

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БРАЖНИК ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕРИНАТА И ТИТАНА ГЛИЦЕРОСОЛЬВАТА
АКВАКОМПЛЕКСА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
ОСЛОЖНЁННЫМИ ФОРМАМИ РОЖИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ

14.01.17 – Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. РОЖИСТОЕ ВОСПАЛЕНИЕ.....	12
1.1 История вопроса.....	12
1.2 Этиология рожистого воспаления. Современный взгляд.....	13
1.3 Патогенез рожистого воспаления.....	16
1.4 Клинические проявления рожистого воспаления.....	21
1.5 Диагностика рожистого воспаления.....	25
1.6 Современный подход к комплексному лечению осложненных форм рожистого воспаления.....	26
1.7 Применение титана глицеросольвата аквакомплекса в медицине.....	33
1.8 Резюме по обзору литературы.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	37
2.1 Клиническая характеристика исследуемых групп.....	37
2.2 Методы исследования.....	47
2.2.1 Методы клинического исследования.....	47
2.2.2 Оценка иммунного статуса.....	49
2.2.2.1 Качественное и количественное определение субпопуляций лимфоцитов.....	49
2.2.2.2 Определение содержания иммуноглобулинов классов AMG.....	51
2.2.2.3 Определение фагоцитарной активности нейтрофилов.....	52
2.3 Методы оценки динамики течения раневого процесса и местных симптомов воспаления.....	53
2.3.1 Планиметрический метод.....	54
2.3.2 Бактериологический контроль.....	55
2.3.3 Цитологическое исследование раневых мазков.....	56
2.4 Методы математического анализа и статистической обработки данных.....	60
2.5 Принципы традиционного лечения больных с осложненными	

формами рожистого воспаления.....	62
2.6 Применение титана глицеросольвата аквакомплекса у пациентов с осложненными формами рожистого воспаления.....	63
2.7 Применение дерината у пациентов с осложненными формами рожистого воспаления.....	64
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ	
С ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ РОЖИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ.....	
3.1 Клинико-лабораторные показатели больных с осложненными формами рожистого воспаления при традиционном лечении.....	66
3.2 Клинико-лабораторные показатели больных с осложненными формами рожистого воспаления с применением титана глицеросольвата аквакомплекса.....	72
3.3 Клинико-лабораторные показатели больных с осложненными формами рожистого воспаления с применением дерината.....	81
3.4 Клинико-лабораторные показатели больных с осложненными формами рожистого воспаления с комбинированным применением дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса.....	90
3.5 Анализ результатов исследования раневого процесса у больных с осложненными формами рожистого воспаления.....	99
3.5.1 Результаты клинического наблюдения за динамикой раневого процесса.....	99
3.5.2 Результаты планиметрического метода исследования скорости заживления ран.....	100
3.5.3 Результаты цитологического исследования раневых отпечатков.....	103
3.5.4 Результаты бактериологического контроля.....	119
3.6 Ближайшие результаты лечения пациентов с осложненными формами рожистого воспаления.....	124
3.7 Отдаленные результаты лечения пациентов с осложненными формами рожистого воспаления.....	125
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР	127

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	131
ВЫВОДЫ.....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	141

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- Л..... – лимфоциты
- ЛИИ.....– лейкоцитарный индекс интоксикации
- Ми..... – миелоциты
- Мо.....– моноциты
- П.....– палочкоядерные нейтрофилы
- Пл.....– плазматические клетки Тюрка
- С.....– сегментоядерные нейтрофилы
- ФП.....– фагоцитарный показатель
- ФРИС.....– формула расстройств иммунной системы
- ФЧ..... – фагоцитарное число
- Э.....– эозинофилы
- Ю.....– юные нейтрофилы
- ЯИ..... – ядерный индекс интоксикации
- CD..... – кластер дифференцировочных антигенов
- Ig A, M, G..... – иммуноглобулины классов А, М, G

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Лечение больных с деструктивными формами рожистого воспаления различных локализаций продолжает оставаться одной из наиболее сложных проблем хирургии [26, 71, 72, 124, 156]. Интерес к данной теме обусловлен целым рядом факторов. В первую очередь стоит отметить, что рожистое воспаление характеризуется стабильно высоким уровнем заболеваемости, не имеющим тенденции к снижению [55, 60]. По выборочным данным, средняя заболеваемость рожистым воспалением в России составляет 12–20:10000 [35], а в странах Европы – 4,3:10 000 взрослого населения [85, 91].

В последнее десятилетие клиническими и эпидемиологическими наблюдениями многих авторов отмечено изменение клинической симптоматики и течения рожистого воспаления. Происходит увеличение числа пациентов с деструктивными некротическими формами рожистого воспаления [69]. В структуре хирургических заболеваний на долю рожистого воспаления приходится от 7 до 11% [26]. Осложненные формы рожистого воспаления обуславливают длительное пребывание пациентов в стационаре [94, 95, 175], а обширные зоны локального поражения приводят к инвалидизации. Возросла доля рецидивных случаев (от 16 до 50% всех случаев) [17], обеспечивающих формирование стойких лимфостазов и приобретённой слоновости [38, 94, 175, 184].

Накопление знаний об этиологических и патогенетических аспектах рожистого воспаления заставляют пересмотреть основные подходы к лечению болезни. Традиционно сложившееся представление о β -гемолитическом стрептококке группы А, как о единственном возбудителе рожистого воспаления, находит опровержение в многочисленных работах по изучению микрофлоры гнойных ран при деструктивных формах заболевания. Доказано, что развитие гнойных осложнений при рожистом воспалении обусловлено ассоциацией микроорганизмов [23].

В настоящее время не вызывает сомнений, что ведущим фактором патогенеза рожистого воспаления является дисбаланс в системе клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета [2, 4, 14, 39, 68].

Лечение больных с осложнёнными формами рожистого воспаления требует длительного периода реабилитации и, как следствие, значительных экономических затрат.

Большинство общепризнанных методик недостаточно эффективны и не учитывают всех патофизиологических особенностей заболевания, поэтому нередко результаты лечения данного контингента больных остаются неудовлетворительными.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных осложненными рожистого воспаления путём включения в традиционные схемы лечения дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса.

Задачи исследования

1. Дать сравнительную характеристику течения раневого процесса у больных осложненными формами рожистого воспаления при традиционном лечении и применении титана глицеросольвата аквакомплекса.
2. Исследовать эффективность включения дерината в комплексную терапию больных осложненными формами рожистого воспаления.
3. Разработать метод лечения больных осложненными формами рожистого воспаления, основанный на комбинированном использовании дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса, и изучить его клиническую эффективность.
4. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных осложненными формами рожистого воспаления с применением разработанного метода.

Научная новизна

На основании изучения эффективности применения титана глицеросольвата аквакомплекса в комплексе с хирургическим лечением при осложненных формах рожистого воспаления, получены убедительные данные, подтверждающие наличие у титана глицеросольвата аквакомплекса способности купировать локальные симптомы рожистого воспаления и стимулировать регенераторные процессы в ране.

Доказана клиническая эффективность дерината в коррекции нарушений иммунной системы, развивающихся на фоне деструктивных форм рожистого воспаления, которые заключаются в супрессии Т-, В- звеньев иммунитета и снижении фагоцитарной активности лейкоцитов.

Доказана эффективность комбинированного применения дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса в лечении пациентов с осложненными формами рожистого воспаления, которая заключается в раннем купировании симптомов воспаления, стимуляции процессов регенерации в ранах, коррекции нарушений иммунной системы и предупреждении развития рецидивов заболевания.

На основе полученных результатов разработан и научно обоснован метод лечения осложненных форм рожистого воспаления с включением в базисную терапию заболевания дерината и местных аппликаций титана глицеросольвата аквакомплекса.

По результатам диссертационной работы получен патент на изобретение № 2546039 от 27.02.2015 г, удостоверения на 2 рационализаторских предложения.

Практическая значимость работы

Разработан комплексный метод лечения пациентов с осложненными формами рожистого воспаления с использованием дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса. Применение разработанного метода способствует быстрому купированию отека, эритемы в локальном очаге рожистого воспаления, сокращает сроки очищения ран от гнойно-некротических масс, стимулирует процессы регенерации и препятствует рецидивированию заболевания.

В практическое здравоохранение внедрен научно обоснованный метод лечения пациентов с осложненными формами рожистого воспаления, предназначенный для использования в хирургических стационарах и амбулаторно–поликлинической практике.

В целях повышения информативности цитологических методов контроля течения раневого процесса предложен новый метод забора материала при помощи «браш-биопсии».

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Аппликации титана глицеросольвата аквакомплекса в локальном очаге рожистого воспаления способствуют раннему купированию местных симптомов воспаления и стимулируют заживление ран после хирургической обработки гнойных очагов.

2. Включение в базисное лечение больных деструктивными формами рожистого воспаления дерината обеспечивает адекватную иммунокоррекцию всех показателей с усилением активности отдельных звеньев иммунитета.

3. Разработанный способ лечения осложненных форм рожистого воспаления, основанный на включении в базисную терапию заболевания дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса, позволяет достоверно улучшить результаты лечения данной категории больных.

4. Комплексное лечение деструктивных форм рожистого воспаления с включением титана глицеросольвата аквакомплекса и дерината снижает риск формирования ранних и отдаленных рецидивов болезни.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный способ лечения внедрен в работу хирургических отделений БУЗ ВО ГКБ №2 им. К. В. Федяевского г. Воронежа, БУЗ ВО ГКБ №3 г. Воронежа, в учебный процесс кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения диссертации были представлены на Международной конференции «Хирургическая обработка ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых» (Москва, 2014); Международной научно-практической конференции «Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых» (Сочи, 2015); IX Международной научно–практической конференции молодых ученых-медиков (Казань, 2015); VIII Успенских чтениях, посвященных 60-летию кафедры общей хирургии Тверской государственной медицинской академии (Тверь, 2015); X Юбилейной международной научно–практической конференции молодых ученых-медиков (Курск, 2016).

Научная работа признана победителем в конкурсе по программе «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (У.М.Н.И.К) (Воронеж, 2015).

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 10 работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований, и 1 статья в журнале, индексируемом в наукометрической базе SCOPUS, получен патент на изобретение № 2546039 от 27.02.2015 г, удостоверения на 2 рационализаторских предложения.

Связь с планом научных исследований

Диссертационное исследование выполнено в рамках реализации программно-целевого исследования «Современные технологии в лечении и реабилитации больных с травмами, хирургической патологией и хирургической инфекцией» (регистрационный номер РК 024.99 №01201178052). Тема диссертационной работы заслушана и обсуждена на заседании проблемной комиссии «Хирургические болезни, травматология и ортопедия» 15.10.2013 (протокол № 4); утверждена на заседании Ученого совета лечебного факультета 31.10.2013 года (протокол № 3) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский

государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тема диссертации заслушана на заседании этического комитета 19.09.13 года (протокол №5) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в его непосредственном участии на всех этапах исследования: проведении обзора литературы, определении цели и задач работы, подборе, обследовании и лечении пациентов, обработке полученного материала, подготовке заявок на изобретение и рационализаторских предложения, научных публикаций и докладов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, состоит из введения, трех глав: обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, и списка литературы, включающего 196 источников, в том числе 136 отечественных и 60 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами и 42 рисунками.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 История вопроса

В развитии учения о рожистом воспалении как самостоятельной нозологической единице с присущим ему набором патоморфологических и клинических симптомов можно выделить несколько этапов, обусловленных развитием медицинской науки в целом и накоплением знаний в области инфекционных болезней [1, 66]. Рожистое воспаление было известно врачевателям древней Индии и Египта. В Древней Греции заболевание с характерным симптомокомплексом впервые упоминается в папирусе Эберса (3730 – 3710 гг. до н.э.) под названием «erysipelas» [87]. В средние века персидский врач и философ Абу Али ибн Сина (Авиценна) в своем труде «Канон врачебной науки» не только подробно описывал рожистое воспаление, но и сделал первые попытки систематизировать заболевание, выделив две его формы: локализованную и ползучую [75].

Фактически со времен Цельсия (25 – 30 гг. н.э.) до 17 века было распространено представление о рожистом воспалении как об осложнении гнойных ран. Характерную для заболевания яркую эритему еще Гиппократ объяснял приливом крови к пораженной коже в области раны [23, 99].

В конце 18 века появились предположения о контагиозности рожистого воспаления. Известный хирург и анатом Н.И. Пирогов и австрийский акушер Земмельвейс указывали на рожистое воспаление как едва ли не на единственную причину вспышек раневой инфекции в госпиталях и родильных домах [75]. С целью ограничения распространения «раневой инфекции» Н.И. Пироговым были организованы первые изолированные отделения рожистой инфекции. В этот же период Н.И. Пирогов впервые выделил хирургические формы рожистого воспаления: флегмонозную и гангренозную [23].

В последующие годы предположение о заразности рожистого воспаления получило широкое развитие. Среди причин заболевания выделяли как внешние

(Пенчковский Ч., 1863), так и внутренние факторы (Vilroth, Геништ И.). Наш соотечественник И. Геништ в диссертации «Об истинной роже» (1864) описывал предрасполагающие к заболеванию факторы, особенно выделяя поражение лимфатической системы и возраст заболевших [23].

Только в 70-х годах 19 века В. Лукоский отметил присутствие в коже и внутренних органах больных рожей микроорганизмов (цепочечные кокки), которые были выделены Л. Бастеро и Т. Бильротом названы стрептококками [26, 74].

После выделения монокультуры возбудителя (Фелейзен Ф., 1883) от больных рожистым воспалением, заболевание было воспроизведено в эксперименте путем введения стрептококков кроликам и здоровым добровольцам. Так появилось представление о специфическом «рожистом» стрептококке [75].

В 70 – 80-х годах прошлого столетия сведения о причинах, механизмах возникновения и клинических проявлениях рожистого воспаления были дополнены работами Г. Тильмана, Э. А. Гальперина и В.Л. Черкасова.

1.2 Этиология рожистого воспаления. Современный взгляд

Изначально единственным возбудителем рожистого воспаления считался β -гемолитический стрептококк группы А, являющийся облигатным паразитом человека [161, 177, 182, 188]. Одной из первых работ, посвященных вопросам этиологии рожистого воспаления, были исследования К. Virhaung в 30-х годах XX столетия [123]. Согласно его работам, в 91% случаев заболевания рожистым воспалением высевалась культура гемолитического стрептококка [123]. Однако в более поздних исследованиях ученым значительно реже удавалось выделить этот микроорганизм. По данным Э.А. Гальперина, опубликованным в 1948 г, пиогенный стрептококк из очага воспаления удалось получить лишь в 30% случаев и только в посевах, взятых в ранние сроки антибактериальной терапии [22].

Редкое выделение монокультуры стафилококка при посевах из очага рожистого воспаления позволило ряду исследователей выдвинуть предположение о ведущей роли других микроорганизмов в этиологии этого заболевания [123].

В.А. Проскуров и др. из кожи больных различными формами рожистого воспаления выделяли стафилококки [91]. В пользу стафилококковой природы заболевания свидетельствовали и положительные реакции на внутрикожное введение стафилококкового антигена [123]. Однако позднее, работами И. Лишка (1963) и М. Ивановой (1973) было доказано, что положительные результаты внутрикожных проб со стафилококковым аллергеном являются неспецифичными по причине наличия парааллергии к аллергенам стафилококка и других микробов у больных рожистым воспалением [123, 155, 188].

Сегодня, на основании многочисленных клинических и иммунологических исследований, установлено, что рожистое воспаление является одной из нозологических единиц стрептококковой инфекции. Вне зависимости от формы рожистого воспаления стрептококки выступают «пусковым фактором» развития болезни, причем в 58–67% случаев это стрептококки группы А (*S. pyogenes*), в 14–25% – группы С (*S. dysgalactiaesu*, *Sp. Equisimilis*), в 3–9% – группы В (*S. agalactiae*) [25, 26, 74, 122, 149, 158, 169]. Смена монокультуры возбудителя заболевания на ассоциации бактериальных патогенов сопровождается, в зависимости от их видового состава, либо благоприятным течением без гнойно-септических осложнений, либо прогрессированием воспалительного процесса с развитием деструктивных форм рожистого воспаления [23, 46, 112, 165]. Известно, что при развитии деструктивных форм рожистого воспаления наиболее часто происходит смена инициирующего патогена – β -гемолитического стрептококка на коагулазонегативный стафилококк с высокой антилизосомальной активностью [25, 55]. В меньшем числе случаев у больных с первично деструктивными формами рожистого воспаления из ран высеивается грамотрицательная микрофлора и, прежде всего, *E. coli* бактерии сем. *Enterobacteriaceae* [97]. В работах Е.А. Шупловой и С.Б. Фадеева (2006), приводятся сведения о преобладающей роли факультативно-анаэробной флоры в поддержании гнойного воспаления у пациентов с флегмонозной формой рожистого воспаления на поздних сроках лечения [133]. Согласно их публикациям, в 93,64% проб, забранных у больных деструктивной формой рожистого воспаления, была получена ДНК микроорганизмов сем.

Enterobacteriaceae, среди которых первостепенное место занял вид *E. Coli* (93,4%) [133].

Ряд авторов сходятся во мнении, что только присутствие микробных ассоциаций обуславливает бурное клиническое течение болезни и быстрое развитие осложнений [25, 53].

Входными воротами для патогена являются микротравмы и потертости кожи, преимущественно нижних конечностей [11, 37, 124]. Источником инфекции могут выступать как больные стафилококковыми инфекциями (скарлатина, ангина), так и здоровые бактерионосители [99, 124, 142, 150].

Рецидивы формируются после перенесённого первичного или вторичного рожистого воспаления. Их возникновение объясняют присутствием стойких очагов в региональных лимфатических узлах и коже хронической эндогенной инфекции за счет образования стрептококками L-форм [11, 69, 118, 158, 159]. Принципиальной особенностью данного процесса является полная или частичная утрата ригидной клеточной стенки и образование жизнеспособных вариантов бактерий, способных выживать и размножаться [118]. Установлено, что в органах мононуклеарно-макрофагальной системы и макрофагах L-формы патогена способны персистировать в течение многих лет после клинического выздоровления [11, 118, 159], а затем реверсировать в бактериальную форму исходного вида микроорганизма с восстановлением частично потерянной вирулентности [118]. В реакции гемагглютинации антигены L-форм обнаружены у 7,8% больных первичным рожистым воспалением, в то время как у пациентов с рецидивирующей формой заболевания тот же антиген определялся в 57,9% [118].

Процессы, вызванные L-формами, как правило имеют более длительный инкубационный период, менее острое, но более продолжительное течение, а также стойкое сохранение остаточных явлений [26, 117]. Следует отметить, что длительное персистирование стрептококка в виде L - форм вызывает и постепенно углубляет вторичный иммунодефицит у больных рожистым воспалением [34]. Таким образом, формирование рецидивных форм рожистого воспаления происходит в условиях грубых нарушений в иммунной системе с

преимущественным снижением уровня Т-хелперов, при нормальном или незначительном снижении уровня Т-супрессоров [118].

