нормальных значений отмечен у незначительного числа исследованных пациентов с ССВР [363, 404], у большинства пациентов — до диагностически значимого возрастания показателя [336]. Аналогичные разночтения наблюдались при попытке оценки прогностической значимости ФНО α , часть авторов отметили его высокую информативность [302, 394], другие, наоборот, свидетельствуют о недостаточной его информативности [357].

Концентрация другого маркера воспаления ИЛ-6, по данным ряда авторов, при тяжелых состояниях, связанных с ССВР, повышается стабильно в сравнении с другими провоспалительными цитокинами [334, 400, 407]. При анализе значений данного показателя, у септических больных выявлена взаимосвязь тяжести состояния с оценкой по шкалам MODS и SOFA [432], а также с показателями летальности при высоких его значениях [299, 362, 382, 396]. Необходимо

отметить, что имеется ряд публикаций обратного содержания, в которых не выявлено достоверных различий при изучении содержания ИЛ-6 у пациентов с ССВР [332, 339, 421].

Противоречивые публикации имеются также в отношении диагностической ценности другого маркера — ИЛ-8. Некоторые из авторов опубликовали данные, иллюстрирующие повышение концентрации ИЛ-8 у пациентов с ССВР, а также иллюстрировали высокую корреляцию его уровня с оценкой тяжести состояния по шкалам MODS и SOFA [353]. Другие авторы, напротив, отмечали снижение уровня ИЛ-8 при развитии септического шока [421].

Увеличение концентрации другого цитокина ИЛ-10 наблюдается также при ССВР и сепсисе [306, 308, 337, 339, 404].

С-реактивный белок (СРБ) — является одним из главных показателей процесса воспаления, наиболее часто используется в лабораторной практике. С конца 90-х годов прошлого столетия СРБ применяется как маркер разных стадий развития сепсиса, а также инфекционного процесса. Многие исследователи показали увеличение концентрации СРБ при бактериальной инфекции в сравнении с «небактериальными» процессами: (травмой, аутоиммунными заболеваниями, ожогами) [330, 370, 388]. Кроме того, была изучена динамика концентраций СРБ и выявлены корреляционные связи между уровнем СРБ, степенью тяжести состояния и летальностью [388, 435]. Ряд авторов изучали целесообразность мониторинга концентрации данного белка, в качестве маркера эффективности проводимой терапии, оценки тяжести состояния, определения исходов заболевания [330, 390, 398, 435]. Также встречаются работы, в которых не найдено зависимости содержания СРБ от факта наличия инфекционного процесса [315, 330], а также дифференцировали пациентов по тяжести состояния при развитии у них тяжелого сепсиса и септического шока [387, 391].

Таким образом, при анализе данных литературы, посвященной динамике концентраций вышеупомянутых медиаторов, уровни про- и противовоспалительных

цитокинов, а также СРБ не имеют четкой зависимости с тяжестью течения заболевания и летальностью больных с ССВР. В настоящее время нет единой стандартизированной системы оценки уровня цитокинов, а также других медиаторов, что не позволяет использовать литературные данные для применения в клинической практике, в том числе и при ХИМТ. Необходимо создание новых параметров для оценки состояния пациента, прогноза осложнений, которые основаны на современных данных о СВР. Создаваемые комплексные системы для оценки прогноза осложнений и тяжести состояния требуют разносторонней проверки и пока широко не применяются, что характеризует современный этап развития медицинской науки в данной области.

Итак, анализ зарубежной и отечественной литературы дает возможность утверждать, что в настоящее время отсутствуют комплексные клинические и лабораторные критерии СВР, способные адекватно оценить состояние пациента, эффективность лечебных мероприятий и прогноз при ХИМТ.

1.3. Вялогранулирующая рана как один из исходов острой хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих

В 1983 г. американский ученый биолог Эрл Пикок-младший отметил, что ни в одной другой отрасли медицины нет столь существенной пропасти между фундаментальными исследованиями и их клиническим применением, как в области заживления ран.

В отечественной литературе встречаются следующие синонимы понятия «вялогранулирующая рана» (ВГР): трофическая язва, длительно незаживающая или хроническая рана. В зарубежной литературе такие раны называются проблемными или хроническими, реже встречается термин — незаживающие. Несмотря на успехи современной медицины, количество пациентов с хроническими ранами не уменьшается [62, 63, 224, 229, 263, 324, 236].

Современный вариант определения ВГР, принятый на Европейском заседании Европейского общества репарации тканей (Кардиф, Уэльс, сентябрь 1996 г.), звучит как рана, незаживающая в течение периода, которая является «нормальным» для ран подобного типа и локализации [63].

Однако до настоящего времени не решен вопрос, какими должны быть нормальные биологические, физические, иммунологические параметры заживления ран различной этиологии, кроме того, не решен вопрос об окончательном определении ВГР.

Литературные источники указывают, что [72, 116], стандартные сроки заживления средних и небольших размеров ВГР составляют 60-80 дней, что не удовлетворяет ни врача, ни больного. Из-за длительности заживления таких ран, в комплексе с низкой эффективностью лечения у таких пациентов снижается качество жизни, и они вынуждены долгое время, жить с открытыми ранами [39, 40, 321, 342, 343].

1.3.1. Современные представления об этиологии и патогенезе вялогранулирующей раны у военнослужащих

Хирургические заболевания, которые лежат в основе развития ВГР, чаще имеют место у военнослужащих по призыву, что, по-видимому, связано с особенностью условий быта и труда военнослужащих [116, 153, 292]. Значительно реже ВГР наблюдаются у других категорий пациентов, так, 0,3% военнослужащих контрактной службы и до 3% отставных военных страдают ВГР и язвами голени [51].

Одной из особенностей у военнослужащих срочной и контрактной службы с ВГР является низкая частота заболеваний сосудистой системы в отличие от гражданских пациентов. В войсковом звене встречаемость заболеваний сосудов у военнослужащих при осмотре на догоспитальном этапе составляет 4,4% [50]. У

офицеров, пенсионеров и членов семей военнослужащих заболевания сосудов нижних конечностей встречаются чаще и делают данную патологию в структуре одной из ведущих, что составляет 9,6-25,0%. Доказано, что сроки заживления ран зависят от нарушений нервной трофики тканей, наличия денервации как следствие результате перенесенной травмы [51, 185, 214]. Известно, что в условиях психического стресса процессы репарации идут медленнее в 1,5-2 раза, а их нормализация ускоряется на фоне раннего применения нейролептиков и транквилизаторов [9, 10, 19, 29, 116].

Процесс заживления ран в норме проходит контролируемые связанные между собой стадии с участием различных популяций клеток и регулируется посредством воздействия цитокинов и других медиаторов воспаления [82, 111, 270, 293]. Нарушение раневого процесса приводит к значительному замедлению заживления ран [110, 270, 289].

Ряд авторов [110, 244, 253, 376, 377] разработал концепцию о важности иммунологических нарушений, возникающих на определенном этапе патогенеза ВГР, и играющих значительную роль в течение раневого процесса.

В процессе заживления ран принимают участие большое количество разных цитокинов. Наличие их дисбаланса затягивает процесс заживления, и рана переходит в разряд вялогранулирующей [155].

По данным авторов, отмечается отсутствие в экссудате ВГР тромбоцитарного фактора роста фибробластов. Фибробласт является одним из центральных элементов регуляции процесса заживления ран [115, 293, 405].

Процесс образования ВГР на месте воспаления проследить достаточно трудно [176, 110]. До настоящего времени не найден механизм, который запускает массивную активацию макрофагов, что приводит к развитию ВГР [110]. Предполагается, что причиной может являться тромбоз капиллярного русла, часто имеющий место при капилляроскопии на фоне микротравм [305, 314, 423].

Особой причиной появления ВГР у военнослужащих являются ранения мягких тканей огнестрельным оружием. Это объясняется зоной действия ранящего снаряда [25, 35, 196]. Такие ранения мягких тканей конечностей встречаются в 48,7-54,4% всех боевых повреждений [98, 285]. Следует помнить, что ранения мягких тканей из современного стрелкового оружия, отличаются от ранений, прошлых войн. Эти повреждения характеризуются высокой частотой инфекционных осложнений (до 34-36%), значительной обширностью и тяжестью повреждений, а, следовательно, их длительными сроками репарации [5, 33, 90, 98, 118]. Опыт Великой Отечественной войны показал, что самое длительное время заживления имело место у огнестрельных ран мягких тканей конечностей. Так, в течение месяца после получения ранения происходила репарация только в 20% случаев, а через 2 месяца у 50% [117].

Затяжной процесс заживления ран обуславливают различные инфекции подкожной клетчатки и кожи. По данным И.М. Чижа (1999), в Российской армии при анализе показателя общей заболеваемости у военнослужащих одним из его основных являлся класс болезней подкожной клетчатки и кожи. В зоне боевых действий наблюдалась схожая картина, где преобладали болезни кожи и подкожной клетчатки. Данный контингент составлял в структуре общей хирургической патологии 30,0% [119].

Частота локализаций ран на нижних конечностях имеет тенденцию к росту сверху вниз, но наиболее часто они наблюдаются на голени. Особенности такого распределения ВГР на сегментах нижних конечностей по общему мнению, большой группы авторов, могут быть объяснены двумя факторами: сосудистым и травматическим. Причем у военнослужащих рядового и сержантского состава срочной и контрактной службы отмечается значительное преобладание травматического фактора [43, 91, 212, 282, 337, 362, 406].

Микроциркуляторное русло кожи, является патологической точкой приложения у большинства больных с ХР [8, 110, 305, 325, 374], первым реагируя

на основные внутренние и внешние воздействия и на гомеостаз организма [121, 175, 218]. Особенностью ВГР является то, что нарушения микроциркуляции могут быть и при нормальном состоянии магистральных артерий. Нарушения в микроциркуляторном русле в значительной мере определяются реологическими свойствами крови [123, 129, 175, 182]. Расстройства микроциркуляции напрямую отражают характер и динамику раневого процесса, а также напрямую определяют сроки заживления ВГР [153, 284, 286, 379]. Расстройства микроциркуляции, ставшие следствием склеротических изменений, происходящих в очаге длительно текущего воспаления, в результате компрессии лимфатических и кровеносных сосудов замыкают «порочный круг», что существенно утяжеляет течение заболевания, приводя к торможению репаративных процессов и рецидивам заболевания [83, 286, 359, 424].

Другим фактором образования ВГР — является травма. Нижние конечности травмируются чаще, чем другие области тела [292]. Отмечается, что ВГР образуются как правило, при повреждении мягких тканей голени, что связано со значительной сократимостью кожи и слабым развитием подкожной жировой клетчатки, а также отсутствием мышц на передней поверхности голени [124].

Остается открытым вопрос о значимости бактериального загрязнения для заживления ВГР. Российские ученые традиционно делают ставку на количественные бактериологические исследования, а при высокой степени контаминации приводят доказательства необходимости местного антибактериального лечения [185, 212, 214, 264]. С другой стороны, многоцентровые исследования показали, что загрязнение ВГР большим количеством микроорганизмов не влияет на темп заживления, тогда как некоторые микроорганизмы, (например, β -гемолитический стрептококк) или их специфические токсины (например, экзотоксин А синегнойной палочки) даже в небольшом количестве представляют серьезную проблему. Поэтому для успешного

комплексного лечения ВГР предлагается учитывать не только количественную, но и главное качественную сторону обсемененности раны [61, 109].

Таким образом, в основе патогенеза ВГР у военнослужащих лежат иммунные нарушения, травматический фактор, тесно сочетающийся с нарушениями тканевой микроциркуляции [89, 122, 153, 286, 327, 373]. По данным литературы, недостаточно изучены вопросы оценки микроциркуляторного русла при ВГР, связи их с нарушениями иммунитета, а также применение патогенетически обоснованных методов лечения. Кроме того, имеющиеся теории описывают процесс образования ВГР как локальный без учета реакции организма на воспалительный процесс.

1.3.2. Новые представления о патогенезе вялогранулирующей раны

Несмотря на очевидность наличия хронических проявлений СВР при ВГР в национальных классификаторах болезней других стран и Российской Федерации, а также МКБ-10 нет понятия хроническое системное воспаление (ХСВ), хронический ССВР. До настоящего времени биологическая роль СВ в развитии хронических ран не вполне ясна [81].

Фундаментом как хронического, так и острого СВ является системная альтерация, которая обеспечивает генерализацию основных механизмов процесса воспаления, предназначенных для действия только внутри очага воспаления. Хронические факторы системного повреждения, как правило, действуют совместно. При образовании ВГР у военнослужащих параметры гомеостаза изменяются без признаков доминирования хронического системного повреждения [122].

При ХСВ формируется компенсированное равновесие между буферными системами противовоспалительной резистентности с одной стороны, и — воздействием повреждающего фактора и СВР с другой [78].

Согласно предлагаемой концепции остром СВ, так и ХСВ, ключевым звеном патогенеза является СВР, а ее комплексным показателем — уровни реактивности (УР) [80]. В этих ситуациях возможно применять добавочные критерии СВР, а также определять маркеры вторичного системного повреждения, маркеры стресс-реакции нейроэндокринной системы и других феноменов СВ. ХСВ по сравнению с острым СВ имеет ряд отличий. Главными из них являются меньшие изменения показателей (более низкие пороги для проявления критериев), течение процесса носит компенсированный характер. При наличии критичных для острого СВ значений — организм при ХСВ достаточно благополучно адаптируется к изменениям гомеостаза [80, 81].

При анализе хронических процессов авторами [81] теории показано, что ХСВ — это часть одного патологического процесса — СВ, характеризуемого одними патогенетическими феноменами ДВС, СВР, органная дисфункция, реакция нейроэндокринной системы. Органная недостаточность имеет скрытый характер и проявляется в медленном снижении функциональных резервов. Отличием ХСВ также будет относительный баланс между буферными системами противовоспалительной устойчивости и факторами системного повреждения, не выраженность ИЛ-10-зависимых механизмов ограничения СВР, устойчивость организма к СВР, а также компенсированное течение.

В связи с этим представляет интерес изучение патогенеза ВГР с позиции теории ХСВ, что позволит улучшить результаты лечения.

1.3.3. Сведения о современных фармакологических и биофизических методах лечения вялогранулирующей раны

Способам эффективного лечения ВГР посвящено множество публикаций отечественных и зарубежных ученых. Большинство из них посвящены вмешательству в ход раневого процесса при помощи различных, так называемых,

биологически активных веществ, порой резко меняющих раневую среду, — антисептиков, ферментов и т.п. Проведенными во многих медицинских центрах мира в 70-80-х годах исследованиями было продемонстрировано цитотоксическое действие многих препаратов, местное применение которых после этого было существенно ограничено. По мере углубления знаний о законах репарации все большее распространение за рубежом получают так называемые интерактивные повязки, сохраняющие, а не изменяющие раневую микросреду [9, 11, 14, 50, 69, 72, 101, 120, 221, 229, 231]. Основное лечебное воздействие при заживлении ВГР должно сводиться к предотвращению развития и прогрессирования раневой инфекции, а также к нормализации временного течения фаз раневого процесса [82, 409]. С этой целью в практике используются различные биологические, физические и химические методы воздействия [68, 70, 86, 105, 120, 219, 220, 231, 258, 375, 380, 401].

Использование того или иного вида лечебного воздействия будет определяться этиологией, площадью раны, длительностью заболевания, состоянием окружающих рану мягких тканей, наличием поражения артериальной и венозной систем конечностей, сопутствующими заболеваниями [12, 16, 36, 40, 41, 272, 325, 409]. Современная концепция лечения ран предусматривает, прежде всего, травмирующего агента в очаге трофических нарушений в совокупности с нормализацией микроциркуляции и стимуляцией репаративных процессов [23, 99, 231, 269, 274, 409]. Однако, по мнению большинства авторов, изучающих данную проблему, достичь полного выздоровления больных с ВГР использованием какого-либо одного лекарственного препарата или метода на практике нереально [4, 38, 126, 327].

Исследованиями показано, что у пациентов с ВГР имеют место нарушения иммунной системы [110, 155, 253], которые проявляются снижением факторов неспецифической резистентности, таких как лизоцим. Это послужило основанием

применения лизоцима для лечения ВГР. На фоне лечения было отмечено увеличение роста грануляций и улучшение микроциркуляции [272, 273].

Ряд отечественных и зарубежных публикаций свидетельствует об эффективности применения синтетического аналога простагландина E-1 при лечении ВГР у больных с патологией артериального и венозного русла [217, 251, 310, 349, 408]. В основе действия препарата лежит улучшение тканевой перфузии за счет стимуляции неоангиогенеза и ингибирование агрегации тромбоцитов [406].

Для коррекции коагулопатии, хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, коррекции микроциркуляции, имеющего место при ВГР, описано применение прямых антикоагулянтов [40, 325, 375].

Хорошим подспорьем для ускорения заживления ВГР является микронизированный диосмин, который усиливает лимфодренаж, повышает венозный тонус, улучшает микроциркуляцию, оказывая цитопротекторное действие [251, 297, 304, 320, 346, 425].

Литературные данные свидетельствуют об эффективности при системном применении средств, улучшающих микроциркуляцию, таких как висел-дуэф, пентоксифиллин, никотиновая кислота, реополиглюкин [39,40,42, 297].

Важное значение для лечения ран, в первую фазу раневого процесса, имеет ферментативное очищение раневой поверхности [70, 231, 259]. На ранних этапах применялись протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин и др.), а также ферменты бактерий (стрептодеказа и стрептокиназа), обладающие не только литическим, но и ативовоспалительным, противоотечным действиями [62].

Следующим этапом стало применение ферментов, сорбированных на матрицах различного генеза: трипсин на целлюлозе, текстильные полимеры с иммобилизованными ферментами, иммозим, дальцекс-трипсин, профезим и пр. [62, 71, 248], а также ферментов с коллагенолитической активностью [28, 132]. Недостатком всех ферментных препаратов для местного применения является

разрушение защитного грануляционного вала и генерализация инфекции, а также аллергическую реакцию на их белковую природу [38, 49, 259].

Техника клеточных культур и тканевой инженерии с использованием кератиноцитов и фибробластов стала широко использоваться в последнее десятилетие и для лечения ран. Однако в отличие от острых (особенно ожоговых) ран, где эффективность этого метода достаточно высока, лечение ВГР монослойными культурами клеток дает в разных центрах противоречивые результаты. Современные исследования касаются разработки систем выращивания большого числа аутоклеток из нескольких начальных, а также методов их аппликации с использованием трехмерных биосинтетических субстратов, которые одновременно могли бы являться культуральной средой и покрытием на рану. По данным большинства исследователей, заживление происходит по типу первичного — практически без контракции раны и формирования грубого рубца [8, 139, 245, 264, 340].

Среди других средств, которые используются для лечения ВГР, в литературе описано использование ксимедона, в том числе и у военнослужащих для стимулирования процессов репаративной регенерации в тканях [105, 214], цинк-желатиновых повязок [17, 41, 161].

Большие возможности в местном лечении ВГР открылись с разработкой раневых покрытий, которые обладают способностью надежно предупреждать реинфицирование раневой поверхности, обеспечивать местный гомеостаз, ускоряют появление грануляций и эпидермиса, сорбируют раневое отделяемое. перевязки при использовании раневых покрытий безболезненные, а при продолжительном их нахождении на поверхности раны отсутствует неприятный запах. С учетом действия соединений коллагена на процессы репарации, а также работ, посвященных эффективности соединений полисахаридов для формирования оптимальных условий для роста грануляций и эпителизации были разработаны раневые покрытия, в основе которых лежат белково-полисахаридные

комплексы и их комбинации с лекарственными средствами. В качестве соединений полисахаридов применяются хитозан — полисахарид животного происхождения и натрия альгинат — полисахарид растительной природы [26, 71, 84, 93, 254, 269].

В последнее время в связи с ростом резистентности микрофлоры наблюдается рост числа применения биофизических методов лечения ВГР [72, 127, 220, 231, 242]. Среди них наибольшее распространение в практической медицине получили такие методы, как оксигенобаротерапия, низкочастотный ультразвук, магнитотерапия, лазеротерапия, озонотерапия [10, 13, 50, 72, 92, 156, 159, 160, 214].

Одним из методов воздействия на раневой процесс при помощи кислорода является гипербарическая оксигенация, которая позволяет уменьшить местную и общую гипоксию, а также бактериальную обсемененность, оказывая положительное влияние на иммунитет [103, 257]. Другие авторы описывают менее оптимистические выводы об использовании этой методики в гнойной хирургии [125, 348, 351], которая практически не обладает прямым локальным воздействием на раневой процесс.

В последнее время особенно в связи с ростом научно-технического прогресса и появлением новой аппаратуры возрос интерес к такому методу биофизического воздействия, как ультразвуковая кавитация. В основе методики лежит переменное звуковое давление ультразвука, которое обеспечивает эмульгацию отделяемого ран с последующей некрэктомией. Его антибактериальное действие смертельно для кокковой флоры, а также в основном для синегнойной палочки и грамотрицательных бактерий [124, 127, 146]. С целью ускорения заживления ран и усиления эффекта возможно применение комбинации ультразвукового воздействия и воздушно-плазменных потоков [93, 127].

Метод вакуум-терапии применяется в первую фазу раневого процесса для ускорения очищения поверхности ран от некротических масс. По мнению авторов,

этот метод достаточно эффективен в лечении ГВЗМТ и ВГР, однако является технически сложным и дорогостоящим [37, 156, 194, 290, 342].

Одним из эффективных методов лечебного воздействия при ВГР является управляемая абактериальная среда. Метод достаточно эффективен в лечении обширных ран, пролежней, ожогов, недостатком его является дороговизна оборудования [165, 231, 243].

С целью стимуляции процессов регенерации при ВГР с успехом применяются постоянное и переменное магнитное поле. Получаемый эффект от магнитотерапии обусловлен противовоспалительным действием и улучшением микроциркуляции. Недостатком этой методики является отсутствие системного действия [150, 188, 214, 260, 368].

Литературные данные свидетельствуют об эффективности воздействия на поверхность ВГР некогерентного монохроматизированного красного света, который оказывает выраженное действие на заживление хронических ран, стимулируя рост грануляций, ускоряя краевую эпителизацию, улучшая микроциркуляцию раневой зоны. Недостатком этой методики является то, что она не обладает системным действием [50, 72, 204, 292].

Из физических методов лечения ВГР в России значительной популярностью пользуется световая энергия квантового оптического генератора — лазера [158, 159, 170, 249, 250]. По данным литературы есть указания на ингибирующее воздействие низкоинтенсивного излучения лазера при процессе заживления ран [1, 155]. По мнению других авторов [145, 378], лазерная терапия ВГР не имеет значительных преимуществ перед остальными технологиями ввиду невозможности выполнения радикальной некрэктомии и наличия диффузной кровоточивости тканей. Также, работая с лазерной установкой достаточно сложно соблюдать санитарно-эпидемиологические нормы эксплуатации техники, требуются специальные оснащенные операционных и значительные затраты материального характера.

Другим эффективным способом восстановления раневого гомеостаза является технология КВЧ-терапии [67, 94, 123]. Этот метод хорошо сочетается с другими методами лечения, абсолютно безвреден для пациента и медперсонала. Недостатком методики является то, что она не обладает системным действием [22, 54, 184].

Другим распространенным методом лечебного воздействия при ВГР является NO-терапия. Этот метод местного лечебного воздействия хорошо зарекомендовал себя при данной патологии и широко применяется на стационарном и амбулаторном этапах оказания медицинской помощи. Однако метод эффективно воздействует только на вторую фазу раневого процесса, обеспечивая рост грануляций и эпителизацию, и не обладает системным действием [47, 93, 124, 127, 157].

Итак, медицинская наука накопила большие данные по использованию физических методов лечения ВГР, однако до настоящего времени эта проблема остается нерешенной. Это связано с тем, что большинство описанных и используемых в практической медицине биофизических методов лечебного воздействия оказывает только местное действие и не обладает системным. Системное действие необходимо в лечении ВГР у военнослужащих для воздействия на иммунологическую составляющую и микроциркуляцию, нарушения которых имеют место у пациентов с данной патологией.

Одним из немногих доступных в широкой практике биофизических методов лечебного воздействия является ОТ. Как уже указывалось ранее, внутривенная ОТ в комбинации с местной, согласно многочисленным публикациям, обладает иммуностимулирующим действием [87, 88, 241, 436], улучшает микроциркуляцию раневой зоны [37, 205, 209, 234, 242, 267] и обладает незначительным антикоагулянтным эффектом [114, 138, 142, 205, 209, 433], который позволяет применять патогенетически обоснованно данный метод лечения при ВГР.

Вопросам применения ОТ при ВГР с позиций коррекции микроциркуляции, иммунитета и влияния на раневой процесс у военнослужащих ранее внимания практически не уделялось. Однако, неоспоримым остается факт, что на всех лечебных этапах при ВГР крайне необходимо контролировать адекватность тканевой перфузии на микроциркуляторном уровне, который позволит определять степень расстройств микроциркуляции и эффективность лечебных мероприятий [46, 95, 178, 235, 288, 311, 352, 426, 431, 434].

1.4. Оценка состояния микроциркуляции раневой зоны при хирургической инфекции мягких тканей как критерий эффективности проводимого лечения

Для исследования состояния периферического кровотока при ХИМТ ряд авторов применял такие методы исследования, как ультразвуковое исследование сосудов, реовазография нижних конечностей, пульсоксиметрия, измерение плече-лодыжечного индекса [8, 173, 175, 218].

Передовым методом диагностики, для оценки динамики изменений комплекса показателей микроциркуляции в раневой зоне, является доплеровская лазерная флоуметрия (ЛДФ). Согласно литературным данным [45, 95, 210, 237, 288], методика дает возможность объективизации изменений всех фаз раневого процесса, а также достаточно эффективно помогает выявить наличие хирургической инфекции мягких тканей и определить тактику лечения в отношении больного.

Высокая чувствительность делает метод ЛДФ важным подспорьем для исследований в клинике, применительно к оценке изменений в микроциркуляторном русле области раны на лечебное воздействие он дает комплексную информацию о концентрации и скорости движения эритроцитов, в зондируемом объеме ткани в масштабе реального времени. Посредством

компьютерной обработки и расшифровки данные переносятся в компьютерное изображение [128, 129, 154].

Согласно отечественным авторам, по данным метода ЛДФ при проведении ОТ имеет место улучшение тока крови на 5-10% на 2-3 сутки [6, 21, 46, 237]. Положительная оценка данного метода диагностики при ХИМТ дана авторами, отметившими высокую ценность ЛДФ в прогнозе раневого процесса, а также в эффективности лечебного воздействия [86, 157].

Выводы.

Использование ОТ приводит к положительным изменениям микроциркуляторного русла. В литературе нет исследований, посвященных характеру изменений отдельных показателей микроциркуляции при переходе из острой ХИМТ в ХР. Нами представлен развернутый анализ показателей микроциркуляции при острых гнойных процессах и при ХР.

Несмотря на очевидный прогресс в изучении вопросов этиологии, патогенеза, клиники, поиска перспективных методов лечебного воздействия при ГВЗМТ многие вопросы остаются неясными.

В частности, не изучены особенности эпидемиологии, течения ХИМТ у такого специфического контингента, как военнослужащие рядового и сержантского состава срочной и контрактной службы. Нет исследований, посвященных состоянию иммунной системы и ее нарушениям у военнослужащих срочной и контрактной службы в сравнении с гражданскими лицами аналогичной возрастной категории, что позволит объяснить высокую частоту ХИМТ у данной категории больных и наметить пути профилактики заболеваемости.

В настоящее время все ХИМТ, при которых наблюдаются два и более признака ССВР, принято рассматривать с позиций сепсиса. Повсеместно признается ведущая роль цитокинов как медиаторов СВР в развитии ССВР и сепсиса. Однако исследование цитокинов с диагностической целью не нашло распространения в том числе и в медицинском стандарте по диагностике сепсиса.

Это связано с хаотичностью, нелинейностью изменений концентраций отдельных цитокинов в крови, что существенно ограничивает использование данных показателей в качестве критериев оценки состояния пациентов в клинической практике. На сегодня не найдены патогенетически обоснованные показатели, основанные одновременно на нескольких лабораторных составляющих ССВР, что, несомненно позволит выделить группу наиболее тяжелых пациентов и определить прогноз.

До настоящего времени нет исследований, посвященных факторам риска образования ВГР военнослужащих после острых гнойных процессов. Не исследованы вопросы патогенеза ВГР с позиции системного воспаления как единого патологического процесса. Не изучены расстройства системы гемостаза при ВГР, а также оптимальные методики их коррекции.

Среди имеющихся биофизических методов лечебного воздействия в комплексном лечении ХИМТ наиболее целесообразно применение комбинации местной и внутривенной ОТ. Исследовано антимикробное действие озона, изучена эффективность ОТ при эндотоксмии, влияние озона на иммунитет. Выполнены бактериологические, морфологические исследования поверхности ран, подтверждающие действие ОТ. Однако не изучен характер изменений параметров активных и пассивных механизмов регуляции микроциркуляции в зоне раны при острых гнойных процессах в сравнении с ВГР, что представляет значительный интерес и позволяет оценить риск образования ВГР у данного пациента и определить эффективность проводимой терапии. Не изучена целесообразность совместного применения ОТ и современных перевязочных средств и препаратов для местного лечения ран. Все вышеизложенное послужило поводом для выполнения настоящего исследования.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основу работы составили результаты использования в клинической практике внутривенной ОТ совместно с традиционным лечением, этапного наблюдения и исследования в динамике процесса воспаления при ХИМТ клиническими, биофизическими, инструментальными, цитологическими, бактериологическими методами, а также биохимических и иммунологических показателей.

2.1. Дизайн исследования

Исследование проводили в многопрофильной хирургической клинике на базе отделения хирургических инфекций ФГУ «354 Окружной военный клинический госпиталь» МО РФ в период 2002-2012 гг. Данное лечебное учреждение является базой кафедры хирургических болезней лечебно-профилактического факультета Уральского государственного медицинского университета.

Для анализа клинических данных в наблюдаемых группах пациентов (n=665) проводили проспективное когортное исследование по типу случай-контроль для выяснения причинно-следственной связи развития заболеваний. Выбывание пациентов из исследования составило 1,96% (n=10).

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего **665** обследованных. Из них **310** — больные с острой ХИМТ (n=310), **235** — больные с вялוגранулирующими ранами (n=235), **120** человек — абсолютно здоровые люди из числа гражданских лиц и военнослужащих

ФОРМУЛА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для анализа клинических данных проводили когортное проспективное исследование по типу **случай-контроль** для выяснения причинно-следственной связи заболеваний. Выбывание пациентов из исследования составило 1,96% (n=10)

I ЭТАП. ГРУППЫ

1. ОСНОВНАЯ ГРУППА

Традиционное лечение + Озонотерапия

1.1. Пациенты с острой ХИМТ (n=155) 1.2. Пациенты с ВГР (n=100)

2. КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА

Традиционное лечение

2.1. Пациенты с острой ХИМТ (n=155) 2.2. Пациенты с ВГР (n=135)

3. ГРУППА СРАВНЕНИЯ

Здоровые лица

3.1. Гражданские (n=50) 3.2. Военнослужащие (солдаты-срочники (n=35), солдаты-контрактники (n=35))

II ЭТАП. ЛАБОРАТОРНЫЕ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ

Критерии ССВР (R. Bone), шкалы общей тяжести состояния АРАСНЕ II и SOFA, интегральные клиничко-лабораторные показатели системного воспаления, динамика раневого процесса, общеклинические, биохимические, иммунологические исследования крови, бактериологический метод

МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Лазерная доплеровская флоуметрия

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Световая микроскопия биопрепаратов, окраска по методу Романовского-Гимзе

III ЭТАП. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Использованы программные пакеты SPSS v.13.0, Microsoft Excel 2003. Определяли характер распределения, параметрические и непараметрические методы. Мерой центральной тенденции данных служило среднее арифметическое (M), мерой рассеяния — стандартное отклонение (σ), для определения достоверности различий между величинами, выраженными в процентном отношении, суррогатными показателями использовали анализ типа хи-квадрат. Для оценки достоверности различий между группами использовали непарный Т-критерий Стьюдента, метод Wilson, однофакторный дисперсионный анализ с последующей оценкой межгрупповых различий по методу Ньюмана-Кейлса, критерий Манна Уитни. Достоверность изменений средних величин признавалась при достижении уровня значимости «р» меньше 0,05. Корреляционный анализ проводили методом Спирмана, разделение на классы методом кластерного анализа.

IV ЭТАП. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рис. 1. Схема дизайна исследования

Общая характеристика пациентов с флегмонами.

При формировании клинических групп пациентов с острой ХИМТ (n=310) учитывали следующие клинические проявления:

- боль пульсирующего характера и жжение;
- общая слабость;
- сухость во рту;
- повышение температуры тела более 38°;
- ознобы;
- тахикардия свыше 90 ударов в минуту.

Все исследованные пациенты в области гнойного процесса имели место следующие признаки воспаления:

- гиперемия кожных покровов;
- отек тканей;
- воспалительная инфильтрация тканей;
- лимфаденит, связанный со сроками заболевания.

Критериями включения в исследование пациентов с острой ХИМТ явились:

- возраст от 18 до 26 лет;
- наличие подписанного информированного согласия пациента;
- локализация гнойного процесса II-IV уровней поражения по D.H. Ahrenholz (1991);

— наличие двух и более признаков синдрома системной воспалительной реакции;

- площадь ран после оперативного лечения флегмон более 18 см²;
- наличие регионарного лимфаденита;
- сроки госпитализации свыше 10 суток от начала заболевания.

Срок госпитализации более 10 суток связан с тем, что пациенты доставлялись из удаленных гарнизонов с наличием такого осложнения, как регионарный лимфаденит.

Согласно перечисленным выше критериям включения пациентов с флегмонами в исследование, каждый из них имел два и более признака ССВР.

На основании вышеизложенных критериев ССВР была дана оценка состояния 310 пациентам с острой ХИМТ при поступлении в стационар. Полученные данные представлены в таблице 1

Таблица 1

Распределение пациентов по клиническим синдромам

Клинический синдром	% (абс.)
Сепсис	87,1% (n=270)
Тяжелый сепсис	12,9% (n=40)
Септический шок	0 (n=0)
Итого	100% (n=310)

У всех пациентов, включенных в исследование, имел место первичный очаг хирургической инфекции. Таким образом, согласно вышеизложенным критериям наличие двух и более ССВР у пациентов в совокупности с наличием первичного очага позволяет говорить о наличии сепсиса [239, 240, 241]. Тяжелый сепсис имел место в 12,9% случаев, при использовании критериев шкалы SOFA средний балл составил 3,6.

Сейчас уже не подлежит сомнению, что принятая количественная и интегральная оценка тяжести состояния больных с хирургической инфекцией не возможна без использования объективных шкал предназначенных для оценки функциональных расстройств (APACHE II) и оценки степени органной дисфункции (SOFA) [411]. Цель использования системы оценки органного повреждения SOFA — описать дисфункцию органа индивидуально для каждого пациента. Эта система позволяет оценить эффективность проводимого лечения.

Результаты оценки состояния больных по шкале АРАСНЕ II в соответствии с распределением больных в зависимости от балльной оценки представлены в таблице 2.

Таблица 2

Тяжесть состояния больных школе по АРАСНЕ II в первые сутки послеоперационного периода и летальность

АРАСНЕ, баллы	Число больных		Летальность		
	Абс.	%	Абс.	%	
0-5	281	90,6	0	0	
6-10	29	9,4	0	0	
Более 11	0	0	0	0	
Итого	310	100	0	0	

Как видно из таблицы 2, нами был проведен анализ летальности в течение 28 суток по количеству набранных баллов.

Таким образом, основная часть пациентов с флегмонами, включенная в исследование, имела балл по шкале АРАСНЕ II менее 5, что характеризовалось благоприятным прогнозом для пациентов [24, 300, 328].

При поступлении и в динамике у пациентов с флегмонами проводилась оценка тяжести органной дисфункции по шкале SOFA, поскольку полиорганная дисфункция является одной из причин смерти пациентов с сепсисом любой этиологии [55, 56, 366,367, 411]. Нарушение функции различных систем органов по шкале SOFA представлены в таблице 3.

Частота поражения систем при острых гнойных процессах
(данные оценки по шкале SOFA)

Система	Дисфункция, кол-во пациентов	
	абс.	%
Дыхательная система, PaO ₂ /FiO ₂ (мм рт.ст.)	0	0
Коагуляция, число тромбоцитов (на мл)	40	12,9
Печень, содержание билирубина в крови (мг/дл)	40	12,9
Почки, содержание креатинина крови (мг/дл) или объем мочи (мл)	40	12,9
Сердечно-сосудистая система, гипотензия (мм рт.ст.)	0	0
ЦНС, шкала комы Глазго(балл)	9	2,9

Как видно из таблицы 3 часто наблюдаются изменения в системах коагуляции, печеночной и выделительной. Бальная оценка по шкале SOFA у пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 4.

Таблица 4

Оценка тяжести состояния пациентов по шкале SOFA

SOFA, баллы	Количество пациентов		Летальность	
	абс.	%	абс.	%
0	270	87,1	0	0
1	0	0	0	0
2	9	2,9	0	0
3	16	5,2	0	0
4	9	2,9	0	0
5	3	0,95	0	0
6	3	0,95	0	0

Как видно из таблицы 4, основная часть исследуемых пациентов по шкале SOFA имели 0 баллов, меньшая часть располагалась на начальном отрезке шкалы, что косвенно свидетельствовало о наличии органной дисфункции.

У всех пациентов с острой ХИМТ гнойный процесс локализовался на тех или иных сегментах конечностей. Локализация первичного гнойного очага при флегмонах представлена в таблице 5.

Таблица 5

Локализация первичного гнойного очага

Локализация процесса	% (абс.)
Бедро	3,2 (n=10)
Голень	67,7 (n=210)
Стопа	18,4 (n=57)
Кисть	6,2 (n=19)
Предплечье	2,9 (n=9)
Плечо	1,6 (n=5)
Итого	100 (n=310)

Таким образом, по локализации процесса чаще встречался голень, на долю которого приходилось $2/3$ от всех пациентов острой ХИМТ. Это объясняется тем, что данный сегмент конечностей является наиболее уязвимым для основных факторов риска гнойных процессов — травм и потертостей.

Одними из основных критериев лечебных мероприятий были избраны размеры ран, после разрезов по поводу ХИМТ. Для систематизации и обработки полученных данных все раны мы раздели по площади, так как площадь раны отражает размеры гнойно-воспалительного очага. Минимальная площадь ран у военнослужащих составляла 18 см^2 (табл. 6).

Таблица 6

Площадь ран после хирургического лечения острой ХИМТ.

Площадь ран	% (абс.)
18-25см ²	31,9 (n=99)
25-35см ²	57,4 (n=178)
Свыше 35см ²	10,7 (n=33)
Итого	100 (n=310)

Видно, что общая площадь раневой поверхности в 57,4% случаев (178 больных) колебалась в пределах от 25 до 35 см². Разрезы при ХИМТ, которые связаны с патомимией, более значительными, площадь образовавшихся ран в этих случаях была свыше 35 см². Большие размеры и длительность лечения ран, связанных с патомимией, была обусловлена целенаправленным повреждающим действием на мягкие ткани.

Распределение пациентов в зависимости от уровня повреждения мягких тканей, по классификации D.H. Ahrenholz (1991), представлено в таблице 7.

Таблица 7

Распределение пациентов по уровню поражения мягких тканей

Уровень поражения	Абс., (%)
Уровень I — поражение кожи	-
Уровень II — подкожно-жировая клетчатка	n=114 (36,8%)
Уровень III — поверхностная фасция	n=159 (51,3%)
Уровень IV — мышцы и глубокие фасциальные структуры	n=37 (11,9%)
Итого	n=310 (100%)

Цифровые показатели, которые приведены в таблице 7, свидетельствуют, что 88,1% (n=273) пациентов были военнослужащие с ХИМТ II и III уровней поражения.

Все пациенты с острой ХИМТ нижних конечностей, включенные в исследование, были мужчинами. Распределение по возрасту представлено в соответствии с классификацией ВОЗ (табл. 8). Максимальный возраст составил 26 лет.

Таблица 8

Возраст больных с острыми гнойными процессами

Возраст (лет)	% (абс.)
18-20	71 (n=220)
21-26	29 (n=90)
Итого	100 (n=310)

Большинство пациентов — 71% (220 больных) — находились в возрасте от 18 до 19 лет, средний возраст их составил $19,1 \pm 0,7$ лет.

Значительное число больных госпитализированы в поздние сроки от начала болезни, что обусловлено временными особенностями поступления в стационар. Средние сроки госпитализации больных от дебюта заболевания составили $11,53 \pm 1,87$ суток. В таблице 9 представлено распределение госпитализированных пациентов по срокам от начала заболевания.

Таблица 9

Время госпитализации пациентов от начала болезни

Сроки госпитализации	% (абс.)
5-10 дней	8,1 (n=25)
10-12	74,8 (n=232)
Свыше 12 дней	17,1 (n=53)
Итого	100 (n=310)

Таким образом, большинство пациентов поступило в стационар в поздние сроки от начала ХИМТ — более 10 суток, что косвенно свидетельствует об обширности и запущенности процессов. Относительно ранняя госпитализация в стационар наблюдалась у больных с патомимией. Пациенты данного контингента поступали в сроки до 5 суток.

Основные этиологические причины, приводящие к острой ХИМТ, представлены в таблице 10.

Таблица 10

Основные причины возникновения острой ХИМТ у военнослужащих

Причина	% (абс.)
Травма	28,1 (n=87)
Микротравма и потертости	41,9 (n=130)
Рожистое воспаление	18,7 (n=58)
Патомимия	3,2 (n=10)
Этиология не ясна	8,1 (n=25)
Итого	(n=310)

Большая часть пациентов связывало возникновение ХИМТ с предшествующим фактом травмы (удар, ушиб или потертость). Патомимия имела место в 10 случаях (3,2% от общего количества пациентов). Эти пациенты с ХИМТ имели особенно тяжелое течение воспалительного процесса с обширным поражением мягких тканей.

Общая характеристика пациентов с ВГР.

При формировании групп пациентов с ВГР при поступлении в стационар учитывались следующие признаки:

- тянущие боли в области раны на пораженном сегменте конечности, усиливающиеся при осевой нагрузке;
- гиперемия кожных покровов;
- отек;
- воспалительная инфильтрация тканей в области раны.

Критериями включения в исследование пациентов с ВГР стали:

- наличие подписанного информированного согласия пациента;
- площадь ран после оперативного лечения флегмон более 10 см²;
- сроки свыше 90 суток (3 месяца) от начала заболевания.

Критерии исключения из исследования пациентов с острой ХИМТ и хроническими ранами были идентичными, к ним относили:

- наличие других острых и обострения хронических заболеваний;
- сопутствующую патологию сердечно-сосудистой, дыхательной пищеварительной систем, системы крови;
- наличие патологии сосудистого русла нижних конечностей по данным УЗДГ.

У всех пациентов с ВГР гнойный процесс локализовался на нижних конечностях. Причем основная масса находилась в пределах анатомических сегментов голени и стопы (табл. 11).

Таблица 11

Локализация первичного гнойного очага у пациентов с ВГР

Локализация процесса	% (абс.)
Бедро	1 (n=2)
Голень	82 (n=193)
Стопа	17 (n=40)
Итого	100 (n=235)

Важным прогностическим критерием является показатель размера ВГР у пациентов при поступлении (табл. 12). Минимальным размером ВГР считали 10 см², максимальным — 25 см². Данные размеры позволяли отнести ВГР у 90% военнослужащих к категории средних (5-20 см²), а у 10% — к большим [7, 83].

Таблица 12

Площадь ВГР при поступлении в стационар

Площадь ран	% (абс.)
10-15см ²	90 (n=212)
21-25см ²	10 (n=23)
Итого	100 (n=235)

Таким образом, основная часть пациентов имела площадь хронических ран от 10 до 15 см². Дефект мягких тканей локализовался по передней поверхности сегмента конечности.

Разделение пациентов по уровню поражения мягких тканей, согласно классификации D.H. Ahrenholz (1991), представлено в таблице 13.

Таблица 13

Распределение пациентов по уровню поражения мягких тканей

Уровень поражения	абс. (%)
Уровень I — поражение только кожи	-
Уровень II — подкожно жировая клетчатка	n=112 (47,50)
Уровень III — в пределах поверхностной фасции	n=74 (31,50)
Уровень IV — мышцы и глубокие фасциальные структуры	n=49 (21)
Итого	n=235 (100)

Таким образом, процесс у пациентов с ВГР локализовался на II и III уровнях поражения.