Однако, говоря об эпидемиологических аспектах рожистого воспаления, ученые акцентируют внимание не на видовых особенностях основного возбудителя, а на предрасполагающих факторах [124, 146, 150, 184, 187]. Выявление коморбидных состояний позволяет оптимизировать стратегию лечения и профилактики рожистого воспаления [130]. К общим причинам обычно относят различные формы иммунодефицитов [24], заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение и пожилой возраст [151, 183, 186]. Среди местных факторов можно выделить хроническую венозную недостаточность [24], отеки нижних конечностей различного генеза, лимфедему [98], микоз стоп [62], трофические нарушения и длительно незаживающие раны [17, 56, 74, 92, 170, 171, 185]. Особое внимание в литературе уделено профессиональным факторам риска развития рожистого воспаления. Считается, что чаще болеют лица с неблагоприятными условиями труда (строители, работники транспорта, разнорабочие) [29, 123]. В отличие от других стрептококковых инфекций, пик заболеваемости рожистым воспалением приходится на летне-осенний период. Причем больные с первичной формой рожистого воспаления чаще болеют в теплое и влажное время года (пик заболеваемости приходится на август), а с рецидивирующей – в холодное время года (максимум заболеваемости регистрируется в октябре) [17, 29, 74, 96].

1.3 Патогенез рожистого воспаления

На сегодняшний день отсутствует единый взгляд на патогенез рожистого воспаления. В доступной литературе достаточно полно описаны лишь отдельные стороны данной проблемы.

Вполне очевидно, что в развитии заболевания одним из доминирующих факторов является индивидуальная предрасположенность [34, 123, 130, 173, 186]. Если бы наследственная детерминированность к рожистому воспалению отсутствовала, то проникновение в кожу β -гемолитического стрептококка

приводило бы к развитию лишь банального гнойного воспаления, отличного в клинико-морфологическом плане от рожистого воспаления [6, 123, 189].

Однако, в настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, индивидуальная предрасположенность обусловлена средовыми факторами или в большей степени имеет генетический характер [6, 25, 163, 173]. Поскольку генетическая детерминированность опосредуется системой иммунитета и неспецифической резистентностью, то расстройства в иммунной системе играют большую роль в патогенезе заболевания [6, 154].

Ю.М. Амбаловым и др. проведен ряд исследований, посвященных роли наследственных факторов в патогенезе рожистого воспаления [6]. Установлено, что индивидуальная склонность к рожистому воспалению имеет полигенную природу. Клинико-генеалогический метод у больных рожей показал, что из них 6% имели близких родственников, также страдавших этим заболеванием [6]. Причем у болеющих рецидивирующей формой рожистого воспаления этот показатель оказался выше, чем у лиц с первичной формой [6]. Кроме того, у больных рожистым воспалением с меньшей частотой, чем у здоровых лиц встречается гаптаглобин 1-1 ($61,8 \pm 3\%$ против $72,9 \pm 2,5\%$) и чаще – гаптаглобин 2-2. Выявленная закономерность отражает накопление в популяции больных рожистым воспалением аллеля Hr^2 и снижение концентрации гена Hr^1 [6, 33, 86].

Считается, что предрасположенность к рожистому воспалению также ассоциирована с HLA и ABO системами, которые отчасти определяют и клинический вариант течения болезни [6]. Установлено, что геморрагическая форма рожистого воспаления чаще встречается у лиц А (II) группы крови. А развитие рецидивирующего течения рожи наиболее вероятно при В (III) группе крови и HLA A1, B35, B12, C/v2 и DR [6]. У больных рожистым воспалением, имеющих А (I) группу крови, HLA B5, B13, B15, Cw3 и DR3 рецидивы заболевания развиваются крайне редко [6].

В пользу теории наследственной предрасположенности свидетельствуют исследования частоты встречаемости разных аллелей гена CRP (ответственного за синтез С-реактивного белка). Работами А.Н. Емельяновой и др., в процессе

молекулярно-генетического исследования установлено, что у больных первичной формой рожистого воспаления чаще встречался генотип С/Т (54%) SNP гена CRP (С3872Т), тогда как в группе здоровых лиц преобладал генотип С/С (66%) [32]. Таким образом, анализируя частоту аллелей полиморфизма, авторы приходят к выводу, что наличие варианта Т гена CRP (С3872Т) в гетерозиготном состоянии ассоциировано с риском развития первичной формы рожистого воспаления [32, 33]. Кроме того, последние исследования А.Н. Емельяновой и др., выявили, что у больных эритематозной формой рожистого воспаления, аллель G гена интерлейкина-2 (Т330G) встречается в 10 раз чаще, чем среди здоровых лиц [34]. Известно, что интерлейкин-2 играет важную роль в реализации механизмов иммунного ответа, и присутствие аллеля G (Т330G) предрасполагает к развитию более выраженного воспалительного ответа в локальном очаге с формированием деструктивных форм [34].

Согласно общепринятой концепции патогенеза рожистого воспаления переход стрептококковой инфекции в осложнённые деструктивные формы происходит на фоне комплексной недостаточности гуморального и клеточного звеньев иммунитета, а также угнетения неспецифической резистентности организма [16, 17, 34, 116, 164, 181]. Опубликовано небольшое число научных трудов, посвященных исследованию качественно-количественного состава субпопуляций В-,Т-лимфоцитов и разных классов иммуноглобулинов, у больных рожистым воспалением [30, 82, 128]. В процессе анализа данных этих исследований документирована достоверное угнетение Т-зависимого звена иммунитета в остром периоде заболевания у больных первичной и рецидивирующей формой рожистого воспаления [18]. Так, при первичной форме заболевания содержание CD4+-лимфоцитов снижено на 21%, а при рецидивирующей - на 52% [66, 90]. Несмотря на противоречивость данных в отношении состояния В-зависимого звена, большинство ученых сходятся во мнении, что в острый период рожистого воспаления количество иммуноглобулинов классов А, М, G снижено [12], особенно у пациентов с осложнёнными и рецидивирующими формами (IgА – на 47%, IgМ – на 23%, IgG –

на 22%) [66, 90], а в реконвалесцентном периоде концентрация иммуноглобулинов без дополнительной стимуляции не достигает показателей здоровых лиц [16, 66].

Обращает на себя внимание тот факт, что иммунологические показатели у больных с гнойными осложнениями и без осложнений имеют некоторые различия: степень депрессии иммунной системы при осложненных формах выше, чем при первичной эритематозной форме рожистого воспаления [30].

Ряд ученых уделяет особое внимание активности провоспалительных цитокинов в патогенезе рожистого воспаления. Сравнительный анализ уровня сывороточных цитокинов у больных различными формами рожистой инфекции показал, что на высоте интоксикации, в остром периоде наблюдается увеличение уровня FNO- α , IL-1 и IL-4 [5, 18, 29, 57, 89]. Причем, чем тяжелее течение заболевания, тем выше эти показатели [5]. Указанные цитокины активируют натуральных киллеров и фагоциты, стимулируют миграцию иммунокомпетентных клеток в очаг стафилококковой инфекции, таким образом способствуя формированию антибактериальной защиты [5].

По мнению некоторых авторов сохраняющийся высокий уровень интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли- α в раннем реконвалесцентном периоде может свидетельствовать о неполноценности защитных механизмов с высокой токсигемией, что в дальнейшем приводит к формированию рецидивов [18].

Другим аспектом проблемы является наличие антиоксидантной недостаточности у больных рожистым воспалением [4, 41, 121]. В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в изучении этого вопроса. Достоверно известно, что при рожистом воспалении развивается дисбаланс оксидантной и антиоксидантной систем организма [9, 41, 67].

У больных происходит активизация процессов перекисного окисления липидов, что проявляется в повышении малонового диальдегида [98] в плазме крови и активности спонтанного НСТ – теста лейкоцитов [41]. Эти показатели изменяются в зависимости от характера клинических проявлений, степени тяжести болезни, стадии, а также наличия сопутствующей патологии. Избыточное накопление продуктов ПОЛ разрушает биомембраны клеток эндотелия, повышая

проницаемость последних, нарушает содержание тканевых ферментов, изменяет биоэнергетику клеток, тем самым усугубляет микроциркуляторные процессы в очаге воспаления, способствуя прогрессированию заболевания [9, 41, 67, 95].

Для изучения частных механизмов патогенеза рожистого воспаления интересны так же исследования Н.Ю. Пшеничной (2005) о кислотности кожи и различных сред организма больных стрептококковой инфекцией. Согласно её данным в начальном, остром и реконвалесцентном периодах заболевания рН кожных покровов смещается в щелочную сторону, что, безусловно, является одним из предрасполагающих факторов развития рецидивов заболевания [92].

Детально вопрос о роли кислотности кожи в патогенезе рожистого воспаления рассмотрен Д.В. Донцовым и соавторами. Установлено, что средний показатель рН кожных покровов в остром периоде составил $6,47 \pm 0,04$ у.е, что достоверно выше, чем у здоровых лиц [30]. В реконвалесцентном периоде рН кожи почти не изменился ($6,45 \pm 0,02$ у.е.), т.е. сдвиг в щелочную сторону сохраняется. Интересен и тот факт, что в межрецидивном периоде заболевания средний уровень рН сохраняется в щелочном диапазоне и составляет $6,51 \pm 0,05$ у.е. [30].

Результатом снижения кислотности кожных покровов является уменьшение количества обитающих на коже липофильных кислотопродуцирующих коринебактерий, создающих местный защитный барьер [74]. Создаются условия для беспрепятственного проникновения патогенов в макроорганизм [17, 74].

Значительный практический интерес представляет исследование состояния прокоагулянтного, тромбоцитарного звеньев, калликреин-кининовой и фибринолитической систем гемостаза у больных рожистым воспалением.

В доступной литературе имеется ряд публикаций, освещающих этот вопрос. Согласно данным литературы, рожистое воспаление, в особенности геморрагические его формы, сопровождается значительным усилением активности тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев гемостаза, повышением фибринолиза и эндотелиальной дисфункцией сосудов [106, 152]. В остром периоде заболевания зарегистрировано достоверное усиление протеолитической активности плазмы крови, в частности плазмина [77]. Активация плазмина, в свою

очередь, обусловлена действием стрептокиназы (активатора плазминогена) β -гемолитического стрептококка [76]. Стимуляция антипротеолитической системы выражается в усилении активности α_1 -антитрипсина и снижении α_2 -макроглобулина [76]. При этом отмечено, что чем больше выражены указанные изменения, тем тяжелее протекает рожистое воспаление. Нарушения в системе процессов тромбообразования в очаге воспаления рассматриваются в качестве ведущего фактора формирования некрозов тканей при тяжелом течении рожистого воспаления [35, 116].

1.4 Клинические проявления рожистого воспаления

Остаётся спорным вопрос клинической классификации рожистого воспаления. На протяжении многих лет в практической медицине используется классификация, предложенная Э.А. Гальпериным с некоторыми добавлениями В.Л. Черкасова (1986), согласно которой выделяют следующие формы заболевания:

1. По характеру местных проявлений:
 - эритематозная;
 - эритематозно-буллезная;
 - эритематозно-геморрагическая;
 - буллезно-геморрагическая.
2. По степени интоксикации (степени тяжести):
 - легкая;
 - среднетяжелая;
 - тяжелая.
3. По кратности течения:
 - первичная;
 - рецидивирующая;
 - повторная.
4. По распространённости местных проявлений:

- локализованная;
- распространенная;
- блуждающая (ползучая, мигрирующая);
- метастатическая с появлением отдаленных друг от друга метастатических очагов воспаления [123].

По мнению И.А. Ерюхина, выделение буллезно-геморрагической формы носит исторический характер. На сегодняшний день это состояние следует расценивать как стафилококковый целлюлит или фасциит [37].

В хирургической практике чаще встречается иная классификация, в которой по характеру местных проявлений выделяют четыре формы: эритематозная, буллезная, некротическая (или гангренозная), флегмонозная [108, 116]. При этом эритематозная и буллезная формы рассматриваются как фазы одного процесса, которые могут осложняться флегмоной или некрозом тканей [63, 72].

С другой стороны, отсутствует и единое мнение относительно некротической формы рожистого воспаления как о самостоятельной форме или осложнении рожистого воспаления. В.Л. Черкасов, М.П. Королев и др., считают некротическую форму осложнением рожистого воспаления, а В.К. Гостищев, С. Попкиров, В.И. Стручков и др., относят некротическую форму рожистого воспаления к самостоятельной форме заболевания [87, 107, 118]. В зарубежной литературе некротическую форму рожистого воспаления выделяют в отдельную нозологическую единицу и описывают как «некротический фасциит» [174, 176, 178, 179, 195]. Под этим термином большинство авторов понимают быстро прогрессирующий инфекционный процесс, проявляющийся некрозом кожи, подкожной клетчатки и фасции [28, 118, 166, 168].

Инкубационный период при рожистом воспалении составляет от нескольких часов до 5 суток [74, 124]. При этом начало обычно острое и характеризуется быстрым развитием симптомов общей интоксикации, которые нередко опережают появление местных проявлений, особенно у лиц с первичной формой рожистого воспаления [23, 124, 143, 147, 160]. В этот период резко повышается температура тела до 38 – 39°C, появляются головная боль, мышечная слабость, озноб. На

участках кожи в месте будущих местных проявлений больные ощущают зуд, жжение, умеренные боли и парестезии [123]. Через 1 – 2 суток с момента появления первых признаков заболевания начинается период разгара рожистого воспаления, когда появляются местные изменения на коже, а лихорадка и интоксикация достигают своего максимума [74, 123, 162].

Характер местных проявлений зависит от формы заболевания. При эритематозной форме на первый план выступает характерная эритема: яркая четко ограниченная гиперемия с неровными контурами и возвышающимися инфильтрированными краями [72, 74, 180, 194]. Граница гиперемии и непораженной кожи настолько четкая, что ряд авторов нередко сравнивают воспалительные изменения при рожистом воспалении с «контурной картой» или «языками пламени». У лиц, страдающих расстройствами кровообращения, эритема приобретает цианотичный оттенок [124]. Одновременно с гиперемией появляется и отек пораженного участка, причем отек распространяется на ткани и за пределами гиперемии [123]. Степень отека зависит от интенсивности и локализации воспаления. Наиболее выражен отек в областях со значительно развитой подкожной жировой клетчаткой [например, передняя брюшная стенка, бедра] [23, 123]. При локализации воспалительного процесса на нижних конечностях, помимо воспалительного отека развивается или усиливается лимфатический отёк [123]. У большинства больных наблюдается регионарный лимфаденит [101, 123].

Описанные выше местные изменения также наблюдаются и на начальной стадии других форм заболевания.

В случае, когда на фоне рожистой эритемы появляются буллы, говорят об эритематозно-буллезной форме воспаления. Вследствие избыточной экссудации в очаге воспаления эпидермис отслаивается от дермы и образуются различного размера буллы, заполненные серозной жидкостью [74, 108, 147, 192].

При эритематозно-геморрагической форме воспаления на фоне гиперемии появляются различного размера кровоизлияния, придавая эритеме цианотичный оттенок [124]. Синдром интоксикации, как правило, выражен сильнее [23, 74].

Эритематозно-буллёзная и эритематозно-геморрагическая формы могут трансформироваться в наиболее тяжелую буллезно-геморрагическую форму рожистого воспаления. При этой форме на фоне яркой эритемы с кровоизлияниями появляются буллёзные элементы, заполненные геморрагическим экссудатом с желтоватыми включениями фибрина [23]. В ряде случаев наблюдается настолько выраженное отложение фибрина, что пузыри становятся уплощенными, плотными при пальпации [99]. Кровоизлияния в дно буллы и кожу могут вызвать обширный некроз тканей, нередко с присоединением вторичной инфекции и образованием абсцессов и флегмон [74, 123, 194].

В периоде реконвалесценции сначала нормализуется температура и исчезают симптомы общей интоксикации, а затем постепенно стихают местные воспалительные изменения [1]. На коже появляется шелушение и гиперпигментация, сохраняющаяся на протяжении нескольких недель, а иногда и месяцев [123]. У ряда больных, перенесших буллезно-геморрагическую форму гиперпигментация и стойкий лимфатический отек сохраняются пожизненно [84].

Тяжесть заболевания обусловлена выраженностью симптомов общей интоксикации и распространённостью очага местного воспаления.

При легкой форме заболевания симптомы общей интоксикации практически отсутствуют, температура субфебрильная, а местные изменения локализованы и представлены эритематозной формой [74].

Среднетяжелое течение рожистого воспаления характеризуется выраженными симптомами общей интоксикации, подъёмом температуры до фебрильных цифр с ознобами [74]. Местные изменения захватывают одну или две анатомические области.

В тяжелых случаях температура тела может достигать 40°C, иногда с явлениями менингизма и судорогами [74, 141]. У пожилых больных развиваются осложнения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Местное воспаление носит распространённый характер.

Одной из основных особенностей рожистого воспаления является его склонность к рецидивирующему течению.

Рецидивирующей формой принято считать рожистое воспаление, возникшее в течение двух лет после перенесенного ранее заболевания с локализацией процесса в области первичного очага [72, 124]. При этом в тех случаях, когда рецидив возникает в течение первого года после предыдущей болезни, рецидивы принято называть ранними [123]. Поздние рецидивы наблюдаются спустя год и более [123]. Рецидивирующее течение рожистого воспаления имеет сезонный характер с периодами обострения в летне-осенний период.

Повторное рожистое воспаление развивается спустя два года и более после перенесенного первичного заболевания и имеет иную локализацию.

1.5 Диагностика рожистого воспаления

Постановка диагноза в большинстве случаев затруднений не вызывает и базируется на клинических проявлениях заболевания. Типичными симптомами болезни являются: острое начало с выраженной интоксикацией, лихорадка, развитие в очаге воспаления характерной эритемы с четкими границами, отёком и инфильтрацией [74, 84, 157].

В общем клиническом анализе крови в разгар заболевания наблюдается лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, анэозинофилия, токсическая зернистость нейтрофилов и увеличение СОЭ.

В настоящее время особое значение уделяется иммунологической диагностике, поскольку именно состояние иммунной системы во многом определяет характер клинических проявлений заболевания и вероятность развития рецидивов [12, 128, 157, 167]. Кроме того, состояние отдельных компонентов иммунной системы может служить критерием адекватности проводимого лечения [12].

Первое иммунологическое исследование у больных рожистым воспалением желательно проводить уже в течение первых двух суток с момента поступления в стационар [48]. Методы, применяемые для оценки функционирования иммунной системы, условно разделены на тесты 1-го и 2-го уровней. Тесты 1-го уровня ориентировочные и направлены на выявление грубых дефектов в иммунной

системе; тесты 2-го уровня являются функциональными и предназначены для конкретизации дефектов в иммунной системе [45, 50, 74, 191].

Изучение иммунологических показателей в динамике позволяет оценить эффективность проводимого лечения и прогнозировать развитие осложнений.

При деструктивных формах рожистого воспаления обязательным является бактериологический контроль гнойного очага с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

1.6 Современный подход к комплексному лечению осложненных форм рожистого воспаления

Лечение рожистого воспаления комплексное и осуществляется дифференцированно с учетом вида локальных проявлений, тяжести течения болезни и характера осложнений [74, 94].

Легкие формы рожистого воспаления подлежат лечению в амбулаторно–поликлинических условиях. В стационар госпитализируются пациенты со среднетяжелым или тяжелым течением, а также локализацией воспалительного процесса на лице [74, 94].

Неосложненная эритематозная форма рожистого воспаления находится в компетенции клиники инфекционных болезней. Больные с буллезной, геморрагической формами, а также с гнойно-некротическими осложнениями госпитализируются в хирургические стационары.