Возрастной состав пациентов, согласно классификации ВОЗ 2009 г., с ВГР нижних конечностей представлен в таблице 14.

Таблица 14

Возраст больных с ВГР

Возраст (лет)	% (абс.)
18-20	67,5 (n=159)
21-26	32,5 (n=76)
Итого	100 (n=235)

Как видно из таблицы, большинство пациентов находились в возрастном интервале 18-20 лет (юноши), средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $19,4 \pm 0,5$ лет.

Причинные факторы, приводящие к возникновению ВГР, представлены в таблице 15.

Таблица 15

Основные причины возникновения ВГР у военнослужащих

Причина	% (абс.)
Оперативное лечение флегмон	50,5 (n=119)
Микротравма и потертости	44,5 (n=104)
Рожистое воспаление	5 (n=12)
Итого	100 (n=235)

Как видно из таблицы, путем сбора анамнеза удалось выяснить этиологию процесса у всех пациентов. Основными причинами являлись микротравмы и потертости, а также последствия оперативного лечения гнойных процессов.

Резюмируя вышеизложенное, отметим, что пациенты с острой ХИМТ были молодого возраста, среднего веса, поступали в стационар в поздние сроки с момента получения травмы или потертости, относились к категории «сепсис»,

имели минимальную степень органной дисфункции и благоприятный прогноз. Характерной локализацией гнойного очага являлась голень с ранами после оперативного лечения острой ХИМТ площадью 18-35 см² при уровне поражения II-III по D. H. Ahrenholz (1991).

Пациенты с хроническими ранами также были схожей возрастной группы и веса, локализации очага, уровнем поражения мягких тканей. Особенностью пациентов с хроническими ранами являлась предшествующая поступлению длительность процесса, меньшая площадь ран, а также наличие в анамнезе оперативного лечения острых гнойных процессов у половины пациентов.

2.2. Клинические группы пациентов

2.2.1. Общая характеристика клинических групп

Все пациенты в соответствии с кодами рандомизационного списка, согласно критериям включения-исключения, были случайным образом разделены на три группы:

1. Основная группа. Всем пациентам, включенным в группу, в комплексе с традиционным лечением проводили внутривенную и местную озонотерапию. Первую основную группу (гр. 1.1) составили 155 больных с острой ХИМТ, осложненной регионарным лимфаденитом. Во вторую основную группу (гр. 1.2) вошли 100 пациентов с вялогранулирующей раной.

2. Контрольная группа. Пациентам проводили только традиционное лечение. Первую контрольную группу (гр. 2.1) составили 155 пациентов с острой ХИМТ, осложненной регионарным лимфаденитом; лечение включало в себя:

— широкое вскрытие гнойного очага на всем протяжении при поступлении в хирургический стационар с максимально полным иссечением

некротизированных тканей с одновременной ликвидацией гнойных затеков путем дренирования их из контрапертурных разрезов;

— топическую терапию — поверхность гнойного очага обрабатывали раствором антисептика местно, затем применяли препараты в зависимости от стадии раневого процесса: а) при первой стадии местно использовали «Левосин», «Левомеколь», «Диоксидиновую мазь»; б) при второй стадии применяли «Солкосерил-гель», «Актовегин», «Метилурациловую мазь»;

— антибактериальную терапию — при первичных инфекциях мягких тканей назначали амоксицилин / клавуланат 1,2 г × 3 раза в сутки в стандартных дозировках или «Цефтриаксон» 2,0 г × 2 раза в сутки и «Клиндамицин» 0,6 г × 3 раза в сутки внутривенно; показанием к проведению антибактериальной терапии являлось наличие признаков ССВР, осложнений ХИМТ (регионарный лимфаденит); в соответствии с национальными рекомендациями длительность курса антибактериальной терапии составляла 7 дней;

— инфузионную терапию в объеме 20-30 мл/кг, показанием к которой считалось наличие ССВР; инфузию проводили до купирования проявлений ССВР.

Вторую контрольную группу (гр. 2.2) составили 135 больных с ВГР, лечение которых включало в себя:

— некрэктомию при наличии некротических тканей в ране;

— местную терапию — поверхность гнойного очага обрабатывали раствором антисептика местно, затем применяли препараты в зависимости от стадии раневого процесса: а) при первой стадии местно использовали «Левосин», «Левомеколь», «Ируксол»; б) при второй стадии применяли «Солкосерил-гель», «Актовегин», «Метилурациловую мазь»;

— закрытие раневой поверхности после ее очищения путем свободной кожной пластики.

3. В группу сравнения вошли абсолютно здоровые люди из числа гражданских лиц (50 человек) и военнослужащих (35 человек — солдаты-

срочники, 35 — контрактники).

2.2.2. Методики озонотерапии

1. Местная озонотерапия. Местную ОТ в комплексе с традиционным лечением применяли у пациентов групп 1.1 и 1.2. После удаления некротических тканей больных подвергали воздействию потока кислородно-озоновой смеси с концентрацией озона 5 мг/л и скоростью 1л/мин в течении 20 минут в герметичной пластиковой камере. В качестве источника медицинского озона использовали медицинский озонатор «Аппарат озонотерапии АОТ 95-2», а также озонаторы А-с-ГОКСФ-5-05-«ОЗОН», А-с-ГОКСФ-5-04-«ОЗОН», А-с-ГОКСф-5-02-ОЗОН. В качестве донатора озона для данного аппарата применяли медицинский кислород, поступающий через редуктор. Скорость газового потока медицинского озона и концентрация на выходе из аппарата задавалась автоматически. Обработку раневой поверхности озоном проводили в пластиковой камере методом проточной газации, отработанный газ удалялся из пластиковой емкости через вывод на деструктор кислородно-озоновой смеси. Сеансы местной ОТ и перевязки и производили ежедневно до заживления ран.

2. Внутривенная озонотерапия. В качестве носителя озона у пациентов гр. 1.1 применяли внутривенное капельное введение 200 мл озонированного 0,9%-го раствора хлорида натрия барботированного кислородно-озоновой смесью с содержанием озона 5 мг/л в сроком до 20 минут. Концентрация озона в растворе 0,9% хлорида натрия составляла $0,7 \pm 0,063$ мг/л, курс — 4 инфузии.

В качестве донатора озона у пациентов гр. 1.2 (хронические раны) тоже использовали физиологический раствор в объеме 200 мл, длительность барботажа составила 20 минут, концентрация озона в физиологическом растворе — $0,7 \pm 0,063$

мг/л, курс — 10 инфузий, что являлось оптимальным для воздействия на микроциркуляцию и реологию крови [6, 27,53, 73].

При внутривенном применении озонированного физиологического раствора выполняли расчет суточной общей дозы, дозировку озона на 1 килограмм массы и дозу озона на курс.

Расчет суточной общей дозы озона, для пациента, осуществлялся следующим образом [6]:

$$O_3 \text{ Доза (мг)} = 0,67 \times 0,2 \times \text{конц } O_3(\text{мг/л}) \times \text{объем } 0,9\% \text{ хлорида натрия (л)} \quad (1),$$

где доза (мг) — доза озона в миллиграммах за сутки; 0,67 — коэффициент для пересчета, который вычисляется исходя из общей суточной дозы озона, полученной пациентом при выполнении за 30 минут системной ОТ, равной 67% при непрерывном барботировании от суточной дозы; 0,2 — коэффициент вычисляемый исходя из концентрации озона, растворенного в растворе 0,9% хлорида натрия, составляющей 20% от концентрации озона; конц. O_3 — концентрация на выходе из аппарата озона в мг/л.

Суточная средняя доза озона на килограмм массы тела пациента вычислялась так:

$$O_3 \text{ Доза (мг/кг)} = \text{Доза(мг)} \div \text{масса пациента (средняя) (кг)} \quad (2),$$

где O_3 доза (мг) — доза озона за сутки в миллиграммах; масса пациента (средняя) (кг) — масса пациента (средняя) в килограммах.

$$O_3 \text{ Курсовая средняя доза} = O_3 \text{ Доза (мг)} \times t \div \text{масса пациента (средняя) (кг)} \quad (3),$$

где доза (мг) — доза суточная озона в миллиграммах; средняя масса пациента (кг) — средняя масса пациента в килограммах; t — время курса лечения в сутках.

Общая доза введенного внутривенно озона в гр. 1.1 составила 0.134 мг, вес больного в данной группе — $62.3 \pm 1,8$ кг, а доза озона с расчетом на килограмм массы тела пациента — 0,0021 мг/кг, средняя курсовая доза озона — 0,009 мг/кг.

Общая доза озона, введенного пациентам гр. 1.2 внутривенно, составила 0.134 мг, средняя масса больных — $61,4 \pm 2,1$ кг, доза озона, введенная на килограмм массы тела, — 0,0022 мг\кг, средняя доза на курс лечения — 0,022 мг\кг.

2.3. Методы исследования

У всех пациентов с ХИМТ, включенных в исследование, проводили объективные инструментальные, микробиологические, лабораторные, методы исследования с целью оценки комплекса показателей системной воспалительной реакции и эндотоксикоза.

1. Изучение показателей системного воспаления осуществляли в лаборатории воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

На первом этапе обозначали главное звено СВР для формирования эталонного критерия — выраженности цитокинемии [393, 418]. Учитывая характерную для цитокинов хаотичность и лабильность изменений концентраций в крови, исследовали сразу несколько основных цитокинов и рассчитывали уровни реактивности (УР) по интегральным показателям цитокинемии.

На начальном этапе мы осуществляли расчет коэффициента реактивности (КР), который является интегральным показателем цитокинемии. Данный коэффициент определяется при изучении в плазме 5-ти информативных показателей: 4-х ключевых для развития СВР цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8, ФНО α) и острофазного СРБ, который, обладая высокой чувствительностью,

косвенно характеризует воздействие на печень ряда цитокинов, а особенно, ИЛ-6. Концентрацию параметров в плазме крови исследовали иммунохемилюминесцентным методом (Immulite 1000, DPC). Основным условием формирования КР явилась необходимость определения сопоставимых по биологической значимости интервалов концентраций различных факторов. Далее устанавливали уровни биологической значимости (табл. 16) каждого фактора, выраженные в цифровых значениях — индекс реактивности (ИР) с последующим преобразованием его в коэффициент реактивности (КР). Нулевое значение ИР в каждом частном случае принимали диапазон значений, который не превышал предельно допустимых нормальных показателей (ПДЗ) для каждого конкретного фактора. За стартовый уровень сравнения принимался ПДЗ значений 50 здоровых человек в возрасте 18-26 лет. При решении этой задачи нами были определены такие ПДЗ: ФНО α — 8 пг/мл, ИЛ-10 и ИЛ-6— 5 пг/мл, СРБ — 1 мг/дл, ИЛ-8 — 10 пг/мл. Превышение ПДЗ в этой группе (только одного параметра из пяти) было отмечено у двух из 50 обследованных, а именно: ИЛ-8 — 12,0 пг/мл и ФНО α — 9,7 пг/мл. В том и другом случаях повышение уровней показателей не достигало значений 2-х ПДЗ. Каждое значение фактора, исходя из биологической значимости и показателей количественного распределения, выявлены диапазоны значений, которые полуколичественно выражали как определенные значения (ИР) в отдельности для конкретного фактора. В последующем при расчете средней величины 3-х наиболее высоких значений ИР проводили определение величины интегрального коэффициента реактивности (КР) [77, 78, 79].

Учитывая главное значение ИЛ-10 в развитии фазы иммунодепрессии СВ, при которой уровни провоспалительных цитокинов в крови могут значительно уменьшаться [319, 347], по биологической значимости ИЛ-10 получил существенное преимущество перед остальными цитокинами (ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-6). Напротив, СРБ как суррогатный фактор в этой системе имеет наименьшее число ИР.

Расчет коэффициента реактивности и индекса реактивности

Показатель	ПДЗ	Данные ИР для каждого из факторов						
		0	1	2	3	4	5	6
ИЛ-8	<10	<1 (<10)	1-2,5 (10-25)	2,5-10 (25-100)	10-50 (100-500)	50-250 (500-2500)	>250 (>2500)	нет
ИЛ-6	<5	<1 (<5)	1-2 (5-10)	2-8 (10-40)	8-40 (40-200)	40-200 (200-1000)	>200 (>1000)	нет
ФНО α	<8	<1 (<8)	1-2 (8-16)	2-5 (16-40)	5-20 (40-160)	20-100 (160-800)	>100 (>800)	нет
ИЛ-10	<5	<1 (<5)	нет	1-2 (5-10)	2-5 (10-25)	5-20 (25-100)	20-100 (100-500)	>100 (>500)
СРБ	<1,0	<1,0	1-3	3-15	>15	нет	нет	нет

Прим.: числа за скобкой обозначают значения превышений ПДЗ (разы), скобках указаны значения показателей для использованных методов (СРБ — мг/дл, цитокины — пг/мл); сумма 3 наибольших ИР у конкретного пациента определяет значения КР

Результат получали расчетом цифровых показателей КР (в баллах) по суммарному значению 3-х наиболее высоких ИР из 5-ти, которые определялись в каждом конкретном случае.

Определение показателей КР, а также качественных значений УР с целью анализа значимости СВР проводился у каждого пациента. Для определения тактики ведения пациента, в каждом конкретном случае руководствовались полуколичественными показателями интенсивности СВР, которые характеризуют качественные состояния. Для этого разброс значений КР (0-16) был разделен на шесть УР (0-5). Их биологический смысл изложен в таблице 17.

Для идентификации отдельных феноменов СВ (более частных типовых процессов) определяли концентрации в крови ряд показателей:

— маркеры тканевого повреждения — миоглобин и тропонин I (Immulite 1000) [87];

— маркеры ДВС-синдрома — число тромбоцитов, концентрация D-димеров (метод агглютинации латекса, Roche);

— маркеры органной дисфункции — компоненты шкал SOFA, APACHE-2.

Характеристика уровней реактивности

УР	КР	Объяснение показателей для острого варианта СВ
0	0-1	Воспалительный процесс без проявлений СВР или уровень нормы.
1	2-4	Уровень типичен для проявлений СВР при хронических заболеваниях, а при острых процессах практически исключает наличие СВ. Пограничный уровень.
2	5-7	Уровень типичен для обширных острых ХИМТ, возможен при отдельных вариантах депрессивной фазы острого СВ. Некритический уровень СВР.
3	8-10	Уровень, характеризующий при острых процессах гиперэргические варианты СВР при классическом воспалении или гипоэргические варианты развития СВ. Условно критический уровень.
4	11-13	Характерен для гиперэргического состояния или фазы флогогенного удара при остром СВ. Критический уровень.
5	14-16	Проявляется при критическом развитии фазы флогогенного удара независимо от показателей шкал дисфункции органов. Крайне высокий критический уровень.

Фундаментом для шкал ХрСВ (табл. 19) (от 0 до 8 баллов) и острого СВ (табл. 18) (от 0 до 9 баллов) является единый принцип: для каждого феномена СВ назначается определенное число баллов (от 0 до 5 баллов для СВР по значениям УР и еще по 1 баллу за каждый из выявленных дополнительных признаков), затем значения баллов складывают. Острое СВ и ХСВ имеют особенности развития, поэтому в качестве их критериев выступают различные уровни определяемых воспалительных маркеров. Шкала оценки острого СВ учитывает наличие проявлений органной дисфункции, в качестве ее критериев рассматриваются наличие признаков нарушения функционирования двух и более систем по шкале SOFA. Диагноз острого СВ устанавливается при наличии более чем 5 баллов по шкале т.е. при $УР \geq 2$. Установления факта ХСВ в исследованиях, а именно определение стадии ХСВ у каждого больного нуждается в длительных наблюдениях и выявляется при наличии 3 и более баллов по шкале ХСВ, при

наличии $УР \geq 1$. Методики вычисления интегральных шкал для острого и хронического СВ представлены в таблицах 18, 19

Таблица 18

Метод расчета отдельных феноменов острого системного воспаления и интегральной шкалы (шкала СВ)

Феномены	Частные критерии	Балл	Примечание
СВР и цитокинемия	Шкала УР 0-5 баллов	2-5	УР исключает СВ 0-1 балл
ДВС-синдром	D-димеры более 500 нг/мл	1	имеется синдром ДВС
ГГНС дистресс	Кортизол менее 100 или более 1380 нмоль/л ¹	1	при лечении ГК добавляется 1 балл, при отсутствии критерия
Системная альтерация	миоглобин ≥ 800 нг/мл и/или Тропонин I $\geq 0,2$ нг/мл	1	значения Тропонин I не учитывается при инфаркте миокарда
ПОН	другие показатели ПОН и/или SOFA	1	синдром не является специфичным к СВ
Резервный критерий	Интерлейкин-10 более 25 пг/мл	1	Применяется, когда невозможно определить ДВС или дистресс ГГНС

Таблица 19

Метод расчета отдельных феноменов и интегральной шкалы ХСВ

Феномены	Частные критерии	Единица измерений	Норма	Балл по шкале ХрСВ
СВР	Шкала УР	(от 0 до 5) балл	0	балл УР = балл ХрСВ
ДВС	D-димеры >500	нг/мл	≤ 250	1 балл
Системная альтерация ¹	Миоглобин >60	нг/мл	≤ 25	1 балл
	Тропонин I >0,2	нг/мл	<0,2	
Дисфункция ГГНС	Кортизол >690	нмоль/л	138-690	1 балл
	Кортизол <100			

Прим.: феномену соответствует определенное значение баллов по шкале ХСВ (0-5 баллов для СВР и по 1 баллу за дополнительные феномены), затем рассчитывается баллы путем суммирования. Диагноз ХрСВ устанавливается при 3 и более баллах по шкале ХСВ (при $УР \geq 1$).

¹ — одного критерия из двух достаточно для определения наличия системного повреждения

2. Для изучения показателей эндотоксикоза у пациентов проводили биохимические методы исследования в лаборатории ЦНИЛ ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России и ФГУ 354 ОВКГ Минобороны России. Данная группа методов была использована с целью необходимости контроля уровня эндогенной интоксикации. Показатели характеризуют изменения свойств центров связывания сывороточного альбумина, позволяя дать оценку состоянию больных с острой ХИМТ и осуществлять контроль за эффективностью лечения [139, 140, 262].

Показатели изучали методом флуоресцентных зондов набором реагентов «Зонд – альбумин» анализатором концентраций АКЛ-01. В плазме крови оценивали общую (ОАК) и эффективную (ЭКА) концентрацию альбуминов. Исходя из полученных значений показателей, проводили расчет относительного параметра отношения ЭКА / ОАК, выраженного в процентах, который имел название реакция связывания альбумина (РСА). Кроме того, вычисляли параметр отношение ОАК / ЭКА-1 — это ИТ, «индекс токсичности».

Полученные значения сравнивали с показателями здоровых людей (гр. 3.1, 3.2). Исследование проводили на 1-е, 4-е и 10-е сутки.

3. Для изучения иммунного статуса в группах 3.1 и 3.2 изучали показатели клеточного и гуморального иммунитета по данным иммунограмм. Исследование проводили в лаборатории ФГУ «354 ОВКГ» Минобороны России. Полученные данные консультировали в лаборатории воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

4. Для изучения состояния микроциркуляции раны в зоне первичного гнойного очага при ГВЗМТ и контроля лечебных мероприятий применяли метод лазерной компьютеризированной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Для регистрации сигналов использовали лазерный анализатор капиллярного кровотока НПП «Лазма» - ЛАКК-01 в комплексе с компьютером. Сигнал, полученный при

флоуметрии, рассчитывали в объеме ткани 1 мм^3 как комплексный показатель движения эритроцитов.

При выполнении работы устанавливали датчик на дистанции 0,5 см от раны. ЛДФ-сигнал записывали в течение 5 минут с целью получения максимально полной информации о кровотоке в капиллярах. На следующий день после проведения разреза дренирования гнойного очага исследовали начальный уровень капиллярного кровотока в области раневого процесса. В дальнейшем лазерная исследование выполняли через 4 и 10 дней после операции. Для сравнения выполняли исследование доплерограмм на контрлатеральных симметричных точках со здоровых участков кожи.

Обработку данных выполняли на компьютере, которая включала в себя стандартную статистическую обработку доплерографической кривой. Проводили подсчет среднего значения величины перфузии (показателя микроциркуляции), среднеквадратичного отклонения (δ) и вариационного коэффициента (Kv). На заключительном этапе изучали графическое распределение колебаний по частотам, проводили частотный анализ. Результаты частотно-амплитудного анализа позволяли получить данные о амплитуде и частоте всех ритмических колебаний сигнала ЛДФ.

5. В качестве критериев, позволяющих оценить течение раневого процесса при острых ХИМТ и ВГР, были исследованы раны после хирургического лечения первичного воспалительного очага. Динамику раневого процесса оценивали по следующим параметрам: срокам очищения ран от фибрина, времени появления грануляционной ткани и появлению краевой эпителизации.

Для оценки времени полного заживления ран после оперативного лечения ХИМТ использовали метод измерения площади поверхности ран на 1-е, 4-е и 10-е сутки в динамике по методу Л.Н. Поповой (1942). На поверхность раны

накладывали прозрачную стерильную пленку, на которую фиксировали контуры раны. Полученное изображение рисовали на миллиметровой бумаге с последующим расчетом площади ран и вычислением суточного уменьшения площади к 10-ым суткам по формуле:

$$S = (S1-S10) \times 100/S1 \times 10 \text{ (4)},$$

где $S1$ — значение раневой площади 1 сутки; $S10$ — значение площади раны 10 сутки; 10 — время измерения (сутки).

Стандартные изменения при раневом процессе подразумевают величину показателя суточного уменьшения площади в пределах 4% [231].

6. Как один из критериев оценки воспалительного процесса было исследовано воздействие традиционного лечения и ОТ на динамику регионарного лимфаденита. Проводили регистрацию сроков регрессии осложнения гнойно-воспалительных заболеваний. Оценку лимфаденита в исследуемых группах проводили путем пальпаторного исследования проекции лимфатических узлов.

7. Для изучения бактерицидного эффекта озона проводили исследование количественного и качественного состава микрофлоры ран на 1-е, 4-е и 10-е сутки с помощью метода стандартных дисков в бактериологической лаборатории ФГУ 354 ОБКГ Минобороны России. Всем пациентам проводили исследование крови на стерильность — гемокультуру по стандартной методике. Положительных результатов получено не было.

8. Морфологические методы исследования проводили в отделе морфологии ЦНИЛ ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России и морфологическом отделении ФГУ 354 ОБКГ Минобороны России. Исследование цитограмм осуществляли методом поверхностной биопсии ран.

В ходе данного исследования изучали изменения в ранах у пациентов, получавших традиционное лечение и в комбинации традиционного лечения с ОТ. Препараты фиксировали в этиловом спирте и окрашивали по методу Романовского-Гимзе. Мазки-отпечатки делали на 1-е, 4-е и 10-е сутки лечения. Морфологические исследования проводили у всех пациентов групп 1.1, 1.2, 2.1 и 2.2.

При оценке цитограмм выделяли следующие типы мазков-отпечатков: I — некротический, II — дегенеративно-воспалительный, III — воспалительный, IV — воспалительно-регенераторный, V — регенераторно-воспалительный и VI — регенераторный. I-III типы цитограмм характеризуют выраженный воспалительный процесс в первую фазу раневого процесса. IV-VI типы цитограмм отражают процессы репарации и относятся к регенераторной фазе.

Статистический анализ полученных данных. Использовали программные пакеты SPSS v.13.0, Microsoft Excel 2003, определяли характер распределения, параметрические и непараметрические методы. Значением центральной тенденции данных являлось (M) среднее арифметическое, мерой рассеяния (σ) — стандартное отклонение, достоверность различий между значениями, выраженными в процентах и суррогатными показателями, использовали анализ типа хи-квадрат [148].

Для оценки достоверности различий между группами использовали непарный T-критерий Стьюдента, метод Wilson, однофакторный дисперсионный анализ с последующей оценкой межгрупповых различий по методу Ньюмана-Кейлса, критерий Манна Уитни. Достоверность изменений средних величин признавали при достижении уровня значимости «р» меньше 0,05. Корреляционный анализ проводили методом Спирмана, разделение на классы — методом кластерного анализа.

Глава 3.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ МЯГКИХ ТКАНЕЙ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ И ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АСПЕКТЫ

Проблема хирургической инфекции мягких тканей на протяжении многих лет остается актуальной не только в рядах Вооруженных сил РФ, но и в целом для здравоохранения нашей страны. Социально-эпидемиологические и экономические значения ХИМТ определяются ее распространенностью.

Под данным отчетов за 2002-2013 гг., в ходе исследования нами была проанализирована динамика заболеваемости военнослужащих рядового и сержантского состава, проходивших военную службу по призыву (срочники) и на контрактной основе (контрактники) в Приволжско-Уральском военном округе (ПУрВО, с 2010 г. — ЦВО).

Военнослужащие срочной и контрактной службы пребывали в одинаковых условиях в военном округе, по законам и правовым нормам обязанности у всех военнослужащих были одинаковые, в зависимости от занимаемой должности. Однако необходимо отметить, что отличие срочников от контрактников заключалось в том, что контрактники относятся к категории военнослужащих, уже прослуживших определенный срок в военной части, а, следовательно, имевших опыт, адаптированных, знающих порядок и внутреннее устройство военной службы и, следовательно, возможные препятствия, в отличие от призывников.

3.1. Эпидемиологическая обстановка как показатель распространенности хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих

У военнослужащих показатель заболеваемости является наиболее важным для оценки эпидемиологической обстановки в Вооруженных силах РФ.

С целью определения уровня распространенности хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих мы использовали интенсивный показатель, который позволил сравнивать группы пациентов — срочников и контрактников. Показатель заболеваемости определяли по формуле [225, 227]:

$$\frac{\text{Число заболеваний} \times 100\,000}{\text{Численность населения}} \quad (5),$$

где численность населения — число военнослужащих рядового и сержантского состава срочной и контрактной службы, офицеров и прапорщиков, генералов. Данные исследования приведены в таблице 20.

Анализ многолетней динамики ХИМТ военнослужащих ПУрВО за период с 2002 по 2013 гг. свидетельствует о тенденции к повышению показателя общей заболеваемости со средним темпом прироста 2,8% в год [64, 65]. Эти цифры сопоставимы с данными официальной статистики Московского военного округа (3,5% ежегодного прироста) за схожий временной интервал [216, 227]. Особо следует отметить рост показателя заболеваемости у военнослужащих рядового и сержантского состава, проходящих военную службу на контрактной основе и по призыву.

Динамика распространенности хирургической инфекции мягких тканей у
военнослужащих ПУрВО за период 2002-2013 гг.

Год	Показатель общей заболеваемости на 100 000 (‰)	Показатель заболеваемости военнослужащих по призыву (‰)	Показатель заболеваемости военнослужащих по контракту (‰)
2002	27,98	126,2	30,7
2003	37,18	128,4	35,1
2004	36,5	130	38,0
2005	38,3	134,1	119,07
2006	39,8	139,5	129,1
2007	45,9	211,4	71,4
2008	42,8	172,5	63,0
2009	43,4	178,3	65,4
2010	40,9	175,6	64,1
2011	38,1	161,4	50,2
2012	37,2	145,5	47,1
2013	30,4	139,1	46,9

Так, при анализе показателя распространенности ХИМТ у военнослужащих по призыву за одиннадцатилетний период (2002-2013 гг.) наблюдали его увеличение со средним темпом 7,63% в год. Следует отметить значительный рост уровня заболеваемости в 1,5 раза в 2007 г. среди этой же категории больных. В 2008 г. показатель несколько снизился, но все же остался высоким при сопоставлении его с данными 2002-2006 годов. За период 2011-2013 гг. наблюдали значительное снижение уровня распространенности ХИМТ.

Исследования у военнослужащих-контрактников рядового и сержантского состава за 2002-2004 гг. показали низкую, по сравнению с военнослужащими по призыву, гнойно-воспалительную заболеваемость мягких тканей (ГВЗМТ). В 2005 г. был отмечен рост заболеваемости в 4 раза, что объяснялось увеличением числа военнослужащих, проходящих службу по контракту за счет перевода солдат-

срочников в контрактники. За 2005-2006 гг. показатель ГВЗМТ оставался на стабильно высоком уровне и был сопоставим со значениями, выявленными у военнослужащих по призыву. В 2007 году наблюдали снижение уровня ГВЗМТ, но в целом данные оставались высокими. Средний темп роста ГВЗМТ у военнослужащих по контракту составил 5,44% за год. С 2011 по 2013 гг. отмечали снижение заболеваемости среди солдат срочников и контрактников.

Таким образом, во всех категориях больных наблюдался рост показателя заболеваемости до 2010 г., что свидетельствовало о неблагоприятной эпидемиологической обстановке среди исследуемого контингента военнослужащих в данный период. Начиная с 2011 года, имело место снижение заболеваемости.

Значимость проблемы ГВЗМТ у военнослужащих подчеркивают и результаты анализа структуры заболеваемости. Нами были изучены экстенсивные показатели удельного веса уровня гнойно-воспалительных заболеваний у военнослужащих по призыву и по контракту. Расчет показателей проводили по формуле [225]:

$$\frac{\text{Число заболевших ГВЗМТ по призыву (контракту)}}{\text{Общее число пациентов хирургического профиля}} \times 100\% \quad (6).$$

Общее число пациентов хирургического профиля

Результаты расчетов показателей удельного веса уровня гнойно-воспалительных заболеваний военнослужащих по призыву и контракту среди пациентов хирургического профиля представлены в таблице 21.

Динамика показателя удельного веса уровня ГВЗМТ у военнослужащих по призыву и контракту ПУрВО в 2002-2013 гг.

Год	Показатель удельного веса уровня гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей у военнослужащих (%)		
	Общий	По призыву	По контракту
2002	11,6	23,4	6,31
2003	12,9	24,95	6,36
2004	27,3	31,27	7,9
2005	13,9	28,2	8,23
2006	12,6	29,3	8,1
2007	15,2	28,7	8,7
2008	16,1	30,2	9,7
2009	16,3	29,4	9,1
2010	15,9	28,7	8,6
2011	14,6	27,1	7,7
2012	13,9	25,9	7,3
2013	13,1	24,6	6,9

По данным таблицы, удельный вес гнойных заболеваний мягких тканей в структуре хирургической заболеваемости имел тенденцию к росту за весь исследуемый период времени. Большую часть среди пациентов хирургического профиля составили военнослужащие по призыву. За 2011-2013 гг. было отмечено снижение показателя удельного веса ГВЗМТ во всех категориях военнослужащих.

Как видно из таблицы 21, удельный вес уровня гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей (XII класс по МКБ 10) военнослужащих по призыву в структуре больных хирургического профиля имеет тенденцию к повышению с 23,4% в 2002 г. до 28,7% в 2010 г. с пиком 30,2% в 2008 г. Таким образом, ГВЗМТ среди общих заболеваний занимает второе место после заболеваний дыхательной системы в общей структуре заболеваемости и первое место среди пациентов хирургического профиля.

Показатель удельного веса ГВЗМТ у военнослужащих по контракту в структуре пациентов хирургического профиля за исследуемый период остается на достаточно низком уровне, в сравнении с аналогичным показателем у военнослужащих по призыву. При анализе изучаемого показателя в группе военнослужащих контрактной службы наблюдается тенденция к его росту с 6,31% в 2002 году до 8,6% в 2010 году с последующим снижением за 2011-2013 гг.

Таким образом, рост гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей у военнослужащих наблюдался до 2010 г. со снижением их в 2011-2013 гг., причем большее количество больных составили военнослужащие срочной службы.

Рост показателей заболеваемости и удельного веса ГВЗМТ неизбежно сказывался на трудоспособности пациентов. За исследуемый период был проведен расчет показателя удельного веса дней нетрудоспособности пациентов с ГВЗМТ в структуре всех трудопотерь военнослужащих. Расчет данных показателей проводился формуле [225]:

$$\frac{\text{Число дней нетрудоспособности пациентов с ГВЗМТ} \times 100\%}{\text{Общее количество всех дней нетрудоспособности}} \quad (7).$$

Результаты расчетов показателей удельного веса дней нетрудоспособности пациентов с ГВЗМТ в структуре всех трудопотерь военнослужащих по призыву и контракту представлены в таблице 22.

Динамика показателя удельного веса дней нетрудоспособности военнослужащих по призыву и контракту ПУрВО с ГВЗМТ за период 2002-2013 гг.

Год	Показатель удельного веса дней нетрудоспособности у военнослужащих с ГВЗМТ (%)	
	По призыву	По контракту
2002	18,2	6,8
2003	18,6	6,5
2004	19,3	7,1
2005	18,8	9,3
2006	19,0	8,6
2007	18,9	6,5
2008	17,5	6,2
2009	18,4	6,7
2010	18,2	6,4
2011	17,1	6,8
2012	17,4	6,5
2013	17,4	6,4

Таким образом, именно хирургическая инфекция мягких тканей составляет около 20% от общего количества дней нетрудоспособности в структуре всех трудопотерь у военнослужащих, проходивших военную службу по призыву, и до 7% — среди рядового и сержантского состава, служащих по контракту.

3.2. Экономическая составляющая проблемы лечения и реабилитации пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей у военнослужащих

Анализ экономической составляющей проблемы лечения и реабилитации пациентов с ХИМТ показал, что затраты на лечение пациентов с данной патологией остаются достаточно высокими. Так, по данным Московского военного округа за 2003-2008 гг., в его учреждениях здравоохранения ежедневно

проходили лечение до 200 человек, в то же время экономические затраты только на лечение больных с ХИМТ составили свыше 12 миллионов рублей [227].

В таблице 23 приведены затраты в рублях на лечение пациентов с ХИМТ в отделении хирургических инфекций ведущего лечебного учреждения ПУрВО 354 Окружного военного клинического госпиталя.

Таблица 23

Затраты на лечение пациентов с ХИМТ за период 2002-2013 гг.

Год	Показатель			
	Среднее число койко-дней	Количество пациентов	Затраты / руб.	
			на лечение одного пациента	на лечение всех пациентов
2002	20,4 \pm 2,36	421	11672,2 \pm 1350,3	4.913.996
2003	18,4 \pm 2,13	499	12963,3 \pm 1501,4	6.468.537
2004	21,41 \pm 1,8	535	13945,8 \pm 1172,5	7.461.003
2005	22,2 \pm 1,51	420	14995,6 \pm 1020,0	6.298.152
2006	20,6 \pm 1,82	353	16229,6 \pm 1439,0	5.729.048
2007	21,6 \pm 2,12	327	17717,9 \pm 1739,0	5.793.459
2008	19,6 \pm 1,26	382	20134,8 \pm 1294,4	7.691.188
2009	20,5 \pm 1,61	335	23688 \pm 1860,4	7.935.480
2010	18,2 \pm 1,54	341	26154 \pm 1976,1	8.918.514
2011	17,1 \pm 1,36	287	29935 \pm 2035	8.591.345
2012	17,4 \pm 2,2	254	35065 \pm 1985	8.906.510
2013	17,4 \pm 2,3	231	38342 \pm 2254	8.857.002

По данным таблицы 23, исследуемый период с 2002 по 2012 гг. характеризовался относительно стабильным показателем койко-дня. Следует отметить также тенденцию к снижению количества пациентов, пролеченных за год с 2005 по 2013 гг. в отделении хирургической инфекции, в сравнении с 2002-2004 гг. Нами отмечено ежегодное увеличение стоимости койко-дня для пациентов отделения хирургической инфекции, что объясняется ростом цен на лекарственные средства, перевязочные материалы, продукты питания, энергоносители, инфляцию. Следовательно, закономерным исходом является

увеличение стоимости на лечение пациентов с ХИМТ, пролеченных в отделении хирургической инфекции, что составляет весомую часть годового бюджета лечебного учреждения.

Таким образом, исследуемый период характеризуется значительными затратами на лечение пациентов с ХИМТ с тенденцией к ежегодному их росту, а также удорожанием средней стоимости койко-дня при относительно стабильном среднем его значении.

Анализ материальных расходов на лечение ХИМТ был бы недостаточно полным без отдельного описания затрат на особую, характерную только для вооруженных сил РФ, патологию — вялогранулирующую рану (хронические раны). ВГР обнаруживается преимущественно на нижних конечностях тела как результат потертостей, флегмон, нагноившихся гематом. Затраты на лечение пациентов с ВГР приведены в таблице 24.

Таблица 24

Затраты на лечение пациентов с ВГР за период 2002-2013 гг.

Год	Показатель			
	Среднее число койко-дней	Количество пациентов	Затраты / руб.	
			на лечение одного пациента	на лечение всех пациентов
2002	31,5 \pm 1,6	79	17467 \pm 611,2	1.379.893
2003	33,2 \pm 2,2	111	18986 \pm 913	2.107.476
2004	30,12 \pm 1,95	115	20632 \pm 849,4	2.372.680
2005	32,19 \pm 2,06	108	22431 \pm 1009,4	2.422.548
2006	32,61 \pm 2,3	75	24382 \pm 1222,4	1.828.650
2007	30,7 \pm 2,15	44	26502 \pm 1246,1	1.166.088
2008	28,5 \pm 2,9	60	28806 \pm 1848,5	1.728.360
2009	29,4 \pm 1,92	64	32735 \pm 1400	2.095.040
2010	28,1 \pm 1,86	61	31974 \pm 1569	1.950.414
2011	25,9	56	32091 \pm 1444	1.797.096
2012	25,1	45	32971 \pm 1352	1.483.695
2013	25,2	39	33092 \pm 1241	1.290.588

Как видно из таблицы 24, материальные затраты, необходимые для лечения пациентов с ВГР, очень велики. Это связано с продолжительным койко-днем, необходимостью пластических операций для закрытия кожного дефекта, а также продолжительной реабилитацией. Важным моментом является то, что средняя продолжительность койко-дня до 2007 г. оставалась стабильной — свыше 30 дней. С 2008 до 2013 гг. наблюдалось снижение данного показателя. Наибольшее количество пролеченных пациентов с ВГР наблюдалось в период 2003-2005 гг., закономерным исходом чего стал рост материальных затрат на лечение пациентов.

В 2011-2013 гг. была отмечена тенденция к снижению количества пациентов с хроническими ранами, и как следствие, стабилизировалась эпидемиологическая обстановка, снизились расходы на лечение.

Материальные затраты на лечение ХИМТ (ГВЗМТ) и хронических ран (ВГР) проанализированы и представлены на рисунке 2 и в таблице 25.

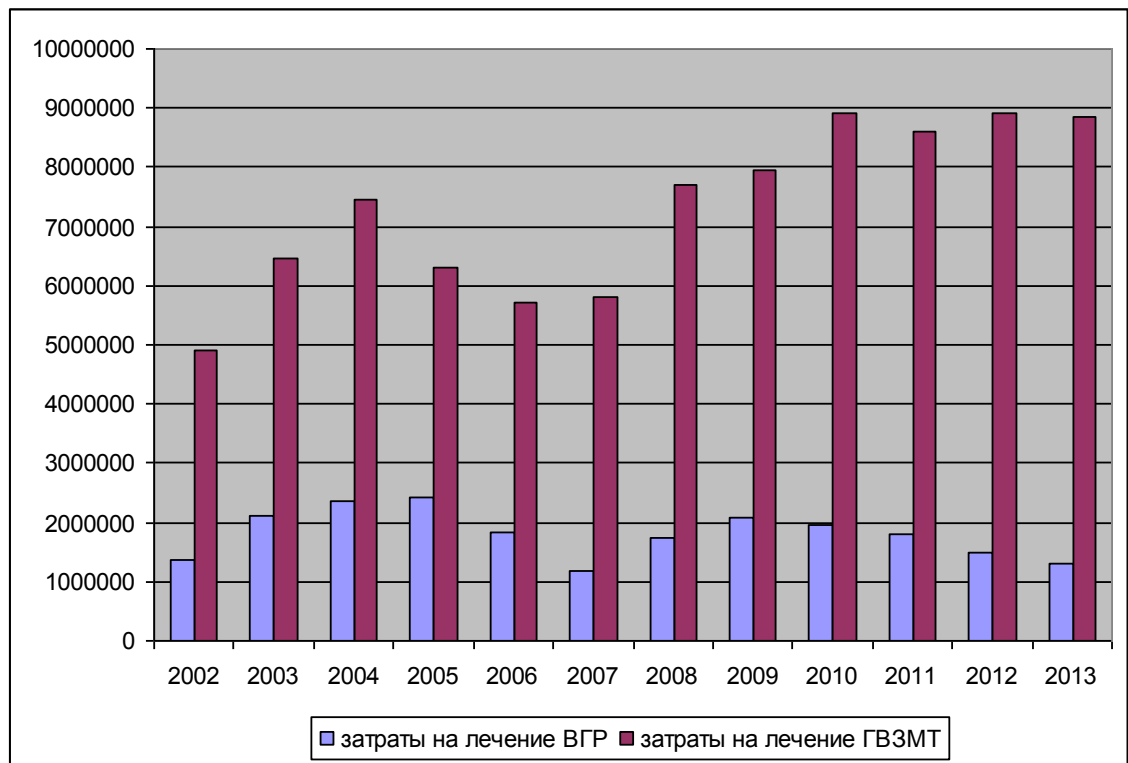


Рис. 2. Годовые материальные затраты на лечение ХИМТ и хронических ран

Процент материальных затрат на лечение хронических ран относительно всех ХИМТ за период 2002-2013 гг.

Год	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
%	28,1	32,6	31,8	38,5	31,9	20,1	22,5	26	25,3	20,9	16,7	14,6

По данным рисунка 2 и таблицы 25 видно, что расходы на лечение хронических ран составляет значительную часть и колеблются в пределах 20,1-38,5%. Наибольшие затраты на лечение данной патологии имели место в 2005 г. В дальнейшем, за период с 2007 по 2013 гг. наблюдалась нормализация эпидемиологической обстановки и, как следствие, снижение затрат на лечение хронических ран.

Для эффективного расходования финансовых средств, а также мониторинга эпидемиологической ситуации возникла необходимость изучения показателя сезонности у пациентов с ХИМТ. Кривая, характеризующая распределение заболеваемости по сезонам за период с 2002 по 2013 гг., представлена на рисунке 3.

При изучении годовой динамики ХИМТ за 11-летний период нами выявлена сезонность одноволнового типа: подъем составил 15% за год, рост наблюдали в последней декаде июня, пиком — в августе-октябре, спад — в первой декаде ноября. В остальные временные промежутки заболеваемость находилась на стабильном уровне. Пик заболеваемости связан с характером деятельности военнослужащих в этот временной период (выезды в поля, учения и т.д.).

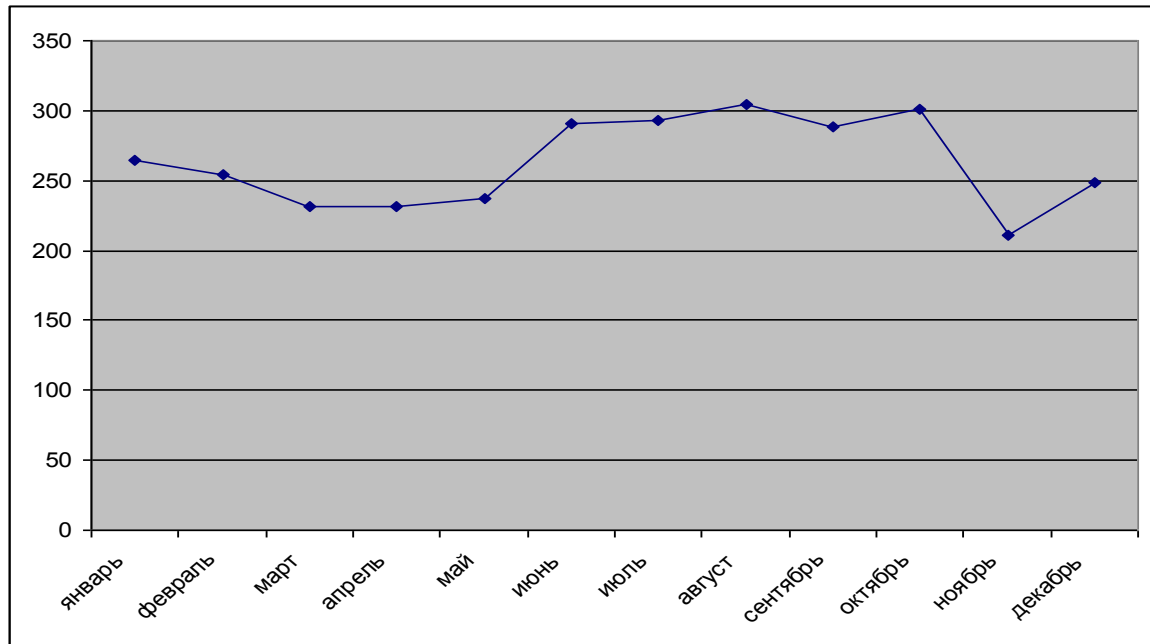


Рис. 3. Сезонность заболеваемости военнослужащих с ХИМТ по годам за период 2002 по 2013 гг.

Вывод.

Изучение сезонности заболевания позволяет прогнозировать материальные затраты, необходимые для лечения ХИМТ, эффективнее проводить профилактические мероприятия, а также снижать расходы на лечение.

Таким образом, оценивая эпидемиологическую ситуацию, можно отметить актуальность и злободневность проблемы ХИМТ, особенно у военнослужащих-срочников. Это подтверждается ростом с 2002 г. важнейших эпидемиологических показателей: в 1,1 раза — распространенности ХИМТ, на 1,2% — удельного веса ХИМТ в структуре хирургической заболеваемости.

Другой важной составляющей проблемой являются высокие материальные затраты на лечение пациентов с ХИМТ, которые возросли за исследуемый период (с учетом инфляции) в 3 раза. У больных с ВГР затраты на лечение, также с учетом инфляции, увеличились вдвое. Рост заболеваемости ХИМТ имеет место в осенний период.

Глава 4.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СРОЧНОЙ И КОНТРАКТНОЙ СЛУЖБЫ

Оценка состояния иммунной системы человека представляет на сегодняшний день одну из наиболее сложных проблем для клинико-лабораторной службы в связи с вариабельностью значений и трудностью интерпретации данных. Для объективной оценки состояния иммунной системы человека авторами [106, 107, 108, 206, 211] введено понятие об иммунном статусе.

Исходя из полученных данных о высокой распространенности хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих срочной службы, по сравнению с военнослужащими-контрактниками (см. гл. 3), возникла необходимость исследования причин этого.

Исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета у военнослужащих срочной и контрактной службы, а также гражданских лиц позволило нам объяснить проблему высокой распространенности ХИМТ у военнослужащих срочной службы.

В ходе нашей работы были изучены показатели клеточного и гуморального иммунитета у военнослужащих контрактной и срочной службы, которые сравнивались с аналогичными параметрами среди гражданских лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Определение иммунологических параметров провели в группе сравнения (гр. 3.1 и 3.2).

В группу 3.1 были включены соматически здоровые добровольцы, сопоставимые по возрасту, из числа гражданских лиц в количестве 50 человек. Группу 3.2 составили 70 военнослужащих, из них 35 военнослужащих срочной службы (гр. 3.2.1), прослуживших не более 6 месяцев от момента призыва в ряды Вооруженных Сил Российской Федерации (начальный этап прибытия в часть), 35

военнослужащих контрактной службы — группа 3.2.2. На момент взятия иммунограммы пациенты не имели ГВЗМТ.

Все исследуемые были лицами мужского пола. Средний возраст обследуемых достоверно не отличался и составил в группе 3.2.1 $20,3 \pm 1,43$ года, группа 3.2.2 — $24,6 \pm 2,45$ года, группа 3.1 — $23,9 \pm 3,71$ год. Таким образом, исследуемые были идентичны по полу и возрасту.

Результаты комплексного обследования пациентов групп 3.1 и 3.2 представлены в таблице 26. При предоставлении данных приведены среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ). Достоверность отличий в группах определяли по критерию Манна-Уитни. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Анализ показателей гематологического исследования у военнослужащих групп 3.2.1 и 3.2.2, в сравнении с группой 3.1, выявил, что в целом исследуемые показатели укладываются в пределы интервалов референтных значений лабораторных норм. Для детальной оценки отклонений от нормы использовали показатель процента выхода за нормативные референтные значения.

При сравнении количества лейкоцитов периферической крови выявили, что в группе 3.2.1 имелась тенденция к их снижению по сравнению с группой 3.1 и 3.2.2. В свою очередь, при изучении процента выхода за нормативные значения в группе 3.2.1 в 14,3% случаев выявляли лейкопению, что может рассматриваться как один из факторов риска развития ГВЗМТ. При исследовании аналогичного показателя в группах 3.1 и 3.2.2, напротив, наблюдали отклонение в сторону увеличения в 5,6% и 2,8% случаев соответственно.

Схожую ситуацию наблюдали при оценке количества тромбоцитов периферической крови. В группах 3.1 и 3.2 средние значения показателей укладывались в диапазон нормы. Тем не менее, количество тромбоцитов в крови

группы 3.2.1 достоверно ($p < 0,05$) снижено до $191 \pm 22,6$ $10E9/л$ в сравнении с показателями группы 3.2.2 ($298,7 \pm 29,9$ $10E9/л$) и группы 3.1 ($259,2 \pm 50,72$ $10E9/л$). Процент пациентов с тромбоцитопенией в группе 3.2.1 составил 20, что позволило объяснить возможные коагулопатии у данной категории лиц.

Таблица 26

Показатели гематологического исследования у здоровых военнослужащих срочной и контрактной службы и гражданских лиц

Показатель (единицы измерения)	Референтные значения нормы M+σ	Группа 3.2.1 (n= 35) M+σ	Группа 3.2.2 (n= 35) M+σ	Группа 3.1 (n=50) M+σ
Результаты гематологического исследования				
Лейкоциты, ($10E9/л$) выход за нормативные значения	4,6 – 7,1	$5,1 \pm 0,97$	$7,6 \pm 0,87$	$6,78 \pm 1,57$
	↓ % (абс)	14,3%(5)	-	-
	↑ % (абс)	-	5,6%(2)	2,8%(1)
Лимфоциты, ($10E9/л$) % выход за нормативные значения	1,6 – 2,4	$2,41 \pm 1,7$	$2,2 \pm 0,18$	$2,08 \pm 0,19$
	28 – 39	$40,1 \pm 7,1$	$36,2 \pm 7,5$	$32,4 \pm 3,3$
	↓ % (абс)	-	-	-
Моноциты, ($10E9/л$) % выход за нормативные значения	0 – 0,8	$0,77 \pm 0,1$	$0,62 \pm 0,17$	$0,65 \pm 0,19$
	3 – 11	$9,9 \pm 1,49$	$6,2 \pm 2,58$	$6,35 \pm 2,32$
	↓ % (абс)	-	-	-
Гранулоциты, ($10E9/л$) % выход за нормативные значения	2 – 5,5	$2,5 \pm 0,54$	$4,4 \pm 0,6$	$4,34 \pm 0,9$
	47 – 72	$49,1 \pm 6,9$	$57,2 \pm 6,14$	$60,6 \pm 4,6^*$
	↓ % (абс)	11,4%(4)	2,8%(1)	-
Тромбоциты, ($10E9/л$) выход за нормативные значения	180 – 320	$191 \pm 22,6$	$298,7 \pm 29,9^*$	$259,2 \pm 50,7$ 2*
	↓ % (абс)	20%(7)	-	-
	↑ % (абс)	-	-	-

Прим.: * - статистическая значимость различий показателей достоверна ($p < 0,05$) в сравнении с группой военнослужащих срочной службы

Таким образом, при исследовании показателей общего анализа крови как составной части иммунограммы имелась тенденция к снижению лейкоцитов и тромбоцитов. При исследовании процента выхода за нормативные значения в группе 3.2.1 отклонения от нормы лейкоцитов и тромбоцитов, по данным таблицы 26, оказались наибольшими, что явилось предрасполагающим фактором снижения общей резистентности организма и росту заболеваемости ГВЗМТ.

При оценке гуморальных факторов иммунитета, по данным иммунограммы, в группах 3.1 и 3.2 были получены следующие результаты: содержание иммуноглобулинов А (IgA), М (IgM), G (IgG) оставалось в пределах нормы, однако в группе 3.2.1 данные показатели приближались к нижней границе нормы, достоверно ($p < 0,05$) отличаясь от значений в группе 3.1 и 3.2.2, где значения IgA, М, G достоверно не отличались.

При анализе процента выхода за нормативные значения исследуемых иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG в группе 3.2.1 наблюдали снижение их содержания на 14,3%, 8,6% и 5,6% соответственно. В группе 3.2.2 и 3.1 наблюдали небольшое увеличение содержания IgM и IgG на 5,6% и 2,8% соответственно.

Аналогичная картина имела место при изучении количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Во всех исследуемых группах отмечали референтные значения нормы, достоверно ($p < 0,05$) ниже показатель был в группе 3.2.1, по сравнению с группами 3.2.2 и 3.1 в 17,1% случаев среди срочников наблюдали выход за пределы нижней границы нормы.

Показатели гуморального иммунитета у здоровых военнослужащих срочной и контрактной службы и гражданских лиц

Показатель (ед. измерения)	Референтные значения нормы М+σ	Группа 3.2.1 (n= 35) М+σ	Группа 3.2.2 (n= 35) М+σ	Группа 3.1 (n=50) М+σ
Гуморальные факторы иммунитета				
IgA (г/л)	1,8 – 3,5	2,1±0,35	3,15±0,39*	3,2±0,29*
выход за нормативные значения	↓% (абс)	14,3%(5)	2,8%(1)	-
	↑% (абс)	-	-	-
IgM (г/л)	0,9 – 1,8	1,18±0,3	1,8±0,18*	1,6±0,27*
выход за нормативные значения	↓% (абс)	8,6%(3)	-	-
	↑% (абс)	-	5,6%(2)	2,8%(1)
IgG (г/л)	9 – 17	10,3±2,22	14,98±2,9*	14,5±2,8*
выход за нормативные значения	↓% (абс)	5,6%(2)	-	-
	↑% (абс)	-	5,6%(2)	2,8%(1)
ЦИК (Ед.)	40 – 70	46,74±8,7	63,03±7,7*	57,8±7,5*
выход за нормативные значения	↓% (абс)	17,1%(6)	-	-
	↑% (абс)	-	-	-
Иммунофенотипирование лимфоцитов				
В-лимфоциты (CD19, CD20), (10E9/л)	0,2 – 0,4	0,24±0,053	0,37±0,04*	0,35±0,06*
выход за нормативные значения	↓% (абс)	14,3%(5)	-	-
	↑% (абс)	-	2,8%(1)	-
Т-лимфоциты, (CD3+), (10E9/л)	1,1 – 1,7	1,19±0,15	1,49±0,07*	1,57±0,09*
выход за нормативные значения	↓% (абс)	11,4%(4)	-	-
	↑% (абс)	-	-	-
Т-хелперы (CD3+ CD4+), (10E9/л)	0,7 – 1,1	0,75±0,14	1,2±0,15*	1,03±0,2*
выход за нормативные значения	↓% (абс)	11,4%(4)	-	-
	↑% (абс)	-	5,6%(2)	2,8%(1)
Т-цитотокс. (CD3+ CD8+), (10E9/л)	0,5 – 0,9	0,51±0,09	0,69±0,11*	0,70±1,33*
выход за нормативные значения	↓% (абс)	8,6%(3)	-	-
	↑% (абс)	-	-	-
НК-клетки(CD3- CD16+CD56+), (10E9/л)	0,2 – 0,4	0,22±0,045	0,32±0,065*	0,36±0,059*
выход за нормативные значения	↓% (абс)	11,4%(4)	-	-
	↑% (абс)	-	-	-
TNK-(CD3-CD16+CD56+), %	0 – 6	2,57±1,4	4,67±0,85	4,54±0,87
выход за нормативные значения	↓% (абс)	-	-	-
	↑% (абс)	-	-	-

Прим.: * — статистическая значимость различий показателей достоверна (p<0,05) в сравнении с группой военнослужащих срочной службы;

Таким образом, при оценке показателей гуморального иммунитета в группах 3.1 и 3.2 выявлено, что они принципиально укладываются в пределы лабораторных норм. Однако практически во всех исследованиях IgA, IgM, IgG, а также ЦИК в группе 3.2.1 наблюдали выход за пределы нижней границы нормы, а средние значения их достоверно отличались от значений аналогичных параметров в групп 3.2.2 и 3.1. Данный факт мог обуславливать более высокую заболеваемость, в том числе и ГВЗМТ, военнослужащих-срочников.

Анализ данных иммунофенотипирования лимфоцитов также подтвердил описанные выше данные, свидетельствующие об имеющей место исходной иммунной недостаточности в группах 3.2.1. При анализе содержания В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их популяций наблюдалось достоверное снижение их абсолютного содержания ($p < 0,05$) по сравнению группами 3.2.2 и 3.1, но в пределах референтных значений нормы. При исследовании процента выхода за пределы нижняя граница нормы наблюдалась только в группе 3.2.1. Различия между группами 3.2.2 и 3.1, исходя из данных таблицы 26, отсутствовали. Данные абсолютного содержания NK-клеток лимфоцитарного ряда, основной функцией которых является контроль за качеством клеток организма путем разрушения клеток, отличающихся по своим свойствам от нормальных, подтверждает количество лимфоцитов. В группе 3.2.1 имелось достоверное ($p < 0,05$) снижение, в пределах нормы, абсолютного содержания NK-клеток по сравнению с группами 3.2.2 и 3.1: у 11,4% пациентов имелся выход данного показателя за пределы нижней границы нормы.

Достоверные различия по содержанию TNK-(CD3-CD16+CD56+) клеток лимфоцитарного ряда, которые регулируют продукцию, а также сами являются продуцентами важнейших цитокинов, направляющих течение иммунной реакции

(провоспалительные и противовоспалительные цитокины) [309, 358], отсутствовали.

Таким образом, комплекс показателей иммунофенотипирования лимфоцитарных клеток в исследуемых группах выявил, что формально все значения находились в пределах нормы. По большинству показателей имелись достоверные ($p < 0,05$) различия группы 3.2.1, а также высокий процент выхода за пределы нижней границы нормы в сравнении с группами 3.2.2 и 3.1. Это в свою очередь приводит к снижению неспецифической резистентности организма и объясняет рост заболеваемости в группе 3.2.1.

По данным иммунограмм, в группах 3.1 и 3.2 нами проанализированы показатели, характеризующие фагоцитоз у исследуемых пациентов. В результате получены следующие данные.

Спонтанный НСТ-тест дает информацию о степени функционального раздражения нейтрофилов периферической крови *in vivo* под влиянием возбудителей инфекционных заболеваний [312]. Значения спонтанного НСТ-теста в группах также находились в пределах нормы. В группе 3.2.1 в 5,6% случаев имелся выход показателя за нижнюю границу нормы, напротив, в группе 3.1 и 3.2.2 в 2,8% случаев показатели выходили за верхнюю границу; различия между двумя последними группами практически достоверны. Стимулированный НСТ-тест основан на воздействии антигена на лейкоциты *in vitro* до их контакта с нитросиним тетразолием и показывает готовность нейтрофильных гранулоцитов к завершённому фагоцитозу. При анализе данного показателя, согласно таблице 28, достоверных различий в группах 3.1 и 3.2 не получено.

Анализ показателя активности фагоцитоза моноцитов и нейтрофилов выявил достоверные ($p < 0,05$) отличия абсолютных значений в пределах нормы в группе 3.2.1 в сторону их снижения по сравнению с группами 3.2.2 и 3.1. В группе

3.2.1 наблюдали выход показателей за пределы нижней границы нормы. Статистические различия между группами 3.2.2 и 3.1 отсутствовали.

Таблица 28

Показатели клеточного иммунитета у здоровых военнослужащих срочной и контрактной службы и гражданских лиц

Показатель (ед. измерения)	Референтные значения нормы М+σ	Группа 3.2.1 (n= 35) М+σ	Группа 3.2.2 (n= 35) М+σ	Группа 3.1 (n=50) М+σ
Фагоцитоз				
НСТ спонт., %	6 – 12	7±0,84	10,44±1,91*	10,9±1,28*
выход за нормативные значения	↓ % (абс)	5,6%(2)	-	-
	↑% (абс)	-	2,8%(1)	2,8%(1)
НСТ стим., %	24 – 80	46,06±15,5	66,16±11,8	68,0±8,4
выход за нормативные значения	↓ % (абс)	-	-	-
	↑% (абс)	-	-	-
Активность фагоцитоза (моноциты), %	53,5-75,5	57,64±4,05	66,6±5,95*	67,7±5,98*
выход за нормативные значения	↓ % (абс)	8,6%(3)	-	-
	↑% (абс)	-	-	-
Активность фагоцитоза (нейтрофилы), %	86,6 - 99,9	87,4±1,2	92,5±2,6*	95,2±3,2*
выход за нормативные значения	↓ % (абс)	11,4%(4)	-	-
	↑% (абс)	-	-	-

Прим.: * — статистическая значимость различий показателей достоверна ($p < 0,05$) в сравнении с группой военнослужащих срочной службы;

Таким образом, при комплексной оценке показателей иммунитета в группах 3.1 и 3.2 выявлено, что все показатели находились в пределах референтных значений нормы. Однако при детальном рассмотрении показателей гуморального иммунитета большинство значений общего анализа крови, данных

иммунофенотипирования лимфоцитов и фагоцитоза в группе 3.2.1 находились на нижней границе нормы, достоверно отличаясь от значений аналогичных показателей в группах 3.2.2 и 3.1. Практически все исследуемые показатели в группе 3.2.1 в различных процентных отношениях выходили за нижние границы нормы, чего не отмечалось в двух других группах.

Итак, достоверное снижение большинства показателей иммунограммы у солдат срочной службы в сравнении с солдатами-контрактниками и гражданскими лицами может рассматриваться как один из предрасполагающих факторов, обуславливающий высокую заболеваемость ХИМТ в группе 3.2.1.

В этой связи представляет интерес сравнительное изучение показателей иммунограмм у военнослужащих срочной и контрактной службы при острых гнойных процессах. Нами были проанализированы данные иммунограмм, взятые у 35 военнослужащих срочной и 35 военнослужащих контрактной службы из числа контрольной группы с острой ХИМТ на первые сутки поступления в стационар, а также после окончания курса лечения традиционными методами, описанными выше.

Динамика показателей гематологического исследования представлена в таблице 29. При предоставлении данных приведены среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ). Достоверность отличий в группах определяли по критерию Манна-Уитни. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$.

Показатели гематологического исследования у военнослужащих срочной и контрактной службы с острыми ХИМТ до и после лечения традиционными методами

Показатель (ед. измерения) нормы	Срочники до лечения (n= 35) M+σ	Срочники после лечения (n= 35) M+σ	Контрактники до лечения (n= 35) M+σ	Контрактники после лечения (n= 35) M+σ
Результаты гематологического исследования				
Лейкоциты, 4,6 – 7,1 x 10E9/л	15,13±1,31	5,4±1,05*	14,41±2,33	7,01±1,34^
Лимфоциты, 1,6 – 2,4 x 10E9/л	1,7±0,33	2,11±0,41	1,02±0,37	2,3±0,13^
Моноциты, 0 – 0,8 x 10E9/л	0,52±0,14	0,54±0,11	0,6±0,17	0,65±0,14
Гранулоциты, 2 – 5,5 x 10E9/л	7,9±1,8	2,63±0,48*	10,39±1,67	4,52±0,4^
Тромбоциты, 180 – 320 x 10E9/л	185,7±24,7	201,9±28,1	262,8±29,7	285,2±34,1

Прим.: * — статистическая значимость различий показателей достоверна ($p < 0,05$) в сравнении с группой военнослужащих срочной службы до лечения острых ГВЗМТ; ^ — статистическая значимость различий показателей достоверна ($p < 0,05$) в сравнении с группой военнослужащих контрактной службы до лечения острых ХИМТ

При оценке показателей иммунитета военнослужащих срочной и контрактной службы с острыми ХИМТ при поступлении и после лечения традиционными методами получены следующие данные. При поступлении военнослужащих с острыми гнойными процессами мягких тканей имело место достоверное ($p < 0,05$) увеличение числа лейкоцитов периферической крови, а также достоверное ($p < 0,05$) увеличение абсолютного числа гранулоцитов при подсчете лейкоцитарной формулы периферической крови и снижения лимфоцитов у контрактников. После окончания лечения все показатели лейкоцитарной формулы возвращались к норме. К моменту выписки процент выхода в группе срочников за нижнюю границу нормы общего количества лейкоцитов составил

17,4% (7 человек), у военнослужащих контрактной службы этот показатель уложился в интервалы нормы; достоверные различия между группами в указанные временные интервалы отсутствовали.

При изучении числа тромбоцитов периферической крови у военнослужащих срочной и контрактной службы получены достоверные ($p < 0,05$) межгрупповые отличия. У срочников число тромбоцитов периферической крови при поступлении и после лечения было приближено к нижней границе нормы. До начала лечения % выхода за пределы нижней границы нормы составил 22,8% (8 человек), к моменту выписки — 14,3% (5 человек). В группе контрактников выхода за пределы нормы не наблюдалось. Таким образом, у военнослужащих срочной службы можно предположить наличие коагулопатий во все исследуемые интервалы времени.

Анализ гуморальных факторов иммунитета у военнослужащих срочной службы с острыми ХИМТ при поступлении показал следующее. Содержание всех фракций иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов при поступлении у военнослужащих срочной и контрактной службы имело тенденцию к повышению. К моменту окончания лечения средние значения показателей нормализовались, при этом выход за пределы нижней границы нормы имел место только у военнослужащих-срочников: для IgA процент выхода за пределы нижней границы нормы составил 20% (7 пациентов), для IgM — 14,3% (5 пациентов), для IgG — 11,4% (4 пациента). Содержание ЦИК не выходило за пределы границ нормы. По окончании лечения между группами срочников и контрактников наблюдались достоверные ($p < 0,05$) различия по содержанию IgA, IgM, IgG.

Показатели гуморального иммунитета у военнослужащих срочной и контрактной службы с острыми ХИМТ до и после лечения традиционными методами

Показатель (ед. измерения) нормы	Срочники до лечения (n= 35) M+σ	Срочники после лечения (n= 35) M+σ	Контрактники до лечения (n= 35) M+σ	Контрактники после лечения (n= 35) M+σ
Гуморальные факторы иммунитета				
IgA (1,8 – 3,5г/л)	4,03±0,36	2,06±0,33*	4,15±0,24	3,23±0,39^
IgM (0,9 – 1,8г/л)	1,9±0,27	1,12±0,3*	2,4±0,36	1,73±0,16^
IgG (9 – 17г/л)	18,3±4,12	9,9±2,02*	23,34±2,27	15,74±2,4^
ЦИК (40 – 70Ед.)	52,1±10,87	62,7±8,39	72,5±8,41	65,11±6,4
Имунофенотипирование лимфоцитов				
В-лимфоциты (CD19, CD20), 0,20-0,4x10E9/л	0,41±0,06	0,25±0,05*	0,5±0,054	0,35±0,03^
Т-лимфоциты, (CD3+), 1,1 – 1,7 x 10E9/л	2,0±0,31	1,17±0,13*	2,15±0,4	1,54±0,11^
Т-хелперы (CD3+ CD4+) 0,7 –1,1 x 10E9/л	1,25±0,18	0,75±0,10*	1,37±0,21	1,01±0,11
Т-цитотокс (CD3+ CD8+), 0,5 – 0,9 x 10E9/л	1,3±0,19	1,05±0,27	1,45±0,15	0,85±0,12^
Т- активированные (HLA- DR+CD3+), %	1,31±0,13	1,05±0,27	1,46±0,14	1,33±0,2
NK-клетки (CD3- CD16+CD56+), 0,2–0,4 x 10E9/л	0,31±0,09	0,23±0,05*	0,47±0,07	0,34±0,03^
TNK-(CD3- CD16+ CD56+), 0 – 6%	3,81±1,7	2,6±1,48	4,52±1,25	3,87±1,03

Прим.: * — статистическая значимость различий показателей достоверна ($p < 0,05$) в сравнении с группой военнослужащих срочной службы до лечения острых ГВЗМТ; ^ — статистическая значимость различий показателей достоверна ($p < 0,05$) в сравнении с группой военнослужащих контрактной службы до лечения острых ХИМТ

Таким образом, анализ показателей гуморального иммунитета выявил, что у военнослужащих срочной и контрактной службы при поступлении в стационар имели место типичные изменения, характерные для острого воспалительного процесса. После окончания лечения все исследуемые показатели нормализовались. Однако в группе военнослужащих срочной службы у ряда пациентов имелся выход за пределы нижней границы нормы, также продемонстрированы достоверные межгрупповые отличия с контрактниками. Это может свидетельствовать о недостаточности гуморального иммунитета у военнослужащих срочной службы и объяснять среди них более высокую предрасположенность к ХИМТ и затяжному течению заживления ран.

Тенденция к росту содержания ЦИК у исследуемых пациентов является вариантом нормы и результатом реакции «антиген-антитело», но при низких показателях фагоцитоза может являться фактором риска развития аутоиммунных реакций.

Анализ иммунофенотипирования лимфоцитов у военнослужащих срочной и контрактной службы, по данным таблицы 30, позволил получить следующие данные. При поступлении в группах военнослужащих срочной и контрактной службы наблюдается рост содержания лимфоцитов Т- и В-типов, что характерно для типичной картины острого воспалительного процесса. Межгрупповые отличия в исследуемый интервал недостоверны. После окончания лечения в обеих группах имеет место достоверное снижение большинства исследуемых показателей по сравнению с первыми сутками. Исключение составляют цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+ CD8+) клетки, содержание которых после окончания лечения у военнослужащих срочной службы остается повышенным, процент выхода за пределы верхней границы нормы составил 22,8% (8 пациентов). Кроме того, при детальном изучении выявлен выход за пределы нижней границы нормы по следующим показателям у военнослужащих срочников: В-лимфоциты (CD19, CD20) — 11,4% (4 пациента), Т-лимфоциты (CD3+) — 8,6% (3 пациента), Т-

хелперы (CD3+ CD4+) — 8,6% (3 пациента), NK-клетки (CD3-CD16+CD56+) — 11,4% (4 пациента). Достоверные ($p < 0,05$) отличия после окончания лечения между группами военнослужащих срочной и контрактной службы наблюдались по следующим показателям: В-лимфоциты (CD19, CD20), Т-хелперы (CD3+ CD4+), NK-клетки (CD3-CD16+CD56+), Т-лимфоциты (CD3+).

Таким образом, анализ показателей иммунофенотипирования лимфоцитов у военнослужащих срочной и контрактной службы выявил следующие закономерности. Значения исследуемых показателей иммунофенотипирования лимфоцитов при поступлении соответствовали закономерностям течения острого гнойного процесса. По окончании лечебных мероприятий наблюдалась нормализация показателей за исключением цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+ CD8+) в группе военнослужащих срочной службы. Кроме того, по большинству показателей среди срочников наблюдался выход значений за пределы нижней границы нормы, что свидетельствовало о недостаточной иммунологической реактивности организма военнослужащих срочной службы перед острым гнойным процессом и может объяснять его затяжное течение в данной группе.

Исследования клеточного иммунитета приведены в таблице 31. Анализ показателей фагоцитоза у военнослужащих срочной и контрактной службы выявил следующее. Значения спонтанного и стимулированного НСТ-теста при поступлении в группе военнослужащих-контрактников достоверно ($p < 0,05$) выше, чем среди срочников; у военнослужащих срочной службы они не выходят за пределы нормы, что не характерно для острого гнойного процесса. По окончании лечения наступает полная нормализация показателей, межгрупповые отличия во все сроки не достоверны.

Показатели клеточного иммунитета у военнослужащих срочной и контрактной службы с острыми ХИМТ до и после лечения традиционными методами

Показатель (ед. измерения) нормы	Срочники до лечения (n= 35) M+σ	Срочники после лечения (n= 35) M+σ	Контрактники до лечения (n= 35) M+σ	Контрактники после лечения (n= 35) M+σ
Фагоцитоз				
НСТ спонт., 6 – 12%	7,86±1,49	7,31±0,93	14,63±1,52	8,58±2,1 [^]
НСТ стим. 24 – 80%	55,94±15,17	45,77±15,5	83,86±12,1	69,41±9,5
Бактерицидная активность, (%)	33,75±6,16	27,76±3,27	40,41±5,95	36,6±2,5
Активность фагоцитоза (моноциты), 53,5- 75,5%	76,1±7,44	59,2±3,65*	80,08±1,95	68,47±2,9 [^]
Активность фагоцитоза (нейтрофилы), 86,6 - 99,9%	93,01±2,79	86,39±3,05*	97,24±1,2	91,31±3,4 [^]

Прим.: * — статистическая значимость различий показателей достоверна ($p < 0,05$) в сравнении с группой военнослужащих срочной службы до лечения острых ГВЗМТ; [^] — статистическая значимость различий показателей достоверна ($p < 0,05$) в сравнении с группой военнослужащих контрактной службы до лечения острых ХИМТ

Анализ показателей фагоцитоза у военнослужащих срочной и контрактной службы выявил следующее. Значения спонтанного и стимулированного НСТ-теста при поступлении в группе военнослужащих-контрактников достоверно ($p < 0,05$) выше, чем среди срочников; у военнослужащих срочной службы они не выходили за пределы нормы, что не характерно для острого гнойного процесса. По окончании лечения наступала полная нормализация показателей, межгрупповые отличия во все сроки не достоверны.

Показатели бактерицидной активности и активности фагоцитоза нейтрофилов при поступлении в стационар у военнослужащих-срочников

недостаточно повышались в сравнении с группой контрактников. По окончании лечения в группе военнослужащих контрактной службы данные показатели достоверно выше ($p < 0,05$) аналогичных в группе срочников.

Активность фагоцитоза нейтрофилов в обеих группах колебалась в пределах референтных значений нормы. По окончании лечения происходило достоверное снижение показателя в группах военнослужащих-срочников и контрактников. Кроме того, имелись достоверные межгрупповые различия между исследуемыми группами по окончании лечения: в группе срочников после окончания лечения наблюдался выход за пределы нижней границы нормы в 22,8% случаев (8 пациентов), что подтверждало низкую активность фагоцитоза в сравнении с контрактниками.

Вывод.

Комплексный анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета у военнослужащих срочной службы при поступлении в стационар на фоне острого гнойного процесса, а также после окончания лечения свидетельствует о снижении иммунной реактивности. Напротив, военнослужащие контрактной службы имели показатели, сопоставимые с гражданскими лицами. Низкий иммунный статус у военнослужащих срочной службы объясняет высокие показатели распространенности хирургической инфекции мягких тканей и, следовательно, сроки нетрудоспособности.

Глава 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗОНОТЕРАПИИ

Основной задачей настоящей главы является клиническая и лабораторная оценка лечебных мероприятий у военнослужащих с острой ХИМТ. В основу главы положены результаты лечения гнойных ран с использованием традиционных методов и озонотерапии, а также комплексная оценка воспалительного процесса на основании традиционных признаков ССВР, шкалы SOFA, уровня прокальцетонина, отдельных маркеров воспаления и выработанных на их основе интегральных показателей. Показана их значимость в оценке лечебных мероприятий и прогнозе течения ХИМТ.

Сравнительную оценку различных методов лечебного воздействия проводили в двух группах: первой основной (гр. 1.1) — пациенты с острой ХИМТ, получавшие традиционное лечение в комплексе с ОТ; второй контрольной (гр. 2.1) — пациенты с острой ХИМТ, получавшие только традиционное лечение.

Оценку течения острых гнойных процессов мягких тканей в исследуемых группах под воздействием традиционного лечения и ОТ проводили на протяжении всего периода лечения в стационаре по следующим показателям:

- клинические симптомы — боли в ране, инфильтрация тканей вокруг раны, отек, гиперимия кожи;
- местные показатели клиники изменений в первичном гнойном очаге — грануляции, эпителизация, заживление ран;
- показатели скорости заживления ран — уменьшение площади ран к десятым суткам (%); размер гнойного очага (см²) на первые, четвертые и десятые сутки после операции;

- цитологическая картина ран на первые, четвертые и десятые сутки после операции как объективный маркер стадии раневого процесса;
- количественные и качественные параметры микробной контаминации ран на первые, четвертые и десятые сутки;
- комплексная оценка показателей микроциркуляции по результатам проведения доплеровской лазерной флоуметрии.

5.1. Комплексная оценка местных изменений в очаге воспаления

На основании комплекса клинических, морфологических, бактериологических параметров и показателей микроциркуляции нами произведена оценка изменений в очаге воспаления.

5.1.1. Оценка клинических изменений

Все больные включенные в основную группу независимо от локализации и этиологии острой ХИМТ хорошо перенесли системную и местную ОТ, нежелательных явлений и осложнений не было. В ходе исследования изучали изменения местных симптомов в очаге воспаления.

Клиническую эффективность ОТ по сравнению с традиционным лечением при острой ХИМТ оценивали по регрессу локальных симптомов воспаления: наличию боли, отеку в области раны, кожной гиперемии, регионарного лимфаденита. Приведенные данные в группах пациентов представлены в таблице 32.

Динамика симптомов воспаления в основной и контрольной группах при острой
ХИМТ

Показатель(сутки)	Группа 1.1 (n=155)	Группа 2.1 (n=155)	Достоверность (p)
Боль в ране	4,56±1,57	8,94±1,84	p<0,05
Перифокальный отек в области раны	3,31±1,3	6,36±1,08	p<0,05
Гиперемия кожи в области раны	4,21±1,32	7,72±0,94	p<0,05
Регрессия регионарного лимфаденита	4,39±1,04	5,95±1,25	p>0,05

Оценку интенсивности болевого синдрома в области раны проводили по данным, полученным в ходе анализа визуально-аналоговой шкалы у пациентов основной и контрольной групп. Анализировали наличие болевого синдрома в покое по шкале, представленной на рисунке 4.

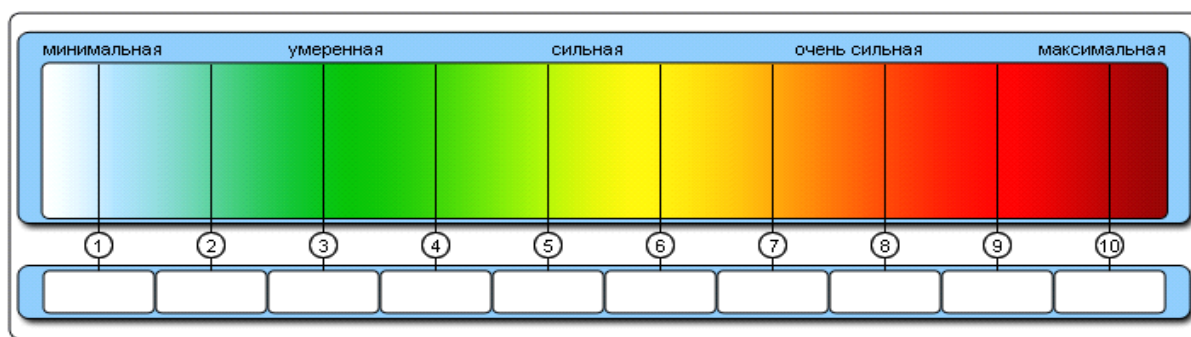


Рис. 4. Визуально-аналоговая шкала интенсивности боли

Исчезновение болей в покое расценивали в случае указания пациентами 1-2 баллов по визуально-аналоговой шкале интенсивности боли. При анализе данных оценки болевого синдрома, получили достоверные (p<0,05) различия между

группами 1.1 и 2.1 В гр. 1.1 на фоне ОТ болевой синдром регрессировал на $4,56 \pm 1,57$ сутки, в гр. 2.1 — $8,94 \pm 1,84$ сутки.

Анализ перифокального отека в области раны по данным антропометрии в сравнении со здоровой конечностью выявил, что в гр. 1.1 отек регрессировал на $3,31 \pm 1,3$ сутки, 2.1 — $6,36 \pm 1,08$ сутки; межгрупповые различия были достоверными ($p < 0,05$).

Данные по наличию и регрессу гиперемии кожи в области раны выявили следующие изменения: перифокальная гиперемия кожи в области гнойного очага в гр. 1.1 регрессировала к $4,21 \pm 1,32$ суткам, в гр. 2.1 на фоне традиционного лечения положительная динамика была достоверно ниже — регресс имел место на $7,72 \pm 0,94$ сутки. Межгрупповые различия были достоверными ($p < 0,05$).

Регрессия пахового лимфаденита в гр. 1.1 имела место на $4,39 \pm 1,04$ сутки, в гр. 2.1 наблюдалась тенденция к увеличению значения показателя; межгрупповые отличия были недостоверными ($p > 0,05$).

Таким образом, статистическая обработка показателей сроков регресса болевого синдрома в покое, кожной гиперемии, отека раневой области выявила, что под влиянием ОТ достоверно ($p < 0,05$) происходит ускорение регресса воспалительных признаков по сравнению с традиционными лечебными мероприятиями.

На следующем этапе исследования оценивали местные изменения в области очага ХИМТ. Проанализировали сроки появления грануляций, признаков краевой эпителизации, время полного заживления и выполнили статистическую обработку данных.

Сравнительная оценка основных показателей течения раневого процесса представлена в таблице 33.

Показатели раневого процесса в контрольной и основной группах пациентов

Показатель (сутки)	Группа 1.1 (n=155)	Группа 2.1 (n=155)	Достоверность (p)
очищение ран от фибрина	4,10±0,8	7,50±0,90	p<0,05
образование грануляций	5,45±0,31	9,04±0,49	p<0,05
Появление краевой эпителизации	6,50±0,15	11,41±0,35	p<0,05
процент уменьшения площади ран (среднесуточный)	7,14±0,44	5,42±0,54	p<0,05
Сроки заживления ран	14,42±1,64	21,30±1,39	p<0,05

Согласно данным таблицы 33, время очищения поверхности ран от фибриновых пленок у пациентов гр. 1.1 на фоне применения ОТ составило 4,1±0,8 суток и достоверно (p<0,05) отличалось от значений в гр. 2.1, где временной интервал увеличивался до 7,5±0,9 суток. Таким образом, применение ОТ в комплексе с лечебными мероприятиями способствует более быстрому очищению ран при острой ХИМТ.

При оценке показателя появления грануляций в ране также выявили достоверные (p<0,05) изменения между группами. В гр. 1.1 грануляции появлялись к 5,45±0,31 суткам, в гр. 2.1 — на 9,04±0,49, что также свидетельствовало о благоприятном воздействии ОТ в комплексном лечении ХИМТ.

Аналогичные изменения наблюдали при изучении показателя появления краевой эпителизации. В гр. 1.1 краевая эпителизация появлялась на 6,5±0,15 сутки, в гр. 2.1 — 11,41±0,35 сутки; достоверные (p<0,05) межгрупповые различия также свидетельствовали о благоприятном воздействии ОТ на динамику краевой эпителизации.

Исследование процента среднесуточного уменьшения площади раны к десятым суткам подтверждают полученные данные, описанные выше. В гр. 1.1 значения были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в гр. 2.1, и составили $7,14 \pm 0,44\%$ и $5,42 \pm 0,54\%$ соответственно.

Изучения показателей сроков полного заживления ран в группах 1.1 и 2.1 подтвердили вышеизложенные данные. Сроки заживления ран между группами достоверно ($p < 0,05$) отличались и составили в гр. 1.1 $14,42 \pm 1,64$ суток, в гр. 2.1 — $21,3 \pm 1,39$.

Таким образом, по основным показателям раневого процесса появлению грануляций, среднесуточному проценту уменьшения площади ран к десятым суткам, появлению краевой эпителизации, срокам очищения ран от фибрина, а также срокам заживления ран наблюдалось достоверное отличие ($p < 0,05$) группы 1.1 от 2.1, что свидетельствует о благоприятном воздействии ОТ на динамику заживления ран при острой ХИМТ.

5.1.2. Оценка морфологических изменений по данным цитогрaмм

Полученные данные оценки показателей раневого процесса в 1.1 и 2.1 группах пациентов подтверждались данными морфологического исследования области ран. Оценку динамики раневого процесса в исследуемых группах проводили методом поверхностной биопсии ран по М.П. Покровской (1942). Фиксацию препаратов проводили в этиловом спирте, окраску осуществляли методом Романовского-Гимзе и Грамму. Мазки-отпечатки делали до начала лечения, а также на 4-е и 10-е сутки лечения. Морфологические исследования проводили в группах 1.1 и 2.1.

В финале оценки типа мазка выделяли следующие типы мазков-отпечатков с поверхности ран:

— I некротический;

- II дегенеративно-воспалительный;
- III воспалительный;
- IV воспалительно-регенераторный;
- V регенераторно-воспалительный;
- VI регенераторный.

До лечения в группах 1.1 и 2.1 преобладали некротический и дегенеративно-воспалительный типы мазков-отпечатков. Микроскопически данные типы цитограмм характеризуются присутствием детрита, в большом количестве имеются остатки разрушенных нейтрофилов, микрофлора расположена внеклеточно, наличие незавершенного или извращенного фагоцитоза.

При морфологическом изучении мазков-отпечатков ран до начала лечения нами были получены следующие данные (табл. 34).

Таблица 34

Результаты исследования мазков-отпечатков до начала лечения

Тип мазка-отпечатка	Группа 1.1 (n=155)	Группа 2.1 (n=155)
некротический	121(77,4%)	118(76,1%)
дегенеративно-воспалительный	34(22,6%)	37(23,9%)
воспалительный	-	-
воспалительно-регенераторный	-	-
регенераторно-воспалительный	-	-
регенераторный	-	-

Таким образом, до начала лечения у пациентов групп 1.1 и 2.1 в подавляющем большинстве случаев имелись некротические типы мазков отпечатков. Это свидетельствовало о полной клеточной ареактивности на местном уровне воспаления на фоне острого гнойного процесса. Показатели в группах полностью сопоставимы между собой.

Данные морфологического исследования ран на четвертые сутки приведены в таблице 35.

Таблица 35

Результаты исследования мазков-отпечатков на 4-е сутки

Тип мазка-отпечатка	Группа 1.1 (n=155)	Группа 2.1 (n=155)
некротический	-	15(9,7%)
дегенеративно-воспалительный	12(7,7%)	71(45,8%)
воспалительный	64(41,3%)	59(38,1%)
воспалительно-регенераторный	79(51%)	10(6,4%)
регенераторно-воспалительный	-	-
регенераторный	-	-

Так, у пациентов гр. 1.1 на 4-е сутки в 92,3% случаев преобладали 3 и 4 типы цитогрaмм, которые характеризовались внутриклеточным расположением микрофлоры, а также завершенным и незавершенным фагоцитозом и относились ко второй фазе раневого процесса. Это свидетельствует о положительной динамике процесса воспаления на местном уровне.

В гр. 2.1 большинство пациентов имели 2-3 типа цитогрaмм, что говорит о преобладании деструктивных процессов в ране в указанные сроки. Таким образом, при лечении острых гнойных процессов методом ОТ в комплексе с традиционным лечением наблюдали достоверную положительную динамику по данным мазков-отпечатков на 4-е сутки.

Цитологическая картина мазков-отпечатков на 10-е сутки представлена в таблице 36.

Результаты исследования мазков-отпечатков на 10-е сутки

Тип мазка-отпечатка	Группа 1.1 (n=155) Абс., (%)	Группа 2.1 (n=155) Абс., (%)
некротический	-	-
дегенеративно-воспалительный	-	-
воспалительный	-	18 (11,6)
воспалительно-регенераторный	8 (5,2)	102 (65,8)
регенераторно-воспалительный	73 (47,1)	35 (22,6)
регенераторный	74(47,7)	-

Как видно из таблицы 36, у пациентов гр. 1.1 под влиянием ОТ к 10-ым суткам происходило полное очищение ран, активно шли процессы репарации. Этот факт подтверждался преобладанием регенераторных (5 и 6) типов цитогрaмм, которые имели место у 94,8% пациентов.

У военнослужащих гр. 2.1 репаративные процессы шли достоверно ($p < 0,05$) медленнее, что подтверждают данные таблицы 36, где в аналогичные временные интервалы преобладали цитогрaммы 4 типа (65,8%).

Таким образом, по данным морфологического исследования мазков-отпечатков ран, на 4-е и 10-е сутки наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) улучшение процессов заживления ран в гр. 1.1 по сравнению с гр. 2.1. Приведенные данные подтверждают благоприятное воздействие ОТ в комплексе с традиционным лечением на динамику репарации при острой ХИМТ.

5.1.3. Данные микробиологического исследования

В группах 1.1 и 2.1 провели исследование качественных и количественных показателей микробной обсемененности ран.