Комплекс лечебных мероприятий как правило включает этиотропную, симптоматическую, дезинтоксикационную и десенсибилизирующую терапию [36, 37, 38, 193].

Классически, исходя из стрептококковой природы заболевания, препаратами выбора для лечения больных рожистым воспалением считаются антибактериальные препараты группы β -лактамов (пенициллины и цефалоспорины) [15, 22, 60, 65, 80, 136, 144]. Однако, эффективность этих препаратов при деструктивных формах заболевания невысока [25, 63, 80].

В случаях осложнённых форм рожистого воспаления основную роль в развитии болезни играет не монокультура β -гемолитического стрептококка группы А, а бактериальные ассоциации, и, прежде всего, золотистого и коагулазонегативного стафилококка [55, 65, 93, 137, 140]. Фактически основным видом резистентности у золотистого стафилококка является гиперпродукция β -лактомаз, которая обеспечивает устойчивость патогена к полусинтетическим и природным пенициллинам. Коагулазоотрицательный стафилококк резистентен ко всем β -лактамам [23]. В связи с этим, антибактериальная терапия требует включения препаратов более широкого спектра или их комбинаций, например, препаратов группы гликопептидов, макролидов и фторхинолонов [21, 25, 65, 126, 138, 139].

В последние годы зафиксировано постепенное снижение результативности линкомицинотерапии (в том числе клиндамицина), которая традиционно рассматривалась высокоэффективной применительно к L-формам стрептококков [13, 39, 125]

С целью снижения числа аллергических реакций и одновременного повышения эффективности антибиотиков рекомендуется осуществлять эндолимфатическое введение препаратов [1, 118]. Однако, указанный метод может быть применим лишь у пациентов без признаков нарушения периферического крово- и лимфообращения.

Ряд исследователей считают перспективным применение системной энзимотерапии для оптимизации антибактериальной терапии. Сочетанное применение Флогэнзимом и Вобэнзимом с антибактериальными препаратами снижает токсичность и побочные действия антибиотиков, а также повышает их концентрацию в очаге воспаления [101].

Найдены научные публикации, посвященные применению комплекса природных цитокинов (перфузата ксеноселезенки) посредством не прямой эндолимфатической терапии [19]. Однако широкого применения в клинике данный метод не нашёл.

Таким образом, в комплексном лечении больных рожистым воспалением ведущее место занимает антибактериальная терапия. Подбор препарата и способ его введения зависят от чувствительности возбудителя, индивидуальной переносимости пациента и условий лечения [84].

С развитием иммунологии изменилось понимание роли иммунной системы в патогенезе гнойно-септических и инфекционных заболеваний [84]. Как следствие, качественно изменился и взгляд на лечение данной категории пациентов.

При рожистом воспалении наблюдается дисбаланс в системе фагоцитарного и клеточного звеньев иммунитета [51, 66, 104, 132, 145]. С целью устранения указанных изменений весьма перспективным представляется применение препаратов иммуномодулирующего действия [172]. Получены хорошие результаты при включении в комплексное лечение больных рожистым воспалением таких препаратов, как левомизол, нуклеинат натрия [104], продигозан, пентоксил, глютоксим, иммунофан и др. [80, 104, 109, 118].

По результатам исследований В.М. Фролова и др., левамизол оказывает стимулирующее действие на Т-зависимое звено иммунитета, однако основным недостатком левамизола является необходимость длительного применения, поскольку эффект развивается медленно (в течение 3-х месяцев) [109]. Как правило, пациенты после проведенного лечения требуют повторных курсов антибиотикотерапии. Кроме того, применять левамизол необходимо с осторожностью и при соответствующих показаниях, в первую очередь при доказанном уменьшении активности Т-системы иммунитета. Дозы должны быть тщательно подобраны, так как при превышении доз возможно не иммуностимулирующее, а иммунодепрессивное действие.

Известен способ лечения эритематозной формы рожистого воспаления с включением в базисную терапию препарата интерлейкин-2 [34]. Согласно результатам исследований А.Н. Емельяновой и др., назначение больным эритематозной формой рожистого воспаления интерлейкина-2 (250 000 ЕД в/в капельно, один раз в сутки, всего 4 инъекции) обуславливает более благоприятное течение болезни [34]. Препарат способствует раннему купированию симптомов

интоксикации, восстановлению угнетенных субпопуляций лимфоцитов и устранению дисбаланса основных классов иммуноглобулинов [34]

Л.Н. Орлова и др. провели исследование эффективности амиксина в комплексе лечения рецидивирующих форм рожистого воспаления [135]. Полученные результаты показывают, что амиксин способствует снижению выраженности воспалительных симптомов, в том числе и в локальном очаге, а также способствует нормализации содержания суммарных продуктов оксида азота и восстановлению микробиоциноза кожи, таким образом, предупреждая рецидивы заболевания [135].

В настоящее время на отечественном фармакологическом рынке появился перспективный иммуномодулятор деринат, который весьма успешно применяется для лечения воспалительных заболеваний различного генеза [46]. В литературных источниках обнаружено единственное сообщение об успешном применении дерината в комбинации с фторхинолонами у пациентов с различными формами рожистого воспаления [61]. Авторы сообщают, что включение дерината в комплекс лечебных мероприятий у данной категории больных повышает бактерицидные свойства сыворотки крови, усиливая активность β -лизинов и системы комплемента [61].

Рожистое воспаление сопровождается высокой интоксикацией [102], которая нередко предшествует местной эритеме и во многом предопределяет последующее течение болезни. Поэтому дезинтоксикационную терапию следует назначать с первых дней заболевания. Объем инфузионной терапии подбирается индивидуально, с учетом степени выраженности симптомов интоксикации и формы заболевания [74].

Для десенсибилизирующего эффекта при легком и среднетяжелом течении заболевания показано применение антигистаминных препаратов. В настоящее время из этой группы наиболее эффективными препаратами являются лоратадин, кларотадин, цетиризин и супрастин [74, 80].

В случаях возникновения рецидивных форм рожистого воспаления на фоне выраженного лимфостаза целесообразно назначение глюкокортикоидов [98].

Применяется преднизолон и дексаметазонил внутривенно или внутрь в зависимости от тяжести течения заболевания [124].

Для коррекции микроциркуляторных расстройств применяются антиагреганты (плавикс, пентоксифиллин, тиклопидин) [35, 113].

Определённые положительные результаты зарегистрированы на фоне применения озонотерапии. Цель этой методики заключается в снижении числа свободнорадикальных реакций в локальном очаге рожистого воспаления и запуске антиоксидантных механизмов. Озонотерапия способствует улучшению трофики и восстановлению структурно-функциональной полноценности клеток, а также нормализации показателей перекисного окисления липидов в очаге воспаления [67, 131].

С целью купирования процессов перекисного окисления липидов также известно назначение антиоксидантов и антигипоксантов (мексидол, актовегин, эмоксипин) [113, 114, 127, 129].

По мнению ряда авторов, микотическая инфекция стоп является достоверным фактором развития рожистого воспаления, поэтому в комплекс терапии заболевания рекомендуют включать противогрибковые препараты местного и системного действия [81].

Согласно данным исследований В.Г. Корнишевой и Е.Ю. Пак (2011), у всех больных рожистым воспалением имеет место дефицит в организме цинка, что в свою очередь замедляет процесс лимфопоэза, снижая клеточный ответ и скорость продукции антител [62]. В связи с этим авторы подчеркивают необходимость назначения всем пациентам с рожистым воспалением препаратов цинка (цинкит, цинкерал) [62].

Хирургическое пособие больным рожистым воспалением следует осуществлять при наличии обширных буллезных элементов и гнойно-некротических осложнений [53, 194].

При эритематозно-буллезной форме рожистого воспаления вскрывают неповрежденные пузыри и, после эвакуации экссудата накладывают повязки с жидкими антисептиками (риванол, фурацилин, диоксидин и др.) [100, 194].

Наложение на поверхность гиперемированной кожи мази Вишневского или ихтиоловой мази приводит к образованию обширных булл, некрозов или контактному дерматиту [100, 101].

Хирургическому лечению подлежат больные с осложнёнными формами рожистого воспаления. Вскрытие и санацию гнойного очага следует проводить в кратчайшие сроки с момента поступления больного в стационар [38, 53, 193]. Радикальное пособие представляется единственным методом предупреждения инфекционно-токсического шока у данной категории больных [127]. Сочетание хирургического вмешательства с локальными аппликациями противовоспалительных средств позволяет достигнуть быстрой регрессии симптомов заболевания [20, 170, 193, 196].

Имеются публикации об успешном применении плазменного скальпеля с целью обработки гнойно-некротического очага при деструктивных формах рожистого воспаления. Использование плазменного скальпеля в режиме коагуляции обладает высокой бактериостатической активностью и стимулирует процессы регенерации в ране [59]. Эффект плазменного скальпеля обусловлен воздействием продуктов плазмогенерации на ткани, что проявляется в снижении нейтрофильной инфильтрации и микроциркуляторных нарушений [59].

Не меньший интерес вызывает вопрос о выборе средства для местных аппликаций в локальном очаге воспаления. Подбор лекарственного препарата обусловлен фазой течения раневого процесса [52, 63, 149, 153, 190, 196].

Традиционно в гнойной хирургии для санации гнойно-некротических очагов широко применяются жидкие антисептические средства, такие как 0,05% раствор хлоргексидина, мирамистин, диоксидин, 10% раствор диметилсульфоксида (димексид) [81] или 3% раствор перекиси водорода [119, 126, 134]. Однако в литературе все чаще встречаются данные о присутствии ряда побочных действий у данных препаратов. Так, увеличивается невосприимчивость микроорганизмов к диоксидину, а 3% раствор перекиси водорода обладает цитолитическим эффектом в отношении молодой грануляционной ткани [54, 119].

Кроме того, использование жидких антисептиков в активную экссудативную фазу требует не менее 2 перевязок в сутки. Известно, что тампоны, помещенные в рану, быстро высыхают и теряют свои осмотические свойства, необходимые для очищения раны от гноя [8, 54]. Указанные недостатки традиционных способов лечения гнойных ран создают предпосылки для поиска новых методов и лекарственных форм. В хирургическую практику внедряются препараты из других отраслей медицины. Так, имеются публикации об успешном местном использовании кровезаменителя перфторана в комплексе лечения гнойных ран [78]. По мнению авторов перфторан способствует быстрому разрешению воспалительных явлений и ускорению заживления ран в первую фазу течения раневого процесса [78].

А.Д. Карман и др. сообщают об успешном применении у пациентов с рожистым воспалением аппликационного лекарственного средства «Гидрогель мирамистинный» [54]. Препарат обладает выраженной сорбционной активностью, хорошо моделируется на поверхности раны и ускоряет репаративные процессы [54].

Для местного лечения послеоперационных ран активно применяют и мазевые лекарственные средства на основе левомицитина, диоксилина, офлоксацина и мирамистина [73, 83]. Увеличивается число препаратов на основе соединений металлов. В клинической практике успешно применяются сетчатые материалы, содержащие ионы серебра, например, Biatain Ag⁺, Physiotulle Ag⁺, Atrauman Ag⁺ [54, 190].

Положительные результаты отмечены на фоне применения физиотерапевтических методов. В остром периоде заболевания активно назначают ультравысокочастотную терапию и ультрафиолетовое облучение очага воспаления [3, 80, 110, 167].

В последнее десятилетие, в медицине получили широкое распространение методы лазерной терапии. Она обладает выраженным противовоспалительным и репаративным действием, нормализуя микроциркуляцию в локальном очаге и восстанавливая реологические свойства крови, что особенно актуально для

пациентов с геморрагическими формами рожистого воспаления [14, 35, 90]. Методы низкоинтенсивной лазеротерапии неинвазивны, поэтому легко переносятся пациентами [90, 147, 168].

1.7 Применение титана глицеросольвата аквакомплекса в медицине

Титана глицеросольвата аквакомплекс – лекарственное средство отечественного производства (ООО «Олимп», г. Екатеринбург), также известное под коммерческим названием «Тизоль». По химической структуре препарат относится к металлоорганическим соединениям, где комплексообразующим центром выступает атом титана, связанный с глицерином. Химическая формула – $TiO_4[C_3H_7O_2]_4[C_3H_8O_3]_{10}[H_2O]_{40}$ [47]. Тизоль разработан как гидрофильный гель для наружного применения в 1993 г. Разрешен к медицинскому применению как лекарственный препарат (Р 001667/01 – 2002) и как субстанция (Р 93.192.1) [103].

Препарат обладает противовоспалительным, дегидратирующим, антимикробным, протекторным, местным анальгизирующим действием. Уникальной особенностью и, одновременно, несомненным преимуществом в сравнении с другими противовоспалительными препаратами для местного применения, является его высокая транскутанная проводимость.

Кроме того, при смешивании с другими лекарственными средствами титана глицеросольвата аквакомплекс сохраняет фармакологические свойства этих препаратов, образуя устойчивые гели, способные доставлять вещества вглубь тканей [103].

В настоящее время, в качестве лекарственных средств используется более 70 различных сочетаний препаратов на основе титана глицеросольвата аквакомплекса (Гентамицин 0,05 г и Тизоль до 10 г; Линкомицин 0,2 г и Тизоль до 10 г; Амикацин 0,05 г и Тизоль до 10 г; Левомецетин 0,05 г, Метилурацил 0,4 г и Тизоль до 10 г; Оксациллин 0,05 г и Тизоль до 10 г; Эритромицин 0,05 г и Тизоль до 10 г; Доксициклин 0,05 г и Тизоль до 10 г, Диоксидин 0,01 г и Тизоль до 10 г; Диоксидин 0,001 г водный 40% раствор Тизоля до 10 г) [84].

Сегодня титана глицеросольвата аквакомплекс используется в качестве лекарственного средства в различных областях медицины. Первые научные труды об успешном использовании титана глицеросольвата аквакомплекса появились в 1999 г. В этот период были опубликованы работы Н.В. Грачевой «Клиника, диагностика хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта» [27] и Л.В. Потапова «Микозы стоп у рабочих виброопасных профессий» [88]. Появились научно обоснованные клинические подтверждения присутствия у титана глицеросольвата аквакомплекса выраженного противовоспалительного, противоотечного, протекторного и ранозаживляющего действий на слизистые оболочки и кожу.

В последующие годы сфера применения препарата расширялась, охватывая новые области медицины. Тизоль активно применялся в ревматологии (Соколова Л.А., 2002) [105], нефрологии (Зеленцова В.Л., 2003) [43], травматологии (Белякова Е.Г., 2002), урологии (Замятин А.В., 2008) [42], гинекологии, косметологии и др.

В настоящее время титана глицеросольвата аквакомплекс применяется и в хирургии. Имеются сообщения об эффективном применении препарата для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (Козин В.А., 2008) [57], доброкачественных структур пищевода (Бальжинимаяев З.Б., 2010) [910]. Комбинации титана глицеросольвата аквакомплекса с лидазой используют для профилактики спаечной болезни в послеоперационном периоде.

Ранозаживляющая способность титана глицеросольвата аквакомплекса отмечается в экспериментальном исследовании О.С. Моховой «Применение аквакомплекса глицеросольвата титана и окситоцина в лечении ран мягких тканей». Согласно сообщениям автора, инсталляция тизоля при раневых процессах обладает выраженными противовоспалительным и репаративным действиями [79].

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что свойства титана глицеросольвата аквакомплекса, как лекарственного препарата с противовоспалительным, противоотечным и ранозаживляющим действиями

способствуют расширению сферы его применения в практической хирургии и, в особенности, в комплексе лечения ран и воспалительных заболеваний.

1.8 Резюме по обзору литературы

Таким образом, в настоящее время в арсенале практикующих врачей находится большое количество современных препаратов в разнообразных комбинациях и способах применения. Новый взгляд на патогенез рожистого воспаления с позиций превалирующей роли иммунодефицита приводит к необходимости пересмотра общепринятых схем лечения. Низкая частота высеваемости из локальных очагов воспаления β -гемолитического стрептококка группы А и возрастающая роль бактериальных ассоциаций в развитии деструктивных форм заболевания, заставляет практикующих врачей отказываться от традиционного использования антибактериальных препаратов группы пенициллинов. Возрастающее число ранних и поздних рецидивов болезни на фоне неэффективности повсеместно распространенной бициллинопрофилактики, создает предпосылки для поиска альтернативных способов предупреждения возврата заболевания.

С точки зрения вышеизложенных особенностей течения рожистого воспаления на современном этапе развития представлений о регулирующей функции иммунной системы в цепи патофизиологических механизмов течения болезни, наиболее перспективным направлением в лечении данной категории больных представляется применение иммуномодулирующих лекарственных средств. Стимуляция отдельных угнетенных звеньев иммунной системы повышает способность организма бороться с инфекцией без расширения антибактериальной терапии и увеличения доз препаратов. Долгие годы использование иммуностимулирующих или иммуномодулирующих препаратов было ограничено большим спектром побочных эффектов большинства лекарств данной группы. Однако, с развитием фармацевтики появились новые высокоэффективные лекарственные средства, не обладающие недостатками препаратов «первого поколения».

Таким образом, не вызывает сомнения, что базисное лечение рожистого воспаления, а в особенности его деструктивных форм, подкрепленное иммунотерапией, позволит существенно повысить качество лечения пациентов с указанной патологией. Но не менее значимой проблемой для врачей является выбор наиболее эффективного и безопасного лекарственного препарата.

Возрастающее число гнойных осложнений рожистого воспаления выводит заболевание за рамки инфектологии, превращая его в междисциплинарную проблему. Лечение деструктивных форм рожистого воспаления традиционно остается прерогативой гнойной хирургии. Ведение гнойно-некротических ран на фоне рожистого воспаления требует особого подхода, учитывающего особенности течения раневого процесса в условиях патофизиологических и биохимических изменений в очаге рожистого воспаления.

Большинство доступных в литературе методов лечения гнойных ран при деструктивной форме рожистого воспаления направлены на лечение раневого дефекта, при этом недостаточно внимания уделяется необходимости лечения воспаленной кожи в зоне эритемы. Фактически местный очаг рожистого воспаления с гнойными ранами представляется единым комплексом, с единым подходом в лечении.

Лечение больных с деструктивными формами рожистого воспаления есть сложная междисциплинарная задача. Сочетание симптомов местного и общего воспаления требует особого комплексного подхода, с учетом тяжести и характера заболевания. Большинство предложенных методик не в полной мере отвечают современным требованиям, что создает предпосылки для поиска новых методов лечения пациентов с гнойно-некротическими ранами на фоне рожистого воспаления.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Клиническая характеристика исследуемых групп

Исследовательская работа выполнена на базе отделения гнойной хирургии БУЗ ВО ВГКБ №2 им. К.В. Федяевского в период с 2012 по 2016 гг.

Анализируются результаты лечения 68 пациентов с осложненными формами рожистого воспаления в возрасте от 24 до 65 лет (средний возраст составил $49,0 \pm 6,7$ лет) и 17 здоровых добровольцев (средний возраст $47,4 \pm 7,5$ лет). Среди больных преобладали лица от 40 до 60 лет, большинство из которых были трудоспособны. Распределение пациентов по полу было следующим: женщины составили 51% (35 человек), мужчины – 49% (33 человека).