Микроорганизмы выделили и культивировали стандартными методиками в соответствии с Приказом от 22.04.1985 Министерства Здравоохранения СССР «Об унификации микробиологических, бактериологических методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Использовали диско-диффузный метод для определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам. Посевы с раневой поверхности производили при первичной операции: радикальная хирургическая обработка гнойного процесса с полноценной некрэктомией. Контроль посевов проводили на 4-й и 10-й день.

Видовая структура микроорганизмов выделенных в контрольной и основной группах на 1-е, 4-е и 10-е сутки лечения приведена в таблице 37.

Таблица 37

Микробный спектр из ран при ХИМТ

Вид и род микроорганизмов	Группа 1.1 (n=155); Абс., (%)			Группа 2.1 (n=155); Абс., (%)		
	1 сут.	4 сут.	10 сут.	1 сут.	4 сут.	10 сут.
Staphylococcus aureus	81 (52,3)	40 (25,8)	-	83(53,5)	51 (32,9)	1 (0,6)
MSSA	77(49,7)	37(23,9)	-	80(51,6)	48 (31)	-
MRSA	4 (2,6)	3 (1,9)	-	3 (1,9)	3 (1,9)	1(0,6)
Streptococcus pyogenes	23 (14,8)	12 (7,7)	-	26 (16,8)	18 (11,6)	4 (2,6)
Ps. Aeruginosa	4 (2,6)	3 (1,9)	-	5 (3,2)	8 (5,2)	16(10,4)
Микробные ассоциации	13 (8,3)	5 (3,2)	-	12 (7,8)	9 (5,7)	13 (8,3)
Некlostридиальная анаэробная инфекция (всего)	8 (5,2)	-	-	7 (4,6%)	3 (1,9%)	-
Bacteroides fragilis	2 (1,3)	-	-	1 (0,6)	1 (0,6)	-
Fusobacterium species	2 (1,3)	-	-	-	-	-
Peptostreptococcus species.	4 (2,6)	-	-	6 (4)	2 (1,3)	-
Отрицательный результат исследования	2 (1,3)	84 (54,3)	155 (100)	1 (0,6)	51 (32,9)	118 (76,2)

Перечень возбудителей при ХИМТ в у большинства пациентов представлен бактериями-аэробами (табл. 37). Согласно полученным результатам, в большинстве случаев возбудитель высевался в монокультуре. В микробиологической структуре преобладал *Staphylococcus aureus*. Неклостридиальная анаэробная микрофлора встречалась в 5,2% случаев в гр. 1.1 и 4,6% — в гр. 2.1. Главной причиной гнойно-воспалительного процесса у этих больных являлась патомимия.

При сравнении качественного состава микроорганизмов в группах 1.1 и 2.1 наблюдали рост количества отрицательных данных бактериологического исследования. Так, на 4-е сутки у пациентов гр. 1.1 эти значения составили 54,3%, а в гр. 2.1 — 32,9%. ОТ эффективно воздействовала на анаэробные микроорганизмы у пациентов гр. 1.1. В гр. 2.1 на 10-е сутки результаты бактериологического исследования были положительными у 23,8% пациентов. Также, в гр. 2.1 происходило увеличение до 10,4% на 10-е сутки *Pseudomonas Aeruginosa*, что показывает наличие повторной контаминации ран при отсутствии действия ОТ. В гр. 1.1 в указанный временной интервал у всех пациентов имели место отрицательные результаты бактериологического исследования.

С учетом длительности проведения бактериологического исследования антибактериальную терапию начинали параллельно с оперативным лечением, включающим в себя полноценную некрэктомию и адекватное дренирование.

Чувствительность возбудителей ХИМТ к антибактериальным средствам представлена в таблице 38.

Чувствительность выделенных возбудителей к антибактериальным препаратам

Род и вид микроорганизмов и препараты	Чувствительность микроорганизмов к препаратам (%)				
	Группа 1.1 (n=155)		Группа 2.1 (n=155)		
	1 сутки	4 сутки	1 сутки	4 сутки	10 сутки
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA					
ампициллин	43,8	37,5	53	31,4	-
амоксициллин	79,01	60	86,4	23,5	-
гентамицин	6,2	2,5	1,2	-	-
цефазолин	54,3	55	63,9	56,9	-
клиндамицин	87,1	74,2	85,2	74,2	77,1
цефтриаксон	81,3	78,4	79,1	78,4	54,7
цефотаксим	62,9	72,5	51,8	63,5	-
ванкомицин	100	100	100	100	100
линезолид					
эритромицин	14,8	2,5	3,6	1,9	-
ципрофлоксацин	60,5	82,5	62,7	61,4	-
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA					
ампициллин	20,8	27,3	19	20	-
амоксициллин	70,8	54,5	57,1	80	33,3
гентамицин	20,8	18,2	19	20	-
цефазолин	41,7	45,4	61,9	33,3	33,3
цефотаксим	62,5	36,4	57,1	33,3	66,7
эритромицин	37,9	54,5	33,3	40	-
ципрофлоксацин	41,7	34,2	57,1	46,7	33,3
<i>Streptococcus pyogenes</i>					
ампициллин	52,2	58,3	53,8	33,3	25
амоксициллин	69,9	66,6	73,1	66,6	50
гентамицин	21,7	25	23,1	22,2	-
цефазолин	60,9	58,3	69,2	55,5	25
цефотаксим	56,5	50	65,4	53,3	25
эритромицин	13	41,6	-	-	-
ципрофлоксацин	69,6	50	69,2	63,3	50
<i>Ps. Aeruginosa</i>					
амоксициллин	-	-	20	-	-
гентамицин	25	33,3	-	-	-
цефазолин	-	-	-	-	-
цефтазидим	75	66,6	60	50	18,7
эритромицин	-	-	-	-	-
ципрофлоксацин	50	66,6	40	25	-

Согласно представленным данным таблицы 38, целесообразно применять на этапе эмпирической антибактериальной терапии парентеральные препараты широкого спектра действия. Препаратами выбора для проведения эмпирической монотерапии являются защищенные бета-лактамы: Амоксициллин-клавуланат. Кокковая флора, выявленная при большинстве бактериологических исследований, имела чувствительность к Цефтриаксону и Линезолиду, что давало возможность их использования при проведении антибактериальной эмпирической терапии у данных больных.

Наблюдался рост количества пациентов с возбудителем *Pseudomonas Aeruginosa*, диагностированным в посевах к 10-ым суткам, а также увеличение его резистентности антибиотикам.

При анализе режимов антибактериальной терапии в исследуемых группах получили следующие данные: 113 (72,9%) пациентов гр. 1.1 и 110 (70,9%) гр. 2.1 получали один из режимов антибактериальной терапии, рекомендованный для лечения хирургической инфекции мягких тканей [270, 271].

При первичных инфекциях мягких тканей назначали Амоксициллин / Клавуланат или Ампициллин / Сульбактам в стандартных дозировках. При осложненных инфекциях кожи и мягких тканей применяли комбинацию Клиндамицин и Цефотаксим (или Цефтриаксон). Кроме того, использовали Амоксициллин / Клавуланат или Ампициллин / Сульбактам. При риске или выделении MRSA назначали Линезолид или Ванкомицин. В остальных случаях у 42 (27,1%) пациентов гр. 1.1 и 45 (29,1%) гр. 2.1 назначенные режимы антибактериальной терапии расходились с рекомендованными.

Различия в бактериологической и клинической адекватности режимов терапии оценивали по методу Wilson и расчетом 95% доверительных интервалов. Результаты антибактериальной терапии у пациентов групп 1.1 и 2.1 представлены в таблице 39.

Результаты антибактериальной терапии у пациентов контрольной и основной групп

Результаты	Группа 1.1 n=155	Группа 2.1 n=155	p	95% ДИ
Бактериологический эффект				
- эрадикация	155 (100%)	118 (76,1%)	p<0,001	0,17; 0,31
- персистирование	0	25 (16,1%)		
- суперинфекция	0	12 (7,8%)		
Адекватность терапии	n=155 119 (76,8%)	n=155 116 (74,8%)	p>0,05	-0,077; 0,115
- адекватная	36 (23,2%)	39 (25,2%)		
- неадекватная				

Прим.: 95% ДИ для разницы между группами 1.1 и 2.1, различия достоверны при p<0,05

Положительный клинический эффект (выздоровление) был достигнут у всех пациентов исследуемых групп.

При лечении пациентов в гр. 1.1 частота эрадикации возбудителей была достоверно выше, чем в гр. 2.1 — 118 (76,1%) из 155. Персистирование возбудителя в гр. 2.1 имело место у 25 (16,1%) пациентов, а суперинфекция — у 12 (7,8%) больных была вызвана в большинстве случаев *Ps. Aeruginosa* (11 человек) и *MRSA* (1 пациент). В гр. 1.1 на фоне применения озонотерапии у всех пациентов была достигнута полная эрадикация; персистирования и суперинфекции не наблюдали.

Об адекватности проведения эмпирической терапии судили на основании данных чувствительности выделенных возбудителей к назначенным антибактериальным препаратам и микробиологического исследования. Терапию считали адекватной, когда все полученные при первичном заборе материала возбудители проявляли чувствительность к применявшемуся режиму антибактериальной терапии. При оценке адекватности антибактериальной терапии в группах 1.1 и 2.1 нами не получено достоверных различий. В гр. 1.1 терапия

была адекватной у 119 (76,8%) пациентов, а в гр. 2.2 — у 116 (74,8%). Основной причиной неадекватности терапии явилось расхождение назначенной пациентам антибактериальной терапии с рекомендуемыми в стандартах[271].

Таким образом, на основании полученных данных, целесообразно включение ОТ в комплекс лечебных мероприятий при острой ХИМТ, что обеспечивает снижение микробной обсемененности ран. В развитии хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих существенное значение имеет грамположительная кокковая флора, чувствительная к ингибиторозащищенным бета-лактамам и цефалоспорином, что делает целесообразным включение данного комплекса препаратов в лечебные мероприятия.

5.1.4. Оценка показателей микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии

Для микроциркуляторного русла использовали метод доплеровской лазерной компьютеризированной флоуметрии. Контролировали показатели микроциркуляции в зоне раны на расстоянии 0,5 см от раны аппаратом ЛАКК-01. Полученные данные сравнивали со значениями, которые были получены в симметричной контрлатеральной точке здоровой конечности (принимали за норму).

Анализ доплерограмм со здоровых кожных покровов на противоположных от повреждения участках дал возможность получить монотонные кривые, которые характеризовались небольшим разбросом значений исследуемых показателей. Для оценки состояния микроциркуляторного русла изучали следующие данные:

1. Показатель микроциркуляции (ПМ) — интегральный показатель скорости эритроцитов в 1 мм³ зондируемого объема тканей, измеряется в перфузионных единицах (п.е.).

2. Значение амплитуды вазомоторных колебаний кровотока (ALF). Амплитуда LF-ритма состоит из α -ритма (частота 2-3 мин.¹), который определяет значение локальной активности эндотелиоцитов, и β -ритма (частота 4-8 мин.¹). Частотный диапазон 4-8 мин.¹ (вазомоции) характеризует колебания кровотока связанных с миогенной активностью гладкомышечных клеток в прекапиллярном звене микрососудов и отвечают за активный механизм регуляции кровотока в микроциркуляторном звене.

3. Активная составляющая механизма модуляции тока крови в микроциркуляторном звене определяется компонентами:

— миогенная активность эндотелиоцитов прекапиллярного звена, которая рассчитывается по формуле $A_{\max LF}/M$, где $A_{\max LF}$ — это предельное амплитудное значение колебаний кровотока диапазона 3-12 колеб./мин.; M — средняя величина показателя микроциркуляции;

— нейрогенные влияния, которые определяют тонус сосудов микроциркуляторного русла. Значения рассчитываются следующим образом $\sigma/A_{\max LF}$, где σ — квадратичное среднее отклонение колебаний кровотока от M (среднего значения).

4. Индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ). Иллюстрирует соотношение пассивных и активных регуляторных механизмов при гнойном процессе.

При анализе доплерограмм, снятых из раневой зоны на 1-е сутки после оперативного лечения гнойного процесса, наблюдалось достоверное увеличение ПМ в группах контрольной и основной, что характеризовало застой крови в микроциркуляторном русле на уровне веноулярного звена на фоне воспалительных явлений. Первые сутки оперативного лечения характеризовались существенным падением сокращения гладкомышечных клеток сосудов микроциркуляторного звена вследствие процесса воспаления в области раны. Также значение ИЭМ и средние значения амплитуды колебаний вазомоторов достоверно снизились в

сравнении со значением для здоровой кожи контрлатеральной конечности, что свидетельствовало о выраженных расстройствах микроциркуляции в раневой зоне (табл. 40).

Таблица 40

Значения показателей микроциркуляции до начала лечения

Показатель	Норма	Группа 1.1 n=155	Группа 2.1 n=155
ПМ (п.е.)	5,26±0,32	16,12±1,46*	15,93±1,77*
ALF(1/мин)	0,52±0,03	0,33±0,04*	0,35±0,06*
AmaxLF/M*100%	8.44±0.3	1,69± 0,06*	1,9± 0,09*
σ/AmaxLF	2,79±0,14	4,68± 0,31*	4,62± 0,70*
ИЭМ	1,76±0,24	0,47±0,33*	0,43±0,38*

Прим.: * — различия достоверны в сравнении с нормой при $p < 0,05$

Динамику исследуемых показателей микроциркуляции на фоне озонотерапии и традиционного лечения в основной и контрольной группах оценивали на 4-е и 10-е сутки (табл. 41).

Таблица 41

Значения показателей микроциркуляции в основной и контрольной группах на четвертые и десятые сутки

Показатель	Группа 1.1 (n=155)	Группа 2.1 (n=155)
ПМ (п.е.) 4 сутки	7,32±0,66* **	12,54±1,37**
ПМ (п.е.) 10 сутки	5,4±0,34*	8,58±0,9**
ALF(1/мин) 4 сутки	0,46±0,01*	0,37±0,04**
ALF(1/мин) 10 сутки	0,56±0,04*	0,47±0,02**
AmaxLF/M*100% 4 сутки	6.24± 0.14* **	2.87± 0.09**
AmaxLF/M*100% 10 сутки	10.77± 0.21*	5.51± 0.17**
σ/AmaxLF 4 сутки	3,37± 0,18*	3,73± 0,33**
σ/AmaxLF 10 сутки	2,91± 0,11	3,41± 0,29**
ИЭМ 4 сутки	1,15±0,1* **	0,57±0,07**
ИЭМ 10 сутки	2,41±0,37* **	1,01±0,21**

Прим.: * — достоверность значений с контрольной группой; ** — достоверность различий с нормой

Как показывает таблица 41, на 4-е сутки применения ОТ (гр. 1.1) было выявлено достоверное снижение показателя ПМ по сравнению со значениями группы 2.1, что можно объяснить регрессом воспаления на фоне проводимого лечения. К 10-ым суткам значения ПМ в гр. 1.1 статистически не отличались от нормальных. Некоторое увеличение среднего значения ПМ объясняется увеличением перфузии тканей околораневой зоны на фоне роста грануляций и ускорения репаративных процессов.

Кроме того, к 4-ым суткам определяли достоверное повышение показателя активности миоцитов у пациентов, получавших в комплексе лечения ОТ (гр. 1.1), в сравнении с гр. 2.1, за счет регрессии воспалительного процесса в ране. На 10-е сутки имела место тенденция к увеличению значения параметра AmaxLF по сравнению с нормой в гр. 1.1. Это можно объяснить увеличением количества микрососудов на единицу площади вследствие роста грануляций и эпителизации. В гр. 2.1 изучаемый показатель остался достоверно ниже нормальных значений.

При исследовании показателей активного механизма регуляции микроциркуляции к 4-му дню наблюдали достоверный рост показателей по сравнению со значениями послеоперационного периода в группах. Пациенты, получавшие ОТ (гр. 1.1), имели достоверные различия показателей в сравнении с пациентами гр. 2.1. На 10-е сутки эти показатели достоверно возрастали и нормализовались в группе 1.1, что свидетельствовало о позитивном влиянии данной лечебной технологии на восстановление двигательной активности вазомоторов микроциркуляторного русла. В результате проведения ОТ наступало увеличение активности гладкомышечных клеток микроциркуляторного русла вместе с увеличением числа микрососудов при активном росте грануляций и эпителизации. В гр. 2.1 в указанные сроки показатели достоверно были снижены в сравнении с нормой, что свидетельствовало о низкой результативности традиционного лечения в сравнении с методом ОТ.

Аналогичные изменения наблюдали в обозначенные временные интервалы при изучении показателя ИЭМ. На 4-е сутки в гр. 1.1 на фоне применения внутривенной и местной ОТ происходило достоверное увеличение ИЭМ, в сравнении с гр. 2.1. К 10-ым суткам значения ИЭМ в гр. 2.1, по сравнению с нормой, достоверно увеличились, что объясняется увеличением числа микрососудов на фоне репаративных процессов в ране.

Таким образом, анализ комплекса исследуемых параметров микроциркуляции, по данным доплеровской лазерной флоуметрии, в изучаемые временные интервалы свидетельствует о позитивном влиянии ОТ в комплексе лечебных мероприятий на функционирование микроциркуляторного русла. Это также подтверждает целесообразность включения ОТ в лечебные мероприятия при острых ГВЗМТ.

5.2. Клиническая оценка системного воспаления с помощью традиционных методов лечения

В практической медицине большинство клиник пользуются для оценки ССВР четырьмя клиническими и лабораторными критериями. Прогноз и тяжесть состояния оценивают по шкалам SOFA и APACHE II, а общепризнанным тестом лабораторной диагностики сепсиса является уровень прокальцитонина сыворотки крови. Именно эти вышеперечисленные критерии мы оценивали у пациентов-военнослужащих с острыми гнойными процессами мягких тканей для создания общей точки отсчета для оценки тяжести состояния пациентов.

5.2.1. Оценка критериев синдрома системной воспалительной реакции

В основе клинической симптоматики ХИМТ находится системная воспалительная реакция (СВР). Как известно, на современном этапе развития науки

в клинике с целью диагностики сепсиса постоянно применяются четыре признака синдрома СВР, обозначающие определенные значения частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, температуры тела и числа лейкоцитов. С целью определения эффективности ОТ в группах при госпитализации, а также на 4-е и 10-е сутки проводили анализ клинических составляющих СВР.

Синдром СВР определяли по присутствию следующих критериев:

- температура тела более 38°C или менее 36°C ;
- частота сокращений сердца свыше 90/мин.;
- частота дыхательных движений более 20 в мин.;
- содержание лейкоцитов крови более $12 \times 10^9 / \text{мл}$ или менее $4 \times 10^9 / \text{мл}$, либо более 10% палочкоядерных нейтрофилов.

Признаки синдрома СВР в исследуемых группах пациентов отражена в таблице 42. При предоставлении данных приведены среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ). Достоверность отличий в группах определяли по критерию Манна-Уитни. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 42

Динамика признаков ССВР в первой основной и контрольной группах

Показатели	Группы (n=155)	Сроки анализа		
		1 сутки	4 сутки	10сутки
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$;	1.1	38,45 \pm 0,45	36,83 \pm 0,34*	36,6 \pm 0,21*
	2.1	38,48 \pm 0,49	36,95 \pm 0,46*	36,81 \pm 0,35*
ЧСС $\geq 90/\text{мин.}$	1.1	94,57 \pm 7,06	68,78 \pm 7,06*	64,96 \pm 4,84*
	2.1	96,3 \pm 6,64	70,91 \pm 7,58*	68,7 \pm 5,08*
ЧД $\geq 20/\text{мин.}$	1.1	17,78 \pm 2,95	16,29 \pm 0,58	16,12 \pm 0,61
	2.1	18 \pm 2,26	16,31 \pm 0,77	16,09 \pm 0,09
Лейкоциты крови >12x10 ⁹ /мл	1.1	16,25 \pm 1,49	6,83 \pm 1,51*	5,9 \pm 0,92*
	2.1	16,27 \pm 1,15	9,03 \pm 2,27*	6,37 \pm 0,94*

Прим.: * — статистическая значимость различий показателей достоверна при $p < 0,05$ в сравнении с 1-ми сутками

При исследовании показателя аксиллярной температуры тела первые сутки характеризовались достоверным ($p < 0,05$) подъемом температуры до $38,45^{\circ}\text{C}$ в гр. 1.1 и $38,48^{\circ}\text{C}$ — в гр. 2.1. На 4-е и 10-е сутки происходила нормализация температуры тела. Достоверные различия наблюдали в группах с первых суток. Различия между группами 1.1 и 2.1 по исследованному показателю не достоверны.

При исследовании показателя частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов имело место его повышение на 1-е сутки в группах 1.1 и 2.1 до $94,57 \pm 7,06$ и $96,3 \pm 6,64$ в мин. соответственно. На 4-е и 10-е сутки в группах происходило достоверное ($p < 0,05$) снижение ЧСС. Различия в 1.1 и 2.1 группах по исследованному показателю не достоверны.

При исследовании частоты дыхания в 1.1 и 2.1 группах средние значения показателей на 1-е, 4-е, 10-е сутки находились в пределах значений нормы, достоверно не отличаясь в исследуемые временные интервалы.

При изучении лабораторного показателя лейкоцитов периферической крови при поступлении в группах пациентов 1.1 и 2.1 с острыми гнойными заболеваниями имело место достоверное увеличение значений по сравнению с нормой. На 4-е сутки в гр. 1.1 отмечали достоверное ($p < 0,05$) снижение показателя до нормальных значений, которые сохранялись до 10-ых суток. В гр. 2.1 также происходило достоверное ($p < 0,05$) снижение лейкоцитов по сравнению с 1-ми сутками. Причем на 4-е сутки показатели лейкоцитов оставались, повышены, достоверно отличаясь от значений основной группы. На 10-е сутки показатели лейкоцитов периферической крови в обеих группах нормализовались.

На основании вышеизложенных критериев ССВР нами дана оценка состояния 310 пациентов с острой ХИМТ при поступлении в стационар, а также на 4-е и 10-е сутки послеоперационного периода. Полученные данные представлены в таблице 43. Достоверность отличий в группах в исследуемые

интервалы времени, а также между группами определяли с помощью t-критерия для парных выборок. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 43

Распределение пациентов с острой ХИМТ по признакам ССВР в
послеоперационном периоде

Признаки ССВР	Группы (n=155)	Сроки анализа		
		1 сутки	4 сутки	10 сутки
ССВР 1	1.1	0 (0%)	2 (1,28%)	0 (0%)
	2.1	0 (0%)	20 (12,9%) [^]	0 (0%)
ССВР 2	1.1	38 (25%)*	1 (0,64%)	0 (0%)
	2.1	39 (25,2%)*	11 (7,1%) [^]	0 (0%)
ССВР 3	1.1	82 (52,9%)*	0 (0%)	0 (0%)
	2.1	82 (52,9%)*	0 (0%)	0(0%)
ССВР 4	1.1	15 (9,7%)*	0 (0%)	0 (0%)
	2.1	14 (9%)*	0 (0%)	0 (0%)
Тяжелый сепсис	1.1	20 (12,9%)*	0 (0%)	0 (0%)
	2.1	20 (12,9%)*	1 (0,64%)	0(0%)
Септический шок	1.1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	2.1	0 (%)	0 (%)	0 (%)

Прим.: ССВР 1 — наличие 1 критерия, ССВР 2 — наличие 2 критериев, ССВР 3 — наличие 3 критериев, ССВР 4 — наличие 4 критериев. Статистическая значимость различий показателей достоверна при $p < 0,05$ в сравнении с 4-ми и 10-ми сутками. [^] — статистическая значимость различий показателей достоверна при $p < 0,05$ в сравнении с первой основной группой

У всех пациентов, включенных в исследование, имел место первичный очаг. Таким образом, согласно изложенным выше критериям, наличие двух и более ССВР в совокупности с наличием первичного очага позволяет говорить о наличии сепсиса (согласно терминологии Согласительной конференции, 2004 г.). Типичные параметры ССВР на 1-е сутки дают возможность определить подавляющее большинство больных групп 1.1 и 2.1 к области возможных рисков полиогранной недостаточности и неблагоприятного исхода. 1-е сутки характеризовались наличием 3-х признаков ССВР в гр. 1.1 и 2.2 у 52,9% обследованных, с меньшей частотой наблюдается частота 2-х и 4-х признаков ССВР. Тяжелый сепсис и СПОН имел место у 20 пациентов в группах 1.1, 2.1 и

сопровождился дисфункцией больше чем в одной органной системе на основании оценки по критериям шкалы SOFA, средний балл составил 3,6.

На 4-й день лечения у подавляющего большинства больных военнослужащих группы 1.1 (98,08%), где проводилась ОТ, наблюдали полное исчезновение признаков СВР. В гр. 2.1 у 20 пациентов наблюдали 1 из признаков ССВР, у 11 — два признака, в одном случае имел место тяжелый сепсис и недостаточность по системе коагуляции. При сравнении групп 1.1 и 2.1 на 4-е сутки по динамике регресса симптомов СВР с помощью метода Wilson и расчетом 95% доверительных интервалов межгрупповая разница была достоверной ($p < 0,05$) (табл. 44).

Таблица 44

Динамика симптомов синдрома системной воспалительной реакции среди пациентов первой основной и контрольной групп на четвертые сутки

Результаты лечения	Группа 1.1 (n=155)	Группа 2.1 (n=155)	p	95% ДИ
Купирование ССВР	152 (98,1%)	123 (79,4%)	$p < 0,001$	0,11; 0,23
Наличие ССВР	3 (1,9%)	32 (20,6%)		

Прим.: 95% ДИ для разницы между основной и контрольной группы, различия достоверны при $p < 0,05$

На 10-е сутки у всех пациентов, включенных в исследование, не наблюдалось признаков СВР.

Таким образом, быстрый регресс признаков ССВР при назначении традиционного лечения, а также при включении в комплекс лечебных мероприятий ОТ возможно трактовать малой специфичностью этих симптомов для прогноза состояния пациента, что нередко ведет к пренебрежению признаками ССВР при диагностике сепсиса у пациентов без наличия органной недостаточности. Данная практика курации больных отделений хирургии носит принудительный характер. Внедрение в практическое здравоохранение понятных и оптимальных признаков ССВР будет приводить к выделению групп риска и в

общем итоге, — к объективизации и снижению финансовых затрат на лечение. Итак, применение технологии ОТ в комплексе лечения острой ХИМТ приводит к регрессу симптомов ССВР у военнослужащих.

5.2.2. Оценка тяжести состояния по шкале SOFA

При поступлении и в динамике на 4-е и 10-е сутки у пациентов с острыми гнойными процессами проводили оценку тяжести органной дисфункции по шкале SOFA, поскольку полиорганная дисфункция является одной из причин смерти пациентов с сепсисом любой этиологии. Частота поражения различных систем по шкале SOFA представлена в таблице 45. Достоверность отличий в группах в исследуемые временные интервалы, а также между группами определяли с помощью t-критерия для парных выборок. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 45

Частота поражения систем при острых гнойных процессах (по шкале SOFA)

Система	Группы (n=155)	Частота дисфункции, абс., (%)		
		1 сутки	4 сутки	10 суток
Дыхание, PaO ₂ /FiO ₂	1.1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	2.1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Коагуляция, количество тромбоцитов	1.1	20 (12,9)*	0 (0)	0 (0)
	2.1	20 (12,9)*	2 (1,3)	0 (0)
Печень, концентрация билирубина в крови	1.1	20 (12,9)*	0 (0)	0 (0)
	2.1	20 (12,9)*	1 (0,6)	0 (0)
Почки, креатинин крови или объем мочеотделения	1.1	20 (12,9)*	0 (0)	0 (0)
	2.1	20 (12,9)*	0 (0)	0 (0)
Сердечно-сосудистая, гипотензия или PAR	1.1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	2.1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ЦНС, шкала комы Глазго	1.1	4 (2,6)	0 (0)	0 (0)
	2.1	5 (3,2)	0 (0)	0 (0)

Прим.: * — статистическая значимость различий показателей достоверна при $p < 0,05$ в сравнении с 10-ми сутками. Статистическая значимость различий показателей достоверна при $p < 0,05$ в сравнении с 4-ми и 10-ми сутками

Общая частота поражения при поступлении была сопоставима и составила в группах 1.1 и 2.1 12,9% для систем коагуляции, а также мочевыделительной и печеночной систем. На 4-е сутки происходила полная нормализация показателей в гр. 1.1. В гр. 2.1 наблюдали сдвиги у двух пациентов по системе коагуляции, в одном случае были изменены печеночные маркеры. На 10-е сутки наблюдения в обеих группах показатели нормализовались.

Таким образом, наиболее подверженной изменениям при острой ХИМТ оказалась система коагуляции, что подтверждают полученные в предыдущей главе (см. гл. 4) данные о тенденции к снижению среди других клеток крови количества тромбоцитов.

Балльная оценка по шкале SOFA у пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 46. Достоверность отличий в группах в исследуемые временные интервалы, а также между группами определяли с помощью t-критерия для парных выборок. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 46

Оценка тяжести состояния пациентов с острой ХИМТ по шкале SOFA у пациентов основной и контрольной групп

SOFA, баллы	Группы (n=155)	Число больных		
		1 сутки	4 сутки	10 сутки
0	1.1	135 (87,1%)*	155 (100%)	155 (100%)
	2.1	135 (87,1%)*	153 (98,6%)	155 (100%)
1	1.1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	2.1	0 (0%)	1 (0,7%)	0 (0%)
2	1.1	5 (3,2%)*	0 (0%)	0 (0%)
	2.1	4 (2,6%)	1 (0,7%)	0 (0%)
3	1.1	8 (5,2%)*	0 (0%)	0 (0%)
	2.1	8 (5,2%)*	0 (0%)	0 (0%)
4	1.1	3 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)
	2.1	6 (3,8%)*	0 (0%)	0 (0%)
5	1.1	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
	2.1	2 (1,3)	0 (0%)	0 (0%)
6	1.1	3 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)
	2.1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Прим.: * — статистическая значимость различий показателей достоверна при $p < 0,05$ в сравнении с 4-ми и 10-ми сутками

Таким образом, при поступлении основная часть исследуемых пациентов по шкале SOFA имела 0 баллов, а меньшая их часть располагалась на начальном отрезке шкалы, что косвенно свидетельствовало о минимальной органной дисфункции. На 4-е сутки дисфункция наблюдалась у двух пациентов гр. 2.1, имевших по 1 и 2 балла. На 10-е сутки у всех пациентов не было признаков дисфункции.

Большинство пациентов при оценке их состояния по шкале SOFA в указанные временные интервалы имели минимальную тяжесть органной дисфункции.

5.2.3. Оценка уровня прокальцитонина

В качестве общепринятого маркера системной инфекции, рекомендованного различными протоколами, является уровень прокальцитонина сыворотки крови [239, 241]. Уровни прокальцитонина в сыворотке крови начинают расти при наличии у пациента тяжелой системной грибковой, бактериальной или паразитарной. При наличии у больного вирусной инфекции или воспалительном процессе неинфекционного происхождения уровень маркера прокальцитонин не растет или возможен только незначительный рост. Местная ХИМТ без генерализованных проявлений также вызывает лишь незначительный рост уровня прокальцитонина до 0.3-1.5 нг/мл. Ввиду наличия этих достоинств прокальцитонин был представлен как маркер системной тяжелой хирургической инфекции. [337, 422]. Концентрацию прокальцитонина определяли иммунолюминиметрическим методом (LUMItest ® PCT) у 150 больных с флегмонами мягких тканей. Данные оценки уровня прокальцитонина сыворотки крови у пациентов с острыми гнойными процессами в группах 1.1 и 2.1 приведены в таблице 47 при поступлении, а также на 4-е и 10-е сутки. При предоставлении

данных приведены среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ). Достоверность отличий в группах определяли по критерию Манна-Уитни. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 47

Оценка уровня прокальцитонина сыворотки крови у пациентов с острой ХИМТ

Группы	Уровень прокальцитонина нг/мл (M+ σ)		
	1 сутки	4сутки	10 сутки
1.1 (n=75)	1,23 \pm 0,45*	0,94+0,1	0,38+0,21*
2.1 (n=75)	1,39+0,51*	1.22+0,42	0,55+0,18*

Прим.: * — статистическая значимость различий показателей достоверна при $p < 0,05$ в сравнении с первыми сутками

Установлено, что при поступлении в стационар имело место повышение уровня прокальцитонина до 1,23 \pm 0,45 нг/мл в гр. 1.1 и 1,39+0,51 нг/мл — в гр. 2.1. Тест расценен как слабо положительный, что свидетельствовало об умеренной интенсивности СВР. На 4-е сутки имела место тенденция к снижению показателя в гр. 1.1 и 2.1, причем сильнее в гр. 1.1, где применялась ОТ. Значения теста на 4-е сутки также свидетельствовали об умеренной интенсивности СВР. На 10-е сутки значения в гр. 1.1 пришли к нормальным, а в гр. 2.1 сохранялась тенденция к повышению показателей. Межгрупповые значения во все временные интервалы являлись недостоверными.

Обратил на себя внимание большой разброс значений показателя прокальцитонина сыворотки крови, что в некоторых частных случаях затрудняло интерпретацию.

Таким образом, анализ традиционных маркеров системной воспалительной реакции и сепсиса выявил наличие у исследуемых пациентов признаков ССВР, но динамика их регресса также определила низкую специфичность. Оценка тяжести состояния и прогноза по шкалам SOFA и APACHE II позволила отнести

военнослужащих к нетяжелой категории больных с благоприятным прогнозом. Оценка уровня прокальцитонина показала умеренное повышение уровня, сопровождавшееся достаточно большим разбросом значений, что могло в определенных ситуациях затруднять интерпретацию показателя. Кроме того, все вышеперечисленные методы оценки СВР не могли отразить изменений основных индукторов воспаления — цитокинов. В связи с этим представляет интерес изучение изменений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при острых гнойных процессах, а также выработка на их основе методики оценки тяжести процесса и прогноза для пациентов.

5.2.4. Оценка системной воспалительной реакции с помощью комплекса ЦИТОКИНОВ

Главным звеном патогенеза развития процесса воспаления на системном и местном уровнях служит синтез цитокинов, которые по своей природе являются белковыми гистогормонами. В ходе исследования нами проведен анализ наиболее значимых медиаторов воспалительного процесса — провоспалительных цитокинов: интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли α (ФНО α) и противовоспалительного цитокина интерлейкин-10 (ИЛ-10) у пациентов с острыми ГВЗМТ. Критериями включения пациентов для определения цитокинов, а в последующем и интегральных критериев СВ как общепатологического процесса, явилось наличие СПОН. В таблице 48 отражены показатели статистической обработки значений цитокинов и СРБ сыворотки крови пациентов групп военнослужащих с ХИМТ.

Динамика показателей системного воспаления у пациентов с ХИМТ

Показатели	Группы (n=20)	Сроки наблюдения (M+σ)		
		1 сутки	4 сутки	10 сутки
СРБ (ПДЗ нормы < 1 мг/дл)	1.1	9,94±12,9	1,55±1,43	2,19±2,65
	2.1	13,25±18,25	11,86±14,05	8,99± 8,37
ИЛ-6 (ПДЗ нормы <5 пг/мл)	1.1	70,04± 120,3	7,32±5,65	9,94±8,05
	2.1	27,3±40,35	105,08±209,2	41,9±87,68
ИЛ-8 (ПДЗ нормы <10 пг/мл)	1.1	22,62± 17,7	30,94± 52,51	28,93±35,48
	2.1	15,5±7,54	22,29± 27,54	14,67±9,35
ИЛ-10 (ПДЗ нормы <5 пг/мл)	1.1	15,23±0,99	<5*	<5*
	2.1	32,45±11,75	38,13±13,8	51,44±25,92
ФНОα (ПДЗ нормы <8 пг/мл)	1.1	18,43± 9,01	9,79±2,7*	25,1±73,62
	2.1	13,91±6,9	12,25± 4,94	9,79± 2,92

Прим.: * — статистическая значимость методом Хи-квадрат различий показателей достоверна при $p < 0,05$ в сравнении с 1 сутками

Единым признаком для всех исследуемых параметров являлась значительная вариабельность показателей. Этот факт неизбежно приводит к низкой степени статистической достоверности полученных результатов, несмотря на разность показателей средних значений в группах пациентов.

Другим фактором, затрудняющим интерпретацию полученных данных, стали полученные противоречивые значения (высокий уровень хаотичности распределения результатов в группах) провоспалительных цитокинов, которые не позволяли оценить эффективность лечения острой ХИМТ. Следовательно, анализ данных каждого из цитокинов не позволял оценить динамику лечебного процесса при острых ХИМТ.

Ввиду этого, частные лабораторные маркеры воспалительного процесса должны иметь объективные ограничения при их применении для оценки критериев

СВ, а также для оценки групп пациентов и характеристик СВ у каждого конкретного больного.

Таким образом, анализ маркеров воспаления подтвердил наличие изменчивости их значений, что значительно затрудняет интерпретацию данных и указывает на необходимость изучения и использования совокупных показателей СВ с целью оценки тяжести больных, таких как уровень реактивности (УР) и коэффициент реактивности (КР).

5.2.5. Оценка системного воспаления с помощью интегральных показателей

Для идентификации острого СВ и отличия его от классического воспаления возникла необходимость определения новых уровней СВР, другими словами — уровней других феноменов СВ и системной реактивности клеток. Для этого нами была применена шкала СВ для получения достоверной оценки эффективности лечебных мероприятий в группах 1.1 2 2.1 на 1-е, 4-е и 10-е сутки. В доступной литературе предлагаемые интегральные критерии СВ при острых ХИМТ ранее не использовались, не проводилась также оценка эффективности ОТ при лечении ХИМТ.

Производили расчет двух интегральных показателей СВ — коэффициента реактивности (КР), предназначенного для группового анализа, и его производного — уровня реактивности (УР), предназначенного для оценки СВ у конкретных пациентов. В таблице 49 приведены данные анализа интегральных показателей СВ (КР и УР) пациентов с острой ХИМТ в исследуемые сроки.

Анализ значений коэффициента и уровня реактивности по группам

Группа	Сутки	КР	Распределение пациентов по УР, %			
			0	1	2	3
Норма (n=50)		М±σ 0,04±0,2	100	0	0	0
1.1 (n=20)	1	5,75±2,1 p ₀ <0,05	0	30	50	20
	4	2,9±1,7* p ₀ <0,05	20	65	15	0
	10	3,3±1,66* p ₀ <0,001	10	70	20	0
2.1 (n=20)	1	5,4±1,8* p ₀ <0,05	0	25	60	15
	4	5,5±2,1* p ₀ <0,05	5**	25**	55**	15**
	10	5,2±1,8* p ₀ <0,05	5**	30**	60**	5**

Прим.: * — статистическая значимость различий показателей достоверна при p<0,05 в сравнении с контрольной группой; p₀ — достоверность различий с нормой, ** — различия по % УР p<0,05 методом Хи-квадрат с основной группой

Использование для статистического анализа КР, в отличие от частных маркеров СВР, позволило выявить достоверность различий между 1.1 и 2.1 группами на 4-е и 10-е сутки исследования.

Распределение величин УР по частотам дало возможность выполнить дифференциацию внутри групп по изучаемому признаку — качественным показателям СВ, степени критичности.

Например, при поступлении у больных групп 1.1 и 2.1 не было ни одного случая выявления критических уровней СВР (УР-4 и УР-5), что характерно для необратимых критических состояний. Между тем, у исследуемых больных условно критический уровень СВ (УР-3 балла) в первые сутки наблюдался в гр. 1.1 у 4 пациентов (20%), в гр. 2.1 — у 3 (15%). Это свидетельствует о настороженности к данным пациентам для предсказания развития реальных гнойно-септических органных дисфункций и осложнений. Большинство остальных пациентов имели малую вероятность развития обозначенных ситуаций, что значительно повлияло на объем и стоимость проводимых лечебных мероприятий в группах пациентов.

К 4-м суткам лечения УР-3 в гр. 1.1 не определяли, число больных с наличием УР-2 достоверно снизилось с 10 человек (50%) до 3 (15%), что связано с

возрастанием частоты УР-1 и УР-0. При наступлении 10-х суток у больных, получавших ОТ была стабильной общая тенденция распределения с несущественными вариациями, которые можно объяснить наличием локальных изменений воспалительного характера в области раны и купированием системной воспалительной реакции.

В гр. 2.1 к 4-ым суткам условно-критический уровень УР-3 сохранялся у 3 (15%) больных, осталось прежним количество пациентов на УР-2 — 11(55%), что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от значений гр. 1.1 в аналогичный временной интервал. К 10-ым суткам в группе пациентов 2.1 была идентичная картина, характеризующая распределение пациентов с малыми всплесками за счет их перемещения с УР-3 на УР-2. Необходимо отметить, что различия между показателями на 4-е и 10-е сутки в данной группе статистически не достоверны ($p > 0,05$). Как видно из данных таблицы 49, большинство пациентов находилось на УР-2, что свидетельствовало о более низкой эффективности лечебных мероприятий в гр. 2.1 по сравнению с пациентами гр. 1.1.

Таким образом, изучение динамики интегральных показателей СВР, таких как УР и КР, позволило утверждать, что применение ОТ привело к достоверному снижению значений этих показателей и, как следствие, уменьшению возможности возникновения органной дисфункции, что свидетельствует о целесообразности применения данной медицинской технологии в комплексе диагностических и лечебных мероприятий при ХИМТ.

Комплексное изучение основных патогенетических звеньев СВР (провоспалительных и противовоспалительных цитокинов), в отличие от мониторинга каждого в отдельности, позволило дать патогенетически обоснованную оценку состояния пациентов.

Для комплексной оценки СВ среди исследуемых пациентов применяли шкалу с использованием дополнительных лабораторных критериев (тропанин, кортизол, D-димеры, кортизол) В основу шкалы (от 0 до 9 баллов) острого СВ положен следующий принцип: одному феномену СВ давали определенное число

баллов (от 0 до 5 — для СВР, согласно значению УР, а также дополнительно по 1 баллу — за каждый выявленный феномен). Число баллов затем суммировали. Шкала оценки острого СВ учитывает наличие ПОН, критерием которой рассматривается наличие признаков дисфункции по двум и более органным системам (шкала SOFA). Факт наличия острого СВ подтверждался наличием более 5 баллов по шкале острого СВ, т.е. при УР более 2. Данные групп 1.1 и 2.1 в исследуемые сроки представлены в таблице 50.

Таблица 50

Распределение УР, дополнительных критериев СВ и проявлений острого СВ в первой основной и контрольной группах (%)

Группа (n=20)	Сутки	УР				Тро	Мио	D-д	Кор	СВ
		0	1	2	3					
1.1	1	0	30	50	20	0	5	25	0	5
	4	20	65	15	0	0	0	0	0	0
	10	10	70	20	0	0	0	0	0	0
2.1 (n=20)	1	0	25	60	15	5	5	25	0	15
	4	5	25	55	15	10	10	10	0	5
	10	5	30	60	5	0	0	0	0	0

Прим.: Кор — уровень кортизола > 1380 нмоль/л или < 100 нмоль/л, Мио — уровень миоглобина > 800 нг/мл, Тро — уровень тропонина >0,2 нг/мл, D-д — уровень D димеров > 500 нг/мл, УР — уровень реактивности, СВ — системное воспаление СПОН имело место у всех пациентов

Таким образом, на 1-е сутки СВ выявляли у 10% всех обследованных пациентов, у которых наблюдали ССВР и ПОН. У остальных пациентов имело место только классическое воспаление без подтверждения факта СВ, которое характеризовалось умеренными проявлениями СВР: у большинства УР был 1-2 балла, несколько реже — 3 балла, а в единичных случаях — 4 балла; другие феномены СВ носили эпизодический характер. Факт наличия таких «не реанимационных» пациентов с ПОН свидетельствует о том, что не всегда имеются объективные критерии использования комплекса верификации диагноза тяжелого сепсиса в целом и мероприятий интенсивной терапии. Между тем, отдельные

пациенты (10% всех обследованных) имели системный процесс, сопровождавшийся субкомпенсированным повреждением внутренних органов без клиники расстройств микроциркуляции. С позиции оценки динамики СВ такое состояние можно характеризовать как фазу развития СВ или пограничное состояние между классическим воспалением и очевидными проявлениями критических фаз СВ — фазы флогогенного удара и депрессивной фазы, которые характеризуются критичностью состояния и высокой вероятностью летального исхода.

На 4-е сутки у пациентов гр. 1.1 СВ не выявили, имело место классическое воспаление с УР-1, реже 2 балла. В гр. 2.1 СВ наблюдали на 4-е сутки у одного пациента. Однако в контрольной группе, в отличие от основной, на 4-е сутки оставались высокими показатели системной альтерации — миоглобин и тропонин I, а также D-димеры у 10% пациентов. К 10-ым суткам происходил полный регресс признаков СВ в обеих исследуемых группах.

Таким образом, оценка критериев острого СВ на основе определения в плазме крови комплекса цитокинов и вычисления на этой основе интегральных уровней СВР является надежной и патогенетически обоснованной системой мониторинга особенностей патогенеза, а также течения ХИМТ у военнослужащих. Данная методика позволила провести грань между СВ и классическим воспалением, выявить обратимые фазы и своевременно воздействовать на них с помощью лечебных мероприятий, в том числе и ОТ. Не только ССВР, но и органые дисфункции при острой ХИМТ могут носить латентный характер. Однако часть пациентов имела в патогенезе СВ как типовой патологический процесс с проявлениями его отдельных феноменов — СВР, ДВС, системная альтерация, ПОН (10%). Количество рисков развития СВ (пред СВ, 3-4 балла по шкале СВ) еще больше. Характерным для данной категории пациентов являлось отсутствие критических фаз СВ — флогогенного удара (4-5 УР) и депрессивной фазы (2-3 при наличии шока, критичности ПОН и наличии связи с

ранее перенесенной ФФУ). Между тем и пограничная фаза развития СВ тоже имела латентные признаки микроциркуляторных расстройств и возможность их осложнений (ДВС, органные повреждения). Такое течение связано как с особенностью действия повреждающего фактора, так и высоким уровнем функциональных резервов у включенных в исследование лиц молодого возраста. При своевременном хирургическом купировании гнойного процесса субкомпенсированные проявления фазы развития, а в некоторых случаях и фазы первичного флогогенного удара, до развития феномена вторичного системного повреждения носят обратимый характер, что подтверждается полученными данными. Использование в комплексе лечебных мероприятий ОТ при ХИМТ ограничивает развитие СВР.

5.2.6. Прогностическая значимость интегральных показателей течения острой хирургической инфекции мягких тканей в сравнении с традиционными методами

Из 310 пациентов с острой ХИМТ (группы 1.1 и 2.1) первым этапом оценивали признаки ССВР, а также признаки органной дисфункции по SOFA.

Критериями включения для исследования цитокинового профиля, а также интегральных показателей являлось наличие полиорганной недостаточности, наблюдавшееся у 20 (12,9%) пациентов гр. 1.1 и 20 — гр. 2.1. По шкале SOFA у данных пациентов показатели на 1-е сутки колебались от 2 до 6 баллов. При исследовании уровня прокальцитонина у пациентов на 1-е сутки значения в группах 1.1 и 2.1 были сопоставимы и составили $1,21 \pm 0,21$ нг/мл и $1,24 \pm 0,33$ нг/мл соответственно.

Сравнительная оценка интегральных показателей течения воспалительного процесса при поступлении с традиционными методами оценки приведена в таблице 51.

Сравнительная оценка пациентов с острой ХИМТ по шкалам, признакам СВР и интегральным показателям

Группа	Показатель			
	ССВР (признаки)	SOFA (балл)	APACHE II (балл)	СВ (балл)
1.1(n=20)	2,3 \pm 1,98	3,3 \pm 3,4	4,3 \pm 2,9	3,5 \pm 0,51
2.1 (n=20)	2,7 \pm 2,3	3,2 \pm 2,8	4,1 \pm 2,76	3,28 \pm 0,58

Как видно из таблицы, наименьший разброс значений среди шкал имелся при оценке воспалительного процесса с помощью интегральных показателей, результатом которого являлся уровень системного воспаления (СВ).

При изучении исходов лечения были получены следующие данные. В гр. 1.1, где проводили ОТ, наблюдали полное выздоровление — заживление ран имело место у 20 пациентов (100%). В гр. 2.1 выздоровление имело место у 17 (85%) пациентов, у 3 (15%) исходом послужило образование ВГР, потребовавшее аутодермопластики. Указанное явление имело место у пациентов с признаками острого СВ в контрольной группе. На основании вышеизложенного, нами была разработана схема диагностических методов и лечебных мероприятий при острой ХИМТ (табл. 52).

Схема применения диагностических этапов для определения групп риска образования ВГР как исхода острой ХИМТ

Этап	Диагностика	Лечение
1-й этап	Определение ССВР	Традиционное
2-й этап	Показатели по SOFA, APACHE	Традиционное+ ОТ
3-й этап	Интегральные показатели	Традиционное +ОТ

Таким образом, шкала оценки СВ позволила прогнозировать группу риска образования ВГР при острой ХИМТ и определять показания к дополнительным методам лечебного воздействия — ОТ.

5.2.7. Оценка содержания альбумина и его функциональные особенности

Для изучения содержания альбумина у пациентов с острыми ХИМТ был использован флуоресцентный тест с альбумином сыворотки крови. Данная методика основана на изучении изменений характерных признаков молекулы альбумина при ХИМТ [228]. Суть метода заключалась в следующем: добавляемый в сыворотку крови особый флуоресцентный краситель позволял проводить регистрацию этих изменений по интенсивности флуоресцирующего сигнала. Проводили определение двух показателей: ОКА — концентрации общего альбумина и ЭКА — концентрации эффективного альбумина, которая является так называемым «полноценным альбумином»; за исходный уровень принимали средние значения показателей и их колебания условно здоровых людей (группа 3.1) в количестве 50 человек, средний возраст которых составил $29 \pm 9,57$ лет. При ХИМТ показатель ЭКА может снижаться гораздо быстрее, чем ОКА. При предоставлении данных приведено среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ). Данные оценки показателей ОКА и ЭКА при ХИМТ у военнослужащих изменялись следующим образом (табл. 53):

Сравнительная оценка показателей ОКА и ЭКА

Показатель М±σ	Группы пациентов	Сутки М±σ		
		1	4	10
ОКА (г/л) 38,50±3,71 г/л	2.1 (n=100)	29,51± 3,47	28,53± 1,45	34,33± 1,04
	↓ %	81	86	
	↑ %	2	4	65 4
	1.1 (n=100)	27,39± 2,34	33,92± 1,09*	37,02± 0,43*
	↓ %	78	64	12
	↑ %	0	5	10
ЭКА (г/л) 34,40±3,61	2.1 (n=100)	19,34± 2,29	21,54± 1,87	27,32± 1,08*
	↓ %	90	77	43
	↑ %	0	0	2
	1.1 (n=100)	18,91± 1,91	26,45± 0,74*	32,65± 1,15*
	↓ % (абс)	92	69 1	21
	↑ % (абс)	0		5

Прим.: * — статистическая значимость различий показателей достоверна при $p < 0,05$ в сравнении с 1-ми сутками

Для детальной оценки отклонений от нормы использовали показатель процента выхода за нормативные референтные значения. На основании измеряемых параметров ОКА и ЭКА определяли отношение $(ЭКА/ОКА) \cdot 100\%$, получившее название РСА и выражающееся в процентах. Также в рамках исследования определяли величину $ОКА/ЭКА-1$, получившую название индекса токсичности (ИТ). При предоставлении данных приведены среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (σ). Изменения значений показателей альбумина РСА и ИТ при ХИМТ у военнослужащих в группах представлены в таблице 54.

Оценка показателей ИТ и РСА в группах 1.1 и 2.1 у военнослужащих с острой ХИМТ

Показатели	Группы Больных	сутки		
		1	4	10
РСА(%) 89,0±5,72	2.1 (n=100)	65,53± 3,49	75,49± 1,67*	79,58± 1,64
	↓ %	87	73	51
	↑ %	0	4	14
	1.1 (n=100)	69,09± 1,53	77,98± 2,06*	87,78± 1,46
	↓ %	92	67	15
	↑ %	0	6	9
ИТ ПДЗ нормы 0,13±0,07	2.1 (n=100)	0,53± 0.04	0,32±0.03*	0,26± 0,04
	↓ %	0	0	0
	↑ %	91	86	54
	1.1 (n=100)	0,48±0,03	0,27±0,02*	0,13±0,02
	↓ %	0	0	6
	↑ %	89	71	1

Прим.: * — статистическая значимость различий показателей достоверна при $p < 0,05$ в сравнении с 1 сутками

Из приведенных данных видно, что показатель ОКА в обеих исследуемых группах был ниже концентрации ОКА, чем в группе сравнения. Однако обращает внимание, более выраженное нарушение функциональной активности альбумина сыворотки крови в контрольной группе. Основные изменения ЭКА претерпела у больных с острой ХИМТ, оказавшись достоверно сниженной в контрольной группе во все исследуемые сроки. В связи с этим закономерно падение РСА в 1,12 раз и повышение ИТ в 2 раза в контрольной группе (табл. 54).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных с острыми ХИМТ нарушаются функциональные свойства альбумина сыворотки крови. В условиях патологического процесса модифицированный альбумин теряет

связывающую активность. Наибольшие негативные сдвиги претерпевали параметры ЭКА, РСА и ИТ. Таким образом, проведенное исследование позволило установить снижение функциональной активности альбумина сыворотки крови пациентов групп 1.1 и 2.1 по сравнению с нормальными показателями. Наиболее выраженные изменения наблюдали в гр. 2.1 на 4-е и 10-е сутки. Эти изменения метаболизма альбумина можно трактовать как стандартные некритичные проявления острофазного ответа, стресс-реакции метаболических циклов липолиза, характеризующие умеренные проявления эндогенной интоксикации. На фоне ОТ улучшается связывающая способность альбумина, наблюдается рост эффективной концентрации альбумина, снижается индекс токсичности, что нуждается в дальнейшем изучении. Данный тест может служить дополнительным лабораторным критерием, позволяющим следить за развитием острой ХИМТ.

Вывод.

Применение ОТ в комплексе лечебных мероприятий при острых ГВЗМТ ускоряет регресс отека и воспалительной инфильтрации вокруг первичного воспалительного очага, сокращает сроки появления грануляций, краевой эпителизации, а также полного заживления ран. Клинические данные подтверждаются данными морфологических исследований мазков-отпечатков раневой зоны. На фоне ОТ происходит снижение микробной обсемененности ран при острой ХИМТ по сравнению с традиционным лечением. К указанной положительной динамике со стороны ран на фоне ОТ приводит положительное воздействие на микроциркуляцию, что подтверждается комплексом показателей по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Интегральные показатели системного воспаления являются информативными для мониторинга и оценки эффективности лечебных мероприятий при острой ХИМТ.

Глава 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ВЯЛОГРАНУЛИРУЮЩЕЙ РАНЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗОНОТЕРАПИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Включенные в исследование пациенты с ВГР были разделены на две группы — вторую основную и вторую контрольную (группы 1.2 и 2.2). Гр. 1.2 включала в себя пациентов с ВГР, которым проводилась ОТ в комплексе с традиционным лечением. В гр. 2.2 вошли пациенты с ВГР, получавшие только традиционное лечение. ОТ применяли на область гнойного процесса, начиная с первых суток послеоперационного периода, и использовали как дополнительный метод в комплексном лечении хирургической инфекции мягких тканей.

Оценку течения ВГР в исследуемых группах при использовании ОТ и традиционного лечения проводили в динамике на протяжении всего пребывания в хирургическом стационаре; изучали следующие показатели:

— клиническую симптоматику — отек, инфильтрацию тканей вокруг гнойного очага, гиперемию кожи, боли в области раны;

— клинические показатели динамики первичного гнойного очага — сроки появления грануляций, появление признаков краевой эпителизации, время полного заживления;

— параметры скорости заживления раны после оперативного лечения ХИМТ — площадь гнойного очага (см²) на 1-е, 4-е и 10-е сутки после операции, суточное уменьшение площади раны к 10-ым суткам (%);

— динамику цитологической реакции на поверхности гнойного очага на 1-е, 4-е и 10-е сутки после операции как наиболее объективный критерий характера патологического процесса;

— качественные и количественные показатели микробной обсемененности

первичного гнойного очага на 1-е, 4-е и 10-е сутки;

— микроциркуляции по данным метода лазерной доплеровской флоуметрии.

6.1. Комплексная оценка местных изменений в очаге воспаления под влиянием озонотерапии

На основании комплекса клинических, морфологических, бактериологических параметров и показателей микроциркуляции нами была произведена оценка изменений в очаге воспаления при вялогранулирующих ранах у военнослужащих групп 1.2 и 2.2.

6.1.1. Оценка клинических изменений

В процессе лечения у пациентов гр. 1.2 на фоне комплексного применения ОТ после 2-х сеансов появлялось усиление экссудации раневого отделяемого. Начиная с 4-го сеанса, эти явления без дополнительного медикаментозного воздействия самостоятельно купировались. На основании общепринятых критериев была произведена сравнительная оценка эффективности лечебного воздействия во второй основной и второй контрольной группах военнослужащих с ВГР (табл. 55).

Оценка эффективности местного лечения вялогранулирующих ран в группах пациентов

Показатель (сутки)	Гр. 1.2 (озон) n =100	Гр. 2.2 (традиционное лечение) n =135	Достоверность (p)
Очищение ран от фибрина (сутки) $M \pm \sigma$	6,0 \pm 0,9	8,3 \pm 1,0	p<0,05
Появление грануляций (сутки) $M \pm \sigma$	6,9 \pm 1,21	9,4 \pm 1,52	p<0,05
Появление краевой эпителизации (сутки) $M \pm \sigma$	9,9 \pm 1,1	12,0 \pm 0,9	p<0,05
Среднесуточный процент уменьшения площади (%) $M \pm \sigma$	4,5 \pm 0,2	3,2 \pm 0,3	p<0,05

Данные таблицы свидетельствуют, что очищение ран от пленок фибрина во гр. 1.2 происходило на 6,0+0,9 сутки, в гр. 2.2 — 8,3+1,0 сутки, это доказывает, что действие ОТ ускоряет время заживления ран; значения в группах достоверно (p<0,05) отличались.

Показатель появления грануляций у пациентов групп 1.2 и 2.2 также изменился. В гр. 1.2 на фоне ОТ в комплексе лечебных мероприятий грануляции появлялись на 6,9 \pm 1,21 сутки, в гр. 2.2 — 9,4 \pm 1,52 сутки; межгрупповые различия между исследуемыми группами также достоверны (p<0,05).

Появление краевой эпителизации в гр. 1.2 наблюдали на 9,9 \pm 1,1 сутки, в 2.2 указанные изменения со стороны раневой поверхности имели место на 12,0 \pm 0,9 сутки; межгрупповые различия между исследуемыми группами достоверны (p<0,05).

Значения среднесуточного процента уменьшения площади ран к 10-ым суткам также претерпевали изменения. В гр. 1.2 процент снижения составил

4,5±0,2%, в гр. 2.2 — 3,2±0,3%; межгрупповые различия между исследуемыми группами также достоверны ($p<0,05$).

Таким образом, по всем исследуемым показателям получены достоверные отличия основной от контрольной группы пациентов, что свидетельствует об эффективности использования ОТ в комплексном лечении ВГР.

У всех пациентов после полного очищения ран была проведена аутодермопластика. Исходы лечения пациентов приведены в таблице 56.

Таблица 56

Исходы лечения пациентов

Показатель	Группа 1.2 n=100	Группа 2.2 n=135	(p) Достоверность
Полное приживление кожных лоскутов	96 (96%)	105 (78%)	$p<0,05$
Сроки полного заживления ран	25,6±1,27	31,8±1,43	$p<0,05$

Кожные лоскуты полностью прижились у 96% пациентов гр. 1.2, а гр. 2.2 — у 78% больных. По результатам исследования была получена достоверная межгрупповая разница. Итог лечебных мероприятий иллюстрируют сроки заживления ран: в гр.1.2 они составили 25,6±1,27 дней, в гр. 2.2 — 31,8±1,43 дней. Межгрупповые различия между исследуемыми группами были достоверными ($p<0,05$).

Таким образом, использование ОТ для лечения ВГР в 1,3 раза сокращает сроки ее заживления по сравнению с традиционным лечением, что свидетельствует о целесообразности применения метода в комплексе лечебных мероприятий.

6.1.2. Оценка морфологических изменений по данным цитогрaмм

Клинические результаты подтверждались данными цитогрaмм, полученными методом поверхностной биопсии ран по М.П. Покровской. Исследования, полученные на 1-е и 10-е сутки лечения у 100 пациентов гр. 1.2 и 135 пациентов гр. 2.2, представлены в таблице 57.

Таблица 57

Оценка типа цитогрaмм в основной и контрольной группах пациентов с ВГР на первые и десятые сутки

Тип цитогрaммы		Группа 1.2 n=100	Группа 2.2 n=135
некротический	1 сутки	16 (16%)	22 (16%)
	10 сутки	-	-
дегенеративно-воспалительный	1 сутки	80 (80%)	102 (76%)
	10 сутки	-	-
воспалительный	1 сутки	4 (4%)	11 (8%)
	10 сутки	-	11 (8%)
воспалительно-регенераторный	1 сутки	-	-
	10 сутки	-	11 (8%)
регенераторно-воспалительный	1 сутки	-	-
	10 сутки	41 (41%)	22 (16%)
регенераторный	1 сутки	-	-
	10 сутки	59 (59%)	-

Как видно и данных, приведенных в таблице 57, на 1-е сутки у пациентов в обеих группах преобладали некротический и дегенеративно-воспалительный типы мазков-отпечатков. Микроскопически данные типы цитогрaмм характеризовались наличием детрита, остатками разрушенных нейтрофилов в большом количестве, внеклеточным расположением микрофлоры, имел место незавершенный или извращенный фагоцитоз. Это свидетельствовало о полном отсутствие процессов репарации в обеих группах пациентов. Исключение составили 4 пациента гр. 1.2 и 11 — гр. 2.2, в которых имелся 3-й тип цитогрaмм.

На 10-е сутки у пациентов гр. 1.2 происходило полное очищение ран, активно шли процессы репарации, что подтверждалось преобладанием регенераторных (5 и 6) типов цитограмм. У пациентов гр. 2.2 репаративные процессы шли медленнее (табл. 57), в аналогичные временные интервалы преобладали цитограммы 3 типа.

Таким образом, в гр. 1.2 на фоне использования ОТ в комплексе лечебных мероприятий, по данным морфологических исследований, на 10-е сутки отмечали преобладание репаративных процессов в отличие от пациентов гр. 2.2, где применяли традиционное лечение. Это подтверждает благоприятное воздействие ОТ в комплексе с традиционным лечением на динамику репарации при ВГР.

6.1.3. Данные микробиологического исследования

Исследование качественных и количественных показателей микробной обсемененности ран было проведено у 235 пациентов с ВГР, 100 из которых составили основную группу, где применялась ОТ в комплексе лечебных мероприятий, и 100 — контрольную, где применялось традиционное лечение.

Выделение и культивирование микроорганизмов проводили аналогично пациентам с острой ГВЗМТ по стандартным методикам. Чувствительность микрофлоры определяли методом диско-диффузии. Контроль посевов из ран на питательную среду проводили на 1-е и 10-е сутки.

Структура выделенных возбудителей из ран в 1.2 и 2.2 группах на 1-е и 10-е сутки лечения представлена в таблице 58.

Микробный спектр возбудителей из ВГР

Род и вид микроорганизмов	Группа 1.2 (n=100) Абс. (%)		Группа 2.2 (n=135) Абс. (%)	
	1 сутки	10 сутки	1 сутки	10 сутки
<i>Staphylococcus aureus</i>	71 (71%)	-	93 (69%)	4 (3%)
MSSA	60 (60%)	-	80 (59%)	-
MRSA	11 (11%)	-	14 (10%)	4 (3%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	13 (13%)	-	19 (14%)	7 (5%)
<i>Ps. Aeruginosa</i>	9 (9%)	-	11 (8%)	7 (5%)
Микробные ассоциации	6 (6%)	-	9 (7%)	4 (3%)
Некlostридиальная анаэробная инфекция (всего)	0 (0%)	-	0 (0%)	-
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 (1%)	-	-	-
<i>Fusobacterium species</i>	-	-	1 (1%)	-
Отрицательный результат исследования	-	100 (100%)	1 (1%)	112 (83%)

Как видно из представленных данных, аналогично острому ГВЗМТ спектр микроорганизмов при ВГР представлен возбудителями-аэробами. В большинстве ситуаций микроорганизм определялся в монокультуре. В микробной структуре преобладал *Staphylococcus aureus*. Некlostридиальная анаэробная микрофлора не встречалась в обеих группах во все временные интервалы.

Анализ качественного состава микроорганизмов при сравнении исследованных групп на 10-е сутки показал отсутствие в гр. 1.2 роста микрофлоры у всех пациентов. В гр. 2.2 данный показатель составил 83%, что достоверно отличалось от значений в гр. 1.2. В сравнении с острым ГВЗМТ отмечается рост *Staph. MRSA*, *Ps. Aeruginosa*, микробных ассоциаций, что объясняется неоднократными попытками лечения, предпринимавшимися ранее.

Анализ чувствительности возбудителей, высеваемых из ВГР к различным антибактериальным препаратам, представлен в таблице 59.

Оценка чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам

Род и вид возбудителей и препараты	Чувствительность микроорганизмов к препаратам (%)		
	Группа 2.2 (n=135)		Группа 1.2 (n=100)
	1 сутки	10 сутки	1 сутки
<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA			
ампициллин	26 %	19%	-
амоксициллин	56%	47%	-
гентамицин	4%	3%	-
цефазолин	69%	57%	-
цефтриаксон	76	75	
цефотаксим	61%	58%	-
ванкомицин	100%	100%	100%
эритромицин	16%	6%	-
ципрофлоксацин	65%	60%	-
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA			
ампициллин	21%	16%	23%
амоксициллин	68%	51%	67%
гентамицин	20%	19%	23%
цефазолин	37%	45%	40%
цефотаксим	62%	54%	64%
эритромицин	29%	30%	29%
ципрофлоксацин	67%	61%	63%
<i>Streptococcus pyogenes</i>			
ампициллин	43%	48%	45%
амоксициллин	69%	67%	69%
гентамицин	26%	19%	24%
цефазолин	69%	62%	65%
цефотаксим	64%	65%	65%
эритромицин	13%	12%	15%
ципрофлоксацин	69%	62%	65%
<i>Ps. Aeruginosa</i>			
амоксициллин	23%	20%	24%
гентамицин	15%	-	16%
цефазолин	-	-	-
цефтазидим	65%	57%	67%
эритромицин	-	-	-
ципрофлоксацин	50%	59%	59%

Таким образом, из приведенных в таблице 59 низкую чувствительность наблюдали к незащищенным пеницилинам (Ампициллину, Гентамицину, Эритромицину, Цефазолину). Это отчасти объяснялось применением описанных в таблице препаратов на предыдущих этапах лечения (этап медицинского пункта полка, гарнизонные госпиталю).

Сохранялась достаточно высокая чувствительность к препаратам Цефотаксим, Ципрофлоксацин, Цефтазидим, Цефтриаксон, Ванкомицин, которые на предыдущих лечебных этапах не применяли, что и объясняет высокую восприимчивость микроорганизмов к ним.

Обращает внимание рост числа больных с выделенным из ран возбудителем *Pseudomonas Aeruginosa* на 10-е сутки, а также рост резистентности данного возбудителя к антибактериальным препаратам.

С учетом отсутствия признаков ССВР в терапии ВГР антибактериальную терапию для их лечения не применяли ни в одном случае в группах 1.2 и 2.2.

Таким образом, на основании полученных данных целесообразно включение ОТ в комплекс лечебных мероприятий при ВГР, что обеспечивает снижение микробной обсемененности ран. В развитии хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих существенное значение имеет грамположительная кокковая флора, чувствительная к Ципрофлоксацину, Цефтриаксону, Ванкомицину, Цефотаксиму. Эффективный комплекс лечебных мероприятий при ВГР возможен без применения антибактериальной терапии.

6.1.4. Оценка показателей микроциркуляции по данным доплеровской лазерной флоуметрии

Для изучения микроциркуляторного русла, аналогично пациентам с острой ХИМТ, при ВГР нами использован метод лазерной компьютеризированной доплеровской флоуметрии. Контроль микроциркуляторных показателей в зоне

раны провели у 100 пациентов гр. 1.2 и 135 — гр. 2.2 в стандартизированных условиях при помощи аппарата ЛАКК-01 (НПП «Лазма») и сравнивали с показателями, полученными в симметричной точке здоровой конечности. Средняя величина ПМ в указанных точках составила 5,29 п.е. Значение амплитуды вазомоторных колебаний кровотока (ALF) равнялось 0,52 1/мин. Среднее значение индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) составило 1,74. Эти значения были приняты за исходные величины основных показателей и взяты за основу при анализе доплерограмм. При анализе доплерограмм, снятых из раневой зоны на 1-е сутки, было отмечено снижение ПМ в группах 1.2 и 2.2, что характеризовало снижение перфузии микроциркуляторного русла на фоне хронического воспалительного процесса. Отмечали также снижение показателя средней амплитуды вазомоторных колебаний и ИЭМ в сравнении со значением для интактной кожи, что говорит о расстройстве микроциркуляторного русла в ране. К 10-м суткам пациенты гр. 1.2 имели показатели, превышающие исходные значения, в отличие от значений в гр. 2.2, где нормализация наступала лишь к 12-14-ым суткам. Результаты измерения показателей представлены в таблице 60.

Таблица 60

Оценка показателей микроциркуляции в основной и контрольной группах пациентов с ВГР

Показатель		Норма	1.2 группа n=100	2.2 группа n=135
ПМ (п.е.) M±σ	1 сутки	5,26±0,32	3,10±0,22	3,41±0,24
	10 сутки	5,26±0,32	5,71±0,3*	4,67±0,24
ALF (1/мин) M±σ	1 сутки	0,52±0,03	0,44±0,02	0,43±0,03
	10 сутки	0,52±0,03	0,52±0,01*	0,49±0,03
AmaxLF/M*100%	1 сутки	8,44±0,3	4,93±0,26	4,81±0,3
	10 сутки	8,44±0,3	8,35±0,44*	7,09±0,13
σ/AmaxLF	1 сутки	2,79±0,14	3,55±0,23	3,62±0,18
	10 сутки	2,79±0,14	2,81±0,10*	3,11±0,09
ИЭМ	1 сутки	1,76±0,24	1,42±0,02	1,43±0,04
	10 сутки	1,76±0,24	1,83±0,04*	1,56±0,03

Прим.: * различия достоверны в сравнении с нормой при $p < 0,05$;

Как видно из таблицы, в 1-е сутки на фоне снижения перфузии в очаге воспаления происходило достоверное ($p < 0,05$) снижение показателя ПМ до $3,1 \pm 0,22$ и $3,41 \pm 0,24$ перфузионных единиц в 1.2 и 2.2 группах соответственно. Межгрупповые отличия в группах не достоверны. К 10-ым суткам на фоне использования ОТ в комплексе лечебных мероприятий у пациентов гр. 1.2 происходила полная нормализация исследуемого показателя ($5,71 \pm 0,3$ п.е.). Причиной этого являлось увеличение перфузии в раневой зоне, в следствие чего происходила активация процессов репарации. В гр. 2.2 показатель микроциркуляции (ПМ) достоверно ($p < 0,05$) отличался по своим значениям ($4,67 \pm 0,24$ п.е.) от референтных значений нормы.

При изучении значений показателя ALF (1/мин), характеризующего миогенную активность вазомоторов, были получены следующие данные: 1-е сутки исследования характеризовались достоверным ($p < 0,05$) снижением показателя в гр. 1.2 до $0,44 \pm 0,02$ 1/мин. и 2.2 — до $0,43 \pm 0,03$ 1/мин. по сравнению с показателями здоровой кожи, что говорило о стойком стазе русла микроциркуляции на фоне воспалительного процесса; на 10-е сутки происходило увеличение исследуемого показателя в обеих группах, что характеризовалось ростом перфузии в зоне раны. Полученные значения в гр. 1.2 на 1-е, 10-е сутки практически не отличались от нормы, что свидетельствовало о нормализации деятельности миоцитов микроциркуляторного русла. В гр. 2.2 на 10-е сутки также происходил достоверный ($p < 0,05$) рост показателя миогенной активности вазомоторов по сравнению с 1-ми сутками исследования, однако по сравнению со значениями гр. 1.2 он остался достоверно ниже и составил $7,09 \pm 0,13$ 1/мин. Таким образом, миогенная активность вазомоторов в гр. 2.2 на фоне традиционного лечения не восстанавливалась полностью до исходного уровня.

Анализ значений показателя $A_{\max}LF/M * 100\%$, характеризующего работу гладкомышечных клеток в прекапиллярном звене резистивных сосудов, выявил следующие изменения: 1-е сутки у пациентов 1.2 и 2.2 групп характеризовались

достоверным ($p < 0,05$) снижением значений на фоне воспалительного процесса в очаге до $4,93 \pm 0,26$ и $4,81 \pm 0,3$ соответственно, по сравнению с нормой — $8,44 \pm 0,3$; на 10-е сутки в обеих группах происходил достоверный ($p < 0,05$) рост значений $A_{\max}LF/M * 100\%$ в сравнении со значениями первых суток. Однако в гр. 2.2 на 10-е сутки значения $A_{\max}LF/M * 100\%$ оставались достоверно ($p < 0,05$) ниже нормы и показателей основной группы $8,35 \pm 0,44$, что свидетельствовало о продолжающихся нарушениях микроциркуляторного русла.

При исследовании динамики показателя $\sigma/A_{\max}LF$, характеризующего нейрогенные влияния на тонус микрососудов, были получены следующие изменения: на 1-е сутки отмечали достоверное ($p < 0,05$) увеличение $\sigma/A_{\max}LF$ в 1.2 и 2.2 группах на фоне хронического воспалительного процесса; к 10-ым суткам происходило его снижение в обеих группах. В гр. 1.2 на фоне применения ОТ в комплексе лечебных мероприятий наблюдали полную нормализацию показателя, и в исследуемые сроки отличия с нормой не достоверны ($p > 0,05$). В гр. 2.2 на 10-е сутки, напротив, сохранялись достоверные ($p < 0,05$) отличия со значениями нормы и с показателями гр. 1.2. Это также подтверждает наше заключение о благоприятном влиянии ОТ в комплексе лечебных мероприятий на тонус микрососудов.

Исследование интегрального показателя, характеризующего отношение активных и пассивных механизмов регуляции микроциркуляции (ИЭМ), выявило следующие изменения: 1-е сутки на фоне воспалительного процесса в области ВГР происходило резкое снижение исследуемого показателя в группах 1.2 и 2.2 до $1,42 \pm 0,02$ и $1,43 \pm 0,04$ соответственно. Это свидетельствовало о выраженных расстройствах микроциркуляторного русла в зоне ВГР; на 10-е сутки происходил достоверный рост показателя в обеих группах. Однако в основной группе ИЭМ составил $1,83 \pm 0,04$, что превысило норму и свидетельствовало об интенсивном росте микрососудов и улучшении микроциркуляции в раневой зоне на фоне ОТ. В гр. 2.2 данный показатель составил $1,56 \pm 0,03$, что было достоверно ниже нормы и

объясняло недостаточное влияние традиционного лечения на улучшение показателей микроциркуляции.

Таким образом, при включении ОТ в комплекс лечебных мероприятий у пациентов с ВГР наблюдали улучшение по данным лазерной доплеровской флоуметрии показателей микроциркуляции, что обусловлено стимуляцией активных механизмов регуляции микроциркуляции и нормализацией транскапиллярного обмена. Это также подтверждает целесообразность применения метода ОТ в комплексе лечебных мероприятий.

6.1.5. Возможность применения раневых покрытий и препаратов микронизированного диосмина в лечении вялогранулирующей раны

Одной из тенденций в местном лечении ран является использование различных раневых покрытий в зависимости от фазы раневого процесса. Данная современная тенденция побудила нас исследовать возможность совместного использования ОТ с раневыми покрытиями в первую и вторую фазу раневого процесса.

Наряду с этим было изучено действие микронизированного диосмина на микроциркуляцию раневой зоны, исходя из чего оценена возможность использования препарата в комплексе базовой общей терапии ВГР.

6.1.5.1. Возможности применения раневых покрытий в комплексе лечебных мероприятий

В данную часть исследования были включены 50 пациентов военнослужащих с ВГР из числа пациентов групп 1.2 и 2.2, госпитализированных

в стационар повторно с диагнозом «вялогранулирующая рана». Средняя площадь ран составила $15,7+3,28 \text{ см}^2$.

Все больные были разделены на две сопоставимые группы. Основную группу составили 25 пациентов из группы 1.2 с ВГР голени и стопы, которым в совокупности с традиционным лечением проводили системную и местную ОТ; для перевязок, в зависимости от стадии раневого процесса, использовали повязки СЕЛЛОСОРБ® Ag для первой фазы раневого процесса и УРГОТЮЛЬ® — второй фазы. Контрольную группу составили 25 больных из группы 2.2, которым проводили традиционное лечение, включавшее в себя перевязки с традиционными перевязочными средствами и мазями в зависимости от фазы раневого процесса.

Площадь раневой поверхности в исследуемых группах достоверно не отличалась и распределялась согласно таблице 61.

Таблица 61

Характеристика площадей ран пациентов в группах

Площадь раневой поверхности (см^2)	Основная группа (озон + повязки) n=25	Контрольная группа (лечение традиционное) n=25
10 - 15 см^2	16 (64%)	17 (68%)
15,1 - 20 см^2	5 (20%)	4 (16%)
20,1 - 25 см^2	4 (16%)	4 (16%)

Клинический контроль эффективности лечебных мероприятий у всех пациентов контрольной и основной групп осуществляли исследованием показателей процесса репарации ран, которые включали в себя очищение раны, появление грануляций, эпителизацию, процент среднесуточного уменьшения площади ран.

Были изучены: показатель микроциркуляции, представляющий собой интегральный показатель скорости движения в зондируемом объеме ткани до 1 мм^3 эритроцитов, измеряемый в перфузионных единицах (п.е.); значение

амплитуды вазомоторных колебаний кровотока (ALF), а также ИЭМ — индекс эффективности микроциркуляции, который иллюстрирует соотношение пассивных и активных механизмов регуляции при развитии ХИМТ.

Выделение и культивирование микроорганизмов проводили согласно Приказу от 22.04.1985 г. Министерства здравоохранения СССР «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Оценку динамики раневого процесса в исследуемых группах проводили методом поверхностной биопсии ран по М.П. Покровской (1942). Препараты фиксировали в этиловом спирте и окрашивали по методу Романовского-Гимзе и Грамму. Мазки-отпечатки делали до начала лечения, а также на 10-е сутки лечения.

Морфологические исследования проводили пациентам основной и контрольной групп. В общем заключении при оценке цитограммы выделяли следующие типы мазков-отпечатков: некротический, дегенеративно-воспалительный, воспалительный, воспалительно-регенераторный, регенераторно-воспалительный и регенераторный. До лечения пациентов основной и контрольной групп преобладали некротический и дегенеративно-воспалительные типы мазков-отпечатков. Микроскопически данные типы цитограмм характеризуются наличием детрита, остатками разрушенных нейтрофилов в большом количестве, внеклеточным расположением микрофлоры, имеет место незавершенный или извращенный фагоцитоз.

В процессе лечения у пациентов основной группы после 1-2 сеансов появлялось усиление экссудации раневого отделяемого, затем без дополнительного медикаментозного воздействия эти явления самостоятельно

купировались. Сравнительная оценка эффективности лечебного воздействия в основной и контрольной группах представлена в таблице 62.

Таблица 62

Оценка эффективности местного лечения вялогранулирующих ран в основной и контрольной группах пациентов

Показатель (сутки) $M \pm \sigma$	Основная группа (n=25)	Контрольная группа (n=25)	Достоверность (p)
Очищение раневой поверхности	5,70 \pm 0,82	8,10 \pm 0,93	p<0,05
Появление грануляций	6,80 \pm 1,24	9,40 \pm 1,53	p<0,05
Появление краевой эпителизации	9,70 \pm 1,2	12,20 \pm 0,94	p<0,05
Среднесуточный процент уменьшения площади (%)	4,40 \pm 0,2	3,20 \pm 0,3	p<0,05

По всем исследуемым показателям получены достоверные отличия основной от контрольной группы пациентов, что свидетельствовало об эффективности озонотерапии и повязок в комплексном лечении ВГР. Приведенные в таблице 62 сроки наступления основных этапов раневого процесса в группе с использованием ОТ в комплексе с повязками имели тенденцию к снижению в сравнении с пациентами, где ОТ применяли изолированно.

Клинические данные подтверждались данными цитограмм, полученными методом поверхностной биопсии ран. Данные исследования среди пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 63.

Оценка цитограмм в основной и контрольной группах пациентов

Тип цитограммы		Основная группа n=25	Контрольная группа n=25
некротический	1 сутки	4(16%)	4(16%)
	10 сутки	-	-
дегенеративно-воспалительный	1 сутки	20(80%)	19(76%)
	10 сутки	-	-
воспалительный	1 сутки	1(4%)	2(8%)
	10 сутки	-	2(8%)
воспалительно-регенераторный	1 сутки	-	-
	10 сутки	-	17(68%)
регенераторно-воспалительный	1 сутки	-	-
	10 сутки	12(48%)	4(16%)
регенераторный	1 сутки	-	-
	10 сутки	13(52%)	-

До лечения в обеих группах пациентов преобладали некротический и дегенеративно-воспалительный типы мазков-отпечатков. Микроскопически данные типы цитограмм характеризовались наличием детрита, остатками разрушенных нейтрофилов в большом количестве, внеклеточным расположением микрофлоры, также имел место незавершенный или извращенный фагоцитоз. Как видно из таблицы 63, под влиянием озонотерапии в комплексе с перевязочными средствами URGO к 10-ым суткам происходило полное очищение ран, активно шли процессы репарации, что подтверждалось преобладанием регенераторных (5 и 6) типов цитограмм. У пациентов контрольной группы репаративные процессы шли медленнее, в аналогичные временные интервалы преобладали цитограммы 3 типа. Таким образом, в основной группе, по данным морфологических исследований, к 10-ым суткам отмечали преобладание репаративных процессов. В сравнении с изолированным использованием ОТ и комбинации ее с повязками наблюдали изменение соотношения между мазками регенераторно-воспалительного и регенераторного типов. При комбинации ОТ и повязок на 10-е

сутки наблюдали увеличение процента мазков регенераторного типа при сохранении их общего числа.

При анализе доплерограмм с интактных кожных покровов не были получены кривые монотонного характера с небольшим разбросом значений. Средняя величина показателя микроциркуляции (ПМ) в указанных точках составила 5,29 п.е. Значение амплитуды вазомоторных колебаний кровотока (ALF) равнялось 0,52 1/мин. Среднее значение индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) составило 1,74. Данные значения были приняты за исходные величины основных показателей и взяты за основу при анализе доплерограмм. При анализе доплерограмм, снятых из раневой зоны на 1-е сутки, было отмечено снижение ПМ в основной и контрольной группах, что характеризовало снижение перфузии микроциркуляторного русла на фоне хронического воспалительного процесса. Также отмечалось снижение показателя средней амплитуды вазомоторных колебаний и ИЭМ, в сравнении со значением для здоровой кожи. Это говорило о расстройстве микроциркуляторного русла в раневой зоне. К 10-м суткам у пациентов основной группы изучаемые показатели превышали исходные значения, в отличие от значений в контрольной, где нормализация наступала лишь к 12-14 суткам. Результаты измерения показателей представлены в таблице 64.

Таблица 64

Мониторинг микроциркуляции в контрольной и основной группах пациентов

Показатель		Основная группа n=25	Контрольная группа n=25	Достоверность (p)
ПМ (п.е.)	1 сутки	3,34±0,2	3,13±0,24	<0,1
	10 суток	5,4±0,14	4,88±0,2	p<0,05
ALF (1/мин)	1 сутки	0,41±0,04	0,44±0,06	<0,1
	10 суток	0,56±0,04	0,47±0,02	p<0,05
ИЭМ	1 сутки	0,46±0,35	0,43±0,38	<0,1
	10 суток	2,81±0,37	1,81±0,21	p<0,05

Как видно из данных, приведенных в таблице 64, различия между ПМ (п.е.) на 1-е сутки не достоверны ($p > 0,05$), оставались сниженными по сравнению с нормой, что свидетельствовало о нарушениях микроциркуляции в очаге воспаления. На 10-е сутки происходило достоверное ($p < 0,05$) увеличение значений ПМ (п.е.) в обеих группах. При использовании ОТ и повязок показатель микроциркуляции полностью нормализовался, в отличие от пациентов, получавших традиционное лечение.

Аналогичная ситуация имела место при анализе показателя ALF (1/мин). Так, на 1-е сутки происходило его снижение, миогенную отражающую активность вазомоторов, что также подтверждает расстройства микроциркуляции в обеих группах. К 10-ым суткам в группе на фоне совместного применения ОТ и повязок происходила нормализация показателя ALF (1/мин), у пациентов, получавших традиционное лечение ALF (1/мин) остался достоверно сниженным ($p < 0,05$).

Интегральный показатель ИЭМ также подтвердил описанные изменения. На 1-е сутки наблюдали достоверное ($p < 0,05$) снижение индекса в обеих группах по сравнению с нормой, что говорило о серьезных нарушениях микроциркуляции. К 10-м суткам происходила нормализация показателя и его увеличение, в сравнении с нормой, на фоне роста микрососудов и улучшения микроциркуляции. На фоне традиционного лечения этот показатель был достоверно ниже значений при использовании ОТ и повязок.

Всем пациентам основной и контрольной групп после полного очищения ран была проведена аутодермопластика. Кожные лоскуты полностью прижились у 24 пациентов основной группы. По результатам исследования получили достоверную разницу по показателю полного приживления кожных лоскутов в основной группе в отличие от группы контроля, что позволило в 1,24 раза сократить сроки полного заживления ран.

При сравнении показателей микроциркуляции на фоне использования ОТ наблюдали тенденцию к улучшению всех исследуемых показателей при

совместном использовании ОТ и повязок, однако отличия не достоверны (табл. 65).

Таблица 65

Исходы лечения пациентов контрольной и основной групп

Показатель	Основная группа n=25	Контрольная группа n=25	Достоверность (p)
Полное приживление кожных лоскутов	24 (96%)	19 (76%)	p<0,05
Сроки полного заживления ран	25,9±1,27	31,8±1,43	p<0,05

Как видно из таблицы 65, на фоне комбинированного применения ОТ и повязок наблюдали достоверное увеличение приживления лоскутов кожи, а также сокращение сроков заживления ран в сравнении с контрольной группой, где применялось традиционное лечение. При сравнении значений с показателями пациентов, где использовалась ОТ в комплексе с традиционным лечением, достоверных отличий не получено, наблюдается лишь тенденция к незначительному снижению показателей

Таким образом, применение ОТ в сочетании с современными перевязочными средствами в комплексе лечебных мероприятий при ВГР оказывает позитивное влияние на клиническое течение и микроциркуляцию в зоне раны. Однако это не приводит к достоверному сокращению сроков лечения по сравнению с пациентами, где применялась ОТ в комплексе с традиционным лечением.

6.1.5.2. Возможность применения микронизированного диосмина

Как известно, интенсивность репарации и динамика раневого процесса находятся в тесной связи с состоянием микроциркуляторного русла в области раны.

Одним из положительно влияющим на микроциркуляцию посредством улучшения лимфодренажа фармакологическим препаратом является микронизированный диосмин «Флебодиа 600» [232]. В этой связи интерес оценка влияния препарата на показатели микроциркуляции, регистрируемые в зоне раны методом доплеровской лазерной флоуметрии аппаратом ЛАКК-01.

Нами изучено влияние микронизированного диосмина и стандартного местного лечения на микроциркуляцию в околораневой зоне у военнослужащих с ВГР нижних конечностей.

В исследование были включены две группы военнослужащих с ВГР нижних конечностей из числа пациентов контрольной группы 2.2 общей численностью 70 человек, с отеком пораженной конечности. Пациенты были поделены на две группы по 35 человек каждая. В основную группу вошли пациенты, которым назначали препарат «Флебодиа 600» в дозе 1 таблетка в сутки (600 мг Диосмина) в совокупности с традиционным лечением. Препарат назначали с 1-ых суток после поступления в стационар в течение 14 дней. В контрольную группу вошли 35 пациентов с ВГР, получавшие только традиционное лечение.