Больные были включены в исследование по следующим критериям:

- возраст от 18 до 70 лет;
- наличие осложнения рожистого воспаления в виде абсцесса, флегмоны или некроза мягких тканей;
- первичная форма рожистого воспаления;
- острый период заболевания;
- согласие пациента на участие в исследовании с заполнением письменного согласия.

У части пациентов наблюдалась сопутствующая патология, которая расценивалась как фактор, способствующий отягощению течения хирургической инфекции. В данном исследовании в качестве этих факторов выступали:

- сердечная недостаточность I – II степени (16 пациентов);
- хроническая венозная недостаточность (5 пациентов);
- ожирение (19 пациентов);
- вирусный гепатит В и С (5 пациентов);
- железодефицитная анемия (10 пациентов).

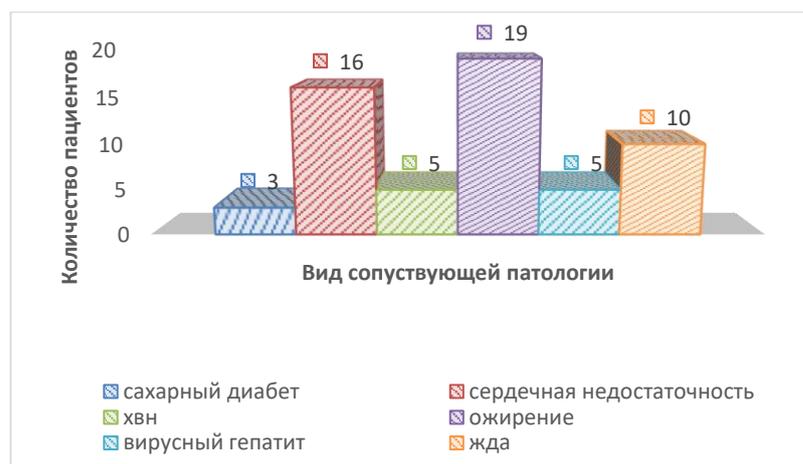


Рисунок 1 - Распределение пациентов с сопутствующей патологией

Критериями исключения пациентов из исследования были:

- рецидивные или повторные формы рожистого воспаления;
- тяжелый сепсис;
- сахарный диабет в стадии суб- и декомпенсации, с длительностью заболевания более трех лет;
- отказ пациентов от участия в исследовании;
- атеросклероз магистральных артерий нижних конечностей в стадии суб- и декомпенсации;
- наличие хронических заболеваний в стадии суб- и декомпенсации;
- при подозрении на наличие аллергических реакций на деринат и тизоль.

Диагноз рожистого воспаления был сформулирован в соответствии с классификацией В.Л. Черкасова (1986) [123]. В данной диссертационной работе была использована именно эта классификация, как наиболее удобная и отражающая всё морфологическое разнообразие заболевания.

Для оценки глубины поражения использовалась классификация хирургической инфекции мягких тканей по D.H. Ahrenholz (1991) [3], которая представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Классификация глубины поражения мягких тканей по D.H. Ahrenholz (1991)

Уровень	Поражение	Заболевания
I	Собственно кожи	Фурункул Фурункулез Рожистое воспаление Эризипеллоид
II	Подкожной клетчатки	Карбункул Гидраденит Абсцесс Целлюлит
III	Поверхностной фасции	Некротизирующий фасциит
IV	Мышц и глубоких фасциальных структур	Пиомиозит Инфекции мышечных футляров Клостридиальный мионекроз Неклостридиальный мионекроз

До момента госпитализации длительность заболевания у большинства пациентов составляла 5 – 6 дней, лишь 7 пациентов поступили в больницу на 7 – 8 сутки от момента появления первых признаков болезни.

По данным анамнеза у всех пациентов заболевание началось остро с подъема температуры тела. В 86% случаев отмечалась температура выше +38,5°C. Параллельно наблюдались симптомы общей интоксикации: головная боль (90%), общая слабость (99,6%), ломота в теле (78%), головокружение (81%). Местные проявления рожистого воспаления в очаге поражения присоединялись в течение первых 24 часов в 90,8% случаев, у 9,2 % пациентов – одновременно с симптомами интоксикации.

При госпитализации в стационар состояние всех больных оценивалось как средней тяжести.

По характеру местных проявлений: 41,2% поступивших (28 человек) имели эритематозную форму, 38,2% (26 человек) – эритематозно-буллезную, 4,4% (3 человека) – эритематозно-геморрагическую и 16,2% (11 человек) – буллезно-геморрагическую.

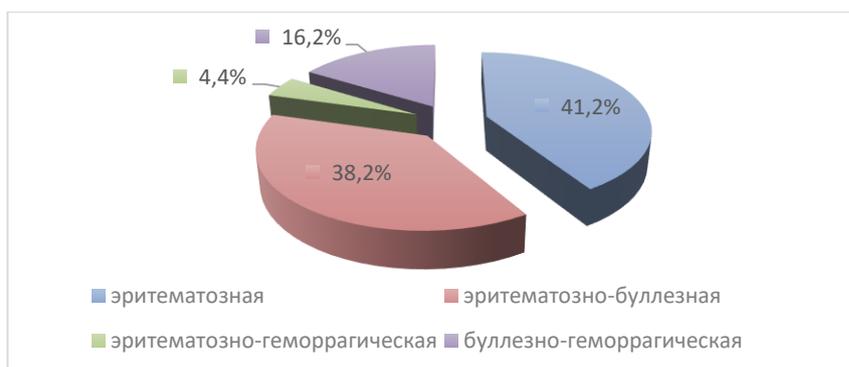


Рисунок 2 - Распределение пациентов в зависимости от формы рожистого воспаления

По характеру осложнений пациенты с различными формами рожистого воспаления распределились следующим образом: больные с флегмонами составили 50% (34 человека), с абсцессами – 37% (25 человек), с некрозом мягких тканей – 13% (9 человек).

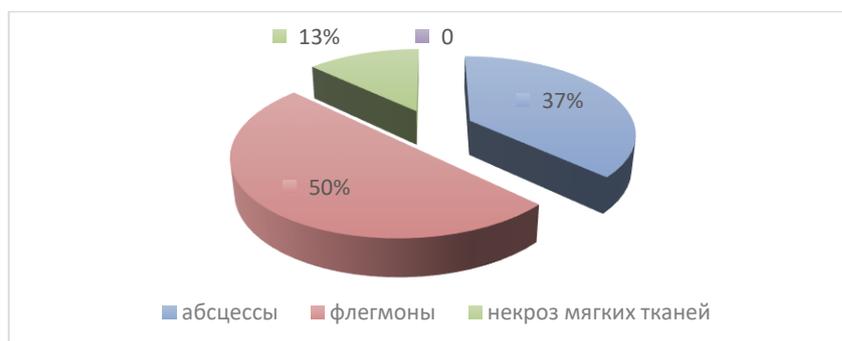


Рисунок 3 - Распределение пациентов в зависимости от характера местных проявлений и осложнений

Наибольшее количество больных было с локализацией процесса на нижних конечностях – 55 человек (81%), реже рожистое воспаление регистрировалось на верхних конечностях – 13 человек (19%).

После хирургической санации очага воспаления все пациенты были рандомизированы в 4 группы, сопоставимые по полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, форме и локализации рожистого воспаления, характеру осложнений (таблица 2). Рандомизация осуществлялась методом конвертов.

Таблица 2 - Распределение пациентов по группам, согласно виду местных проявлений и осложнений

Показатель	1-я клиническая группа (группа сравнения)	2-я клиническая группа (титана глицеросольвата аквакомплекс)	3-я клиническая группа (деринат)	4-я клиническая группа (титана глицеросольвата аквакомплекс + деринат)
Пол: -мужской	8 (47%)	6 (35%)	9 (53%)	10 (59%)
-женский	9 (53%)	11 (65%)	8 (47%)	7 (41%)
Форма рожи: - эритематозная	4 (23%)	7 (41%)	8 (47%)	9 (53%)
- эритематозно-буллезная	9 (53%)	6 (35%)	6 (35%)	5 (29%)
-эритематозно-геморрагическая	1 (6%)	1 (6%)	1 (0%)	0 (0%)
-буллезно-геморрагическая	3 (18%)	3 (18%)	2 (18%)	3 (18%)
Вид осложнения: - абсцесс	5 (29%)	7 (41%)	7 (41%)	6 (35%)
- флегмона	9 (53%)	8 (47%)	8 (47%)	9 (53%)
- некроз	3 (18%)	2 (12%)	2 (12%)	2 (12%)
Локализация: - верхняя конечность	3 (18%)	4 (24%)	3 (18%)	3 (18%)
- нижняя конечность	14 (82%)	13 (76%)	14 (82%)	14 (82%)

В группу пациентов с традиционной терапией входило 17 человек, из них 8 мужчин и 9 женщин. В 82% случаев местный очаг воспаления локализовался на нижних конечностях, и лишь у 18% пациентов отмечалось рожистое воспаление на верхних конечностях.

По характеру местных проявлений заболевания больные распределились следующим образом: у 4 пациентов была эритематозная форма рожистого воспаления, которая в 3-х случаях (17,6%) осложнилась абсцессом и в 1 случае (5,9%) – флегмоной; среди 9 случаев эритематозно-буллезной формы, наблюдались осложнения в виде абсцесса у 2 пациентов (11,8%), у 6 пациентов (35,2%) - флегмоны; у 1 пациента (5,9%) – некроза мягких тканей; у 1 пациента (5,9%) документирована эритематозно-геморрагическая форма, осложненная некрозом; из 3 пациентов с буллезно-геморрагической формой у 2-х (11,8%) заболевание осложнилось флегмоной и у 1 пациента (5,9%) – некрозом мягких тканей (рисунок 4).



Рисунок 4 - Распределение пациентов первой группы в зависимости от характера местных проявлений и осложнений рожистого воспаления

Поражение собственно кожи в виде некроза различной площади наблюдалось у 3 больных (18%). В 9 случаях зарегистрировано осложнение в виде флегмоны, и у 5 пациентов был абсцесс. Распределение больных по тяжести поражения мягких тканей (по Ahrenholz D.H., 1991) представлено на рисунке 5.

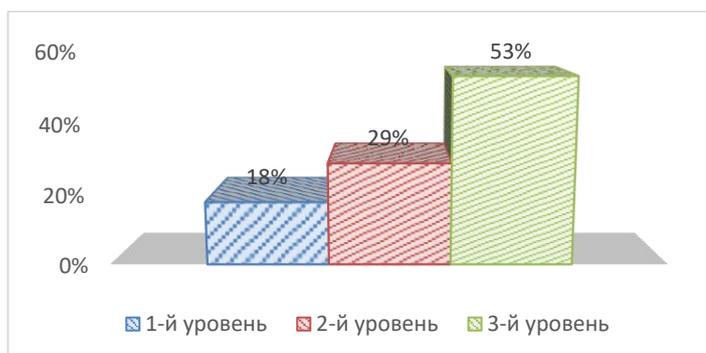


Рисунок 5 - Распределение пациентов первой группы в зависимости от тяжести поражения мягких тканей согласно классификации D.H. Ahrenholz (1991)

Во вторую группу наблюдения были включены 17 пациентов, которым наряду с традиционной терапией для местного лечения очага рожистого воспаления применяли титана глицеросольвата аквакомплекс в виде геля.

По виду локальных проявлений заболевания вторая группа сопоставима с остальными группами исследования. У 7 пациентов была зарегистрирована

эритематозная форма рожистого воспаления, которая в 3-х случаях осложнилась (17,6%) абсцессом, а в 4-х случаях (23,5%) – флегмоной. Эритематозно-буллезная форма наблюдалась у 6 пациентов, из них у 2 человек (11,8%) документирован абсцесс; у остальных (4 пациента - 23,5%) – флегмона. У 1 пациента (5,9%) была зарегистрирована эритематозно-геморрагическая форма, осложненная некрозом мягких тканей. Среди пациентов с буллезно-геморрагической формой (4 человека), у 2-х (11,8%) – заболевание осложнилось абсцессом и у 1-го пациента (5,9%) – некрозом мягких тканей (рисунок 6).



Рисунок 6 - Распределение пациентов второй группы в зависимости от характера местных проявлений и осложнений рожистого воспаления

В 76% случаев воспалительный очаг находился на нижних конечностях, и в 24% – на верхних.

По характеру осложнений пациенты распределились следующим образом: у 2 (12%) пациентов документирован некроз кожи; у 7 (41%) пациентов – абсцесс; 8 (47%) пациентов – флегмона. Распределение больных по глубине поражения мягких тканей (по Ahrenholz D.H., 1991) представлено на рисунке 7.

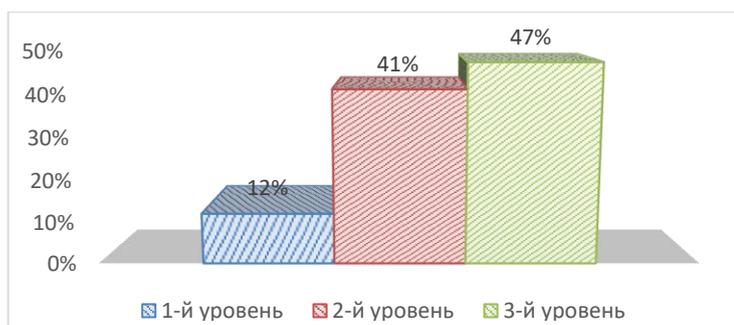


Рисунок 7 - Распределение пациентов второй группы в зависимости от тяжести поражения мягких тканей согласно классификации D.N. Ahrenholz (1991)

В третьей группе наблюдения 17 пациентам (9 мужчин и 8 женщин) в базисную терапию был включен препарат деринат. По форме местных проявлений и виду осложнения пациенты распределились следующим образом: у 8 пациентов была зарегистрирована эритематозная форма, которая в большинстве случаев осложнилась флегмоной (5 пациентов 29,4%), у остальных (3 пациента 17,6%) были абсцессы; среди пациентов с эритематозно-буллезной формой у 4-х (23,5%) наблюдались осложнения в виде абсцесса и у 2-х (11,8%) – в виде флегмоны; с буллезно-геморрагической формой были 2 пациента, в одном случае (5,9%) заболевание осложнилось флегмоной, а в другом (5,9%) – некрозом мягких тканей. Один пациент (5,9%) был с эритематозно-геморрагической формой, осложненной некрозом мягких тканей (рисунок 8).



Рисунок 8 - Распределение пациентов третьей клинической группы в зависимости от характера местных проявлений рожистого воспаления

Распределение больных по тяжести поражения мягких тканей (по Ahrenholz D.H., 1991) представлено на рисунке 9.

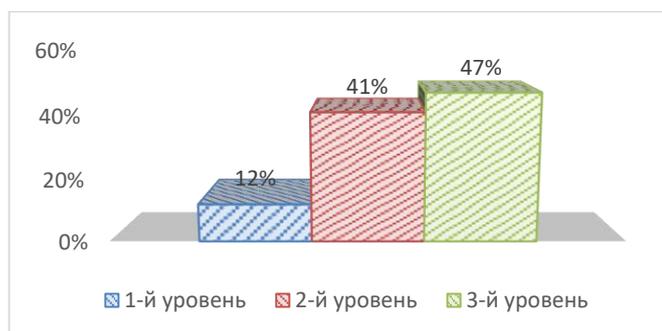


Рисунок 9 - Распределение пациентов третьей группы в зависимости от тяжести поражения мягких тканей согласно классификации D.H. Ahrenholz (1991)

В четвертую группу наблюдения вошло 17 пациентов, из них 10 мужчин и 7 женщин, которым в базисную терапию рожистого воспаления был включен деринат и титана глицеросольвата аквакомплекс.

Очаг воспаления обнаруживался на нижних конечностях в 82% случаев, на верхних конечностях – в 18% случаев.

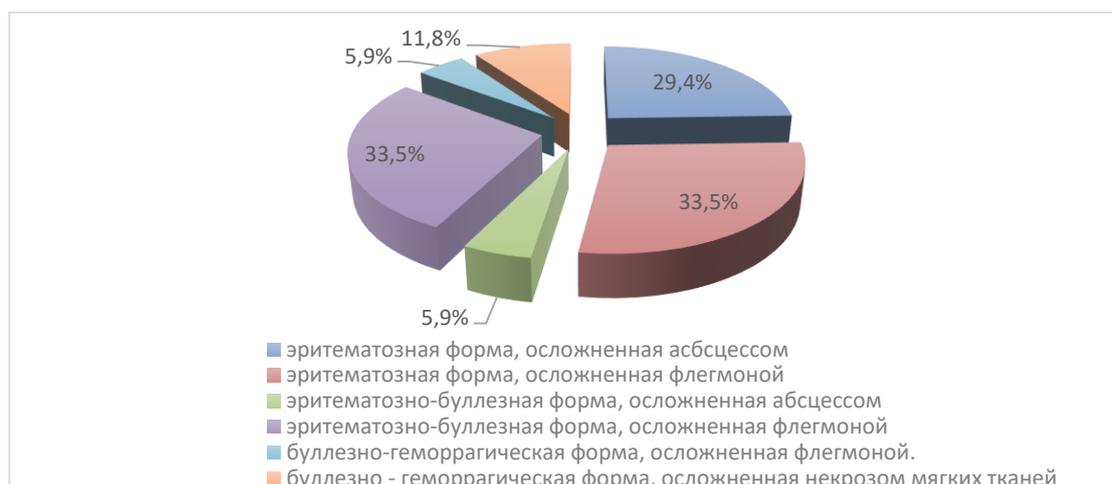


Рисунок 10 - Распределение пациентов четвертой группы в зависимости от характера местных проявлений и осложнений рожистого воспаления

На рисунке 10 представлено распределение пациентов четвертой клинической группы в зависимости от формы местных проявлений заболевания.

Как следует из рисунка, у 5 (29,4%) пациентов имелась клиническая картина эритематозной формы рожистого воспаления, осложнённой абсцессом; у 4 (33,5%) пациентов – эритематозной формы, осложненной флегмоной; эритематозно-буллезная форма зарегистрирована у 5 пациентов, которая в 4-х случаях (33,5%) осложнилась флегмоной и в 1-м (5,9%) - абсцессом; у 1 (5,9%) пациента – буллёзно-геморрагическая форма, протекала с флегмоной, а у 2 (11,8%) пациентов – с некрозом мягких тканей.

Распределение пациентов согласно классификации тяжести поражения мягких тканей (Ahrenholz D.H.) в очаге воспаления представлено на рисунке 11.