Для оценки состояния микроциркуляции использовали метод доплеровской лазерной компьютеризированной флоуметрии.

При анализе доплерограмм, снятых из раневой зоны на 1 сутки отметили достоверный рост ПМ в контрольной и основной группах, это характеризовало застой крови в венах русла микроциркуляции при воспалительном процессе. При этом амплитуда колебаний вазомоторов и значение ИЭМ достоверно были снижены по сравнению со значением для здоровой кожи, что говорит о значительных нарушениях микроциркуляции раневой зоны (табл. 66).

Всем пациентам, включенным в исследование, выполняли ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. У 30 пациентов основной и 31 больного контрольной групп отсутствовала клапанная недостаточность вен нижних конечностей на 1-е сутки исследования. У четырех контрольной и пяти пациентов основной групп регистрировали незначимую гемодинамически клапанную

недостаточность (при проведении проб регистрировали ретроградный ток крови длительностью не более 1,5 секунд). На 15-е сутки в основной группе у пациентов ретроградный ток на фоне приема Флебодиа 600 не регистрировался.

В таблице 67 представлены данные, полученные при исследовании описанных выше показателей микроциркуляции в основной и контрольной группах.

Таблица 67

Мониторинг параметров микроциркуляции ран

Показатель	Норма (M+σ)	Основная (n=35) (M+σ)		Контрольная (n=35) (M+σ)	
		1 сутки	15 сутки	1 сутки	15 сутки
ПМ	5,26±0,32	3,21±0,11*	5,01±0,22	3,4±0,24*	4,67±0,25*
AmaxLF/M*100%	9,88±0,72	4,71±0,21*	7,85±0,39	4,45±0,36*	7,1±0,27
ИЭМ	1,74±0,38	1,4±0,04*	1,68±0,22	1,4±0,06*	1,53±0,1

Прим.: * — разница достоверна при $p < 0,05$ в сравнении с нормой; межгрупповые различия в исследуемые интервалы времени не достоверны

Полученные значения ПМ на 15-е сутки исследования показали нормализацию значений в основной группе, в контрольной группе значения оставались достоверно ниже, что свидетельствовало о низком тканевом кровотоке тканей раневой зоны на фоне традиционного лечения.

Изучение изменений показателя миогенной активности вазомоторов AmaxLF/M*100% демонстрировало тенденцию к нормализации указанного показателя к 15-ым суткам прием микронизированного диосмина по сравнению с группой контроля, это свидетельствовало о положительном влиянии препарата на тонус микрососудов за счет влияния на гладкомышечные клетки.

Изменения комплексного показателя, оценивающего соотношение пассивных и активных механизмов микроциркуляции – ИЭМ к 15-м суткам, подтверждают эффективность препарата «Флебодиа 600» для коррекции расстройств микроциркуляции в раневой зоне при ВГР. Регресс отека в основной группе наблюдался у всех пациентов к 15 суткам. В контрольной группе в

аналогичный временной интервал отек сохранялся у 15 пациентов, что составило 42,8%. Механизм действия препарата связан с улучшением лимфодренажной функции конечности с наличием ВГР.

Средние сроки заживления ран в основной и контрольной группах достоверно не отличались и составили $31,8 \pm 2,1$ и $32,1 \pm 1,4$ дня соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о положительном влиянии микронизированного диосмина, входящего в препарат «Флебодиа 600», на процессы микроциркуляции раневой зоны, что делает целесообразным использование в комплексной терапии ВГР.

6.2. Комплексная оценка местных изменений в очаге воспаления под влиянием озонотерапии

Как уже упоминалось ранее, проблемой у военнослужащих рядового и сержантского состава срочной и контрактной службы является образование ВГР, причиной которой являются микротравмы, ссадины, потертости, которые в подавляющем большинстве локализуются на нижних конечностях. Все это делает проблему лечения ВГР актуальной среди заболеваний, относящихся к хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих.

В основе клинических проявлений хронического воспалительного процесса при ВГР на системном уровне могут лежать те или иные проявления ХСВ. Однако, несмотря на наличие хронических системных провоспалительных реакций, в МКБ 10-го пересмотра, национальных классификаторах болезней других стран и РФ нет синдромов или клинических состояний, отражающих понятие ХСВ. Это обусловлено отсутствием единой общепринятой теории СВ как типового патологического процесса и не изученностью значения СВ в развитии хронических заболеваний.

При ХСВ проявления основных частных феноменов, характерных для СВ, таких как расстройства микроциркуляции, ДВС, ПОН, системное тканевое повреждение, дистресс-реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, гиперцитокинемии гораздо менее выражены. Для идентификации хронического СВ и отличия от классического воспалительного процесса имеется необходимость определения отдельных уровней СВР, УР — уровней реактивности и других феноменов СВ. В этих целях также были использованы интегральные критерии в виде шкалы ХСВ. Основными отличительными признаками ХСВ являются компенсированное течение процесса, незначительные изменения показателей, благополучная адаптация к измененным показателям гомеостаза.

Прогрессированию ХСВ препятствует этапная система факторов противовоспалительной резистентности, препятствующая развитию СВР. При наличии СВР происходит торможение развития вторичного повреждения и расстройств микроциркуляции в жизненно важных тканях и органах. Интегральные критерии ХСВ, основанные на определении в крови цитокинов, для оценки эффективности ОТ ранее не использовались.

6.2.1. Оценка лабораторных маркеров системной воспалительной реакции

Нами исследованы пациенты с ВГР, из числа пациентов группы 1.2 (n=22) и группы 2.2 (n=20). Критериями включения в группу были размеры раневой поверхности более 15 см², а также наличие повреждений мышечных структур (IV уровень поражения). В таблице 68 представлены данные статистического анализа методом Хи-квадрат концентраций в плазме крови исследуемых цитокинов и СРБ у двух групп военнослужащих с ВГР. При предоставлении данных приведены среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ).

Динамика маркеров воспалительного процесса у пациентов с ВГР

Показатели	Группы		Сроки наблюдения	
			1 сутки	15 сутки
СРБ (мг/дл) ПДЗ - 1,0 мг/дл	группа 1.2 (n=22)	M±σ	1,55±1,54	1,33±1,48
	группа 2.2 (n=20)	M±σ	0,40±0,47	0,88±0,56
ИЛ-6 (пг/мл) ПДЗ - 5 пг/мл	группа 1.2 (n=22)	M±σ	5,13±2,06	7,69±3,34
	группа 2.2 (n=20)	M±σ	4,29±1,37	3,82±0,07
ИЛ-8 (пг/мл) ПДЗ - 10 пг/мл	группа 1.2 (n=22)	M±σ	18,18±13,94	10,46±3,63
	группа 2.2 (n=20)	M±σ	9,55±3,76	8,92±3,91
ИЛ-10 (пг/мл) ПДЗ - 5 пг/мл	группа 1.2 (n=22)	M±σ	<5	<5
	группа 2.2 (n=20)	M±σ	<5	<5
ФНОα (пг/мл) ПДЗ - 8 пг/мл	группа 1.2 (n=22)	M±σ	12,42±2,67*	11,54± 4,94
	группа 2.2 (n=20)	M±σ	13,3±2,85*	14,3±2,6*

Прим.: различия между группами, а также внутригрупповые различия не достоверны; * — достоверность различий с нормой $p < 0,05$

Анализ значений лабораторных маркеров воспаления во второй основной и контрольной группах демонстрирует значительный разброс значений и вариабельность каждого из них в отдельности, что затрудняет трактовку результатов. При анализе остальных маркеров воспалительного процесса в обеих группах пациентов достоверных межгрупповых различий не получено. Для качественной оценки ХСВ была использована интегральная шкала ХСВ.

6.2.2. Оценка проявлений хронического системного воспаления с помощью интегральных показателей

В таблице 69 представлен анализ интегральных показателей воспалительного процесса (КР и УР) при ВГР в исследуемые сроки.

Распределение УР, дополнительные критерии СВ и вероятностные проявления ХСВ в группах пациентов с ВГР (в %)

Группа (№)	Сутки	УР						Тро	Мио	D-д	Кор	ХСВ
		0	1	2	3	4	5					
Группа 1.2 n=22	1	18,2	77,3	4,5	0	0	0	4,5	н/у	13,6	50	9,1
	15	18,2	77,3	4,5	0	0	0	0	н/у	9,1	50	4,5
Группа 2.2 n=20	1	15	85	0	0	0	0	0	н/у	5	40	0
	15	20	80	0	0	0	0	0	н/у	0	10	0

Прим.: н/у — критерий не учитывали в виду наличия обширных очагов местного повреждения мышечной ткани, Тро — уровень тропонина > 0,2 нг/мл, УР — уровень реактивности, D-д — уровень D — димеров > 500 нг/мл, Мио — уровень миоглобина > 60 нг/мл, Кор — уровень кортизола > 690 нмоль/л или < 100 нмоль/л.

При оценке состояния пациента по шкале ХСВ (при наборе баллов) не учитывали уровень миоглобина в виду первичного повреждения мышечной ткани механического (травма, удар и т.д.) характера. Однако данный показатель может свидетельствовать о динамике раневого процесса в 1.2 и 2.2 группах. Частный анализ изменений миоглобина в сыворотке крови показал, что в 1-е сутки в основной группе у 10 пациентов (45%) его концентрация была выше пороговой, в 2.2 группе аналогично у 10 пациентов (50%). На 15-е сутки после лечения в 1.2 группе лишь у 2-х пациентов (9,1%) данный показатель превышал норму, в 2.2 группе к 15 суткам миоглобин был выше 60 нг/мл у 8 пациентов (40%).

Таким образом, на фоне применения ОТ в 1.2 группе происходило достоверное снижение уровня миоглобина в сравнении с контрольной группой, что косвенно отражает репаративные процессы в очаге воспаления.

При анализе пациентов с ВГР при поступлении в стационар во второй основной и контрольной группах выявлялась характерная для них невысокая вероятность (9,1%) пограничных проявлений ХСВ (3 балла). Основная часть пациентов имели при поступлении в 1.2 и 2.2 группах допороговые для идентификации ХСВ значения по шкале ХСВ (0-2 балла). В 1.2 группе на фоне применения ОТ средний уровень ХСВ составил $1,5 \pm 0,8$ балла, в 2.2 группе — $1,25 \pm 0,8$ балла. К 15-ым суткам уровень ХСВ снизился в 1.2 группе до $1,09 \pm 0,9$, в 2.2 группе — до $0,9 \pm 0,4$ балла. Достоверной межгрупповой разницы при оценке по интегральной шкале ХСВ получено не было, к 15-ым суткам вдвое сократилось количество пациентов с СВ на фоне применения ОТ. Пациенты с учетом молодого возраста имели достаточно широкие компенсаторные возможности.

Таким образом, стандартные клинические критерии ССВР при острой ХИМТ обладают низкой специфичностью. При оценке тяжести состояния пациентов с острой ХИМТ с использованием СВ выявлено, что у большинства таких пациентов воспаление протекало по классическому пути с благоприятным прогнозом. Однако у 10% имело место СВ более 5 баллов с повреждением внутренних органов субкомпенсированного характера: данные пациенты имеют риск развития осложнений. Под влиянием ОТ на 4-е сутки СВ регрессировал в 1.2 группе, в группе 2.2 СВ наблюдали в 5% случаев.

При анализе пациентов с ВГР пограничные проявления ХСВ наблюдали в 9,1% случаев в 1.2 группе при значении по шкале 3 балла. Основная часть пациентов имела при поступлении в 1.2 и 2.2 группах ХСВ 1-2 балла. На фоне лечебных мероприятий происходило снижение среднего балла по шкале ХСВ в обеих группах. Как патологический процесс ХСВ не характерен для пациентов с ВГР, вероятно, за счет молодого возраста и высоких компенсаторных возможностей

организма. Однако нельзя исключить, что у отдельных пациентов при хронизации процесса могут сформироваться условия для формирования и дальнейшего развития более очевидных проявлений ХСВ. Вероятно, необходимо выделять группу риска для последующего диспансерного наблюдения.

6.2.3. Практическое использование интегральных показателей хирургического системного воспаления для прогноза хирургической инфекции мягких тканей

Из 235 пациентов с ВГР на первом этапе оценивали маркеры воспалительного процесса — цитокины у 22 пациентов группы 1.2 и 20 — группы 2.2. В группы отбирались наиболее тяжелые случаи: IV уровень поражения, пациенты с площадью раневой поверхности более 15 см². Из 3-х пациентов с острой ХИМТ, исходом лечения у которых явилось образование ВГР, два были определены в основную группу, один — в контрольную. Все они являлись военнослужащими срочной службы. Анализ отдельно взятых цитокинов, как и в случае с острыми процессами, не позволил оценить воспалительный процесс.

При оценке частотного распределения УР системного воспаления, дополнительных критериев СВ нами выявлено: в основной группе на 1-е сутки у двух пациентов исходами острых процессов явились ВГР, поражение миокарда имело место у одного больного, а увеличение уровня кортизола и D-димеров — у обоих; в контрольной группе у одного пациента был повышен уровень D-димеров и кортизола; у двух пациентов основной группы имели место «пограничные» изменения — уровень ХСВ составил 3 балла; к 15-ым суткам у одного пациента сохранялся высокий уровень D-димеров, другие показатели нормализовались; в контрольной группе на 15-е сутки у одного пациента сохранялся высокий уровень кортизола.

Таким образом, два пациента с наибольшими показателями ХСВ были с

исходом лечения острых ХИМТ из первой контрольной группы. Описанная оценка с помощью интегральных показателей позволила выявить группы риска и своевременно определить показания к проведению ОТ, что повысило эффективность лечебных мероприятий.

Вывод.

Лечение пациентов с ВГР с использованием ОТ в комплексе лечебных мероприятий также достоверное снижает сроки очищения ран от фибрина, появления грануляций, ускоряет краевую эпителизацию, что выражается в улучшении исходов лечения по сравнению с пациентами, получавшими традиционное лечение. Клинические данные подтверждаются анализом цитограмм и бактериологических данных, где демонстрируется благоприятное воздействие ОТ в комплексе с традиционным лечением на динамику репарации и микробной обсемененности при ВГР. Указанные изменения в раневом процессе происходят на фоне достоверного улучшения показателей микроциркуляции зоны раны на фоне использования ОТ по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Использование раневых покрытий совместно с ОТ при ВГР демонстрирует тенденцию к сокращению сроков заживления ран. Применение микронизированного диосмина при ВГР способствует улучшению микроциркуляции в зоне раны, что делает целесообразным его включение в комплекс лечебных мероприятий при данной патологии.

Использование в комплексе лабораторной диагностики интегральных показателей для оценки ХСВ позволяет выявить группу риска образования ВГР и определить показания к применению ОТ с профилактической целью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическая инфекция мягких тканей является одной из актуальных проблем у военнослужащих. Во многих исследованиях делались попытки оценить состояние пациентов, эффективность лечения, прогнозировать течение ХИМТ на основании проявлений ССВР (критерии ССВР, цитокинемия, острофазный ответ). Тем не менее, системное воспаление как типовой патологический процесс на основании комплекса интегральных показателей при острой ХИМТ и ВГР изучено менее всего. Интегральные показатели, рассчитываемые на основе более пяти информативных показателей — 4-х ключевых для развития СВР цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО α) и острофазного СРБ, а также миоглобина, тропанина, Д-димеров и кортизола с определением уровня СВ — на сегодняшний день не изучены. Диагностика СВ на основе интегральных показателей, являясь доступной лабораторной технологией, может помочь в оценке клинического исхода, а также в поисках новых направлений терапии ХИМТ.

Целью нашей работы было оценить особенности патогенеза и эффективности применения озонотерапии в лечении хирургической инфекции мягких тканей с помощью показателей иммунного статуса, различных критериев локальных и системных проявлений воспалительного процесса.

Для реализации поставленных задач нами обследовано 665 военнослужащих с ХИМТ, из них 310 пациентов — с острой ХИМТ и 235 больных — с ВГР, которые в процессе исследования были разделены на группы по способу проводимого лечения. Первая основная группа (гр. 1.1) включала 155 пациентов с острой ХИМТ, которым в комплексе лечебных мероприятий проводили системную и местную озонотерапию. В первую контрольную группу (гр. 2.1) включили 155 пациентов с острой ХИМТ, лечившихся традиционно в объеме дренирования гнойного очага некрэктомией, топическую терапию с

использованием антисептиков и мазей в зависимости от стадии раневого процесса, антибактериальную терапию, инфузионную терапию до купирования проявлений ССВР. Во вторую основную группу (гр. 1.2) вошли 100 пациентов с ВГР, которые наряду с традиционным лечением получали системную и местную озонотерапию. Во вторую контрольную группу (гр. 2.2) вошли 135 пациентов с ВГР, получавших только традиционное лечение, включавшее в себя некрэктомию при наличии некротических тканей в ране, топическую терапию в зависимости от стадии раневого процесса, закрытие раневой поверхности после очищения путем свободной кожной пластики.

У военнослужащих с острой ХИМТ оценивали признаки ССВР, тяжесть состояния по шкале APACHE II и SOFA, уровень прокальцитонина и показатели альбумина (общая и эффективная концентрация альбумина, индекс токсичности). У всех пациентов оценивали маркеры системного воспаления СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО α с определением на основании полученных результатов интегральных показателей — уровня реактивности (УР) и коэффициента реактивности (КР). На их основании с учетом исследования миоглобина, кортизола, тропонина, Д-димеров подсчитывали степень СВ как итогового интегрального показателя. Кроме того, у всех военнослужащих определяли показатели характеризующие заживление ран (сроки появления грануляций, краевая эпителизация, заживления), оценивали микробиологию, состояние микроциркуляции раневой зоны, морфологию ран.

Для детального исследования проблемы ХИМТ в среде военнослужащих ПУрВО провели анализ заболеваемости за одиннадцатилетний период по данным годовых отчетов (2002-2013 гг.), который показал, что в период с 2004 по 2009 гг. имел место рост общей заболеваемости из-за военнослужащих срочной службы. В 2010 году эпидемиологическая обстановка нормализовалась. Основную часть в формировании удельного веса дней нетрудоспособности также составили солдаты

срочной службы. Все это сопровождалось ростом материальных затрат на лечение пациентов, однако в период с 2011 по 2013 гг. удалось добиться снижения затрат, прежде всего за счет сокращения койко-дня с 31,2 до 24,6 (в 1,2 раза). Изучение сезонности за 11 лет позволило нам выявить пик заболеваемости в период с августа по октябрь и, как следствие, — спрогнозировать материальные затраты.

Большая часть солдат срочной службы среди всех больных с ХИМТ, сделала необходимым изучение показателей их иммунитета в сравнении с другими категориями пациентов.

Для решения данной задачи нами проведены исследования показателей иммунитета 50 здоровых гражданских лиц (гр. 3.1) и 35 военнослужащих рядового и сержантского состава контрактной службы (гр. 3.2.2) в сравнении с 35 военнослужащими срочной службы (гр. 3.2.1). Иммунный статус указанных категорий исследовали по данным иммунограмм, включавшим в себя гематологические показатели, гуморальный иммунитет, иммунофенотипирование лимфоцитов, фагоцитоз. Средние значения показателей иммунограмм в исследуемых категориях пациентов формально укладывались в пределы лабораторных норм, однако у военнослужащих срочной службы высокий процент большинства исследуемых показателей (лейкоциты, тромбоциты, IgA, IgM, IgG, ЦИК, Т и В-лимфоциты, NK-клетки) выходил за пределы нижних границ нормы, а средние значения достоверно отличались от аналогичных параметров пациентов-контрактников и гражданских лиц. Данный факт, безусловно, объясняет более высокую заболеваемость и, как следствие, значительные материальные затраты лечения ХИМТ у военнослужащих срочной службы.

С учетом того, что большинство койко-дней и материальных затрат на лечение приходится на солдат-срочников, в сравнительном аспекте был проведен анализ иммунограмм при острых гнойных процессах в сравнении с контрактниками.

При анализе показателей иммунного статуса у военнослужащих срочной и контрактной службы при поступлении в стационар имели место типичные изменения, характерные для острого воспалительного процесса. После окончания лечения все исследуемые показатели нормализовались, однако в группе военнослужащих срочной службы у ряда пациентов отмечен выход за пределы нижней границы нормы, также получены достоверные межгрупповые отличия с контрактниками по показателям лейкоцитоза, лимфоцитам, гранулоцитам, IgA, IgM, IgG, В и Т-лимфоцитам, NK-клеткам. Данные выводы являются свидетельством недостаточного иммунитета у военнослужащих, что также объясняет более высокую распространенность ХИМТ и предрасположенность к длительному заживлению ран.

Нами была проведена оценка системного воспаления при острых ХИМТ и ВГР у пациентов на основании традиционных признаков ССВР, шкал SOFA и APACHE II, уровня прокальцитонина, а также отдельных маркеров воспаления и разработанных на их основе интегральных показателей. Первые сутки характеризовались наличием трех признаков ССВР в первой основной и первой контрольной группах у 52,9% обследованных, с меньшей частотой наблюдали частота двух и четырех признаков ССВР. Тяжелый сепсис и СПОН имели место у 20 пациентов в первой основной и первой контрольной группах и сопровождался дисфункцией по двум и более системам органов по критериям шкалы SOFA. На 4-е сутки в процессе лечения у подавляющего большинства пациентов первой основной группы (98,08%) происходил полный регресс признаков ССВР. В первой контрольной группе у 20 пациентов наблюдали один из признаков ССВР, у 11 — два признака, в одном случае имел место тяжелый сепсис и недостаточность по системе коагуляции. На 10-е сутки у всех пациентов, включенных в исследование, не наблюдалось признаков ССВР. Быстрое исчезновение симптомов ССВР при назначении стандартной терапии, а также при дополнении

ее ОТ можно объяснить низкой специфичностью этих признаков к прогнозу критических состояний. При оценке состояния по шкале SOFA общая частота поражения при поступлении в стационар в исследуемых группах была сопоставима и составила в первой основной и первой контрольной группах 12,9% для систем коагуляции, мочевыделительной и печеночной систем. На четвертые сутки происходила полная нормализация показателей в основной группе. В первой контрольной наблюдали изменения у 2 пациентов по системе коагуляции, в одном случае были изменены печеночные маркеры. На 10-е сутки в обеих группах показатели нормализовались. При поступлении в стационар основная часть исследуемых пациентов по шкале SOFA имела 0 баллов, меньшая часть имела минимальную органную дисфункцию. На 4-е сутки в контрольной группе дисфункцию наблюдали у двух пациентов в первой контрольной группе. На 10-е сутки у всех пациентов не наблюдали признаков дисфункции.

При изучении уровня прокальцетонина в первой основной и первой контрольной группах на первые сутки имело место достоверное повышение до $1,23 \pm 0,45$ нг/мл и $1,39 \pm 0,51$ нг/мл соответственно, что свидетельствовало об умеренной интенсивности ССВР. На 4-е сутки наблюдали тенденцию к снижению показателя в первой основной и первой контрольной группах. На 10-е сутки значения в первой основной группе приходили к нормальным, а в контрольной группе сохранялась тенденция к их повышению. Обращает на себя внимание большой разброс данных, что в некоторых частных случаях может затруднять интерпретацию.

Все вышеперечисленные методы оценки СВР не могли отразить изменений основных индукторов воспаления — цитокинов. В связи с этим представляло интерес изучение изменений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также выработка на их основе методики оценки тяжести процесса и прогноза для пациентов. Критериями включения пациентов для определения

цитокинов, а в последующем и интегральных критериев СВ как общепатологического процесса явилось наличие СПОН. Показатели СРБ, ИЛ-6, 8, 10, ФНО α имели большую вариабельность и ненормальность статистического распределения, что затрудняло интерпритацию данных. На основании комплекса вышеперечисленных маркеров были рассчитаны интегральные показатели КР и УР. Полученные данные позволили дать патогенетически обоснованную оценку тяжести состояния каждого пациента и доказать, что применение ОТ приводит к достоверному снижению значений, и, следовательно, риску осложнений ХИМТ. Для комплексной оценки СВ в группах исследуемых пациентов нами применена шкала ХСВ (от 0 до 9 баллов) с использованием дополнительных лабораторных критериев (тропанин, кортизол, D-димеры, кортизол). Использование шкалы показало, что на первые сутки СВ выявлялась у 10% всех пациентов, у которых наблюдали ССВР и ПОН. У остальных пациентов имело место только классическое воспаление, то есть без подтверждения СВ. Классическое воспаление имело незначительные проявления СВР — УР 1-2 балла, редко — 3 балла, а единичные случаи — 4 балла. На 4-е сутки у пациентов первой основной группы СВ не выявлялась и имело место классическое воспаление с УР 1, реже 2 балла. В первой контрольной группе СВ наблюдали на 4-е сутки у одного пациента, однако в отличие от первой основной группы показатели системной альтерации — миоглобин и тропонин I, а также D-димеры — у 10% пациентов оставались высокими. К 10-ым суткам происходил полный регресс признаков СВ в обеих исследуемых группах. Данная методика позволяет провести грань между СВ и классическим воспалением, выявить обратимые фазы и своевременно воздействовать на них с помощью лечебных мероприятий, в том числе и ОТ.

Согласно шкале системного воспаления, на основании интегральных показателей, в сравнении со шкалами SOFA и APACHE II, имелся наименьший разброс значений, что повысило ее ценность. При изучении исходов лечения в

основной группе, где проводилась ОТ, полное заживление ран имело место у 20 пациентов (100%). В контрольной группе выздоровление имело место у 17 (85%) пациентов, у 3 (15%) исходом послужило образование ВГР, потребовавшее аутодермопластики. Указанное явление имело место у пациентов с признаками острого СВ в контрольной группе, что позволило использовать шкалу СВ для прогноза заболевания.

При оценке концентрации альбумина, у пациентов с острой ХИМТ, было выявлено нарушение его свойств в условиях воспалительного процесса. Наибольшие негативные сдвиги претерпели параметры ЭКА, РСА и ИТ. Изменения наблюдали в контрольной группе на 4-е и 10-е сутки. Эти изменения метаболизма альбумина можно трактовать как стандартные некритичные проявления острофазного ответа, стресс реакции метаболических циклов липолиза, характеризующие умеренные проявления эндогенной интоксикации. На фоне ОТ улучшается связывающая способность альбумина, наблюдается рост его эффективной концентрации, снижается индекс токсичности, что нуждается в дальнейшем изучении. Данный тест может служить дополнительным лабораторным критерием, позволяющим следить за развитием острой ХИМТ.

Оценку СВ при ВГР у военнослужащих проводили по аналогии с острой ХИМТ. Исследование частных маркеров воспалительного процесса (СРБ, ИЛ-6,8,10, ФНО α) выявило значительный разброс значений, что сделало невозможной их интерпретацию. Использование интегральных показателей СВ КР, УР, а также значений тропанина, Д-димеров, кортизола позволило решить обозначенную проблему. Для военнослужащих с ВГР характерна невысокая вероятность (9,1%) пограничных проявлений ХСВ (3 балла). Основная часть пациентов при поступлении в стационар имели во второй основной и второй контрольной группах допороговые для идентификации ХСВ значения по шкале ХСВ (0-2 балла). Во второй основной группе на фоне применения ОТ средний уровень ХСВ

составил $1,5 \pm 0,8$ балла, а во второй контрольной — $1,25 \pm 0,8$ балла. На фоне лечебных мероприятий к 15-ым суткам уровень ХСВ снижался во второй основной группе до $1,09 \pm 0,9$, во второй контрольной — до $0,9 \pm 0,4$ баллов. Достоверной межгрупповой разницы при оценке по интегральной шкале ХСВ получено не было, к 15-ым суткам вдвое сократилось количество пациентов с СВ на фоне применения ОТ.

Развитие очевидных проявлений острого и хронического СВ при ХИМТ и ВГР в целом не характерно. Однако у части пациентов фиксировали пограничные проявления СВ и ХСВ с признаками микротромбообразования, тканевого повреждения, а при остром процессе — полиорганной дисфункции.

Исследование изменений в первичном очаге при острых ХИМТ показало, что включение ОТ в комплекс лечебных мероприятий ускоряет регресс отека и воспалительной инфильтрации, приводит к сокращению сроков появления грануляций, краевой эпителизации, а также сокращает время полного заживления ран. Изучение морфологических данных (мазков-отпечатков) показало ускорение репаративных процессов на фоне применения ОТ в сравнении с традиционным лечением. Проведенное микробиологическое исследование продемонстрировало снижение микробной обсемененности ран при острых ХИМТ на фоне ОТ по сравнению с традиционным лечением. К положительной динамике со стороны ран на фоне ОТ привело положительное воздействие на микроциркуляцию раны, что подтверждалось комплексом показателей по данным лазерной доплеровской флоуметрии.

При ВГР в комплексе лечебных мероприятий с использованием ОТ также происходило достоверное снижение сроков очищения ран от фибрина, появления грануляций, ускорение краевой эпителизации, что выражалось в улучшении исходов лечения по сравнению с пациентами, получавшими традиционное лечение. Клинические данные подтверждены анализом цитограмм, а также

бактериологических данных, которые демонстрируют благоприятное воздействие ОТ в комплексе с традиционным лечением на динамику репарации и микробной обсемененности при ВГР. Указанные изменения в раневом процессе происходили на фоне достоверного улучшения показателей микроциркуляции зоны раны на фоне использования ОТ по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Использование раневых покрытий совместно с ОТ при ВГР приводит к сокращению сроков заживления ран. Применение микронизированного диосмина при ВГР способствует улучшению микроциркуляции в зоне раны, приводит к достоверному регрессу отека пораженной конечности, что делает целесообразным его включение в комплекс лечебных мероприятий при данной патологии.

Изменения в очаге воспаления нами изучались у всех пациентов и включали в себя клинические характеристики (интенсивность болевых ощущений, сроки регресса отека, гиперемии, лимфаденита), данные планиметрии раны, морфологические и микробиологические показатели, оценку микроциркуляторного русла. Статистическая обработка показателей сроков регресса болевого синдрома в покое, гиперемии кожи, перифокального отека в области первичного гнойного очага показала, что под действием ОТ наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) ускорение регрессии признаков воспаления по сравнению с традиционным лечением.

По основным параметрам раневого процесса (появлению краевой эпителизации и грануляций, среднесуточному проценту уменьшения площади ран к 10-ым суткам, срокам очищения ран и срокам заживления ран) наблюдали достоверное отличие ($p < 0,05$) основной группы от контрольной, что свидетельствует о благоприятном воздействии ОТ на динамику заживления ран при острой ХИМТ. Сроки заживления ран между группами достоверно ($p < 0,05$) отличались и составили в основной группе $14,42 \pm 1,64$ суток, в контрольной — $21,3 \pm 1,39$.

При анализе мазков-отпечатков у пациентов первой основной группы под влиянием ОТ к десятым суткам происходило полное очищение ран, активно шли процессы репарации. Этот факт подтверждается преобладанием регенераторных (5 и 6) типов цитогрaмм, которые имели место у 94,8% пациентов. У военнослужащих первой контрольной группы репаративные процессы шли достоверно ($p < 0,05$) медленнее и преобладали цитогрaммы 4 типа (у 65,8% пациентов).

При исследовании микробиологических данных была доказана целесообразность включения ОТ в комплекс лечебных мероприятий при острой ХИМТ, что обеспечивает снижение микробной обсемененности ран. В развитии хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих существенное значение имеет грамположительная кокковая флора, чувствительная к ингибиторозащищенным бета-лактамам и цефалоспорином, что делает целесообразным включение данного комплекса препаратов в лечебные мероприятия.

При анализе доплерограмм, снятых из раневой зоны на 1-е сутки после оперативного лечения, было наблюдали достоверный рост ПМ в контрольной и основной группах, что характеризовало застой крови в венах микроциркуляторного русла при воспалительных изменениях. На 1-е сутки послеоперационного периода имело место значительное снижение двигательной активности гладкомышечных сосудов микроциркуляторного русла вследствие воспалительного процесса в ране. Также средняя амплитуда колебаний вазомоторов, значения ИЭМ, были достоверно снижены по сравнению со значением для здоровой кожи (показателями с контрлатеральной конечности), что свидетельствовало о выраженных расстройствах микроциркуляции в раневой зоне. Дальнейший анализ комплекса исследуемых показателей микроциркуляции, по данным лазерной доплеровской флоуметрии, на 4-е и 10-е сутки говорил о

позитивном влиянии ОТ в комплексе лечебных мероприятий на функционирование микроциркуляторного русла. Это также подтверждает целесообразность включения ОТ в лечебные мероприятия при острых ГВЗМТ.

Аналогичным образом на основании комплекса клинических, морфологических, бактериологических параметров и показателей микроциркуляции производили оценку изменений в очаге воспаления при вялогранулирующих ранах.

При изучении показателя сроков очищения ран от пленок фибрина в основной группе указанные изменения происходили на $6,0+0,9$ сутки. Данные значения достоверно ($p<0,05$) отличались от контрольной группы, где цифры составили $8,3+1,0$ суток. Показатель появления грануляций у пациентов второй основной и второй контрольной групп также изменялся аналогичным образом. В основной группе на фоне ОТ в комплексе лечебных мероприятий грануляции появлялись на $6,9\pm 1,21$ сутки, в контрольной группе — на $9,4\pm 1,52$ сутки. Появление краевой эпителизации в основной группе наблюдали в основной группе на $9,9\pm 1,1$ сутки, в контрольной группе указанные изменения со стороны раневой поверхности имели место на $12,0\pm 0,9$ сутки.

Кожные лоскуты полностью прижились у 96% пациентов второй основной группы. Во второй контрольной группе указанный показатель составил 78%. По результатам исследования нами получена достоверная межгрупповая разница. Итог лечебных мероприятий иллюстрируют сроки заживления ран. Во второй основной группе они составили $25,6\pm 1,27$ дней, во второй контрольной, на фоне традиционного лечения — $31,8\pm 1,43$ день. Межгрупповые различия между исследуемыми группами были достоверными ($p<0,05$). Использование ОТ для лечения ВГР в 1,3 раза сокращает сроки их заживления по сравнению с традиционным лечением, что свидетельствует о целесообразности применения метода в комплексе лечебных мероприятий.

При изучении морфологических данных, при в ВГР на 1-е сутки у пациентов в обеих группах преобладали некротический и дегенеративно-воспалительный типы мазков-отпечатков. На 10-е сутки у пациентов второй основной группы происходило полное очищение ран, активно шли процессы репарации, что подтверждалось преобладанием регенераторных (5 и 6) типов цитогрaмм. Во второй контрольной группе репаративные процессы шли медленнее, в аналогичные временные интервалы преобладали цитогрaммы 3 типа.

Таким образом, в 1.2 группе на фоне использования ОТ в комплексе лечебных мероприятий по данным морфологических исследований на 10-е сутки было отмечено преобладание репаративных процессов, в отличие от пациентов группы 2.2 с использованием традиционного лечения. Это также подтверждает благоприятное воздействие ОТ в комплексе с традиционным лечением на динамику репарации при ВГР.

При изучении микробиологических данных доказана целесообразность включения ОТ в комплекс лечебных мероприятий при ВГР, что обеспечивает снижение микробной обсемененности ран. В развитии хирургической инфекции мягких тканей у военнослужащих существенное значение имеет грамположительная кокковая флора, чувствительная к ципрофлоксацину, цефтриаксону, ванкомицину, цефотаксиму. Эффективный комплекс лечебных мероприятий при ВГР возможен без применения антибактериальной терапии.

Изучение показателей микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии демонстрирует, что при включении ОТ в комплекс лечебных мероприятий у пациентов с ВГР наблюдается улучшение показателей микроциркуляции, что обусловлено стимуляцией активных механизмов регуляции микроциркуляции и нормализацией транскапиллярного обмена. Это также подтверждает целесообразность применения метода ОТ в комплексе лечебных мероприятий.

Одной из тенденций в местном лечении ран является использование различных раневых покрытий в зависимости от фазы раневого процесса. На фоне комбинированного применения ОТ и повязок СЕЛЛОСОРБ® Ag (для первой фазы раневого процесса) и УРГОТЮЛЬ® (во второй фазе) наблюдали достоверное увеличение приживления лоскутов кожи, а также сокращение сроков заживления ран в сравнении с пациентами из числа группы 2.2, где применялось традиционное лечение. Однако это не привело к достоверному сокращению сроков лечения по сравнению с пациентами, где применялась ОТ в комплексе с традиционным лечением.

Изучение действия микронизированного диосмина на микроциркуляцию раневой зоны свидетельствует о позитивном воздействии на процессы микроциркуляции зоны ран, что делает целесообразным использование в комплексной терапии ВГР.

Проведенное нами исследование определило в структуре общей заболеваемости значимость заболеваний кожи и подкожной клетчатки, в которых основную часть больных составляют военнослужащие срочной службы, что обусловлено дефектами их иммунной системы. Полученные результаты подтвердили возможность использования шкалы СВ для оценки воспалительного процесса, эффективности лечения и прогноза ХИМТ. Проведение ОТ положительно сказалось на течении СВ и привело к нормализации лабораторных показателей, параметров микроциркуляции, бактериологии ран и к сокращению сроков лечения острой ХИМТ в 1,48 раза, а при ВГР — в 1,24 раза.

ВЫВОДЫ

1. Высокие показатели распространенности хирургической инфекции мягких тканей, длительные сроки нетрудоспособности, летне-осенняя сезонность заболевания, высокие материальные затраты на лечение относятся к военнослужащим срочной службы.

2. Военнослужащие срочной службы, в отличие от военнослужащих контрактной службы, имеют сниженные показатели клеточного и гуморального иммунитета с изменениями, типичными при гнойно-воспалительном процессе мягких тканей.

3. Клиническое течение ХИМТ у 88% военнослужащих срочной и контрактной службы характеризуется проявлениями системной воспалительной реакции (критерии ССВР, цитокинемия, острофазный ответ), у 12% — органной дисфункцией, которые купируются в течение 4-х суток от начала стационарного лечения.

4. Клиническое течение вялогранулирующих ран у военнослужащих не сопровождается органной дисфункцией и системной воспалительной реакцией.

5. Включение в протокол лечения ХИМТ озонотерапии способствует улучшению динамики системных и местных (морфологических особенностей клеточного состава, изменений микроциркуляции и бактериологической картины очага воспаления) проявлений инфекционно-воспалительного процесса и позволяет сократить сроки лечения в 1,4 раза.

6. Интегральные клинико-лабораторные показатели системного воспаления являются информативными и могут использоваться для мониторинга и оценки эффективности лечения ХИМТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно использование интегральных критериев системного воспаления в качестве методологической основы для разработки перспективных критериев мониторинга определенных вариантов развития хирургической инфекции мягких тканей.

2. Мониторинг состояния должен осуществляться под контролем иммунологических клинических, микробиологических параметров, а также показателей микроциркуляции и маркеров эндотоксикоза для повышения эффективности лечебных мероприятий.

3. Исходя из полученного ежегодного пика ХИМТ, приходящегося на август-октябрь, важно планирование бюджета лечебными учреждениями и обеспечение необходимыми медикаментами.

4. Исследование показателей ХИМТ и нетрудоспособности обосновывает экономическую целесообразность контрактной службы.

5. Исследование иммунологических показателей у военнослужащих срочной и контрактной службы необходимо для определения групп риска возникновения и длительного течения ХИМТ.

6. При ХИМТ целесообразно применение озонотерапии в комплексе лечебных мероприятий для сокращения сроков лечения.

7. Для повышения эффективности лечебных мероприятий при вялогранулирующих ранах необходимо включение в комплекс лечебных мероприятий препаратов микронизированного диосмина, а также раневых покрытий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	Всероссийская организация здравоохранения
ВГР	вялогранулирующая рана
ГВЗМТ	гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ	Доверительный интервал
ИЛ-6	интерлейкин 6
ИЛ-8	интерлейкин 8
ИЛ-10	интерлейкин 10
ИР	индекс реактивности
ИТ	индекс токсичности
ИЭМ	индекс эффективности микроциркуляции
КР	коэффициент реактивности
ЛДФ	лазерная доплеровская флоуметрия
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
МО РФ	Министерство обороны Российской Федерации
ОКА	общая концентрация альбумина
ОТ	озонотерапия
ОФР	озонированный физиологический раствор
ПМ	показатель микроциркуляции
ПДЗ	Предельно допустимые значения
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПОН	полиорганная недостаточность
ПУрВО (ЦВО)	Приволжско-Уральский военный округ (Центральный военный округ)
РСА	реакция связывания альбумина

СВ	системное воспаление
СВР	системная воспалительная реакция
СПОН	синдром полиорганной недостаточности
СРБ	С-реактивный белок
ССВР	синдром системной воспалительной реакции
СМ ₂₅₄	среднемолекулярные олигопептиды
УР	уровень реактивности
УрО РАН	Уральское отделение Российской академии наук
ФНО α (TNF α)	фактор некроза опухоли
ФФУ	фаза флогогенного удара
ХСВ	хроническое системное воспаление
ХИМТ	хирургическая инфекция мягких тканей
ЦИК	циркулирующий иммунный комплекс
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКА	эффективная концентрация альбумина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимов, С. А. Непрерывное ИК-лазерное излучение в профилактике нарушений заживления асептических ран (экспериментально-клиническое исследование) : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / Азимов С. А. – Москва, 1991. – 24 с.
2. Акатов, А. К. Стафилококки / А. К. Акатов, В. С. Зуева. – Москва : Медицина, 1983. – 252 с.
3. Актуальные проблемы организации медицинского обеспечения войск в XXI веке : материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции. – Санкт-Петербург : ВМедА, 2004. – 232 с.
4. Акулова, Р. Ф. Лечение больных с язвами нижних конечностей / Р. Ф. Акулова. – Москва : Медицина, 1953. – 223 с.
5. Алексеев, А. В. Лечение раненых в мягкие ткани современным огнестрельным оружием на этапах медицинской эвакуации : методические рекомендации / ГВМУМОРФ ; сост. А. В. Алексеев, В. И. Хрупкин. – Ленинград, 1990. – 22 с.
6. Алехина, С. Г. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты / С. Г. Алехина, Т. Г. Щербатюк. – Нижний Новгород : Литера, 2003. – 240 с.
7. Аллогенная кожа в лечении раневых дефектов мягких тканей: проблемы и перспективы / В. И. Хрупкин, Л. В. Писаренко, А. Н. Ивашкин [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2001. – № 6. – С. 29–31.
8. Андожская, Ю. С. Современные методы оценки микроциркуляции в эфферентной терапии при лечении больных с атеросклерозом / Ю. С. Андожская, М. Б. Гирина, Е. Ю. Васина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – № 1. – С. 52–59.

9. Анисимов, В. Н. Влияние психогенной травмы на заживление кожных послеоперационных ран / В. Н. Анисимов, Г. П. Кочетов, А. Г. Ботяков // Материалы Всесармейской научной конференции. – Ленинград, 1991. – С. 6–7.
10. Анисимов, В. Н. Использование слабого импульсного тока в лечении больных сахарным диабетом / В. Н. Анисимов, А. В. Воробьев // Нижегородский медицинский журнал. – 1993. – № 3. – С. 34–35.
11. Анисимов, В. Н. К вопросу о роли психогенного фактора при заживлении ран / В. Н. Анисимов, А. Г. Ботяков // Материалы научной конференции военных врачей. – Хабаровск, 1991. – С. 131–132.
12. Анисимов, В. Н. О лечении длительно незаживающих ран и язв / В. Н. Анисимов, В. Я. Кушнир // Военно-медицинский журнал. – 1992. – № 10. – С. 65.
13. Анисимов, В. Н. Озонотерапия в условиях дорожной больницы : методические рекомендации / В. Н. Анисимов ; Департамент здравоохранения МПС РФ. – Нижний Новгород : Литера, 2000. – 71 с.
14. Анисимов, В. Н. Психическая травма при катастрофах как фактор комбинированных поражений / В. Н. Анисимов, А. Г. Ботяков, Р. В. Фатыхов // Военно-медицинский журнал. – 1999. – № 7. – С. 26–29.
15. Апсатаров, Э. А. Бактериологическое исследование гнойных ран, обработанных озоном / К. А. Алимжанов, Б. У. Нургалиева // Новые технологии в хирургии. Хирургическая инфекция : материалы I Межрегиональной научно-практической конференции хирургов. – Новгород, 1999. – С. 129–131.
16. Бабаджанов, Б. Р. Комплексная терапия длительно незаживающих трофических язв / Б. Р. Бабаджанов, И. Ю. Султанов // Ангиология и

- сосудистая хирургия. – 2002. – № 3. – С. 18.
17. Баландин, А. Н. Лечение трофических язв низкоинтенсивным лазерным излучением с последующим наложением цинк-желатиновой повязки по Унну / А. Н. Баландин, Е. Б. Дроздов // Актуальные вопросы хирургии сосудов : сборник научных трудов. – Горький, 1990. – С. 157–159.
 18. Безуглый, А. В. Оптимизация хирургической помощи при гнойных заболеваниях в лечебных учреждениях догоспитального звена : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.27, 14.00.33 / Безуглый Андрей Валентинович. – Санкт-Петербург, 1998. – 156 с.
 19. Белицкий, А. В. Медико-психологическая реабилитация участников боевых действий в многопрофильном госпитале / А. В. Белицкий, М. В. Лямин // Военно-медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 62–66.
 20. Белобородов, В. Б. Стафилококковые инфекции / В. Б. Белобородов, С. Д. Митрохин // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – Т 5, № 1. – С. 12–18.
 21. Белокуров, Ю. Н. Озонотерапия гнойных ран / Ю. Н. Белокуров, В. М. Володин // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов II Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1995. – С. 29.
 22. Бецкий, О. В. Лечение электромагнитными полями. Часть 3 / О. В. Бецкий, Н. Д. Девятков, Н. Н. Лебедева // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2000. – № 12. – С. 11–30.
 23. Билич, Г. Л. Современные проблемы регенерации / Г. Л. Билич, В. Э. Колла. – Йошкар-Ола : Марийский государственный университет. – 1980. – 363 с.
 24. Бим, Т. Р. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных средств / Т. Р. Бим, Д. Н. Гилберт, Ц. М. Кунин. – Смоленск : Амипресс, 1996. – 319 с.