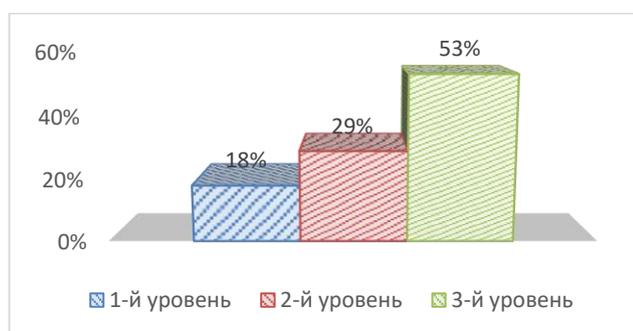


Рисунок 11 - Распределение пациентов четвертой группы в зависимости от тяжести поражения мягких тканей согласно классификации D.H. Ahrenholz (1991)

Пятую группу исследования составили 17 практически здоровых лиц в возрасте от 24 до 62 лет (средний возраст $47,4 \pm 7,5$ лет), не имеющих хронических заболеваний, с отсутствием рожистого воспаления в индивидуальном и семейном анамнезе, без признаков ОРВИ в течение последних 6 месяцев. Эта группа людей была отобрана с целью сравнительной оценки иммунологических показателей пациентов с деструктивными формами рожистого воспаления. Динамика степени несоответствия основных параметров иммунной системы у обследованных больных в сравнении со средними показателями здоровых лиц позволила оценить эффективность предлагаемых в настоящем исследовании способов лечения.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Методы клинического исследования

При поступлении, а также во время лечения тяжесть состояния больных (удовлетворительное, средней тяжести, тяжелое) оценивалась на основании жалоб, площади очага местного воспаления, характера осложнения (абсцесс, флегмона, некроз мягких тканей), температуры тела, основных показателей гемодинамики (частоты и наполнения пульса, артериального давления), наличия или отсутствия нарушений со стороны дыхательной системы, данных лабораторных исследований.

В процессе лечения велось динамическое наблюдение и протоколирование общего состояния и самочувствия пациентов, выраженности воспалительных явлений в очаге и характера течения раневого процесса на основании клинических, биохимических, цитологических и иммунологических показателей.

Температура тела измерялась два раза в сутки в 8.00 и 20.00 часов ежедневно.

При этом выраженность эндогенной интоксикации определялась тестами первого и второго уровней. В качестве теста первого уровня использовали опросник, позволяющий определить субъективные признаки дистресса. Для этого применяли модифицированную шкалу, предложенную В.В. Щекотовым (2005). Больному предлагали заполнить таблицу, где были перечислены симптомы и степень их выраженности (табл. 3).

Таблица 3 - Шкала для диагностики эндогенной интоксикации

Признак	1 балл	2 балла	3 балла
Общая слабость	Незначительная	Умеренная	Выраженная
Головокружение	Незначительная	Умеренная	Выраженная
Головная боль	Незначительная	Умеренная	Выраженная
Тошнота	Незначительная	Умеренная	Выраженная
Нарушения аппетита	Незначительная	Умеренная	Выраженная

Тестами второго уровня служили различные лейкоцитарные индексы интоксикации: ЛИИ (лейкоцитарный индекс интоксикации) и ЯИ (ядерный индекс

интоксикации). Эти индексы были рассчитаны по результатам лабораторного исследования крови.

Общеклинические лабораторные показатели исследовались при госпитализации в стационар до начала лечения и во время пребывания в отделении с интервалом в 48 часов до момента выписки.

Стандартное лабораторное обследование проводилось на базе БУЗ ВО ГКБ №2 им. К. В. Федяевского по общепринятым методикам и включало в себя:

- клинический анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, лейкоцитов, определение содержания гемоглобина, расчет лейкоцитарной формулы, токсической зернистости нейтрофильных гранулоцитов, скорости оседания эритроцитов;
- определение уровня креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, билирубина в венозной крови;
- клинический анализ мочи;
- коагулограмму.

Наряду с общеклиническим исследованием проводился расчет показателей интоксикации:

- лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ);
- ядерного индекса интоксикации (ЯИ).

Лейкоцитарный индекс интоксикации рассчитывался по формуле Я.Я. Каль–Калифа (1943) [1, 44, 46, 48]:

$$\text{ЛИИ} = [(4\text{Ми} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1)] / [(\text{Л} + \text{Мо}) \times (\text{Э} + 1)],$$

где: Ми – миелоциты, Ю – юные, П – палочкоядерные нейтрофилы, С – сегментоядерные нейтрофилы, Пл – плазматические клетки Тюрка, Л – лимфоциты, Мо – моноциты, Э – эозинофилы.

Все показатели рассчитываются в процентах. Нормативная величина ЛИИ колеблется в интервале от 0,5 до 1,5. Значения ЛИИ от 1,0 до 2,0 свидетельствуют о легкой степени интоксикации, от 2,1 до 7 – о средней, от 7,1 до 12,0 – о тяжелой

и свыше 12,1 – о крайне тяжелой степени интоксикации, характерной для терминального состояния.

Ядерный индекс интоксикации рассчитывался по формуле, предложенной Г.А. Даштаньянцем (1978) [49]:

$$\text{ЯИ} = (\text{М} + \text{Ю} + \text{П}) / \text{С},$$

где: М – моноциты, Ю – юные, П – палочкоядерные нейтрофилы, С – сегментоядерные нейтрофилы.

Величина индекса в интервале от 0,05 до 0,08 свидетельствует об относительно удовлетворительном состоянии пациента; 0,3 – 1,0 о средней тяжести; значение ЯИ более 1,0 соответствует тяжелому состоянию больного.

Отдельно изучался иммунный статус пациентов с определением содержания основных субпопуляций лимфоцитов и иммуноглобулинов трех классов IgA, IgG, IgM. Оценка иммунного статуса проводилась при поступлении в больницу, до начала лечения, на 5-е и 10-е сутки лечения.

2.2.2 Оценка иммунного статуса

Исследование иммунного статуса проводилось на базе клинко-диагностической лаборатории ООО «Новые медицинские технологии» и иммунологической лаборатории БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1». Использовались двухуровневые тесты по Р.В. Петрову (1984).

2.2.2.1 Качественное и количественное определение субпопуляций лимфоцитов

В настоящее время одним из наиболее эффективных методов определения лимфоцитов и их субпопуляций является прямая иммунофлюоресцентная реакция с моноклональными антителами, полученными к дифференцировочным антигенам, локализованным на поверхности лимфоцитов.

Применение данных реагентов основано на способности моноклональных антител фиксироваться на поверхности жизнеспособных клеток, выявляя специфические антигенные детерминанты после дополнительной обработки

лимфоцитов антимышиными иммуноглобулинами, меченными флюоресцеинизоцианатом (ICO – 31, ICO – 86, ICO – 90) или фикоэритрином (ICO – 1).

T-лимфоциты (CD3⁺) определяли при помощи моноклональных антител ICO – 90, субпопуляции T-хелперов (CD4⁺) – ICO–86, T-супрессоров (CD8⁺) – ICO – 31 в цитотоксическом тесте. Для проведения данных тестов использовали моноклональные антитела отечественного производства ООО «МедБиоСпектр», г. Москва.

У всех больных забор крови осуществлялся натощак с 7 до 9 часов утра в специальные вакуумные пробирки по общепринятой методике.

Выделение мононуклеарных лимфоцитов из цельной крови осуществляли методом градиентного центрифугирования (Voym, 1968). Суть метода заключается в следующем: кровь больного разводят физиологическим раствором (рН 7,41) в соотношении 1:2 или 1:3, и медленно наслаивают на раствор фиколюрографина. Таким образом, между раствором фикола и плазмой образуется ступенчатый градиент плотности. После центрифугирования эритроциты склеиваются фиколом и оседают на дно, гранулоциты, имеющие плотность больше плотности сегментирующего раствора, так же выпадают в осадок. Лимфоциты и моноциты остаются в интерфазе в виде кольца, их собирают пипеткой и отмывают.

Фенотипирование полученных клеток осуществляли путем непрямой поверхностной иммунофлюоресценции по следующей методике:

- 1) в центрифужную пробирку помещали 10 – 20 мкл раствора моноклональных антител, меченных флюорохромом, и 50 мкл суспензии лимфоцитов, содержащей до 20 млн клеток в 1 мл;
- 2) пробирку инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут;
- 3) клетки трижды отмывали от среды центрифугированием (по 15 минут при 3000 об/мин);

- 4) после удаления супернатанта, клеточный осадок суспензировали в растворе FITC-конъюгата вторичных антител (20 мкл) и инкубировали при температуре +4°C в течении 30 минут;
- 5) трижды отмытый центрифугированием осадок наносили на предметное стекло, высушивали и фиксировали 96% спиртом;
- 6) результаты реакции учитывали через 24 часа методом флюоресцентной микроскопии в затемненном помещении (в качестве иммерсионной среды использовали 50% раствор глицерина в фосфатном буфере);
- 7) подсчитывали число светящихся по периферии лимфоцитов на 100 клеток.

Полученный в ходе исследования результат отражал количество лимфоцитов, выраженное в процентах, а для расчета абсолютных значений использовали формулу:

$$A \times B \times C / 10000,$$

где: А – количество лейкоцитов в периферической крови;

В – процент лимфоцитов в периферической крови;

С – процент популяций (субпопуляций) лимфоцитов в мазке, который определен с помощью моноклональных антител.

2.2.2.2 Определение содержания иммуноглобулинов классов А, М, G

Количественное определение иммуноглобулинов классов А, G, М в сыворотке крови осуществляли методом радиальной иммунодиффузии в геле по методике G. Mancini.

В расплавленный агаровый гель вносили стандартную иммунную сыворотку против иммуноглобулинов человека, которая распределялась в нем равномерно после застывания геля. При внесении исследуемой сыворотки в лунки, вырезанные в слое агара, антигены радиально диффундировали в толщу геля. В результате реакции антиген-антитело в зоне эквивалентности образовывались кольца преципитации. В стандартных условиях опыта диаметр кольца преципитации был прямо пропорционален концентрации исследуемого иммуноглобулина.

Для постановки реакции были использованы моноспецифические сыворотки против иммуноглобулинов человека производства НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи РАМН г. Москва, и – 3% агар фирмы "Difco" на веронал-мединаловом буфере с рН 7,3 – 7,4 (веронал — 5,25 г, мединал — 35,4 г, дистиллированная вода — до 1000 мл).

На стеклянную пластинку размером 9 x 12 см помещали П-образную латунную рамку. Толщина рамки составляла 1 мм. Сверху на пластинку накладывали второе стекло таких же размеров. В пространство между пластинами заливали смесь агара и антисыворотки, и оставляли в вертикальном положении на 15 минут для застывания агара. Затем одно стекло и рамку удаляли. В агаре с моноспецифической сывороткой вырезали несколько рядов лунок, диаметром 2 мм на расстоянии 5 мм друг от друга. В лунки первого ряда вносили разведения стандартной сыворотки (1 мкл), остальные лунки заполняли испытуемыми препаратами по 1 мкл. Пластинку с аНТН-IgA или аНТН-IgG сывороткой выдерживали во влажной камере в течение 24 часов, пластинку с аНТН-IgM – в течение 48 часов. Затем пластинки окрашивали раствором амидошварца и при помощи специальной линейки измеряли толщину кольца преципитации.

Для определения уровня иммуноглобулинов ставили калибровочную кривую. По оси абсцисс откладывали значения, соответствующие диаметру колец преципитации разведенной стандартной сывороткой, на оси ординат – значения концентрации иммуноглобулинов. Измерив диаметр колец преципитации в исследуемых лунках, по калибровочной кривой со стандартной сывороткой вычисляли концентрацию исследуемого иммуноглобулина.

2.2.2.3 Определение фагоцитарной активности нейтрофилов

Расчет фагоцитарной активности нейтрофилов осуществлялся по следующей методике:

- 1) в стерильную пробирку с 5 мл венозной крови вносили 2 капли гепарина, кровь тщательно перемешивали, оставляли в термостате при температуре

+37°C на 30 минут, после чего лейкозвесь собирали пипеткой в центрифужную пробирку и отмывали с ускорением 1000 об/мин на протяжении 10 минут;

2) надосадочную жидкость удаляли, а осадочные лейкоциты ресуспендировали, каждый раз повторяя процедуру «мягкого» центрифугирования;

3) в центрифужную пробирку вносили 0,2 мл 1% полистирольного латекса и 0,2 мл гепаринизированной крови, осторожным ротированием смешивали и инкубировали в термостате в течение 30 минут при температуре +37°C;

4) после инкубации пробирку центрифугировали в течение 5 минут с ускорением 1000 об/мин, после чего надосадочную жидкость удаляли, а осадок ресуспендировали;

5) затем изготавливали из осадка мазки и окрашивали их по Романовскому – Гимзе на фосфатном буфере; мазки просматривали под микроскопом в иммерсионной системе (считают не менее 200 клеток) и рассчитывали показатели фагоцитоза:

1. фагоцитарный индекс (ФИ) – процент клеток, вступивших в фагоцитоз от общего их числа;

2. фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число бактерий, находящихся внутриклеточно, рассчитанное делением общего числа поглощенных бактерий на число клеток, вступивших в фагоцитоз.

2.3 Методы оценки динамики течения раневого процесса и местных симптомов воспаления

Оценка лечебной эффективности применения титана глицеросольвата аквакомплекса осуществлялась по нескольким субъективным и объективным критериям, методом ежедневного клинического наблюдения за динамикой раневого процесса и динамического протоколирования. В индивидуальные карты больных заносились данные об интенсивности воспалительных явлений в очаге; площади поверхности очагов воспаления; размерах ран; скорости очищения ран, сроках появления грануляционной ткани и начала эпителизации.

С целью сведения всего разнообразия выраженности клинических симптомов болезни для их математического анализа интенсивность отдельных местных воспалительных признаков (гиперемия кожи, отек) оценивалась в баллах: 0 – признак отсутствует; 1 – признак выражен слабо; 2 – признак выражен умеренно; 3 – признак выражен значительно.

Для оценки болевых ощущений использовалась 4-х бальная вербальная шкала E.E. Ohnhaus, R. Alder (1975), где 0 баллов – боли нет, 1 балл – слабая боль, 2 балла – боль средней интенсивности, 3 балла – сильная боль.

Особое внимание уделялось оценке динамики раневого процесса. В протоколы заносилось описание внешнего вида, локализация и размеры ран, характер дна и краев, наличие гнойно-некротических масс, характер и количество отделяемого, качественный и количественный состав микрофлоры.

2.3.1 Планиметрический метод

Среди объективных методов исследования раневого процесса использовались планиметрический метод Л.Н. Поповой, цитологическое исследование отпечатков ран, качественный и количественный бактериологический контроль.

При вторичном заживлении сроки закрытия раны в конечном счете опосредуются скоростью течения отдельных фаз раневого процесса. Наиболее демонстративными клиническими показателями быстроты заживления гнойной раны являются: заполнение раневого дефекта грануляциями, эпителизация и контракция раны, что находит свое отражение в постепенном уменьшении и как окончательном итоге, ликвидации раны [111].

Для оценки скорости заживления раны по изменению её площади в единицу времени использовался тест, предложенной Л.Н. Поповой (1942). Измерения осуществляли на 1-, 5-, 10-е сутки. Уменьшение площади раны в процентном выражении рассчитывали по формуле:

$$\Delta S = (S - S_n) \times 100 / S \times t,$$

где: S_n – площадь поверхности раны в настоящий момент; S – величина раны при предыдущем измерении; t – количество дней между измерениями.

2.3.2 Бактериологический контроль

Бактериологический контроль динамики течения раневого процесса включал в себя определение видового состава возбудителей, их количественный состав и чувствительность к антибактериальным препаратам.

Микробиологическое исследование проводилось в микробиологической лаборатории БУЗ ВО БСМП №10, согласно приказу «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» №535 от 22.04.85 г.

Материалом для микробиологического исследования являлось содержимое раны, взятое во время операции, на 3-е и 6-е сутки послеоперационного периода. В случаях, когда период пребывания пациентов в больнице превышал 10 суток, дополнительный посев раневого отделяемого производили на 11-е сутки.

Антибактериальная чувствительность высеванных микроорганизмов осуществлялась диско-диффузным методом. Данный метод основан на способности антибактериальных препаратов диффундировать в питательную среду и подавлять рост микроорганизмов, рассеянных на поверхности агара в чашке Петри. На поверхность чашки Петри с питательной средой наносили 1 мл исследуемой культуры, равномерно её распределяя. На подсушенную поверхность агара пинцетом выкладывали стандартизированные диски, пропитанные антибактериальными препаратами на равном расстоянии друг от друга и не менее 2 см от края чашки.

Чашки помещали в термостат и инкубировали в течение 18 – 20 часов при температуре +37°C. Затем с помощью линейки измеряли диаметр зоны задержки роста вокруг дисков. Оценку результатов проводили по специально разработанным таблицам. По окончании исследования микроорганизм относили к определенной

видовой группе и к одной из категории чувствительности: чувствительный (S); умеренно чувствительный (RS) и резистентный (R).

2.3.3 Цитологическое исследование раневых мазков

Наиболее простым и доступным способом исследования раневого процесса в клинической практике является цитологическое исследование раневых отпечатков. Цитологическая диагностика представляется ценным методом на любом этапе лечения и заживления раны, по ней можно судить о характере морфологических изменений и определить фазу раневого процесса для оценки адекватности хирургической обработки и эффективности проводимого лечения [114].

В представленной работе контроль раневого процесса осуществлялся путем исследования мазков по методу М.В. Покровской, М.С. Макарова в модификации Д.М. Штейнберга (1948) [111]. При этом заметим, что в общепринятом понимании метода М.П. Покровской и М.С. Макарова для цитологического исследования используют препараты – отпечатки на обычных предметных стеклах.

Методика исследования заключается в следующем: с поверхности раны при помощи стерильного марлевого тампона удаляли гной и налет фибрина. Затем, удерживая стерильное предметное стекло у одного края, противоположным концом его прикасаются к поверхности раны. Отпечатки брали с разных участков раны. На стекле фиксируются отпечатки приставших к нему клеток. Полученный материал равномерно распределяют по предметному стеклу при помощи специального шпателя, отступая по 1,0 см от края для маркировки стекла. С целью фиксации препарат погружали в смесь Никифорова на 15 мин. После фиксации препарат окрашивали по Романовскому – Гимзе.

Этот метод удобен и прост в исполнении в клинических условиях. Однако в процессе выполнения настоящего исследования мы выявили существенный недостаток указанного метода: в препаратах, взятых с участков, покрытых здоровой грануляционной тканью ярко-красного цвета, отсутствовали структурные элементы соединительной ткани. Это объясняется тем, что в молодой соединительной ткани клетки прочно связаны между собой и основным веществом

соединительной ткани. Поэтому мазки-отпечатки, взятые на 5-е и последующие сутки, представлялись малоинформативными и не отображали реальной картины течения раневого процесса.

Альтернативным способом исследования раневого процесса во второй фазе является метод «поверхностной биопсии раны», предложенный М.Ф. Камаевым в 1954 г. Техника этого метода отличается от техники метода раневых отпечатков тем, что исследуемый материал забирается путем легкого соскоба поверхностного слоя раны чистым шпателем или скальпелем. Затем полученный таким образом материал переносят на предметное стекло и фиксируют. Основным недостатком указанного метода является его травматичность, соскоб с поверхности раны всегда сопровождается кровотечением из богатой сосудами грануляционной ткани и, как следствие, в препаратах сплошь представлены эритроциты.

Вышеописанные недостатки обоих методов легли в основу поиска нового способа забора материала для изготовления наиболее информативных препаратов. Нами предложено использовать для указанной цели урогенитальный зонд «Цервикс Браш» тип F-1, производства Arxmed (Нидерланды) (рационализаторское предложение №1705 от 26.01.2017, способ забора материала для цитологического исследования гнойных ран). Этот зонд предназначен для получения биологического материала (взятия соскоба), с поверхности шейки матки и цервикального канала (экто- и эндоцервикса) с целью проведения цитологических исследований. Ручка зонда F изготовлена из окрашенного в голубой цвет полипропилена апиrogenного, атравматичного материала, который не раздражает слизистую оболочку. Форма рабочей части – плоская полимерная щетка в виде трапеции. Таким образом, зонд «Цервикс Браш» позволяет взять необходимый материал с поверхности гранулирующей раны с полным набором клеточных элементов, без дополнительной ее травматизации.

Для микроскопии, морфометрии и получения изображений использовалась система анализа изображений LASV4.4 (Leica, Германия) на базе микроскопа Leica DMR, цифровой камеры Leica DFC295.

Метод М.С. Макарова и М.П. Покровской позволяет определить качественный состав раневых отпечатков при отсутствии конкретных количественных показателей, выражающих частоту обнаружения разных клеточных элементов и микроорганизмов в ране.

Д.М. Штейнберг проводил количественную оценку главнейших клеток, встречающимся в ране, с составлением соответствующих цитограмм. Согласно этой методике в препарате производят условный подсчет микробных тел, нейтрофильных лейкоцитов, с определением степени активности фагоцитоза в них, лимфоцитов и эпителиальных клеток.

Бактериологический анализ: в мазках-отпечатках, окрашенных по Романовскому – Гимзе легко различить кокковую флору от палочковой, а также дать им количественную оценку. Поскольку произвести точный подсчет микробных тел не представляется возможным, Д.М. Штейнберг предложил следующие условные обозначения: «+» – единичные микроорганизмы в различных местах препарата; «++» – немногочисленные, разрозненные микроорганизмы в большинстве поля зрения; «+++» – небольшие скопления микроорганизмов; «++++» – обильная флора большими скоплениями или равномерно покрывающая весь препарат.

В настоящее время более объективным и отвечающим современным требованиям методом определения количества микроорганизмов в препарате является подсчет микробных тел в поле зрения на 100 лейкоцитов при помощи программы «VideoTest» (ИСТА-Видео-Тест, Санкт-Петербург) для ПК.

Преобладающими в мазке клетками являются лейкоциты, и в большинстве случаев они представлены нейтрофилами. Учет количества нейтрофилов производился также при помощи условных обозначений: «+» – разрозненные нейтрофилы по 6–10 в поле зрения; «++» – отдельные небольшие скопления нейтрофилов в различных местах препарата; «+++» – значительное скопление клеток на протяжении препарата; «++++» – скопление по всему препарату больших масс нейтрофилов, что делает невозможным их рассмотрение в отдельности [111].

Отдельно подсчитывается количество фагоцитирующих клеток (важный показатель местных иммунологических реакций): «-» – фагоцитирующие клетки не обнаружены; «+» – в разных местах препарата определяются единичные фагоцитирующие клетки; «++» – 1 – 2 фагоцитирующие клетки в большинстве полей зрения; «+++» – во всех полях зрения не менее 1 – 2 фагоцитирующих клеток; «++++» – фагоцитирующих клеток много по всему препарату, их количество может достигать до 30% общего числа нейтрофилов [111].

Среди лейкоцитов в раневых отпечатках могут встречаться эозинофилы (чаще отсутствуют). Для эозинофилов введено обозначение: «-» – отсутствие эозинофилов; «+» – до 2 – 3 эозинофилов в поле зрения [111].

Лимфоциты в мазках-отпечатках встречаются крайне редко, обычно указывается наличие или отсутствие этих клеток.

По мере развития грануляционной ткани в ране появляются гистиоциты (подвижные клетки, поглощающие продукты распада клеток), их подразделяют на фагоцитирующие и нефагоцитирующие. Количественная характеристика указанных клеток выражается при помощи условных обозначений крестами: «+» – единичные гистиоциты в разных участках препарата; «++» – единичные гистиоциты в каждом поле зрения; «+++» – немногочисленные гистиоциты во всех полях зрения; «++++» – по 20 – 30 гистиоцитов в поле зрения [111].

Учесть количество фибробластов в раневых отпечатках можно лишь условно, поскольку они встречаются одновременно с другими элементами соединительной ткани (образующих единую структуру).

Обычно в цитограмме эти элементы учитываются как многочисленные: «+++» или «++++» [111].

Эпителиальные клетки, попадающие в мазки – отпечатки, могут быть двух типов:

- 1) молодые крупные клетки, располагающиеся разрозненно в виде островков на поверхности грануляций;
- 2) сплюснутый слой краевой эпителий, лежащий в мазках пластами небольших размеров.

Следует отметить, что при обширных ранах эпителиальные клетки обычно отсутствуют, так как предметное стекло при взятии материала обычно не задевает краев раны.

2.4 Методы математического анализа и статистической обработки данных

В данной работе использовался ряд статистических методов.

Для проверки распределения выборок на нормальность использовался W-тест Шапиро – Уилка. Он удобен для применения на малых выборках ($n < 50$).

Для сравнения выборок с нормальным распределением использовался t–тест Стьюдента. Для сравнения двух выборок с распределением, отличным от нормального, использовался U-критерий Манна – Уитни (независимые выборки) или W-критерий Вилкоксона (зависимые выборки).

Для проверки статистических гипотез был взят уровень значимости $p=0,05$.

Математическая оценка иммунного статуса пациентов проводилась в несколько этапов. Сначала определяли степень изменения отдельных показателей в сравнении со здоровыми лицами. Затем, используя полученные величины, составляли с помощью коэффициента диагностической ценности формулы расстройств иммунной системы (ФРИС) с определением трех наиболее отклоненных от нормы показателей на каждом этапе иммунологической диагностики. Далее при помощи того же коэффициента была выведена формула смещения показателей (ФСП). На основе полученных таким образом данных, в конечном итоге, осуществлялось построение линейно-круговых диаграмм для наглядного изображения динамики иммунологического статуса пациента.

При анализе иммунограмм не каждая величина, отклоняющаяся от нормы, является показателем иммунодефицита. С целью выявления нарушений в иммунном статусе пациентов с рожистым воспалением и определения их диагностической ценности нами был использован универсальный метод, предложенный А.М. Земсковым (1995) [46]:

(показатель конкретного больного/показатель, принятый за норму –1) x 100 %.

Положительное значение рассчитанной величины свидетельствует о гиперфункции иммунной системы. В случае получения отрицательной величины у пациента наблюдается иммунная недостаточность [46, 50].

При первой степени иммунных расстройств полученная величина находится в интервале от 1 до 33%, при второй – от 34% до 66%, при третьей – более 66% [50].

Поскольку степени различия отдельных показателей иммунной системы в каждой группе переменны, при помощи частотного анализа [49, 50] было определено количество пациентов, имеющих 2 и 3 степень расстройств по определённым иммунным показателям [45].

Коэффициент диагностической ценности для каждого параметра был рассчитан по формуле А.Д. Горелика и В.А. Скрипника:

$$K_j = 2(\delta_1^2 + \delta_2^2) / (M_1 - M_2)^2,$$

где: δ_1 , δ_2 – среднее квадратичное отклонение, M_1 и M_2 – средняя арифметическая величина показателя. Чем больше данный показатель отличается от нормы, тем меньше значение K_j .

С помощью коэффициента диагностической ценности рассчитывали формулы расстройств иммунной системы (ФРИС). Суть метода заключается в том, что отбираются показатели, имеющие значимую величину расстройств [46, 50]. Затем они группируются с указанием вектора вариации показателя «+» – стимуляция, «-» – супрессия, и степени (K_j) динамики, которая обозначается цифрами 1, 2, 3 [45, 49].

Для проведения анализа по эффективности проводимой иммунокоррекции использовалась ранговая оценка показателей [45, 48, 50]. Согласно этому методу производилось сравнение показателей пациентов, получавших разное лечение, причем наибольшее их изменение в позитивную сторону измерялось 1 рангом, затем 2 и так далее. Наименьшая сумма рангов свидетельствовала о максимальном эффекте [45, 50].

2.5 Принципы традиционного лечения больных с осложнёнными формами рожистого воспаления

Поскольку у всех больных, принимавших участие в данном исследовании имелись гнойно-некротические осложнения рожистого воспаления, при госпитализации, в первую очередь, пациентам оказывалось хирургическое воздействие на очаг воспаления. В кратчайшие сроки больным производилось вскрытие и дренирование абсцесса или флегмоны с максимальным иссечением нежизнеспособных тканей. Рану санировали 1% раствором диоксидина и 3% раствором перекиси водорода.

Антибактериальную терапию осуществляли преимущественно препаратами группы цефалоспоринов III – IV поколения (цефтриаксон, цефепим). В первые 5 суток предпочтение отдавалось внутривенному введению препаратов, при улучшении общего состояния пациентов переводили на внутримышечный путь введения. Кратность введения и дозировка препаратов подбирались согласно инструкции по использованию.

Для приготовления раствора цефтриаксона для внутривенной инфузии 2 г препарата растворяли в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 200 мл 5% глюкозы. Препарат вводили внутривенно капельно в течение 30 минут один раз в сутки. При внутримышечном введении 1 г цефтриаксона растворяли в 3,5 мл 1% раствора лидокаина и вводили внутримышечно в ягодичу один раз в сутки.

Цефепим применяли в дозировке 1 г каждые 12 часов вне зависимости от способа введения. Для приготовления раствора для внутривенной инфузии 1 г цефепима растворяли в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 200 мл 5% глюкозы. Перед внутримышечным введением 1 г цефепима растворяли в 3,5 мл 1% раствора лидокаина и вводили с интервалом 12 часов.

В случаях, когда выделенная из раны культура микроорганизмов была нечувствительна к препаратам группы цефалоспоринов или длительное пребывание больных в стационаре (свыше 12 дней) требовало смены антибиотика, нами использовались фторхинолоны, в частности ципрофлоксацин.

Готовый раствор ципрофлоксацина (200 мл) вводили внутривенно капельно в течение 30 минут два раза в сутки.

Длительность антибактериальной терапии составляла от 7 до 18 дней, в зависимости от тяжести течения рожистого воспаления и сроков пребывания пациентов в стационаре.

В качестве десенсибилизирующей терапии назначались антигистаминные препараты: супрастин 0,025 г по 1 таб. х 3 раза/сутки; лоратадин 0,01 г по 1 таб. х 1 раз/сутки.

С целью коррекции микроциркуляторных расстройств применялся антиагрегант пентоксифиллин по следующей схеме: 5 мл 2% раствора пентоксифиллина растворяли в 200 мл физиологического раствора и вводили внутривенно капельно в течение 90 минут один раз в сутки.

Нестероидные противовоспалительные препараты оказывают не только мощное противовоспалительное, но и анальгезирующее действие. Из этой группы применялся препарат кеторол по 10 мг внутримышечно 1 – 2 раза/сутки.

Объем инфузионной дезинтоксикационной терапии подбирался индивидуально, в зависимости от выраженности интоксикационного синдрома.

При поступлении пациентов в стационар всем им было выполнено хирургическое пособие, включающее вскрытие гнойника с максимальным иссечением нежизнеспособных тканей. В послеоперационном периоде во время перевязки ран использовались жидкие антисептические средства (3% раствор перекиси водорода, 1% раствор диоксидина) или мазь левомеколь в зависимости от стадии течения раневого процесса.

2.6 Применение титана глицеросольвата аквакомплекса у пациентов с осложнёнными формами рожистого воспаления

Наряду с традиционной терапией пациентам второй клинической группы для местного лечения очага воспаления и послеоперационных ран применяли титана глицеросольвата аквакомплекс, выпускаемый под коммерческим названием Тизоль (ООО «Олимп», г. Екатеринбург).

Тизоль хорошо проникает через кожу и слизистые оболочки вглубь тканей (до 6 – 7 см). Титана глицеросольвата аквакомплекс нетоксичен, не дает аллергических реакций. Препарат не метаболизируется в тканях организма и выделяется в неизменном виде с желчью (48%), мочой (42%) и в небольших количествах через потовые железы (6,2%) и слизистые оболочки, через слизистые оболочки дыхательных путей (3,8%) в течение 24 часов.

Увеличение концентрации тизоля в крови происходит через 1 час и достигает максимума к 7 часам, но не выходит за пределы статистической норма титана в крови [103]. Продолжительность поддержания терапевтической концентрации в очаге составляет 12 – 20 часов. Влияние функционального состояния органов выделительной и пищеварительной систем на скорость выведения препарата не выявлено [103].

Титана глицеросольвата аквакомплекс применяли только после хирургической обработки гнойного очага. Начиная с первого дня лечения препарат наносили на область эритемы равномерным тонким слоем из расчета 0,3 – 0,5 г на один дм². Процедуру выполняли один раз в сутки во время утренних перевязок. На раневую поверхность титана глицеросольвата аквакомплекс наносили не ранее 2-, 3-х суток течения раневого процесса, т.е. в фазу уменьшения экссудации. Ежедневно, во время перевязки раны после промывания раны растворами жидких антисептиков (3% раствор перекиси водорода и 1% раствор диоксидина) раневую поверхность покрывали тонким слоем тизоля. Перевязку ран осуществляли один раз в сутки.

2.7 Применение дерината у пациентов с осложнёнными формами рожистого воспаления

Пациентам третьей клинической группы в стандартную терапию рожистого воспаления был включен препарат иммуномодулирующего действия деринат. Препарат назначали с первого дня лечения по следующей схеме: 5 мл 1,5% раствора вводили внутримышечно медленно в течение 2 минут, интервал между

введениями составил 48 часов. Курс лечения включал 5 инъекций дерината и продолжался в течение первых 10 дней лечения.

Деринат (Derinat) отечественный препарат (ЗАО «ФП «Техномедсервис», г. Москва) иммуномодулирующего действия. Деринат представляет собой натриевую соль ДНК, деполимеризованную ультразвуком до частиц с молекулярной массой 300 – 500 кД в 0,1% растворе хлорида натрия.

Иммуномодулирующий эффект дерината обусловлен активацией В-лимфоцитов и Т-хелперов. Деринат регулирует гемопоз – способствует нормализации числа лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, фагоцитов, тромбоцитов. Препарат стимулирует неспецифическую резистентность организма, что приводит к оптимизации иммунных реакций против вирусной, грибковой и микробной инфекции.

После внутримышечного введения деринат быстро поступает в кровь и достигает максимальной концентрации через 5 часов. Период полувыведения при внутримышечном введении составляет 72,3 часа. В процессе ежедневного курсового применения препарат кумулируется в органах и тканях: максимально – лимфатических узлах, в костном мозге, тимусе, селезенке; в меньшей степени – головном мозге, в печени, желудке, тонком и толстом кишечнике.

Выводится препарат преимущественно через почки и, в меньшей степени – через кишечник.

Препарат противопоказан при индивидуальной непереносимости. С особой осторожностью деринат назначают при сахарном диабете, поскольку препарат обладает гипогликемизирующим действием.

ГЛАВА 3

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ РОЖИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ

3.1 Клинико-лабораторные показатели больных с осложнёнными формами рожистого воспаления при традиционном лечении

При поступлении в стационар состояние всех больных в первой клинической группе расценивалось как средней степени тяжести. У большинства пациентов местный очаг гиперемии охватывал более одного сегмента конечности и занимал более 9% площади поверхности тела ($8,76\% \pm 1,48\%$).

Длительность лечения данной категории больных обусловлена стойким присутствием общих и местных симптомов воспаления на протяжении периода госпитализации. Так, чувство общей слабости и головокружения у больных отмечалось на протяжении $9,5 \pm 1,0$ суток; головная боль регистрировалась в течение $6,2 \pm 1,4$ суток.

Согласно полученным данным продолжительность лихорадочного периода составляла $6,0 \pm 0,58$ суток (рисунок 12). Нормализация температуры тела происходила на $10,18 \pm 1,01$ сутки. При этом восстановление нормальной температуры тела (за норму принято значение температуры тела ниже $+37,0^{\circ}\text{C}$) у пациентов с ранами 1-го и 2-го уровня происходило на $8,2 \pm 1,5$ сутки, у пациентов 3-го уровня на $11,8 \pm 1,2$ сутки.

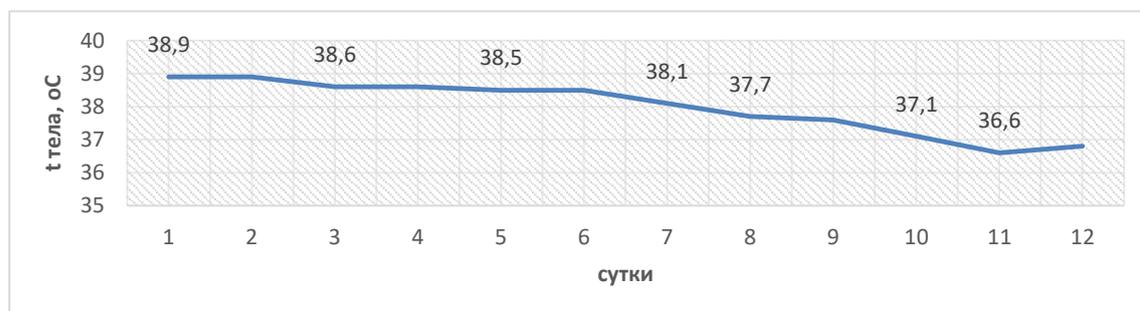


Рисунок 12 - Динамика температуры тела у пациентов на фоне традиционного лечения

Болевые ощущения, определенные по 4–х бальной шкале E.E. Ohnhaus, R. Alder (1975), в очаге воспаления присутствовали в течение $10,3 \pm 1,13$ дней.

В целом на фоне традиционной терапии отек купировался на $10,53 \pm 1,18$ сутки. Значительное снижение отека у пациентов с ранами 1-го и 2-го уровня регистрировалось на $6,0 \pm 0,61$ сутки, у пациентов с дефектами 3-го уровня – на $8,2 \pm 1,4$ сутки; полностью отек исчезал на $9,61 \pm 1,65$ сутки у пациентов с глубиной поражения 1-го и 2-го уровня; и на $12,53 \pm 0,2$ сутки у пациентов с глубиной поражения 3-го уровня.

Вне зависимости от глубины послеоперационных ран гиперемия кожи в очаге воспаления сохранялась на протяжении $12,29 \pm 1,08$ суток.

Показатели периферической крови у больных с осложненными формами рожистого воспаления представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Показатели периферической крови у пациентов первой клинической группы

Показатель	До начала лечения	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки	Здоровые лица
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$17,22 \pm 1,1^*$	$16,22 \pm 2,42^*$	$14,08 \pm 1,4^*$	$12,06 \pm 1,99^*$	$5,0 \pm 0,08$
ЛИИ, у.е.	$7,36 \pm 1,1^*$	$6,33 \pm 1,7^*$	$4,96 \pm 1,1^*$	$4,18 \pm 1,15^*$	$0,31 \pm 0,12$
ЯИ, у.е.	$0,69 \pm 0,18^*$	$0,63 \pm 0,16^*$	$0,56 \pm 0,15^*$	$0,47 \pm 0,16$	$0,04 \pm 0,01$
СОЭ, мм/ч	$55,94 \pm 2,04^*$	$54,88 \pm 3,14^*$	$52,12 \pm 3,6^*$	$47,65 \pm 2,7^*$	$7,3 \pm 0,71$

* Степень достоверности различий показателей в сравнении со здоровыми лицами $p \leq 0,05$

Как видно из таблицы 4 достоверное снижение количества лейкоцитов периферической крови у пациентов с осложненными формами рожистого воспаления, получавших традиционную терапию, наблюдалось на 11-е сутки ($p \leq 0,01$).