25. Бисенков, Л. Н. Хирургия огнестрельных ранений груди : руководство для врачей / Л. Н. Бисенков. – Санкт-Петербург : Гиппократ, 2000. – 305 с.
26. Блатун, Л. А. Возможности современных мазей в лечении гнойных ран, пролежней, трофических язв / Л. А. Блатун // Фармацевтический вестник. – 2002. – № 3. – С. 18–19.
27. Бойко, В. В. Озонотерапия в комплексном лечении больных с хирургическим сепсисом / В. В. Бойко, Ю. И. Козин // Нові технології оздоровлення природними та преформованими факторами : матеріали конференції посвященої 80-річчю ХПАМО та 140-річчю Харківської фізіотерапевтичної школи. – Україна м. Харків, 2002. – С. 188–191.
28. Бондарев, С В. Применение препаратов коллагеназы для лечения ран и рубцов кожи : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Бондарев Сергей Викторович. – Санкт-Петербург, 2005. – 20 с.
29. Ботяков, А. Г. Течение механических повреждений у пострадавших в экстремальных и боевых ситуациях после психической травмы : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук : 14.00.27, 14.00.13 / Ботяков Анатолий Геннадьевич. – Нижний Новгород, 2001. – 45 с.
30. Боченков, А. А. Исследование социальных и военно-экологических причин травматизма в Сухопутных войсках и оценка его экономических последствий. – Санкт-Петербург : ВМедА, 1996. – 139 с.
31. Бочоришвили, В. Г. Новая иммунологическая концепция сепсиса и её клиническое значение / В. Г. Бочоришвили, Т. В. Бочоришвили // Int. J. Immunorehabilitation. – 1997. – № 6. – С. 20–26.
32. Бояринов, Г. А. Исторические аспекты развития озонотерапии / Г. А. Бояринов, С. В. Рябов // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород,

2000. – С. 1–2.
33. Брюсов, П. Г. Итоги оказания хирургической помощи раненым и больным в военных лечебных учреждениях и предстоящие задачи / П. Г. Брюсов, Н. А. Ефименко // Военно-медицинский журнал. – 1997. – № 3. – С. 14–19.
 34. Брюсов, П. Г. Пути совершенствования хирургической помощи при гнойно-септических инфекциях в амбулаторных условиях / П. Г. Брюсов, В. В. Воробьев, А. С. Лисицин // Актуальные проблемы гнойно-септических инфекций в догоспитальном звене медицинской службы Вооруженных Сил : материалы Всеармейской научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 1997. – С. 14–21.
 35. Брюсов, П. Г. Современные аспекты местного лечения огнестрельных ран / П. Г. Брюсов // Местное лечение ран : материалы Всесоюзной конференции. – Москва, 1991. – С. 11–12.
 36. Булынин, В. И. Лечение ран / В. И. Булынин, А. А. Глухов, И. П. Мошуров. – Воронеж, 1998. – 28 с.
 37. Вакуум-терапия в лечении ран и раневой инфекции / В. Н. Оболенский, А. Ю. Семенистый [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 17. – С. 1064–1066.
 38. Васюков, В. А. Комплексное лечение гнойно-некротических осложнений сахарного диабета / В. А. Васюков, О. В. Ваульчикова, И. С. Куранов // Вестник новых медицинских технологий. – 2000. – Т. VII, № 1. – С. 77–78.
 39. Васютков, В. Д. Сочетанное консервативное и хирургическое лечение венозных трофических язв / В. Д. Васютков // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – № 3. – С. 35–36.
 40. Васютков, В. Я. Трофические язвы стопы и голени / В. Я. Васютков, Н. В. Проценко. – Москва, 1993. – 160 с.

41. Веденский, А. Н. Постромботическая болезнь / А. Н. Веденский. – Москва : Медицина, 1986. – 240 с.
42. Винницкий, Л. И. Коррекция нарушений микроциркуляции и гуморальная система регуляции у хирургических больных : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук : 14.00.37 / Винницкий Леонид Ильич. – Москва, 1982. – 33 с.
43. Винокуров, В. Л. Социально-гигиенические аспекты состояния здоровья военнослужащих Черноморского флота РФ, проходящих службу по контракту, и пути профилактики его нарушений : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.33 / Винокуров Владислав Леонидович. – Санкт-Петербург, 2007. – 20 с.
44. Влияние озона на свободно-радикальные процессы в крови ожоговых больных в модельных условиях *in vitro* / О. В. Костина, Е. И. Кузьмина, С. П. Перетягин, А. А. Стручков // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2000. – С. 23–24.
45. Влияние озонированного кислорода на микрогемоциркуляцию и реологические свойства крови при искусственном кровообращении / Г. А. Бояринов, А. И. Тарасова, Д. М. Зеленов, В. П. Смирнов // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов I Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1992. – С. 6.
46. Влияние озонотерапии на показатели микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии / А. Г. Куликов, В. А. Максимов, С. Н. Зеленцов, С. Д. Каратаев // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1998. – С. 107.

47. Воздушно-плазменные потоки и NO-терапия – новая технология в клинической практике военных лечебно-профилактических учреждений (экспериментально-клиническое обоснование) / Н. А. Ефименко, В. И. Хрупкин, Л. А. Марахонич [и др.] / Военно-медицинский журнал. – 2005. – Т. 326, № 5. – С. 51–54.
48. Возможности озона при лечении трофических язв нижних конечностей / Ф. И. Ромашов, С. Н. Горбунов, Л. В. Горбунова, Н. Ю. Ромашова, В. Е. Исаев, С. В. Успенский, А. Н. Бычков, В. И. Барановский // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1998. – С. 134.
49. Волков, В. Г. Применение искусственного покрытия "Гиаплюс" в лечении трофических язв нижних конечностей / В. Г. Волков, В. В. Строителев, И. А. Федорищев // Вестник новых медицинских технологий. – 2000. – Т. VII, № 1. – С. 101–102.
50. Воробьев, А. В. Фотостимуляция репаративных процессов видимым световым излучением в хирургии : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук : 14.00.37 / Воробьев Андрей Вячеславович. – Нижний Новгород, 1998. – 38 с.
51. Воробьев, В. В. Организация хирургической помощи в медицинском пункте / В. В. Воробьев, А. А. Урманчеев // Организация амбулаторной хирургической помощи в Вооруженных силах. – Санкт-Петербург, 1997. – С. 31–34.
52. Воспаление : руководство для врачей / под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. – Москва : Медицина, 1995. – 640 с.
53. Выбор оптимальной экспозиции озono-воздушной смеси при перитоните / А. И. Корабельников, С. В. Аксенова, С. А. Салехов, О. А. Оспанов // Новые

- технологии в хирургии. Хирургическая инфекция : материалы I Межрегиональной научно-практической конференции хирургов. – Нижний Новгород, 1999. – С. 106–107.
54. Гапеев, А. Б. Действие непрерывного и моделированного ЭМИ КВЧ на клетки животных / А. Б. Гапеев, Н. К. Чемерис // Вестник новых медицинских технологий. – 2000. – Т. VII, № 3/4. – С. 61–64.
55. Гельфанд, Б. Р. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему / Б. Р. Гельфанд, В. Е. Бурневич, В. Е. Гиткович // Вестник интенсивной терапии. – 1996. – № 4. – С. 29–35.
56. Гельфанд, Е. Б. Клиническая характеристика абдоминального сепсиса у хирургических больных [электронный ресурс] / Е. Б. Гельфанд, В. А. Гологорский, Б. Р. Гельфанд // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – № 1. – Режим доступа: <http://old.consilium-medicum.com/media/infektion/n01/06.shtml>.
57. Гладько, В. В. Иммунологические особенности течения пиодермии у военнослужащих с разным уровнем здоровья / В. В. Гладько, Н. Н. Кахишвили // Военно-медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 59–60.
58. Гладько, В. В. Клинико-иммунологические аспекты профилактики пиодермии у военнослужащих / В. В. Гладько, Н. Н. Кахишвили // Медицинский вестник МВД. – 2011. – № 3. – С. 41-43.
59. Гладько, В. В. Патогенетические особенности формирования стафилококкового бактерионосительства / В. В. Гладько, Н. Н. Кахишвили, С. А. Масюкова // Военно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 328, № 11. – С. 30–38.
60. Глухов, А. А. Лечение перитонита с применением новых технологий, включающих гидропрессивную санацию брюшной полости и озонотерапию

- : диссертация ... доктора медицинский наук : 14.00.27 / Глухов Александр Анатольевич. – Воронеж, 1999. – 267 с.
61. Глянцев, С. П. Достижения в лечении ран : 5-я Европейская конференция // Врач. – 1996. – № 5. – С. 44–45.
 62. Глянцев, С. П. Повязки с протеолитическими ферментами в лечении гнойных ран / С. П. Глянцев // Хирургия. – 1998. – № 7. – С. 32–37.
 63. Глянцев, С. П. Хроническая рана: от Мечникова до наших дней / С. П. Глянцев // Врач. – 1997. – № 8. – С. 34–36.
 64. Годовые отчеты ПУрВО 2002-2010гг.
 65. Годовые отчеты ЦВО 2011-2013гг.
 66. Горюнов, С. В. Гнойная хирургия : атлас / С. В. Горюнов, Д. В. Ромашов, И. А. Бутивщенко. – Москва, 2004. – С. 11–37.
 67. Горяйнов, И. И. КВЧ-волны в комплексном лечении ожогов / И. И. Горяйнов, Л. А. Князева, Л. И. Князева // Вестник новых медицинских технологий. – 2000. – Т. VII, № 3/4. – С. 39.
 68. Гостищев, В. К. Новые лечебные повязки с протеолитической, гормональной и антиоксидантной активностью / В. К. Гостищев, А. Г. Ханин, В. В. Рыльцев // Российский медицинский журнал. – 1997. – № 5. – С. 21–23.
 69. Гостищев, В. К. Оперативная гнойная хирургия : руководство для врачей / В. К. Гостищев. – Москва : Медицина, 1996. – 416 с.
 70. Гостищев, В. К. Сравнительная оценка нативных и иммобилизованных протеаз в лечении гнойных ран / В. К. Гостищев, П. И. Толстых, Э. Ф. Василькова // Военно-медицинский журнал. – 1987. – № 3. – С. 32–33.
 71. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской федерации // Здравоохранение населения РФ. – 1997. – № 5. – С. 5–9.

72. Гречко, В. Н. Влияние некогерентного монохроматизированного красного света на регенераторные процессы в ранах мягких тканей : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Гречко Владимир Николаевич. – Нижний Новгород, 1993. – 18 с.
73. Гречко, В. Н. Использование озона и озонированных растворов в лечении гнойных ран / В. Н. Гречко // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1998. – С. 74.
74. Гречко, В. Н. Сочетанное лечение больных с длительно незаживающими ранами и трофическими язвами / В. Н. Гречко // Современные методы лечения ран и актуальные вопросы хирургии : тезисы докладов научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2000. – С. 17.
75. Гуманенко, Е. К. Минно-взрывные ранения и взрывные травмы / Е. К. Гуманенко, И. М. Самохвалов // Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов : руководство для врачей. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 632–643.
76. Гуманенко, Е. К. Принципы организации оказания хирургической помощи раненым в локальных войнах и вооруженных конфликтах / Е. К. Гуманенко, И. М. Самохвалов, А. А. Трусков // Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов : руководство для врачей. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 175–187.
77. Гусев, Е. Ю. Иммунология системного воспаления / Е. Ю. Гусев, А. В. Осипенко // Иммунология Урала. – 2001. – № 1. – С. 4–8.
78. Гусев, Е. Ю. Системное воспаление – синдром или нечто большее? / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко // Журнал интенсивной терапии. – 2006. – № 11. – С. 14–18.

79. Гусев, Е. Ю. Системное воспаление как типовой патологический процесс / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2004. – № 4. – С. 17–20.
80. Гусев, Е. Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев, Л. Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 9–21.
81. Гусев, Е. Ю. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко // Цитокины и воспаление. – 2008. – № 4. – С. 31–36.
82. Девятков, В. А. Оценка динамики раневого процесса / В. А. Девятков // Хирургия. – 1998. – № 11. – С. 46–48.
83. Дерматопластика раневых дефектов : руководство / В. И. Хрупкин, В. Ф. Зубрицкий, А. Н. Ивашкин [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 192 с.
84. Добыш, С. В. Разработка и изучение нового поколения перевязочных средств на основе модифицированных полимерных материалов : автореферат диссертации ... доктора технических наук : 05.11.17 / Добыш Светлана Васильевна. – Москва, 1999. – 68 с.
85. Дозозависимый эффект озонированного физиологического раствора на некоторые показатели гомеостаза животных опухоленосителей в условиях *in vitro* и *in vivo* / Т. Г. Щербатюк, О. М. Московцева, Н. В. Седунова, О. В. Ляпина, А. Н. Плескова, А. А. Пьявкина, С. В. Марков // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2000. – С. 11–12.
86. Дремин, Д. А. Особенности возникновения, течения и организации лечения хронических ран мягких тканей у военнослужащих : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Дремин Дмитрий Анатольевич. –

- Нижний Новгород, 2005. – 169 с.
87. Дурново, Е. А. Клинико-лабораторное обоснование использования озона в комплексном лечении флегмон лица и шеи / Е. А. Дурново, И. Д. Киняпина, К. Н. Конторщикова // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1998. – С. 96–97.
 88. Дурново, Е. А. Состояние антиоксидантной системы полости рта у больных с периоститами челюстей при использовании озона / Е. А. Дурново, Н. Б. Дубова // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1998. – С. 97–98.
 89. Ермаков, Н. А. Нарушение гемомикроциркуляции при хронической венозной недостаточности нижних конечностей в стадии трофических расстройств и возможности их коррекции : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Ермаков Николай Александрович. – Санкт-Петербург, 2002. – 24 с.
 90. Ерюхин, И. А. Патогенез и лечение огнестрельной раны мягких тканей / И. А. Ерюхин, В. М. Жирновой, В. И. Хрупкий // Вестник хирургии. – 1990. – № 8. – С. 53–58.
 91. Ефименко, Н. А. О перспективах организации специализированной амбулаторной хирургической помощи / Н. А. Ефименко, В. В. Воробьёв, А. С. Лисицын // Военно-медицинский журнал. – 2000. – Т. 321, № 4. – С. 20–22.
 92. Ефименко, Н. А. Озонотерапия в хирургической клинике / Н. А. Ефименко, Н. Е. Чернеховская. – Москва : Российская медицинская академия постдипломного образования, 2001. – 160 с.
 93. Ефименко, Н. А. Перспективы развития плазменной хирургии в военной

- медицине / Н. А. Ефименко, В. И. Хрупкин, Л. А. Марахонич // Военно-медицинский журнал. – 2001. – Т. 321, № 4. – С. 32–35.
94. Ефимов, Е. И. Использование низкоинтенсивного широкополосного электромагнитного излучения ММ-диапазона длин волн в медицине / Е. И. Ефимов, А. В. Корнаухов, С. И. Анисимов // Медицинский обозреватель. – 2002. – № 2. – С. 13.
95. Ефременков, С. В. Оценка микроциркуляторных нарушений в очаге воспаления при действии низкоинтенсивного лазерного излучения с помощью ЛДФ / С. В. Ефременков, Д. В. Сосин, И. В. Сосин // Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике : материалы III Всероссийского симпозиума. – Москва, 2000. – С. 71–72.
96. Заболотских, И. Б. Сравнительный анализ эффективности шкал оценки тяжести состояния и сверхмедленных биопотенциалов в прогнозе летальности при черепно-мозговой травме. Модернизация шкал с учетом сверхмедленных биопотенциалов / И. Б. Заболотских, Д. В. Болотников, В. М. Арзуманян // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 5. – С. 264–272.
97. Зайцев, А. Б. Локальная озонотерапия пролонгированного действия в комплексном лечении больных с обширными гнойными ранами / А. Б. Зайцев, Р. С. Королев // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2000. – С. 90.
98. Зайцев, В. Н. Хирургическая тактика при огнестрельных ранениях конечностей / В. Н. Зайцев, А. А. Коломиец, С. М. Вайнтриуб // Анналы травматологии и ортопедии. – 1996. – № 3. – С. 46–51.
99. Заривчацкий, М. Ф. Гнойные раны мягких тканей : монография / М. Ф. Заривчацкий. – Пермь : ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава,

2008. – 304 с.
100. Захарова, Л. А. Медиаторы нейрогуморального взаимодействия / Л. А. Захарова, Р. В. Петров // Итоги науки и техники. Том 25. Иммунология. – Москва : ВИНТИ, 1990. – С. 6–47.
 101. Зигмантович, Ю. М. Язвы нижних конечностей у больных терапевтического профиля / Ю. М. Зигмантович, В. А. Овчинников // Нижегородский Медицинский журнал. – 1995. – № 4. – С. 87–88.
 102. Зотова, Н. В. Новые интегральные показатели оценки выраженности системной воспалительной реакции при сепсисе / Н. В. Зотова, Е. Ю. Гусев, В. А. Руднов // Интенсивная терапия. – 2008. – № 1. – С. 26–31.
 103. Зюзько, А. С. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения и гипербарической оксигенации в периоперационном периоде при хронической критической ишемии нижних конечностей у пациентов с облитерирующим атеросклерозом : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Зюзько Алексей Сергеевич. – Владивосток, 2006. – 19 с.
 104. Идов, И. Э. Аспекты применения озона в медицине / И. Э. Идов // Анестезиология и реаниматология. – 1997. – № 1. – С. 90–94.
 105. Измайлов, С. Г. Оценка эффективности лечения длительно незаживающих ран и трофических язв нижних конечностей / С. Г. Измайлов, Г. А. Измайлов, Г. И. Видманов // Хирургия. – 2003. – № 2. – С. 42–44.
 106. Иммунология : пер. с англ. : в 3 томах. Том 1 / под ред. У. Пола. – Москва : Мир, 1987. – 476 с.
 107. Иммунология : пер. с англ. : в 3 томах. Том 2 / под ред. У. Пола. – Москва : Мир, 1988. – 456 с.
 108. Иммунология : пер. с англ. : в 3 томах. Том 3 / под ред. У. Пола. – Москва :

- Мир, 1989. – 360 с.
109. Иммунология бактериальных инфекций : руководство для врачей / под ред. В. И. Покровского, Д. А. Адамбекова, В. И. Литвинова. – Москва ; Бишкек, 1994. – 355 с.
 110. Иммуноморфологическая характеристика пролежней / В. С. Пауков, Х. А. Мусалатов, Б. Б. Салтыков [и др.] // Архив патологии. – 1997. – № 6. – С. 40–44.
 111. Иммунофизиология / В. А. Черешнев, Б. Г. Юшков, В. Г. Климин [и др.]. – Екатеринбург, 2002. – 259 с.
 112. Использование газового потока, содержащего оксид азота (NO-терапия), в комплексном лечении гнойных ран / К. В. Липатов, М. А. Сопромадзе, А. Б. Шехтер [и др.] // Хирургия. – 2002. – № 2. – С. 41–43.
 113. Использование методов озонотерапии в лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями / В. Н. Оболенский, Л. А. Лаберко, Г. В. Родоман, В. Г. Никитин // Актуальные вопросы практической медицины. Хирургия : сборник научных работ / Спасо-перовский госпиталь мира и милосердия. – Москва, 1998. – С. 95–97.
 114. Использование озона в комплексном лечении осложнений сахарного диабета / В. А. Максимов, А. Г. Куликов, О. М. Киселева, Т. М. Щербина / Озон в биологии и медицине : тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2000. – С. 94–95.
 115. Использование фибробластов для лечения гранулирующих ран / В. И. Хрупкин, А. В. Низовой, С. В. Леонов [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 1998. – № 7. – С. 28–31.
 116. Истамов, Ш. Г. Особенности течения и лечения длительно незаживающих ран мягких тканей у пограничников в условиях жаркого климата

- (экспериментально-клиническое исследование) : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Истамов Шамсиддин Гафурович. – Душамбе, 2002. – 20 с.
117. Казанский, А. А. Некоторые особенности течения ран мягких тканей / А. А. Казанский // Опыт Советской медицины в Великой Отечественной Войне. – Москва : Медгиз, 1952. – Т. 14. – С. 81–85.
118. Каллистов, Д. Б. Микроволновая терапия при огнестрельных и термических повреждениях мягких тканей конечностей / Д. Б. Каллистов // Вестник хирургии. – 2000. – Т. 159. – № 5. – С. 35–38.
119. Каляев, А. В. Анализ заболеваемости военнослужащих в районах служебно-боевого применения ВВ МВД России (по материалам ГВКГ ВВ МВД России) / А. В. Каляев, Е. А. Романов, А. С. Сапожников // Актуальные вопросы медицинского обеспечения сотрудников органов внутренних дел и военнослужащих внутренних войск МВД России : материалы научно-практической конференции, посвященной 70-летию медицинской службы ГУВД Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Санкт-Петербург, 8-9 июня, 2001 г. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 77–79.
120. Камаев, М. Ф. Инфицированная рана и её лечение / М. Ф. Камаев. – Москва : Медицина, 1970. – 158 с.
121. Карпентер, П. Х. Современные методы исследования микроциркуляторного русла и их клиническое применение / П. Х. Карпентер // Медикография. – 2000. – Т. 22, № 3. – С. 62–67.
122. Кахишвилли, Н. Н. Пиодермия: клиника, диагностика, лечение, профилактика у военнослужащих : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук : 14.01.10 / Кахишвилли Нина Нугзаровна. – Москва, 2011. – 50 с.
123. Киричук, В. Ф. КВЧ-терапия / В. Ф. Киричук, Т. В. Головачева, А. Г. Чиж. –

Саратов : Изд-во Саратовского ГМУ, 1999. – 355 с.

124. Киршина, О. В. Комбинация NO-терапии и низкочастотного ультразвука в лечении гнойных заболеваний мягких тканей : материалы Третьего съезда амбулаторных хирургов / О. В. Киршина, В. В. Базарный, И. Г. Клименко [и др.] // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. – 2009. – № 3/4. – С. 83–84.
125. Киселев, С. О. Новая версия саногенеза оксигенобаротерапии / С. О. Киселев // Гипербарическая физиология и медицина. – 1998. – № 2. – С. 3–14.
126. Кияшко, В. А. Трофические язвы нижних конечностей / В. А. Кияшко // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 4. – С. 222–223.
127. Клименко, И. Г. NO-терапия и низкочастотный ультразвук в лечении гнойных заболеваний мягких тканей : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Клименко Ирина Геннадьевна. – Екатеринбург, 2011. – 129 с
128. Козлов, В. И. Исследование колебаний кровотока в системе микроциркуляции / В. И. Козлов, В. Г. Соколов // Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике. – Москва : Медицина, 1998. – С. 8–14.
129. Козлов, В. И. Система микроциркуляции крови: аспекты клинического исследования / В. И. Козлов // Микроциркуляция в клинической практике : тезисы докладов II Всероссийской научно-практической конференции. – Москва, 2006. – С. 3–4.
130. Колер, Г. В. Физико-химическое взаимодействие озона с биологическими мембранами // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов I Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород. –

1992. – С. 18–19.
131. Колесова, О. Е. Метаболические эффекты инфузии озонированного физиологического раствора / О. Е. Колесова, Н. Б. Волховская, Т. М. Фролова // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов I Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1992. – С. 12–13.
132. Колсанов, А. В. Лечение раневых дефектов кожи и мягких тканей различной этиологии с применением клеточных культур и биопокрытий / А. В. Колсанов // Нижегородский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 144–148.
133. Комбинированное использование озона и гамма-излучения в условиях экспериментального онкогенеза / Т. Г. Щербатюк, И. П. Иванова, Ю. П. Потехина, О. Б. Баюра, А. Д. Синельщиков // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2000. – С. 13.
134. Комбинированное применение озонотерапии и аэронотерапии при лечении ожоговых ран / С. П. Перетягин, В. А. Жегалов, А. А. Стручков, А. Г. Поликарпова, И. И. Иванова, О. В. Костина // Современные методы лечения ран и актуальные вопросы хирургии : тезисы докладов научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2000. – С. 38.
135. Комплексное лечение больных с острой гнойной хирургической инфекцией мягких тканей с включением озонотерапии / М. Ф. Заривчацкий, И. И. Мугатаров, Д. В. Антонов [и др.] // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2000. – С. 84–85.
136. Константинова, Н. А. Иммуные комплексы и повреждение ткани / Н. А. Константинова. – Москва, 1998. – 256 с.

137. Конторщикова, К. Н. Биохимические основы эффективности озонотерапии / К. Н. Конторщикова // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов II Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1995. – С. 8.
138. Конторщикова, К. Н. Перекисное окисление липидов при коррекции гипоксических нарушений физико-химическими факторами : автореферат диссертации ... доктора биологических наук : 03.00.04 / Конторщикова Клавдия Николаевна. – Санкт-Петербург, 1992. – 32 с.
139. Концентрация и свойства альбумина в крови и экссудате при остром панкреатите / Г. В. Родоман, Т. И. Шалаева, Г. Е. Добрецов, А. Л. Коротаев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 128, № 12. – С. 660–662.
140. Концентрация и свойства альбумина в сыворотке крови и выпоте брюшной полости у больных с перитонитом / Г. В. Родоман, Т. И. Шалаева, Г. Е. Добрецов, А. Л. Коротаев // Вопросы медицинской химии. – 1999. – Т. 45, № 6. – С. 407–415.
141. Копчак, А. В. Імунологічні показники у хворих з переломами нижньої щелепи при застосуванні озонотерапії / А. В. Копчак // Нові технології оздоровлення природними та преформованими факторами: матеріали конференції посвященій 80-річчю ХПАМО та 140-річчю Харківської фізіотерапевтичної школи. – Україна м. Харків, 2002. – С. 155–156.
142. Корабельников, А. И. Динамика маркеров воспаления и иммунной системы под воздействием озонотерапии перитонита (сообщение 1) / А. И. Корабельников, Э. А. Апсаров, А. Оспанов // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2000. – С. 74–75.

143. Коррекция антибактериальной терапии при лечении озоном гнойно-воспалительных процессов в неотложной хирургии / Т. А. Васина, Е. Б. Лазарева, В. Е. Шестоперов, Е. Б. Гагось // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов II Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1995. – С. 32.
144. Коршевер, Н. Г. Хирургическая работа в воинской части: организационная диагностика, системный подход и оптимизация / Н. Г. Коршевер, Д. А. Александров, К. Н. Анастасов. – Саратов : Научная книга, 2001. – 102 с.
145. Костюченко, Б. М. Клиника раневого процесса / Б. М. Костюченко, В. А. Карлов // Раны и раневая инфекция : руководство для врачей / под ред. М. И. Кузина. – Москва : Медицина, 1990. – Гл. 7. – С. 186–223.
146. Костюченко, Б. М. Лечение гнойных ран в управляемой абактериальной среде / Б. М. Костюченко // Хирургия. – 1986. – № 10. – С. 48–50.
147. Косумян, С. А. Озоно-кислородная смесь в лечении хирургической инфекции и эндотоксикоза / С. А. Косумян, А. Д. Ляленов, Е. Г. Кочергина // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов I Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1992. – С. 30–32.
148. Кофман, А. Введение в теорию нечётких множеств / А. Кофман. – Москва : Радио и связь. – 1982. – 432 с.
149. Криволицкая, Н. П. Применение озонотерапии в гнойной хирургии / Н. П. Криволицкая, В. В. Дудка // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1998. – С. 76–77.
150. Крылов, М. Д. Озонотерапия в лечении гнойно-некротических заболеваний нижних конечностей у больных сахарным диабетом : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Крылов Михаил Дмитриевич. –

- Москва, 2001. – 152 с.
151. Крюгер, Ю. А. Плазмодинамическая санация оксидом азота (NO) в комплексном лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Крюгер Юлия Александровна. – Москва, 2006. – 19 с.
152. Крюков, Е. В. Изменения перекисного гомеостаза у военнослужащих в процессе адаптации к службе и климатогеографическим условиям региона пребывания / Е. В. Крюков, В. Г. Новоженев // Военно-медицинский журнал. – 2003. – № 5. – С. 28–34.
153. Кушнир, В. Я. Особенности течения и лечения длительно незаживающих ран у военнослужащих : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Кушнир Вячеслав Яковлевич. – Хабаровск, 1992. – 178 с.
154. Лазерная доплеровская флоуметрия и микроциркуляции крови : руководство для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – Москва : Медицина, 2005. – 125 с.
155. Лазерная и антиоксидантная терапия ран / Г. И. Клебанов, М. П. Толстых, Ю. В. Климов, А. А. Раджабов // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2001. – № 2. - С. 15–29.
156. Ларичев, А. Б. Вакуум в медицинской практике / А. Б. Ларичев // Российский медицинский журнал. – 2004. – № 5. – С. 45–47.
157. Липатов, К. В. Новые технологии на основе использования оксида азота и озона в лечении гнойных ран : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук : 14.00.27 / Липатов Константин Владимирович. – Москва, 2002. – 36 с.
158. Лисиенко, В. М. Биофизические аспекты значимости применения лазера в

- медицине / В. М. Лисиенко, Т. А. Толстикова // Актуальные вопросы лазерной хирургии и медицины : материалы 1-й областной конференции. Екатеринбург, 14-15 ноября, 1995 г. – Екатеринбург, 1995. – С. 29–31.
159. Лисиенко, В. М. Тактика лечения трофических язв нижних конечностей при посттромбофлебитической болезни у лиц пожилого и старческого возраста / В. М. Лисиенко, О. Ю. Меняйленко, В. В. Горских // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2001. – № 2. – С. 42.
160. Луценко, Ю. А. Сочетанное воздействие низкочастотного импульсного магнитного поля и КВЧ ЭМП нетепловой интенсивности на живой организм / Ю. А. Луценко // Вестник новых медицинских технологий. – Т. VII, № 3-4. – С. 25–26.
161. Макаров, Н. А. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей / Н. А. Макаров, А. Э. Клецкин. – Нижний Новгород, 1991. – 60 с.
162. Маланчук, В. А. Патоморфологические особенности течения воспалительного процесса мягких тканей при воздействии озоном в эксперименте / В. А. Маланчук, А. В. Копчак // Містиве та парентеральне використання озонотерапії в медицині : збірник наукових робіт І міжнародної науково-практичної конференції. – Україна м. Харків, 2001. – С. 22–24.
163. Малышев, В. В. Взаимосвязь воспаления и стресса – общебиологическая закономерность, определяющая принцип оптимизации воспалительного процесса / В. В. Малышев, Л. С. Васильева, В. В. Кузьменко // Успехи современной биологии. – 1997. – Т. 117, вып. 4. – С. 405–418.
164. Масюкова, С. А. Особенности организации оказания помощи военнослужащим при микробной экземе / С. А. Масюкова, О. Н. Маркова,

- М. В. Устинов // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 16. – С. 1090–1097.
165. Матасов, В. М. Использование управляемой абактериальной среды в хирургической клинике : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук / Матасов Валерий Михайлович. – Москва, 1991. – 34 с.
166. Мациевский, Д. Д. Измерение кровотока в исследованиях макро- и микроциркуляции / Д. Д. Мациевский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – № 12. – С. 612–616.
167. Маянский, А. Н. Современная эволюция идеи И. И. Мечникова о внутрисосудистом воспалении / А. Н. Маянский // Иммунология. – 1995. – № 4. – С. 8–15.
168. Маянский, Д. Н. Хроническое воспаление / Д. Н. Маянский. – Москва : Медицина, 1991. – 272 с.
169. Мездорожный, В. А. Гигиеническое воспитание военнослужащих и обоснование основных направлений его совершенствования / В. А. Мездорожный. – Санкт-Петербург : ВМедА, 2003. – 177 с.
170. Меняйленко, О. Ю. Роль низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении язвенных форм посттромбофлебитической болезни : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Меняйленко Оксана Юрьевна. – Екатеринбург, 2004. – 197 с.
171. Местная, системная и комбинированная озонотерапия в лечении больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей / Г. В. Родоман, Л. А. Лаберко, В. Н. Оболенский, В. Г. Никитин // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2000. – С. 85–86.
172. Методология изучения системного воспаления / Е. Ю. Гусев, Л. Н.

- Юрченко, В. А. Черешнев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 15–23.
173. Мизуров, Н. А. Применение внутриартериальной и внутривенной озонотерапии в комплексном лечении больных диабетическими ангиопатиями нижних конечностей, осложненных гнойно-некротическими поражениями : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Мизуров Николай Алексеевич. Чебоксары, 1998. – 136 с.
174. Микроциркуляция в кардиологии / под ред. В. И. Маколкина. – Москва : Визарт, 2004. – 135 с.
175. Микроциркуляция и способы ее коррекции / Н. А. Ефименко, Н. Е. Чернеховская, Т. А. Федорова, В. К. Шишло. – Москва : Российская медицинская академия постдипломного образования, 2003. – 160 с.
176. Миняйлов, Н. А. Гнойная инфекция мягких тканей у военнослужащих: особенности заболеваемости и оказания хирургической помощи на догоспитальном этапе : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Миняйлов Никита Александрович. – Москва, 2009. – 22 с.
177. Миняйлов, Н. А. Оценка риска развития гнойной хирургической инфекции у военнослужащих по призыву / Н. А. Миняйлов, А. Н. Братийчук, В. А. Глущенко // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2007. – № 4. – С. 12.
178. Мирошин, С. И. Применение озона в хирургии. Военно-медицинские аспекты : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.00.27 / Мирошин Сергей Иванович. – Нижний Новгород, 1995. – 256 с.
179. Мошуров, И. П. Озонотерапия гнойных ран / И. П. Мошуров, Ю. М. Сороколетов // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов II Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород,

1995. – С. 29.
180. Мугатаров, И. Н. Комплексное лечение больных с острой гнойной хирургической инфекцией мягких тканей с включением озонированных растворов, бактериофагов и повязок сорбционных из углеродистой ткани : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Мугатаров Ильдар Нильич. – Пермь, 2001. – 24 с.
181. Мурадян, Р. Г. Современные методы местного лечения ран, стимулирующие репаративные процессы: экспериментально-клиническое исследование : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук : 14.00.27 / Мурадян Рудик Григорьевич. – Москва, 1996. – 40 с.
182. Мчеглишвили, Г. И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования нарушений / Г. И. Мчеглишвили. – Ленинград : Наука, 1989. – 286 с.
183. Неворотин, А. И. Введение в лазерную хирургию / А. И. Неворотин. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2000. – 176 с.
184. Некоторые биологические эффекты КВЧ-излучения / Д. Я. Алейник, М. И. Заславская, А. В. Корнаухов, А. Г. Полякова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – № 5. – С. 416–419.
185. Непран, А. В. Опыт лечения больных с травматическими язвами голеней в условиях кожно-венерологического отделения / А. В. Непран // Современные методы лечения ран и актуальные вопросы хирургии : тезисы докладов научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2000. – С. 35.
186. Нерсисян, А. А. Методические основы управления качеством амбулаторной медицинской помощью в войсковом звене : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.33 / Нерсисян Артур Артемович. –

Санкт-Петербург, 2007. – 20 с.

187. Новгородцев, Д. А. Озонотерапия – адекватная тактика синдрома эндогенной интоксикации / Д. А. Новгородцев, Ю. А. Гашева // Містиве та парентеральне використання озонотерапії в медицині : збірник наукових робіт III Української науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Україна м. Харків, 2003. – С. 127–129.
188. Новикова, Н. И. Постоянные магниты и их целительное действие / Н. И. Новикова // Медицинская помощь. – 2001. – № 3. – С. 37–39.
189. Новикова, Р. И. Особенности изменения системы гемостаза при критических состояниях различной этиологии / Р. И. Новикова, В. И. Черный, Г. И. Ермилов // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 3. – С. 25–29.
190. Новожилов, А. А. Озонотерапия в комплексном лечении анаэробной неклостридиальной инфекции мягких тканей : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Новожилов Алексей Александрович. – Москва, 1998. – 24 с.
191. Новые возможности в лечении инфицированных ран с высокой степенью обсемененности / Т. М. Гасанов, И. С. Богатова, Л. С. Пучкова [и др.] // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов II Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1995. – С. 41–42.
192. Носик, Н. Н. Цитокины при вирусных инфекциях / Н. Н. Носик // Вопросы вирусологии. – 2000. – № 1. – С. 4–10.
193. О проведении эксперимента по снижению заболеваемости дерматологического профиля военнослужащих Северо-Кавказского военного округа / И. Ю. Быков, А. В. Самцов, В. В. Гладько [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2006. – Т. 327, № 2. – С. 4–8.

194. Оболенский, В. Н. Предоперационная подготовка больных к аутодермопластике с использованием озона / В. Н. Оболенский, В. Г. Никитин, Г. А. Колесин // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2000. – С. 92–93.
195. Овденко, А. Г. Провоспалительные цитокины в раневом отделяемом и периферической крови при огнестрельном остеомиелите конечностей / А. Г. Овденко, А. В. Голубева // Вестник хирургии им. Грекова. – 2003. – Т. 162, № 4. – С. 54–56.
196. Огнестрельные ранения живота и таза : руководство / А. К. Ревской, А. А. Люфинг, Е. А. Войновский, В. М. Клипак. – Москва : Медицина, 2000. – 320 с.
197. Озон в многофакторном влиянии плазменного потока при лечении гнойных ран / В. Г. Плешков, В. С. Забросаев, О. А. Вишневский, И. И. Геращенко, В. Л. Минченков // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2000. – С. 86–87.
198. Озонотерапия боевой хирургической травмы : методические рекомендации / Г. А. Бояринов, С. П. Перетягин, С. Н. Горбунов [и др.] ; Военно-медицинский институт Федеральной пограничной службы России и Нижегородский НИИ травматологии и ортопедии. – Нижний Новгород, 2002. – 35 с.
199. Озонотерапия в комплексном лечении трофических язв нижних конечностей венозной этиологии / А. Н. Кузнецов, Г. В. Родоман, Н. А. Лаберко, В. Г. Никитин, В. Г. Оболенский // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции. –

- Нижний Новгород, 2000. – С. 88–89.
200. Озонотерапия в неотложной хирургии / М. Ф. Заривчацкий, И. И. Мугатаров, Д. В. Антонов, А. А. Владимиров // Нижегородский медицинский журнал. – 2003. – С. 156–158. – Приложение : Озонотерапия.
201. Озонотерапия острой гнойной инфекции / С. А. Косумян, А. Д. Ляленов, Е. Д. Гусева, Б. П. Алексеева // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов II Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1995. – С. 26–27.
202. Озонотерапия распространенного перитонита в раннем послеоперационном периоде / Б. П. Кудрявцев, С. И. Мирошин, С. В. Семенов, А. С. Сنيгоренко, И. А. Сидорович // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 1997. – № 3. – С. 36–41.
203. Озонотерапия хирургического сепсиса / В. И. Булынин, А. И. Ермакова, А. А. Глухов, И. П. Мошуров // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов II Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1995. – С. 31.
204. Онучин, П. Г. Лечение трофических язв и длительно незаживающих ран с использованием низкоинтенсивного некогерентного красного света и фотосенсибилизатора – метиленового синего : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / Онучин Павел Геннадьевич. – Нижний Новгород, 1992. – 22 с.
205. Орут, И. Е. Влияние свертывающей активности крови при инфузиях озонированного физиологического раствора / И. Е. Орут, К. Н. Конторщикова // Містиве та парентеральне використання озонотерапії в медицині : збірник наукових робіт III Української науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Україна м. Харків, 2003. – С. 35–37.

206. Оценка иммунного статуса человека : методические рекомендации / под ред. Р. В. Петрова [и др.]. – Москва : Минздрав СССР. – 1984. – 36 с.
207. Пат. 2293333 Российская Федерация, МПК G01N 33/ 68. Способ мониторинга развития критических состояний, ассоциированных с синдромом системной воспалительной реакции / Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Юрченко Л.Н., Копалова Ю. А. ; заявитель и патентообладатель Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук. – № 2005108376/15 ; заявл. 24.03.2005 ; опубл. 1.02.2007 // Изобретения. Полезные модели. – 2007. – № 4, Ч. 3. – С. 566.
208. Пат. 2335771 Российская Федерация, МПК G01N 33/ 53. Способ диагностики и прогноза системного воспаления с верификацией фаз и стадий / Гусев, Е. Ю., Юрченко Л. Н., Черешнев В. А., Зотова Н. В., Копалова Ю. А. ; заявитель и патентообладатель Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук. - № 2006124894/14 ; заявл. 11.07.2006 ; опубл. 10.10.2008, М. // Изобретения. Полезные модели. – 2008. – № 28, Ч. 4. – С. 1111.
209. Перетягин, С. П. Патофизиологическое обоснование озонотерапии постгеморрагического периода : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук : 14.00.27 / Перетягин Сергей Петрович. – Казань, 1991. – 29 с.
210. Петрин, С. А. Коррекция микроциркуляторных нарушений в гнойных ранах путем воздействия воздушно-плазменными потоками в режиме NO-терапии : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Петрин Сергей Александрович. – Москва, 2001. – 22 с.
211. Петров, Р. В. Иммунология / Р. В. Петров. – Москва : Медицина, 1982. – 368 с.

212. Пластическая хирургия хронических и нейротрофических язв / Д. Г. Никитин, И. П. Карташев, А. В. Рак [и др.]. – Санкт-Петербург, 2001. – 190 с.
213. Пластическое восстановление кожных покровов с использованием культивированных фибробластов / В. Д. Федоров, Д. С. Саркисов, А. А. Алексеев [и др.] // *Анналы хирургии*. – 1996. – № 4. – С. 16–19.
214. Подушкина, И. В. Особенности возникновения и течения длительно незаживающих ран и трофических язв у военнослужащих / И. В. Подушкина, С. А. Шапошников // *Современные методы лечения ран и актуальные вопросы хирургии : тезисы докладов научно-практической конференции*. – Нижний Новгород. – 2000. – С. 36.
215. Показатели иммунного статуса военнослужащих, больных пиодермией / В. В. Гладько, С. А. Масюкова, Н. Н. Кахишвили, Д. А. Гайворонский // *Журнал клинической иммунологии, аллергологии и медицинской косметологии*. – 2010. – № 3. – С. 5–11.
216. Показатели состояния здоровья военнослужащих ВС РФ, а также деятельности военно-медицинских подразделений, частей и учреждений в 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 гг. – Москва : ГВМУ, 2005; 2006; 2007; 2008; 2009. – 57 с.
217. Покровский, А. В. Вазопростан (простагландин E1) в комплексном лечении критической ишемии нижних конечностей при атеросклеротическом поражении артерий / А. В. Покровский, В. Н. Дан, А. В. Чупчи // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 1996. – № 1. – С. 63–72.
218. Покровский, А. В. Определение степени нарушения регионарной микроциркуляции нижних конечностей / А. В. Покровский, А. В. Чупин // *Врач*. – 1999. – № 1. – С. 28–29.
219. Полякова, А. Г. Оптимизация восстановительного лечения больных путем

- применения КВЧ-терапии / А. Г. Полякова // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2002. – № 1 – С. 57–61.
220. Пономаренко, Г. Н. Некоторые достижения и перспективы физиотерапии / Г. Н. Пономаренко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2000. – № 2. – С. 38–41.
221. Пято, Т. В. Комплексное лечение длительно незаживающих ран и рубцовотрофических язв нижних конечностей : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.22 / Пято Татьяна Васильевна. – Нижний Новгород, 2003. – 22 с.
222. Пято, Т. В. Озонотерапия и аэроионизирующее излучение в комплексном лечении длительно незаживающих ран / Т. В. Пято, Г. И. Дмитриев // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1998. – С. 162.
223. Применение медицинского озона для активного управления течением раневого процесса / С. Н. Горбунов, С. В. Дмитриев, А. Ю. Яковлев, С. И. Ромашов, В. Е. Исаев // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1998. – С. 75.
224. Применение средств, содержащих поверхностно-активные вещества, в комплексном лечении гнойных ран в условиях дневного хирургического стационара : материалы Третьего съезда амбулаторных хирургов / В. Н. Строй, А. В. Безуглый [и др.] // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. – 2009. – № 3-4. – С. 177–178.
225. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе / Е. Д. Савилов, Л. М. Мамантова, В. А. Астафьев, С. Н. Жданова. – Москва, 2004. – 108 с.