Лейкоцитарный индекс интоксикации, рассчитанный по формуле Я.Я. Каль – Калифа (1943) при поступлении достигал $7,36 \pm 1,1$ у.е, на 3-е сутки ЛИИ составлял $6,33 \pm 1,7$ у.е; на 5-е сутки – $4,96 \pm 1,1$ у.е; на 7-е сутки – $4,18 \pm 1,15$ у.е; при выписке – $1,89 \pm 0,62$ у.е, что несколько превышает нормальный показатель (за норму принято значения ЛИИ $0,5 - 1,5$ у.е.).

Ядерный индекс интоксикации (Даштаньянц Г.А., 1978) при госпитализации составлял $0,69 \pm 0,18$ у.е, на 3-е сутки – $0,63 \pm 0,16$ у.е, на 5-е сутки – $0,56 \pm 0,15$ у.е; на 7-е сутки – $0,47 \pm 0,16$ у.е при выписке из стационара $0,17 \pm 0,05$ у.е. При этом значений, соответствующих показателю здоровых лиц (менее 0,3), ЯИ в первой клинической группе достигал лишь на 10,7 сутки.

После завершения лечения больных с осложненными формами рожистого воспаления по традиционной схеме в общеклиническом анализе крови оставалось достоверное ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по сравнению с нормой (за нормальные значения приняты показатели СОЭ 2 – 10 мм/час для мужчин и 2–15 мм/час для женщин) и составляло $33,41 \pm 3,41$ ($p < 0,001$).

Всем пациентам с осложнёнными формами рожистого воспаления проводилось исследование иммунологического статуса в динамике: до начала лечения, на 5-е и на 10-е сутки.

В таблице 5 представлены абсолютные и относительные показатели иммунограмм пациентов первой клинической группы, рассчитанные при поступлении, на 5-е, 10-е сутки лечения, и нормализованные значения здоровых лиц.

Таблица 5 - Иммунологические показатели пациентов первой группы

	Здоровые лица	При поступлении	Сутки госпитализации	
			5-е	10-е
0-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$0,29 \pm 0,08$	$0,26 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$	$0,32 \pm 0,05^*$

Продолжение таблицы 5

	Здоровые лица	При поступлении	Сутки госпитализации	
			5-е	10-е
0-лимфоциты, %	16,51±2,91	15,28 ± 3,68	16,11±3,9	17,61±2,28*
CD19+ (B-лимфоциты), x 10*9/л	0,27±0,04	0,2±0,02*	0,23±0,02*	0,25±0,04
CD19+ (B-лимфоциты), %	13,78±1,24	8,77±0,61*	9,32±0,34*	10,9±1,49
CD3+ (T-лимфоциты), x 10*9/л	1,15±0,17	0,58±0,16*	0,66±0,19*	1,0 ±0,17*
CD3+ (T-лимфоциты), %	65,42±7,56	43,25±8,13*	46,54±4,42*	60,43±4,9*
CD4+ (T-хелперы), x10*9/л	0,7±0,12	0,32±0,06*	0,37±0,06*	0,58±0,12*
CD4+ (T-хелперы), %	45,18±5,78	29,51±4,23*	33,77±3,69*	38,04±4,14*
CD4+ / CD8+	1,57±0,31	1,04±0,27*	1,1±0,24*	1,36±0,22*
CD8+ (T супресс./цитотокс.), x10*9/л	0,4±0,1	0,27±0,09*	0,34±0,1*	0,41±0,07
CD8+ (T супресс./цитотокс.), %	31,45±3,15	19,96±3,14*	20,85±3,23*	24,26±2,02
IgA, г/л	2,13±0,47	1,8 ±0,43*	1,95±0,36	2,0±0,59
IgG, г/л	11,1±1,39	11,04±1,92*	12,69±1,62*	13,48±1,37
IgM, г/л	1,44±0,55	1,27±0,27*	1,23±0,3*	1,33±0,38
Фагоцитарное число	6,45±1,82	5,3±0,59*	5,2±0,53*	5,6±0,98*
Фагоцитарный показатель	77,41±6,3	60,18±3,24*	63,71±3,27*	69,24±3,96*
Лейкоциты, x10*9/л	8,8±0,3	17,22±4*	14,08±1,4*	9,58±1,83

* – Степень достоверности различий в сравнении со здоровыми лицами $p \leq 0,05$

На момент поступления в отделение гнойной хирургии у всех пациентов первой клинической группы зарегистрировано достоверное изменение 9 из 12 исследуемых показателей относительно здоровых лиц (рисунок 13).

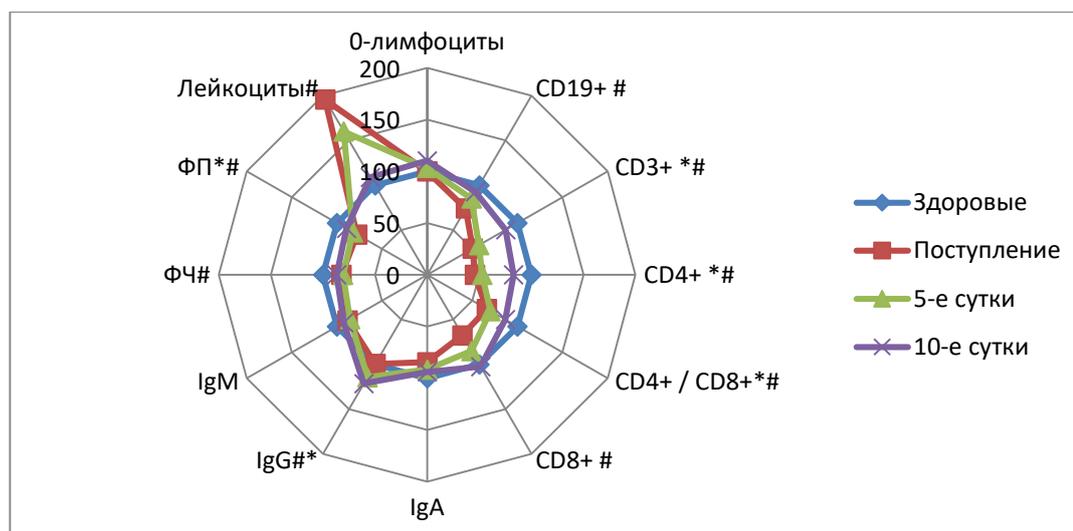


Рисунок 13 - Динамика иммунных показателей у пациентов первой группы

* - степень достоверности различий после лечения в сравнении со здоровыми лицами $p < 0,05$;
- степень достоверности различий после лечения от исходного уровня $p < 0,05$

Как следует из представленных данных, у всех пациентов с деструктивными формами рожистого воспаления в остром периоде заболевания наблюдается достоверное снижение общего количества Т-лимфоцитов ($CD3^+$) на 44,5% по сравнению с показателем практически здоровых лиц ($p < 0,001$). Уровень отдельных субпопуляций Т-хелперов ($CD4^+$) и Т-супрессоров ($CD8^+$) был снижен на 54% и 27% соответственно (уровень здоровых лиц 100%) ($p < 0,001$). Содержание В-лимфоцитов в разгар заболевания было на 26% меньше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$).

Соотношение $CD4^+/CD8^+$ составляло 1,04, что меньше референтного значения.

Менее выраженную тенденцию к снижению имели показатели фагоцитоза, так, фагоцитарное число было снижено на 25,6%, а фагоцитарный показатель на – 22,2% ($p < 0,001$).

Наблюдалось незначительное изменение концентрации иммуноглобулинов классов А и М в сторону их уменьшения: содержание IgА было ниже нормализованных значений на 15,5%, IgМ – на 10%. Уровень иммуноглобулинов класса G (IgG) не отличался от показателей здоровых лиц ($p = 0,104$).

Таким образом, до начала лечения формула расстройств иммунной системы (ФРИС), рассчитанная с помощью коэффициента диагностической значимости, была сформулирована следующим образом: $CD3^{-2}$ ст, $CD4^{-2}$ ст, $CD19^{-1}$ ст. – уменьшение количества общего числа Т-лимфоцитов и их субпопуляции Т-хелперов второй степени, снижение содержания В-лимфоцитов первой степени. Указанные изменения свидетельствуют о наличии выраженных нарушений в системе клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также неспецифической резистентности у больных с осложненными формами рожистого воспаления.

По результатам иммунологического исследования на 5-е сутки лечения у больных первой клинической группы существенных изменений в иммунограмме не отмечено. Сохраняется достоверное снижение общего уровня Т-лимфоцитов и их субпопуляций ($p < 0,001$). Показатели фагоцитоза ниже, чем у практически здоровых лиц.

Незначительно увеличилось содержание В-лимфоцитов, и иммуноглобулинов фракций А, М, G.

Как видно из таблицы 4 и рис. 10 на 10-е сутки базисной терапии в иммунограмме пациентов с деструктивными формами рожистого воспаления сохраняется изменение 5 из 12 показателей.

По сравнению с показателями до лечения достоверно снизилось число лейкоцитов, их содержание в среднем составляло $9,58 \pm 1,83 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$). Количество $CD8^{+}$ - и $CD19^{+}$ - клеток, а также иммуноглобулинов IgM, IgG соответствовало показателям здоровых лиц ($p = 0,104$). Отмечено увеличение числа IgA, но референтных значений указанный показатель не достигает.

Зарегистрировано незначительное увеличение содержания $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ - лимфоцитов (их соотношения ($CD4^{+}/CD8^{+}$), фагоцитарного числа и фагоцитарного показателя, однако указанные показатели остаются достоверно сниженными в сравнении с аналогичными показателями практически здоровых лиц ($p < 0,05$). Так, дефицит $CD4^{+}$ - клеток после проведения традиционного лечения по стандартной схеме составляет 17% (за 100% принят средний показатель

здоровых лиц). Уровень $CD3^+$ – клеток снижен на 14% в сравнении со здоровыми лицами. Показатели фагоцитоза ФЧ и ФП, меньше нормализованных показателей на 8% и 10% соответственно.

После проведения традиционной терапии ФРИС имеет вид – $CD3^{-1}$ ст, $CD4^{-1}$ ст, $ФП^{-1}$ ст. – супрессия Т-лимфоцитов и их субпопуляции Т-хелперов первой степени, фагоцитарного показателя первой степени.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что традиционная терапия осложненных форм рожистого воспаления оказывает положительное влияние на восстановление нарушений в системе гуморального иммунитета, но в недостаточной степени компенсирует нарушения клеточного иммунитета и фагоцитарного звена. Таким образом, после лечения осложненных форм рожистого воспаления по общепринятым схемам у пациентов сохраняется иммунодефицит, что способствует хронизации и частому рецидивированию заболевания.

Среди пациентов, получавших традиционное лечение, зарегистрированы ранние рецидивы в двух случаях и поздние рецидивы в трёх случаях.

3.2 Клинико-лабораторные показатели больных с осложнёнными формами рожистого воспаления с применением титана глицеросольвата аквакомплекса

На момент поступления в стационар состояние всех пациентов второй клинической группы расценивалось как средней тяжести, а площадь поражения составляла $8,59 \pm 1,46$ % поверхности тела.

У большинства пациентов рожистое воспаление локализовалось на нижних конечностях (13 пациентов, 76%), и лишь у 4 пациентов (24%) была поражена верхняя конечность.

У пациентов второй клинической группы на фоне местного применения титана глицеросольвата аквакомплекса отмечено купирование симптомов воспаления в укороченные сроки в сравнении с пациентами, получавшими традиционную терапию (рис. 12).

Период сохраняющейся гиперемии кожи на фоне местного применения титана глицеросольвата аквакомплекса составлял $8,97 \pm 1,29$ сутки, что на 3,32 суток короче, чем у пациентов, получавших традиционную терапию ($p < 0,001$). Следует отметить, что значительное снижение интенсивности признака (заметим, что выраженность гиперемии кожи субъективно оценивалась в баллах от 0 до 3, под значимым уменьшением выраженности понимаем переход 3 ст. во 2 ст.) происходило уже на $5,47 \pm 1,18$ сутки, что на 1,65 суток раньше, чем в первой клинической группе ($p < 0,001$) (рис. 13).

Исчезновение локального отека у пациентов второй клинической группы с глубиной поражения 1-го и 2-го уровня регистрировалось на $6,9 \pm 0,21$ сутки, что на 2,71 суток раньше, чем у пациентов той же категории первой группы ($p < 0,001$); у пациентов с глубиной поражения 3-го уровня отёк полностью купировался на $8,56 \pm 0,97$ сутки, что 3,93 суток раньше, чем у пациентов первой клинической группы ($p < 0,001$). При этом клинически значимое уменьшение отека в очаге воспаления у пациентов на фоне применения титана глицеросольвата аквакомплекса у пациентов с ранами различной глубины происходило в среднем на 2,4 суток раньше, чем у пациентов, получавших традиционное лечение ($p < 0,001$) (рисунки 14, 15).

Болевые ощущения во второй клинической группе сохранялись в течение $6,71 \pm 1,34$ суток, что на 3,59 суток меньше чем в первой клинической группе ($p < 0,001$) (рис. 14).

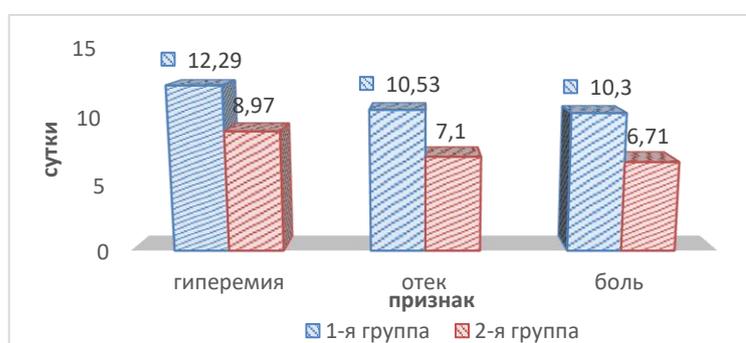


Рисунок 14 - Динамика симптомов воспаления на фоне местных аппликаций титана глицеросольвата аквакомплекса в сравнении с традиционным лечением, достоверность различий в сравнении с первой группой $p < 0,05$

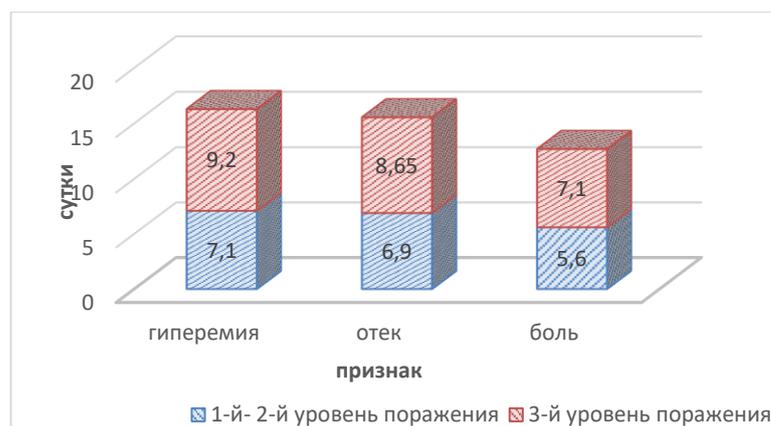


Рисунок 15 - Динамика симптомов воспаления на фоне местных аппликаций титана глицеросольвата аквакомплекса в зависимости от тяжести поражения по D.H. Ahrenholz

В укороченные сроки купировались и симптомы общей интоксикации организма. Так, головокружение и чувство общей слабости регистрировалось на протяжении $7,2 \pm 1,4$ сутки, что на 1,3 суток раньше в сравнении с первой клинической группой ($p < 0,001$); головная боль сохранялась в течение $5,6 \pm 1,4$ сутки (в первой клинической группе этот показатель составил $6,2 \pm 1,0$ суток).

Продолжительность лихорадочного периода у пациентов второй клинической группы была короче, чем у пациентов, получавших традиционную терапию, и составила $4,53 \pm 0,62$ суток.

Нормализация температуры тела регистрировалась на $7 \pm 1,12$ сутки, что 3,18 суток короче в сравнении с пациентами первой группы ($p < 0,001$) (рисунок 16).

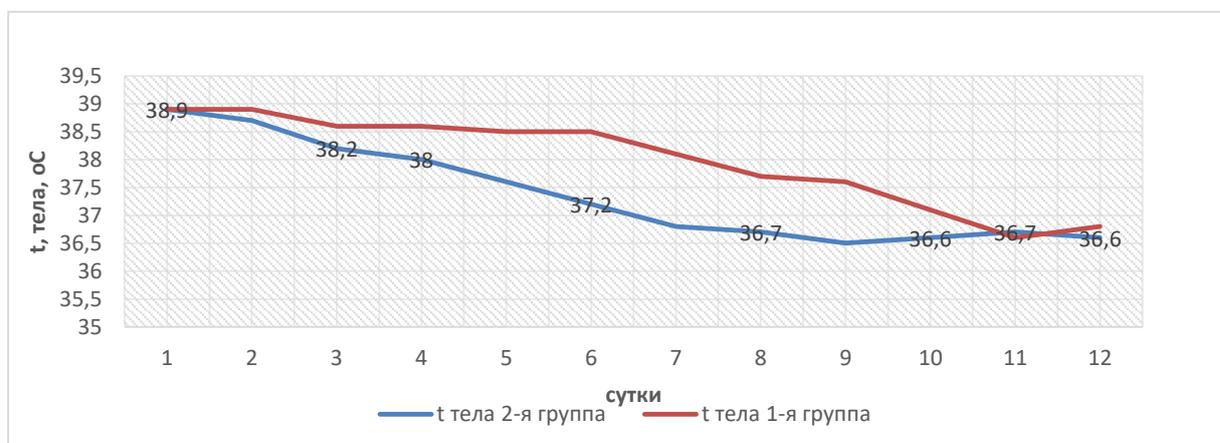


Рисунок 16 - Динамика температуры тела у пациентов на фоне аппликаций титана глицеросольвата аквакомплекса в сравнении с традиционным лечением, $p < 0,05$

Результаты лабораторного исследования периферической крови пациентов второй клинической группы представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Показатели периферической крови у пациентов первой и второй клинических групп в сравнительном аспекте

Показатель	До начала лечения		3-е сутки		5-е сутки		7-е сутки	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	17,22 $\pm 1,1$	17,95 $\pm 3,88$	16,22 $\pm 2,42$	14,75 $\pm 3,07$	14,08 $\pm 1,4$	11,94 $\pm 2,13^*$	12,06 $\pm 1,99$	9,44 $\pm 1,81^*$
ЛИИ, у.е.	7,36 $\pm 1,1$	7,64 $\pm 1,22$	6,33 $\pm 1,7$	5,27 $\pm 1,2^*$	4,96 $\pm 1,1$	3,28 $\pm 1,18^*$	4,18 $\pm 1,15$	2,33 $\pm 1,19^*$
ЯИ, у.е.	0,69 $\pm 0,18$	0,66 $\pm 0,12$	0,63 $\pm 0,16$	0,53 $\pm 0,1^*$	0,56 $\pm 0,15$	0,38 $\pm 0,12^*$	0,47 $\pm 0,16$	0,27 $\pm 0,12^*$
СОЭ, мм/ч	55,94 $\pm 2,04$	52,35 $\pm 4,19$	54,88 $\pm 3,14$	47,88 $\pm 3,44^*$	52,12 $\pm 3,6$	41,89 $\pm 4,47^*$	47,65 $\pm 2,7$	35,18 $\pm 5,76^*$

* – достоверность различий по сравнению с первой группой $p < 0,05$

Как видно из таблицы 6, на момент поступления уровень лейкоцитов в периферической крови, ЛИИ, ЯИ и СОЭ у пациентов, получавших традиционную терапию и у пациентов, которым применяли титана глицеросольвата аквакомплекс существенно не отличались. Однако в процессе динамического измерения указанных показателей установлено, что индексы интоксикации (ЛИИ и ЯИ) у пациентов второй клинической группы достигают нормальных значений (за норму принято: ЛИИ – 0,5 – 1,5 у.е; ЯИ $< 0,3$ у.е.) в более ранние сроки.