226. Проблемы диагностики и коррекции донозологического статуса человека / М. П. Захарченко, В. Х. Хавинсон, О. А. Нагибович [и др.] // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 27–31.
227. Проблемы эпидемиологии и профилактики болезней кожи и подкожной клетчатки в войсках / Г. Г. Марьин, А. Б. Корнилов, В. В. Валевский, В. И. Бондаренко, С. И. Шарырин // Военно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 329, № 3. – С. 49–53.
228. Прогноз течения гнойно-воспалительных хирургических заболеваний брюшной полости с помощью флюоресцентного теста на альбумин / Г. В. Родоман, Т. И. Шалаева, Г. Е. Добрецов, А. Л. Коротаев // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1999. – Т. 158, № 3. – С. 42–45.
229. Протопопов, С. П. Патогенез и лечение длительно незаживающих ран / С. П. Протопопов. – Москва : АМН СССР, 1950. – 186 с.
230. Раневая инфекция / И. А. Ерюхин [и др.] // Вестник хирургии. – 1992. – № 9-10. – С. 206–216.
231. Раны и раневая инфекция : руководство для врачей / под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костюченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 1990. – 592 с.
232. Регистр лекарственных средств России: энциклопедия лекарств. Вып. 15 / гл. ред. Г. Л. Вышковский. – Москва : РЛС-2007, 2007. – 929 с.
233. Репин, А. Г. Метод локальной озонкислородной терапии трофических язв венозной патологии / А. Г. Репин, В. А. Душков // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1998. – С. 107.
234. Рилинг, З. Практика озонкислородной терапии : информационно-практическое пособие : пер. с нем. / З. Риллинг, Р. Фибан. – Вена :

- Издательство медицинской литературы д-ра Эвальда Фишера, 1998. – 69 с.
235. Роль лазерной доплеровской флоуметрии в комплексной оценке микроциркуляторных нарушений в раневой зоне / К. В. Липатов, А. Ю. Емельянов, Ф. А. Фархат, С. О. Ондар, Ю. В. Куприянов // Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике : материалы IV Всероссийского симпозиума. – Пушино, 2002. – С. 131–133.
236. Роль микробного фактора, некротических масс и инородного тела в развитии гнойного процесса в ранах / Е. М. Данилина, С. А. Писаржевский, Г. Н. Дудникова, А. А. Карелин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1983. – № 3. – С. 31–34.
237. Роль озонотерапии в коррекции гомеостаза при гнойно-септической патологии / С. И. Мирошин, К. Н. Конторщикова, Б. М. Машковцев, А. С. Мирошин // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов II Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1995. – С. 30.
238. Роль физических промышленно-экологических факторов в развитии в патологии кожи / И. П. Малишевская, Г. Д. Сисельский, В. А. Молочков, С. М. Федоров // Вестник дерматологии. – 1999. – № 2. – С. 25–28.
239. Руднов, В. А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии / В. А. Руднов // Интенсивная терапия. – 2006. – № 1. – С. 4–8.
240. Руднов, В. А. Сепсис: современное состояние проблемы : учебно-методическое пособие / В. А. Руднов. – Екатеринбург : УГМА, 2000. – 28 с.
241. Савельев, В. С. Сепсис в начале XXI века / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд. – Москва : Литтерра, 2006. – 176 с.
242. Савельев, С. В. Взаимное влияние биологических систем и эффективность

- воздействия на них электромагнитного поля / С. В. Савельев // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2003. – № 4. – С. 20.
243. Самыкин, Т. Д. Влияние управляемой абактериальной среды на синегнойную инфекцию гнойных ран / Т. Д. Самыкин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1986. – № 3. – С. 21–24.
244. Саркисов, Д. С. Современная методика лечения ожоговых ран / Д. С. Саркисов, С. С. Морозов, В. П. Туманов // Военно-медицинский журнал. – 1991. – № 7. – С. 55–56.
245. Светухин, А. М. Ключевые вопросы сепсиса / А. М. Светухин, В. А. Карпов, А. О. Жуков // Хирургия. – 1992. – № 7-8. – С. 8–13.
246. Светухин, А. М. Хирургический сепсис: клиника, диагностика, лечение / А. М. Светухин, А. О. Жуков // Инфекции и антимикробная терапия. – 1999. – Т. 1, № 2. – С. 50–54.
247. Сепсис в начале 21 века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика : практическое руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – Москва : Литтерра, 2006. – 176 с.
248. Скиртачев, А. С. Имобилизованный фермент профезим в лечении гнойных ран / А. С. Скиртачев // Здравоохранение Казахстана. – 1989. – № 1. – С. 37–38.
249. Скобелкин, О. К. Лазеры в хирургии / О. К. Скобелкин. – Москва : Медицина, 1989. – 207 с.
250. Современное лечение трофических язв стопы и голени с использованием комплексной озонотерапии / С. Н. Горбунов, С. В. Дмитриев, А. Г. Винярский, В. Н. Барановский, А. Н. Бычков // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции. –

- Нижний Новгород, 2000. – С. 99.
251. Современные аспекты диагностики и лечения трофических язв венозной этиологии : пособие для врачей общей практики / В. В. Гриценко, П. И. Орловский, А. Ж. Мельцова [и др.]. – Санкт-Петербург : ГМУ, 2005. – 48 с.
252. Современные аспекты патогенеза эндотоксического шока / И. М. Салахов, А. И. Ипатов, Ю. В. Конев, М. Ю. Яковлев // Успехи современной биологии. – 1998. – Т. 118, вып. 1. – С. 33–50.
253. Современные представления о регуляции процесса заживления ран / С. Л. Вялов, К. П. Пшениснов, П. Куиндоз [и др.] // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 1999. – № 1. – С. 49–57.
254. Сопуев, А. А. Оценка эффективности дренирующих сорбентов и биологически активных композиций на их основе в комплексном лечении гнойных ран : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Сопуев Андрей Асанкулович. – Москва, 1989. – 20 с.
255. Сравнительный анализ шкал оценки тяжести состояния АРАСНЕ III, АРАСНЕ II, SAPS II и шкалы ком Глазго у нейрореанимационных больных / Д. В. Болотников, В. М. Арзуманян, А. С. Бабаков, Л. Ф. Еремеева // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 5. – С. 217–220.
256. Степаненко, А. А. Ультразвуковая обработка ожогов и длительно незаживающих ран (клиническое исследование) : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Степаненко Александр Александрович. – Санкт-Петербург, 2008. – 19 с.
257. Стойко, Ю. М. Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии длительно незаживающих трофических язв при рецидиве варикозной болезни нижних конечностей / Ю. М. Стойко, В. И. Буравцов, В. Б. Брацлавский // Вестник хирургии. – 1990. – № 1. – С. 112–114.

258. Столяров, Е. А. Заживление гнойных ран мягких тканей при местном лечении / Е. А. Столяров, В. А. Иванова, А. В. Колсанов // Хирургия. – 2003. – № 9. – С. 28–32.
259. Стручков, В. И. Руководство по гнойной хирургии / В. И. Стручков, В. К. Гостищев, Ю. В. Стручков. – Москва : Медицина, 1984. – 512 с.
260. Сухотник, И. Г. Сравнительная оценка эффективности использования постоянного и переменного магнитных полей при лечении трофических язв / И. Г. Сухотник // Вестник хирургии. – 1990. – Т. 144, № 6. – С. 123–124.
261. Теплов, А. В. Лазерная терапия в комплексном лечении огнестрельных ран / А. В. Теплов, А. К. Полонский, А. Р. Евстигнеев // Обзорение медтехника. – 2004. – № 4. – С. 21–22.
262. Титов, В. Н. Альбумин, транспорт насыщенных жирных кислот и метаболический стресс-синдром / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 3–11.
263. Трофические язвы конечностей: обзор проблемы / В. Н. Оболенский, Г. В. Родоман, В. Г. Никитин, Н. А. Кареев // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 25. – С. 35–38.
264. Указания по военно-полевой хирургии / сост. А. Н. Бельских, И. М. Самохвалов. – Москва, 2013. – 428 с.
265. Фадеев, С. Б. Видовой состав и персистентные характеристики возбудителей хирургической инфекции мягких тканей : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.27, 03.00.07 / Фадеев Сергей Борисович. – Оренбург, 1998. – 23 с.
266. Федоров, В. Д. Избранный курс лекций по гнойной хирургии / В. Д. Федоров, А. М. Светухин. – Москва : Миклош, 2005. – 365 с.
267. Хабиров, Т. Ш. Применение озонированных кристаллоидов в комплексном

- лечении гемореологических нарушений у больных разлитым перитонитом : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Хабиров Тимур Шамилевич. – Казань, 2002. – 24 с.
268. Характеристика общих синдромов и органопатологических изменений при травматической (раневой) болезни у раненых, получивших ранения при проведении контртеррористической операции / В. В. Булавин [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 334, № 9. – С. 66–68.
269. Хартман, П. Методическое руководство по лечению ран / П. Хартман. – Москва : ООО Пауль Хартман, 2000. – 44 с.
270. Хирургические инфекции : руководство / под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. – Санкт-Петербург : Питер, 2003. – 864 с.
271. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации / под ред. В. С. Савельева. – Москва, 2009. – 89 с.
272. Хохлов, А. М. Особенности патогенеза и лечения трофических язв при варикозной болезни нижних конечностей / А. М. Хохлов // Хирургия. – 1986. – С. 59–62.
273. Хохлов, А. М. Стимуляция репаративных процессов лизоцимом / А. М. Хохлов, Г. Н. Берченко // Раны и раневая инфекция : тезисы II Всесоюзной конференции. – Москва. – 1986. – С. 178.
274. Цибуляк, Г. Н. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений : руководство для врачей / Г. Н. Цибуляк. – Санкт-Петербург : Гиппократ, 1995. – С. 111–112.
275. Черешнев, В. А. Патолофизиология : учебник / В. А. Черешнев, Б. Г. Юшков. – Москва : Вече, 2000. – 704 с.
276. Черешнев, В. А. Системное воспаление – миф или реальность? / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко // Вестник РАМН. – 2004. – № 3. – С.

- 18–23.
277. Черешнев, В. А. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 17.
278. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. – 2-е изд. – Москва : Медицина, 1984. – 429 с.
279. Чиж, И. М. Актуальные проблемы организации медицинского обеспечения войск / И. М. Чиж // Военно-медицинский журнал. – 1998. – Т. 319, № 7. – С. 4–13.
280. Чиж, И. М. Итоги деятельности медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И. М. Чиж // Военно-медицинский журнал. – 2003. – Т. 324, № 1. – С. 4–19.
281. Чиж, И. М. О первоочередных задачах медицинской службы / И. М. Чиж // Военно-медицинский журнал. – 1997. – Т. 318, № 7. – С. 4–11.
282. Чиж, И. М. Организационные аспекты специализированной медицинской помощи военнослужащим / И. М. Чиж // Военно-медицинский журнал. – 1999. – Т. 320, № 3. – С. 4–10.
283. Шабунина, Н. Р. Морфологические эквиваленты синдрома системного воспалительного ответа на модели гестоза / Н. Р. Шабунина, Л. Н. Юрченко, И. Д. Медвицкий // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 2. – С. 58–61.
284. Шаповалов, В. М. Научная разработка современных проблем боевой травмы конечностей / В. М. Шаповалов, А. Н. Ерохов, С. С. Ткаченко // Анналы травматологии и ортопедии. – 1996. – № 3. – С. 8–13.
285. Шаповалов, В. М. Оказание помощи пострадавшим при взрывных травмах / В. М. Шаповалов, И. М. Самохвалов // Военно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 333, № 10. – С. 18–26.

286. Шапошников, Ю. Г. Оценка течения репаративных процессов в ранах / Ю. Г. Шапошников, Б. Л. Рудаков, А. А. Чернецов // Хирургия. – 1984. – № 4. – С. 11–13.
287. Шаппо, В. В. Медицинский контроль как основа профилактики заболеваемости военнослужащих / В. В. Шаппо, В. Г. Акимкин, А. В. Зоткин / Военно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 330, № 4. – С. 4–8.
288. Шафиева, Д. Г. Значение лазерной доплеровской флоуметрии в оценке заживления ран в урологии / Д. Г. Шафиева, В. М. Мирошников // Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике : материалы IV Всероссийского симпозиума. – Пущино, 2002. – С. 139–143.
289. Шехтер, А. Б. Грануляционная ткань: воспаление и регенерация / А. Б. Шехтер, А. В. Николаев, Т. И. Берченко // Архив патологии. – 1984. – Т. 46, Вып. 2. – С. 20–29.
290. Шилов, Б. Л. Использование вакуумной терапии для лечения мягкотканых дефектов / Б. Л. Шилов, Г. И. Штокер // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2004. – № 1. – С. 32–35.
291. Шляпников, С. А. Сепсис: современный взгляд на проблему. Что может и что должен делать врач амбулаторной помощи? / С. А. Шляпников // Амбулаторная хирургия. – 2001. – № 3. – С. 9–11.
292. Шубин, Л. Л. Комплексная терапия военнослужащих, больных хронической язвенной пиодермией, с учетом этиологических особенностей : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.00.11 / Шубин Лев Леонидович. – Санкт-Петербург, 1997. – 20 с.
293. Шубич, М. Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса / М. Г. Шубич, М. Г. Авдеева // Архив патологии. – 1997. – Т. 59, № 2. – С. 3–8.
294. Шулаков, В. В. Иммунокоррекция с помощью озонотерапии при лечении

- вялотекущих флегмон челюстно-лицевой области / В. В. Шулаков, С. Н. Смирнов, В. С. Агапов // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1998. – С. 94–95.
295. Шулутко, А. М. Использование воздушно-плазменного потока в комплексном лечении обширных гнойно-некротических поражений мягких тканей / А. М. Шулутко, Э. Г. Османов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2006. – № 11. – С. 40–43.
296. Экономические аспекты применения озона в гнойной хирургии / С. Н. Горбунов, Л. В. Горбунова, С. В. Дмитриев [и др.] // Озон в биологии и медицине : тезисы докладов III Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 1998. – С. 80.
297. Яблоков, Е. Г. Хроническая венозная недостаточность / Е. Г. Яблоков, А. И. Кириенко, В. Ю. Богачев. – Москва, 1999. – 128 с.
298. 2001 SCCM/ESICEM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference / M. M. Levy, M. P. Fink, J. C. Marshall [et al.] // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 31. – P. 1250–1256.
299. A multicenter, open-label, prospective, randomized, dose-ranging pharmacokinetic study of the anti-TNF-alpha antibody afelimomab in patients with sepsis syndrome / J. Gallagher, C. Fisher, B. Sherman [et al.] // Intensive Care Med. – 2001. – Vol. 27. – P. 1169–1178.
300. A randomized double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem/cilastatin in the treatment of complicated intraabdominal Infections / P. S. Barie, S. B. Vogel, E. P. Dellinger [et al.] // Arch.Surg. – 1997. – Vol. 132. – P. 1294–1352.
301. Acute pancreatitis in intensive care unit patients: value of clinical and radiologic

- prognosticators at predicting clinical course and outcome / T. H. Liu, K. L. Kwong, E. P. Tamm, B. S. Gill, S. D. Brown, D. W. Mercer // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 4. – P. 1026–1030.
302. Ahrenholz, D. H. Necrotizing fasciitis and other infections / D. H. Ahrenholz // *Intensive care medicine.* – Little Boston : Brown, 1991. – P. 13–34.
303. Al-Dallen, S. M. Ozone therapy effects in the oxidative stress associated to diabetes mellitus / S. M. Al-Dallen, S. Menendez, G. Martinez // *Proceeding 15-th world congress of the international Ozone Association.* – London, 2001. – P. 150–152.
304. Allegra, C. An original microhaemorheological approach to the pharmacological effects of Daflon 500 mg in severe chronic venous insufficiency / C. Allegra, M. Jr. Bartolo, B. Carioti // *Microcirc.* – 1995. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. 50–54.
305. Allegra, C. The role of the microcirculation in venous ulcers / C. Allegra // *Phlebolympology.* – 1994. – Vol. 2. – P. 3–8.
306. Anti-inflammatory cytokine response and the development of multiple organ failure in severe sepsis / P. Loisa, T. Rinne, S. Laine [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2003. – Vol. 47. – P. 319–325.
307. Application of ozone therapy in children with humoral immunity deficiency / S. Menéndez, O. Iglesias, C. Bidot, A. Puga, A. Carballo // *Proceedings 12th World Congress of the International Ozone Association. Ozone in Medicine.* – Little France, 1995. – P. 271–274.
308. Appoloni, O. Response of tumour necrosis factor-alpha to delayed in vitro monocyte stimulation in patients with septic shock is related to outcome / O. Appoloni, J. L. Vincent, J. Duchateau // *Clin. Sci. (Lond).* – 2002. – Vol. 102. – P. 315–320.
309. Balkwill, F. Cytokine amplification and inhibition on immune and inflammatory

- responses / F. Balkwill // *J. Vira Hepatitis*. – 1997. – № 4, suppl. 2. – P. 6–15.
310. Balzer, K. Multizentrische Studie zur Wirksamkeit und Vertraglichkeit der i.v. Prostaglandin E1-Therapie im Stadium III/IV der AVK / K. Balzer // Symposium Der Deutschen Gesellschaft für Angiologie. Alte Oper, 23-24 Juni, 1989, Frankfurt/Main.
311. Basabe, E. Ozone therapy like a favoring element in the rehabilitation of children with hearing loss / E. Basabe, S. Menéndez, F. Segarra, M. Ponce de León // *Ozone in Medicine: proceedings 12th World Congress of the International Ozone Association*. – Lille, 1995. – P. 275–278.
312. Bauer, T. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls / T. Bauer, C. Monton, A. Torres // *Thorax*. – 2000. – Vol. 55, № 1. – P. 46–52.
313. Beal, A. L. Multiple organ failure syndrome in the 1990s: Systemic inflammatory response and organ dysfunction / A. L. Beal, F. B. Cerra // *JAMA*. – 1999. – Vol. 279. – P. 226–280.
314. Belyaev, A. N. Microcirculation in ozonotherapy of diabetic foot / A. N. Belyaev, E. I. Novicov, I. B. Taratinov // *Proceeding 15-th world congress of the international Ozone Association*. – London, 2001. – P. 152–157.
315. Benoist, J. F. Procalcitonin in severe trauma / J. F. Benoist, O. Mimoz, M. Assicot // *Ann. Biol. Clin. Paris*. – 1998. – Vol. 56. – P. 571–574.
316. Bocci, V. Ozonotherapy today / V. Bocci // *Proceeding 12-th world congress of the international Ozone Association*. – Little France, 1995. – P. 13–27.
317. Bone, R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS / R. C Bone // *Crit. Care Med*. – 1996. – Vol. 245. – P. 1125–1128.
318. Bone, R. Toward an Epidemiology and Natiral History of SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) / R. Bone // *JAMA*. – 1999. – Vol. 268. – P.

- 3452–3455.
319. Boorman, G. A. Ozone and ozone-4 (N-nitrosomethylamino-1-3(3-pyridyl)-1-butanone in Fisher-344/N rats / G. A. Boorman // *Tox. and Pathol.* – 1994. – Vol. 22, № 5. – P. 545–553.
 320. Bouskela, E. Effects of Daflon 500 mg on increased microvascular permeability / E. Bouskela, K. A. Donyo, T. J. Verbeuren // *Int J Microcirc.* – 1994. – Vol. 14. – P. 79.
 321. Bryant, R. A. Acute and chronic wounds: nursing management / R. A. Bryant. – St. Louis : Mosby-Year Book Inc., 1992.
 322. Calandra, T. Cytokines in septic shock / T. Calandra, P. Y. Bochud, D. Heumann // *Current clinical topics in infectious diseases.* – Oxford : Blackwell Publishing, 2002. – P. 123–152.
 323. Camerini-Davalos, R. A. Blood vessel I.M.B. drug induced reversal in early diabetic microangiopathy / R. A. Camerini-Davalos, C. Velasco, M. Glasson // *New Engl. J. Med.* – 1983. – Vol. 309. – P. 1551–1556.
 324. Causes of venous ulceration a new hypothesis / P. D. Coleridge Smith, P. Thomas, J. H. Scurr, J. A. Dormandy // *Br Med J.* – 1988. – Vol. 296. – P. 1726–1728.
 325. Cheatle, T. R. The Drug Treatment of Chronic Venous Insufficiency and Venous Ulceration / T. R. Cheatle, G. McMullin, G. T. Watkin // *Microcirculation in Venous Disease.* – LANDES Bioscience, 1998. – P. 205–223.
 326. Cho, D. Y. Comparison of APACHE II and the Glasgow Coma Scale for prediction of mortality in a neurosurgical intensive care unit / D. Y. Cho, Y. C. Wang, M. J. Lee // *J Clin Intensive Care.* – 1999. – Vol. 6, № 1. – P. 9–14.
 327. Coleridge Smith, P. D. The microcirculation in venous hypertension / P. D. Coleridge Smith // *Cardiovasc Res.* – 1996. – Vol. 32. – P. 789–795.
 328. Coppa, G. F. Prediction of outcome in critically ill patients / G. F. Coppa, G. A.

- Half // Yearbook of intensive Care and emergency Medicine / ed. J. L. Vincent. – 1992. – P. 673–681.
329. Coulomb, B. Advantage of Presence of Living Dermal Fibroblasts within in Vitro Reconstructed skin for grafting in Humans / B. Coulomb // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1998. – Vol. 101, № 7. – P. 1891.
330. C-reactive protein as an indicator of sepsis / P. Pova, E. Almeida, P. Moreira [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1998. – Vol. 24. – P. 1052–1056.
331. D`Orazio, T. A novel roll for TGF α and IL-10 in the induction of immune privilege / T. D`Orazio, J. Y. Niederkorn // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 160. – P. 2089–2098.
332. Decreased cytokine expression in peripheral blood leukocytes of patients with severe sepsis / N. Cabioglu, S. Bilgic, G. Deniz [et al.] // *Arch. Surg.* – 2002. – Vol. 137. – P. 1037–1043.
333. Deitch, E. A. Multiple organ failure. Pathophysiology and future therapy / E. A. Deitch // *Ann. Surg.* – 1992. – Vol. 216, № 2. – P. 117–134.
334. Dellinger, R. P. New directions in research of severe sepsis: a careful analysis of the MONARCS trial [Electronic resource] / R. P. Dellinger, R. McCarthy. - Access mode: <http://www.medscape.com/viewprogram/609>.
335. Ditzel, J. Oxygen transport impairment in diabetes / J. Ditzel // *Diabetes.* – 1976. – Vol. 25. – P. 832–838.
336. Early biochemical diagnosis of sepsis / Y. Rintala, J. Aittoniemi, S. Laine, T. Nevalainen, J. Nikoskelainen // 10-th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Stockholm, May 28–31, 2000. – P. 731-734.
337. Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with

- cancer / D. Mokart, C. Capo, J. L. Blache [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2002. – Vol. 89. – P. 1450-1456.
338. Edmonds, M. E. The diabetic foot: impact of a foot clinic / M. E. Edmonds, M. P. Blundell, H. E. Morris // *QJ Med.* – 1986. – Vol. 232. – P. 763–771.
339. Effect of the LT-[alpha] (+250 G/A) polymorphism on markers of inflammation and clinical outcome in critically ill patients / S. Rauchschalbe, T. Maseizik, U. Mittelkotter [et al.] // *J. Trauma.* – 2004. – Vol. 56. – P. 815–822.
340. Ennian, X. Inhibitory effects of endotoxin on LH secretion in the ovariectomized monkey are prevented by naloxone but not by an IL-1ra / X. Ennian, X. Linna, F. Michel // *Neuroimmunomodulation.* – 2000. – № 7. – P. 6–15.
341. Fahmy, Z. Immunological effect of ozone (O₂/O₃) in rheumatic diseases / Z. Fahmy // *Proceedings of symposium Ozone Application in Medicine.* – Zurich, 1994. – P. 62.
342. Frank, E. Wide using of vacuum draining / E. Frank, A. Jonson // *Surg, Qin. Jpan.* – 1981. – Vol. 2, № 8. – P. 2–11.
343. Franks, P. J. Community leg ulcer clinics: effect on quality of life / P. J. Franks, C. J. Moffatt, M. Connolly // *Phlebology.* – 1994. – Vol. 9. – P. 83–86.
344. Friedrich, P. L. Die aseptische Versorgung frischer wunden, untermitteilung von thier-versuchen uber die Auskeimungszeit von infectionserregem in frischen wunden / P. J. Friedrich // *Arch. Clin. Chir.* – 1998. – S. 57.
345. Genetic variation in proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production in multiple organ dysfunction syndrome / C. L. Reid, C. Perrey, V. Pravica [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30. – P. 2216–2221.
346. Godraind, T. Effect of flavonoid preparation (S 5682) on experimental capillary permeability increase in rat paw and rabbit skin / T. Godraind // *Int Angiol.* – 1998. – Vol. 72. – P. 17–19.

347. Grimble, R. F. Interactions between nutrients, proinflammatory cytokines and inflammation / R. F. Grimble // *Cli.Sci.* – 1996. – Vol. 91. – P. 121–130.
348. Guillot, B. Skin perfusion pressure in leg ulcers assessed by photoplethysmography / B. Guillot // *Int Angiol.* – 1988. – Vol. 7, Suppl. 2. – P. 33–34.
349. Heidrich, H. Vitalkapillarmikroskopische Untersuchungen und transkutane pO₂-Messungen bei intravenöser Prostaglandin E₁-Infusion / H. Heidrich, T. H. Lammerssen // *DMW.* – 1995. – Vol. 34. – P. 1283.
350. Heumann, D. Pathogenesis of sepsis / D. Heumann, M. P. Glauser // *Scientific American.* – 1994. – Vol. 6, № 1. – P. 2–11.
351. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage in diabetic foot lesions: three year follow up / M. Kalani, N. Nederi, F. Lind [et al.] // *Undersea and Hyperbar. Med.* – 2000. – Vol. 27. – P. 1–14.
352. Immune system changes in inflammatory process during ozone therapy application / I. Corcho, F. Hernandez, N. Reyes, A. Carballo, T. Reyes, L. Jonez // *II International Symposium on Ozone Application.* – Havana, 1997. – P. 12.
353. Interleukin-8 in Sepsis: Relation to Shock and Inflammatory Mediators / C. E. Hack, L. M. Hart [et al.] // *Infection and immunity.* – 1992. – Vol. 60, № 7. – P. 2835–2842.
354. Irrigation of the abdominal cavity in the treatment of experimental induced microbial peritonitis: efficacy of ozonated saline / V. Ozmen, W. O. Thomas, J. T. Healy, J. M. Fisch // *Am. Surg.* – 1993. – Vol. 59, № 5. – P. 297–303.
355. Jacob, E. A retrospective analysis of open fractures sustained by US military personnel during operation just cause / E. Jacob, J. M. Erpelding, K. P. Murphy // *Mil. Med.* – 1992. – Vol. 157, № 10. – P. 552–556.

356. Jacob, E. Infection in war wounds: experience in recent military conflicts and future considerations / E. Jacob, J. A. Setterstorm // *Mil. Med.* – 1989. – Vol. 154, № 6. – P. 311–315.
357. Laszezyca, P. Lipid peroxidation and activity of antioxidative in the rat model of ozone therapy / P. Laszezyca, E. Kawka Servecinca, I. Witas // *Mater. Med. Pol.* – 1996. – Vol. 28, № 4. – P. 155–160.
358. Lewandowski, K. Scoring-Systeme auf der Intensivtherapiestation / K. Lewandowski, M. Lewandowski // *Anaesthesist.* – 2003. – Vol. 52. – P. 965–989.
359. Liposclerotic skin a diffusion block or a perfusion problem? / E. Stibe, T. R. Cheadle, P. D. Colaridge Smith [et al.] // *Phlebology.* – 1990. – Vol. 5. – P. 231–536.
360. Livingston, D. Multiple organ failure: a common problem in surgical intensive care unit patients / D. Livingston, E. Detch // *Ann. Med.* – 1995. – Vol. 27, № 1. – P. 13–20.
361. Lowe, P. Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients / P. Lowe, H. Galley, A. Abdel-Fattah / *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 34–38.
362. Lower limb neutrophil oxygen radical production is increased in venous hypertension / R. J. Whiston, M. B. Hallet, I. F. Lane [et al.] // *Phlebology.* – 1993. – Vol. 8. – P. 152–154.
363. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of systemic inflammatory response syndrome / S. Gando, J. Nishihira, S. Kobayashi [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2001. – Vol. 27. – P. 1187–1193.
364. Madej, P. Ozonotherapy / P. Madej, Z. Antoszewski, J. Madej // *Mater. Med. Pol.* – 1995. – Vol. 7, № 2. – P. 53–60.
365. Marshall, J. C. Immune response in the critically ill / J. C. Marshall ; ed. J. Coehn.

- Germany : Springer-Verlag, 2002.
366. Marshall, J. C. Measuring organ dysfunction in the intensive care unit: why and how? / J. C. Marshall // *Canadian J Anesthesia*. – 2005. – Vol. 52. – P. 224–230.
367. Marshall, J. C. Outcome measures for clinical trials in sepsis / J. C. Marshall // *Sepsis*. – 1997. – Vol. 1. – P. 11–12.
368. McGraph, H. Wound geometry and the kinetic of wound contraction / H. McGraph, R. H. Simon // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1983. – Vol. 72, № 1. – P. 66–72.
369. Meisner, M. PCT, Procalcitonin – a new, innovative infection parameter / M. Meisner // *Brahms Diagnostica*. – Berlin, 1996. – P. 3–41.
370. Mercer, J. C. Natural killer T cells: rapid responders controlling immunity and disease / J. C. Mercer, M. J. Ragin, A. August // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2005. – Vol. 37. – P. 1337–1343.
371. Meredith, J. W. Infection in trauma surgery / J. W. Meredith, D. D. Trukey // *Principles and management of surgical infections* / eds. J. M. Davis, G. T. Shires. – New York, 1991. – P. 465.
372. Metabolic response to trauma and sepsis / J. R. Border, L. B. Bone, S. M. Steinberg [et al.] // *Blut Multiple Trauma*. – New York : Basel, 1990. – P. 191–258.
373. Michel, C. C. Oxygen diffusion in edematous tissue and through pncapillary cuffs / C. C. Michel // *Phlebology*. – 1990. – Vol. 5. – P. 223–230.
374. Microcirculation in high perfusion microangiopathy / G. Belcaro, G. Laurora, M. R. Cesarone [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg.* – 1995. – Vol. 36. – P. 393–398.
375. Moneta, G. Varicose Veins and Venous Ulceration Rationale for Conservative Treatment m book *Varicose Vein and Telangiectasias Diagnosis and Treatment* / G. Moneta, J. Porter // *QMP*. – 1999. – P. 411–424.

376. Morphologic and dynamic microvascular abnormalities in chronic venous incompetence (CVI) / U. K. Franzeck, D. Speiser, P. Haselbach [et al.] // *Phlebology*. – 1989. – P. 104–107.
377. Neutrophil activation in experimental ambulatory venous hypertension / D. A. Shields, S. Andaz, R. D. Abeysmghe [et al.] // *Phlebology*. – 1994. – Vol. 9. – P. 119–124.
378. Ohshiro, T. *Low Level Laser Therapy: A Practical introduction* / T. Ohshiro, R. G. Calderhead // Chichester. – New York : John Willy and Sons, 1988. – P. ..
379. Oxygen tension in the skin of the gaiter area of limbs with venous ulceration / C. A. C. Clyne, W. H. Ramsden, A. D. B. Chant, J. H. H. Wenster // *Br J Surg*. – 1985. – Vol. 72. – P. 644–647.
380. Peacock, E. E. *Surgery and biology of wound repair* / E. E. Peacock, W. Van Vinkle. – Philadelphia : Saunders, 1970. – 630 p.
381. Postoperative plasma concentration of procalcitonin and C-reactive protein in patients undergoing cardiac and thoracic surgery with and without cardiopulmonary bypass / M. Meisner, A. Hutzler, K. J. Tschaikowsky [et al.] // *Cardiovasc. Eng*. – 1998. – № 3. – P. 174–178.
382. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis / V. Pettila, M. Hynninen, O. Takkunen [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2002. – Vol. 28. – P. 1220–1225.
383. Predictors of long-term outcome in severe head injury / Y. C. Lai, K. G. Chen, M. H. Gob, K. F. Koh // *Ann Acad Med Singapore*. – 1998. – Vol. 27, № 3. – P. 326–331.
384. Predictors of mortality and limb loss in necrotizing soft tissue infections // D. Anaya, K. McMahon, A. Nathens [et al.] // *Arch Surg*. – 2005. – Vol. 140, № 2. – P. 151–157.

385. Prevalence of important pathogens and antimicrobial activity of parenteral drugs at numerous medical centers in the US. I. Study on the threat of emerging resistances: real or perceived? / R. N. Jones, E. N. Kehberg, M. E. Erwin [et al.] // *Diag Microbiol Infect Dis.* – 1994. – Vol. 19. – P. 203–215.
386. Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis / H. Reith, U. Mittelkotter, R. Wagner, A. Thiede // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26. – P. 165–169.
387. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction / G. P. Castelli, C. Pognani, M. Meisner [et al.] // *Critical Care.* – 2004. – Vol. 8. – P. 234–242.
388. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome / O. Mimoz, J. F. Benoist, A. R. Edouard [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1998. – Vol. 24. – P. 185–188.
389. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock / J. Schroder, K. H. Staubach, P. Zabel, F. Stuber, B. Kremer // *Langenbecks Arch Surg.* – 1999. – Vol. 384. – P. 33–38.
390. Procalcitonin Correlates with C-Reactive Protein as an Acute-Phase Reactant in Pediatric Patients / R. Somech, V. Zakuth, A. Assia, U. Jurgenson // *IMAJ.* – 2001. – Vol. 3. – P. 6.
391. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock / F. M. Brunkhorst, K. Wegscheider, Z. F. Forycki [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26. – P. 148–152.
392. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects / P. Dandona, D. Nix, M. F. Wilson, A. Aljada, J. Love, M. Assicot, C. Bohuon // *J Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 79. – P. 1605–1608.
393. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients / M. Rodrigez, F. Santolaria, A. Jarque [et al.] // *Cytokine.* – 2001. – Vol. 15. – P. 232–236.

394. Prostaglandin E2 inhibits the release of tumor necrosis factor-alpha, rather than interleukin 1 beta, from human macrophages / M. W. Fieren, G. J. van den Bemd, S. Ben-Efraim, I. L. Bonta // *Immunol. Lett.* – 1992. – Vol. 31, № 1. – P. 85–90.
395. Pryor, W. A. A kinetic model for the competitive reactions of ozone with amino acid residues in proteins in reverse micelles / W. A. Pryor, R. M. Uppu // *The J. of Biolog. Chem.* – 1993. – Vol. 268, № 5. – P. 3120–3126.
396. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study / K. Reinhart, T. Menges, B. Gardlund [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29. – P. 765–769.
397. Rangel-Frausto, M. S. The epidemiology and natural history of bacterial Sepsis / M. S. Rangel-Frausto, R. P. Wenzel // *Sepsis and multiorgan failure* / ed. R. P. Wenzel. – 1997. – P. 27–34.
398. Real-time measurement of serum C-reactive protein in the management of infection in the elderly / M. L. Cox, A. G. Rudd, R. Gallimore [et al.] // *Age Ageing.* – 1986. – Vol. 15. – P. 257–266.
399. Reck, L.Jr. Vascular development: Cellular and molecular regulation / L. Jr. Reck, P. D-Amore // *FASEB J.* – 1997. – Vol. 11. – P. 365–369.
400. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis / G. R. Bernard, J. L. Vincent, P. F. Laterre [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 699–709.
401. Rick, K. Laser treatment of vascular lesions / K. Rick // *European Congress UIP.* – 1999. – P. 234–241.
402. Rilling, S. H. 30 years of ozone – oxygen therapy a historical perspective / S. H. Rilling // *Ozone in medicine: proceedings Eleventh Ozone World Congress.* – San

- Francisco, 1993. – P. 1–14.
403. Rixen, D. “Sepsis\SIRS”, physiologic classification, severity stratification, relation to cytokine elaboration and outcome prediction in posttrauma ctical illness / D. Rixen, J. H. Siegel, H. P. Friedman // *Journal of Trauma*. – 1996. – Vol. 41, № 4. – P. 581–598.
404. Role of interleukin-10 in monocyte hyporesponsiveness associated with septic shock / T. Sfeir, D. C. Saha, M. Astiz [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2001. – Vol. 29. – P. 129–133.
405. Ross, R. The fibroblast and wound Repair / R. Ross // *Biol. Rev*. – 1968. – Vol. 43. – P. 51–96.
406. Rudofsky, G. Prostaglandin E1 In Vascular Disease. International Union of Angiology 15th World Congress, Rome, 19th September 1989 / G. Rudofsky // *VASA*. – 1989. – Suppl. 28. – P. 84.
407. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis / G. R. Bernard, E. W. Ely, T. J. Wright [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2001. – Vol. 29. – P. 2051–2059.
408. Sakaguchi, S. Prostaglandin E1 intra-arterial infusion therapy in patients with ischemic ulcer of the extremities / S. Sakaguchi // *Inter. Angio*. – 1984. – Vol. 3. – P. 39.
409. Sasaki, G. N. Wound Healing / G. N. Sasaki // *Surg. Inf. Ed*. – 1988. – № 4. – P. 1543–1550.
410. Schulz, S. Anticarcinogenic effect of inhaled ozone/oxygen in urethan-treated NMRI-mice / S. Schulz // *Proceedings Ninth Ozone World Congress*. – New York, 1989. – P. 69–76.
411. Score systems and cardiovascular function in a series of consecutive patients with acute severe pancreatitis / M. V. De la Torre, A. Garcia-Alcantara, A. Poulet [et

- al.] // *Crit. Care.* – 1998. – Vol. 2, Suppl. 1. – P. 152.
412. Selye, H. *Stress in Health and Disease* / H. Selye. – Boston : Butterworth, 1976.
413. Smail, N. Role of systemic inflammatory response syndrome and infection in the occurrence of early multiple organ dysfunction syndrome following severe trauma / N. Smail, A. Messiah, A. Edouard // *Intensive Care Medicine.* – 1995. – Vol. 21, № 10. – P. 813–817.
414. *Staphylococcus aureus* and coagulase negative *Staphylococci* from blood stream infections: frequency of occurrence, antimicrobial susceptibility and molecular (*mecA*) characterisation of oxacillin resistance in the SCOPE Program / S. A. Marshall, W. W. Werner, M. A. Pfaller, R. N. Jones // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 1998. – Vol. 30. – P. 205–214.
415. Studies on the biological effects of ozone: production of transforming growth factor 1 by human blood after ozone treatment / V. Bocci, E. Luzzi, F. Corradischi, S. Silvestri // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 1994. – Vol. 8, № 4. – P. 108–112.
416. Sunnen, G. *Ozone in Medicine. Overview and future directions* / G. Sunnen // *Proceedings of the 9-th Ozone World Congress.* New York. – 1989. – Vol. 3 – P. 1–17.
417. Surveillance of the current resistance of nosocomial pathogens to antibacterials / R. C. Spencer, A. Bauernfield, J. Garcia-Rodriguez [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 1997. – Vol. 3, Suppl. 1. – S. 21–35.
418. The gut: a cytokine – generating organ in systemic inflammation / M. Mainous, W. Ertel, I. Chaudary [et al.] // *Shock.* – 1995. – Vol. 4, № 3. – P. 193–209.
419. The nitric oxid in pre-eclampsia: pathophysiological implications / I. A. Buhimschi, G. R. Saade, K. Chwalisz, R. E. Gartfield // *Human Reproduction Update.* – 1998. – Vol. 4, № 1. – P. 25–42.

420. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room / F. Jaimes, J. Garcns, J. Cuervo [et al.] // *Inten. Care Med.* – 2003. – Vol. 29, № 8. – P. 1368–1371.
421. The value of immune modulating parameters in predicting the progression from peritonitis to septic shock / B. Katja, K. Hartmut, M. Pawel [et al.] // *Shock.* – 2001. – Vol. 15. – P. 95–100.
422. Thomas, S. Wound management and dressings / S. Thomas. – London : Pharmaceutical Press, 1990.
423. Three tests of microcirculatory function in the evaluation of treatment for chronic venous insufficiency / T. R. Cheatle, G. M. McMullm, P. D. Coleridge Smith [et al.] // *Phlebology.* – 1990. – Vol. 5. – P. 165–172.
424. Transcutaneous oxygen tensions as a prognostic indicator and measure of treatment of recurrent ulceration / M. C. Stacey, K. G. Burnand, G. T. Layer [et al.] // *Br J Surg.* – 1987. – Vol. 74. – P. 545.
425. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg / V. Ibegbuna, A. N. Nicolaides, O. Sowade [et al.] // *Angiology.* – 1997. – Vol. 48. – P. 45–49.
426. Viebahn, R. Therapeutical efficacy and toxicity of ozone – induced peroxides / R. Viebahn // *Proceedings of the 9-th Ozone World Congress.* – New York, USA, June 1989. – P. 134–146.
427. Viebahn-Hensler, B. Ozone Handbuch / B. Viebahn-Hensler. – ECOMed, 1997. – 400 p.
428. Vincent, J. L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you / J. L. Vincent // *Crit Care Med.* – 1997. – Vol. 25. – P. 372–374.
429. Vincent, J. Organ dysfunction as an outcome measure: The SOFA Score / J. Vincent // *Sepsis.* – 1997. – Vol. 1, № 1. – P. 53–54.
430. Vogelsberger, W. Klinische Ozonanwendung / W. Vogelsberger, H. F. Herget //

- OzoNachrichten. – 1983. – № 1. – P. 11.
431. Weikmeister, H. Desinfektion und Wundhefung durchtopische Ozonanwendurg / H. Weikmeister // Ozone Aplication in Medicine: proceedings of congress. – Zurich, 1994. – P. 56.
432. What Is New in Cytokine Research Related to Trauma / R. S. Jawa, M. N. Kulaylat, H. Baumann [et al.] // J. Inten. Care Med. – 2006. – Vol. 21, № 2. – P. 63–85.
433. Wolff, H. H. Aktuelles in der Ozontherapie / H. H. Wolff // Efahr.hk. – 1977. – № 26. – P. 193–196.
434. Wright, D. T. Ozone stimulates release of platelet activating factor and activates phospholipases in guinea pig tracheal epithelial cells in primary culture / D. T. Wright // Toxicology and applied Pharmacology. – 1994. – Vol. 1. – P. 27–36.
435. Yentis, S. M. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit / S. M. Yentis, N. Soni, J. Sheldon // Intensive Care Med. – 1995. – Vol. 21. – P. 602–605.
436. Zamora, Z. Ozone Profilactic Effect and Antibiotics as Modulator of Inflammatory Septic process in Rats / Z. Zamora // The journal of the international ozone association: proceedings of conference on ozone in medicine and Environment and Health. – UK, 2001. – P. 47–51.