Несмотря на то, что в обеих группах на момент выписки сохранялось ускорение скорости оседания эритроцитов, у пациентов, получавших титана глицеросольвата аквакомплекс, данный показатель был ниже ($28,71 \pm 4,77$ у.е, $p < 0,05$) в сравнении с пациентами, которым проводилась традиционная терапия.

Исследование иммунного статуса у пациентов с деструктивными формами рожистого воспаления второй клинической группы выявило достоверное

изменение 9 из 12 показателей иммунограммы в сравнении с нормализованными показателями практически здоровых лиц (рисунок 17).

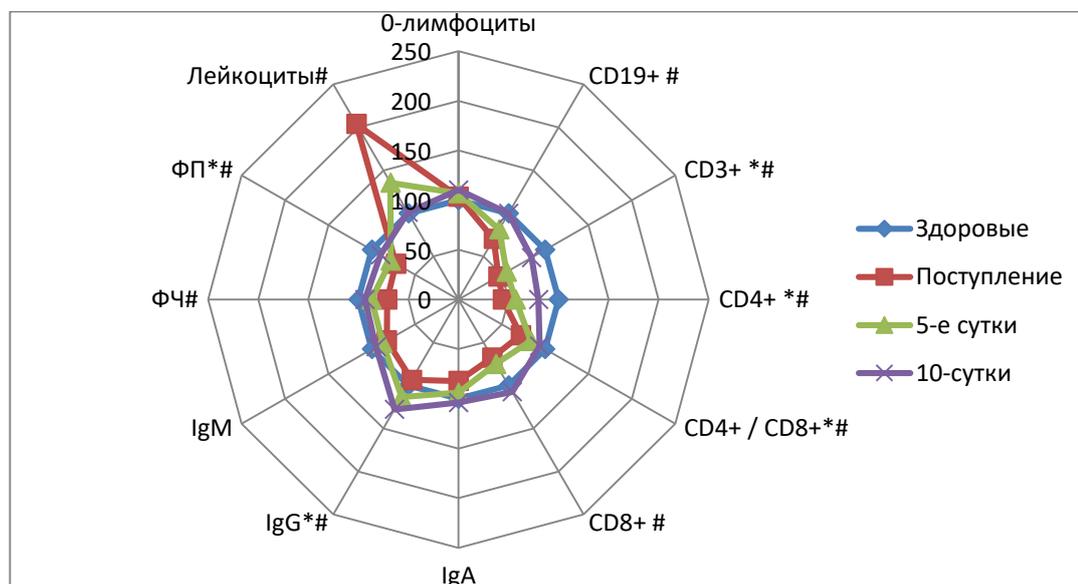


Рисунок 17 - Динамика иммунных показателей у пациентов второй группы

* - степень достоверности различий после лечения в сравнении со здоровыми лицами $p < 0,05$;

- степень достоверности различий после лечения от исходного уровня $p < 0,05$

Результаты иммунологического обследования пациентов, получавших традиционное лечение в сочетании с местными аппликациями титана глицеросольвата аквакомплекса, представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Иммунологические показатели пациентов второй группы

	Здоровые лица	При поступлении	Сутки лечения	
			5-е	10-е
0-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$0,29 \pm 0,08$	$0,3 \pm 0,11$	$0,31 \pm 0,11$	$0,32 \pm 0,06$
0-лимфоциты, %	$16,51 \pm 2,91$	$15,8 \pm 3,93$	$16,11 \pm 4,47$	$17,8 \pm 2,86$
CD19+ (B-лимфоциты), $\times 10^9/\text{л}$	$0,27 \pm 0,04$	$0,19 \pm 0,03^*$	$0,22 \pm 0,01^*$	$0,27 \pm 0,05$
CD19+ (B-лимфоциты), %	$13,78 \pm 1,24$	$8,2 \pm 0,3^*$	$9,6 \pm 2,71^*$	$12,1 \pm 2,58$
CD3+ (T-лимфоциты), $\times 10^9/\text{л}$	$1,15 \pm 0,17$	$0,53 \pm 0,11^*$	$0,64 \pm 0,23^*$	$0,97 \pm 0,27^*$
CD3+ (T-лимфоциты), %	$65,42 \pm 7,56$	$38,15 \pm 7,22^*$	$43,38 \pm 6,55^*$	$58,87 \pm 5,62^*$
CD4+ (T-хелперы), $\times 10^9/\text{л}$	$0,7 \pm 0,12$	$0,31 \pm 0,01^*$	$0,4 \pm 0,12^*$	$0,56 \pm 0,27^*$
CD4+ (T-хелперы), %	$45,18 \pm 5,78$	$29,18 \pm 4,62^*$	$35,54 \pm 7,63^*$	$37,29 \pm 8,18^*$

Продолжение таблицы 7

	Здоровые лица	При поступлении	Сутки лечения	
			5-е	10-е
CD4+ / CD8+	1,57±0,31	1,13±0,17*	1,31±0,33	1,47±0,36
CD8+ (Т-супресс./цитотокс.), x10 ⁹ /л	0,4±0,1	0,27±0,05*	0,3±0,02*	0,43±0,09*
CD8+ (Т-супресс./цитотокс.), %	31,45±3,15	19,2±2,75*	20,38±4,31*	24,55±4,15*
IgA, г/л	2,13±0,47	1,75±0,42*	2,0±0,63	2,1±0,87
IgG, г/л	11,1±1,39	10,37±2,13	12,6±1,54	14,18±1,87
IgM, г/л	1,44±0,55	1,19±0,15*	1,26±0,1*	1,37±0,26
Фагоцитарное число	6,45±1,82	4,6±1,07*	5,06±0,31 [#]	6,03±0,74
Фагоцитарный показатель	77,41±6,3	55,8±4,32*	60,6±4,45*	69,6±3,29*
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	8,8±0,3	17,95±3,88*	11,94±2,13*	7,25±1,68

* – Степень достоверности различий в сравнении со здоровыми лицами $p \leq 0,05$

Как видно из рисунка 15, деструктивный процесс при рожистом воспалении сопровождается выраженным иммунодефицитом, проявляющимся в угнетении клеточного, фагоцитарного звена и, в меньшей степени, гуморального звена иммунитета.

В остром периоде заболевания у всех пациентов второй клинической группы наблюдалось снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов: уровень CD3⁺-клеток был снижен на 53%, уровень CD4⁺-клеток – 55%, уровень CD8⁺-клеток – 32% по сравнению с показателями практически здоровых лиц ($p=0,001$). Соотношение CD4⁺/CD8⁺ равнялось 1,13, что свидетельствует о выраженном дисбалансе в иммунной системе.

Отмечена супрессия В-лимфоцитов (CD19⁺), их общее число снижено на 29% от значений, характерных для здоровых лиц ($p < 0,05$).

Уровень иммуноглобулинов классов А и М был снижен на 17% ($p = 0,01$). А концентрация иммуноглобулина класса G практически соответствовала показателям здоровых лиц ($p=0,16$).

У всех пациентов с деструктивными формами рожистого воспаления наблюдается угнетение фагоцитарной функции лимфоцитов, что подтверждено

достоверным снижением таких показателей, как ФЧ – на 29,1%, и ФП на 27% от нормализованных показателей ($p < 0,001$).

Фактически, ФРИС во второй клинической группе до начала лечения имеет вид: $CD3^{-2}$ ст, $CD4^{-2}$ ст, $CD8^{-1}$ ст – снижение количества Т-лимфоцитов и их популяции Т-хелперов второй степени, Т-супрессоров – первой степени.

Согласно данным таблицы 6, на 5-е сутки от начала лечения существенных изменений в иммунном статусе пациентов под воздействием традиционной терапии в сочетании с местными аппликациями титана глицеросольвата аквакомплекса не происходит.

Сохраняется достоверная депрессия Т- и В-лимфоцитов: содержание $CD3^{+}$ -лимфоцитов снижено на 44%, $CD4^{+}$ -клеток снижено на 42%, а $CD8^{+}$ – на 25% от нормализованных усредненных показателей здоровых лиц ($p < 0,001$).

Несколько активизируется фагоцитарная функция и уменьшается дефицит фагоцитарного числа и фагоцитарного показателя (дефицит ФЧ и ФП составляет по 22%) ($p < 0,05$).

На 5-е сутки увеличивается концентрация иммуноглобулинов всех классов. Дефицит IgM уменьшается до 12% от показателя здоровых лиц, а содержание IgA достигает референтных значений. Увеличивается и концентрация IgG, превысившая нормализованный показатель на 13% ($p < 0,05$).

После традиционной терапии в сочетании с местными аппликациями титана глицеросольвата аквакомплекса в очаге воспаления сохраняются изменения 6 из 12 показателей.

Как следует из данных рис. 15 у пациентов в периоде реконвалесценции наблюдается восстановление функции и общего числа В-лимфоцитов ($CD19^{+}$) до нормализованных значений. Уровень иммуноглобулинов классов А и G превышает показатели здоровых лиц на 4% и 27% соответственно. Однако дефицит иммуноглобулинов класса М сохраняется и составляет 4%.

В меньшей степени проведенное лечение оказало влияние на клеточное и фагоцитарное звенья иммунитета. Общее и относительное количество Т-лимфоцитов ($CD3^{+}$) и их субпопуляции $CD4^{+}$ -клеток возросло, но показателей

здоровых лиц не достигло. Дефицит CD3⁺-клеток составил 15%, а CD4⁺-клеток – 20%.

После проведенной терапии у пациентов второй клинической группы отмечена определённая коррекция фагоцитарной функции лейкоцитов в сторону её усиления, но нормализованных цифр эти показатели не достигают и сохраняющийся дефицит составляет 11%.

Таким образом, ФРИС после проведенного лечения у пациентов с деструктивными формами рожистого воспаления во второй клинической группе может быть сформулирована следующим образом: CD3⁻₁ ст, CD4⁻₁ ст, ФП₁ ст. – супрессия Т-лимфоцитов и их субпопуляции Т-хелперов первой степени, фагоцитарного показателя первой степени.

Под влиянием традиционной терапии в сочетании с местным применением титана глицеросольвата аквакомплекса наблюдается достаточная коррекция фагоцитарного и гуморального звеньев иммунитета, однако адекватной компенсации Т-дефицита не происходит. После выписки из стационара у пациентов сохраняется иммунодефицит, что удлиняет сроки реабилитации и создаёт предпосылки для рецидивирования рожистого воспаления.

При сравнении результатов иммунологического обследования пациентов, получавших традиционную терапию, и пациентов, получавших традиционную терапию в комбинации с местными аппликациями титана глицеросольвата аквакомплекса, существенных различий в динамике изменения основных показателей не выявлено (табл. 8).

Таблица 8 - Иммунологические показатели пациентов второй группы в сравнении с традиционным лечением

Показатель	При поступлении		5-е сутки		10-е сутки	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
0-лимфоциты, x10 ⁹ /л	0,29 ± 0,1	0,3 ± 0,11	0,3 ± 0,1	0,31 ± 0,11 [#]	0,32 ± 0,05	0,32 ± 0,06
0-лимфоциты, %	15,28 ± 3,68	15,8 ± 3,93	16,11 ± 3,9	16,11 ± 4,47	17,61 ± 2,28	17,8 ± 2,86

Продолжение таблицы 8

Показатель	При поступлении		5-е сутки		10-е сутки	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
CD19+ (В-лимфоциты), $\times 10^9/\text{л}$	0,2 \pm 0,02	0,19 \pm 0,03	0,23 \pm 0,02	0,22 \pm 0,01	0,25 \pm 0,04	0,27 \pm 0,05
CD19+ (В-лимфоциты), %	8,77 \pm 0,61	8,2 \pm 0,3	9,32 \pm 0,34	9,6 \pm 2,71	10,9 \pm 1,49	12,1 \pm 2,58
CD3+ (Т лимфоциты), $\times 10^9/\text{л}$	0,58 \pm 0,16	0,53 \pm 0,11	0,66 \pm 0,19	0,64 \pm 0,23	1,0 \pm 0,17	0,97 \pm 0,27
CD3+ (Т-лимфоциты), %	43,25 \pm 8,13	38,15 \pm 7,2	46,54 \pm 4,42	43,38 \pm 6,55	60,43 \pm 4,9	58,87 \pm 5,62
CD4+ (Т-хелперы), $\times 10^9/\text{л}$	0,32 \pm 0,06	0,31 \pm 0,01	0,37 \pm 0,06	0,4 \pm 0,12*	0,58 \pm 0,12	0,56 \pm 0,27
CD4+ (Т-хелперы), %	29,51 \pm 4,23	29,18 \pm 4,6	33,77 \pm 3,69	35,54 \pm 7,63*	38,04 \pm 4,14	37,29 \pm 8,18
CD4+ / CD8+	1,04 \pm 0,27	1,13 \pm 0,17	1,1 \pm 0,24	1,31 \pm 0,33*	1,42 \pm 0,22	1,47 \pm 0,36
CD8+ (Т супресс./цитотокс), $\times 10^9/\text{л}$	0,27 \pm 0,09	0,27 \pm 0,05	0,34 \pm 0,1	0,3 \pm 0,02	0,41 \pm 0,07	0,43 \pm 0,09
CD8+(Т супресс./цитотокс.), %	19,96 \pm 3,14	19,2 \pm 2,75	20,85 \pm 3,23	20,38 \pm 4,31	24,26 \pm 2,02	24,55 \pm 4,15
IgA, г/л	1,8 \pm 0,43	1,75 \pm 0,42	1,95 \pm 0,36	2,0 \pm 0,63	2,0 \pm 0,59	2,1 \pm 0,87
IgG, г/л	11,04 \pm 1,92	10,37 \pm 2,13	12,69 \pm 1,62	12,6 \pm 1,54	13,48 \pm 1,37	14,18 \pm 1,87*
IgM, г/л	1,27 \pm 0,27	1,19 \pm 0,15	1,23 \pm 0,3	1,26 \pm 0,1	1,33 \pm 0,38	1,37 \pm 0,26
Фагоцитарное число	5,3 \pm 0,59	4,6 \pm 1,07	5,2 \pm 0,53	5,06 \pm 0,31	5,6 \pm 0,98	6,03 \pm 0,74
Фагоцитарный показатель	60,18 \pm 3,24	55,8 \pm 4,32	63,71 \pm 3,27	60,6 \pm 4,45	69,24 \pm 3,96	69,6 \pm 3,29
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	17,22 \pm 4,0	17,95 \pm 3,88	14,08 \pm 1,4	11,94 \pm 2,13*	9,58 \pm 1,83	7,25 \pm 1,68*

* – достоверность различий по сравнению с первой группой $p < 0,05$

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать заключение о том, что применение титана глицеросольвата аквакомплекса способствует купированию местных симптомов воспаления (гиперемия кожи, отек, болевые ощущения) в ускоренные сроки в сравнении с традиционной терапией. Выраженный местный противовоспалительный эффект титана глицеросольвата аквакомплекса способствует в некоторой степени и снижению общеинтоксикационного синдрома. Недостаточная коррекция иммунологических нарушений при выбранной

комбинации препаратов создает предпосылки к формированию рецидивов. Так, у одного пациента зарегистрирован ранний рецидив и у трех – поздние рецидивы заболевания.

3.3 Клинико-лабораторные показатели больных с осложнёнными формами рожистого воспаления с применением дерината

У большинства пациентов третьей клинической группы очаг местного воспаления полностью охватывал один или более сегмент конечности и средняя площадь поражения составляла $9,35\% \pm 2,8\%$ поверхности тела. У 14 пациентов (82%) рожистое воспаление локализовалось на нижних конечностях и у 3 пациентов (18 %) – на верхних конечностях.

Общая слабость и головокружение у пациентов данной группы регистрировались в течение $6,1 \pm 1,1$ суток, головная боль – $5,2 \pm 0,7$ суток.

Являясь препаратом иммуномодулирующего ряда деринат оказывает системное воздействие на Т- и В- звенья иммунитета. При этом его противовоспалительный эффект в местном очаге выражен слабо и опосредован ранним купированием общеинтоксикационного синдрома.

На рисунке 18 и рис.19 представлена динамика местных воспалительных симптомов (гиперемия кожи, отек, болевые ощущения) при включении дерината в традиционную схему лечения.



Рисунок 18 - Динамика симптомов воспаления на фоне местных аппликаций титана глицериносольвата аквакомплекса в сравнении с традиционным лечением

Как видно на рисунке 18, покраснение кожи в очаге рожистого воспаления у пациентов третьей клинической группы регистрировалось в течение $10,04 \pm 0,95$ суток, что на 2,25 суток меньше, чем у пациентов первой клинической группы, но на 1,07 суток больше в сравнении с пациентов второй группы ($p < 0,05$). При этом клинически значимое снижение интенсивности гиперемии кожи в группе с применением дерината регистрировалось на $6,41 \pm 0,46$ сутки ($p \geq 0,05$), что несущественно отличается от аналогичного показателя на фоне традиционной терапии.

На рисунке 19 графически изображена динамика местных симптомов воспаления в зависимости от глубины поражения мягких тканей по D.H. Ahrenholz (1991). У пациентов с 1-й и 2-й степенью поражения период сохраняющейся гиперемии кожи составил $9,0 \pm 0,58$ суток, у пациентов с 3-й степенью – $13,1 \pm 0,21$ суток.

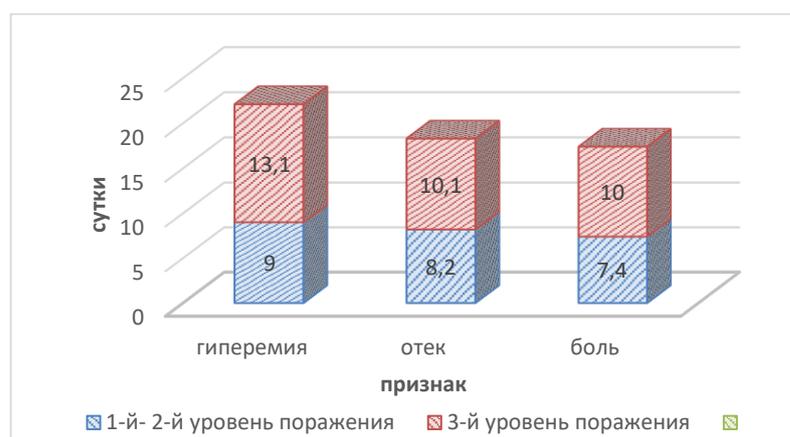


Рисунок 19 - Динамика симптомов воспаления на фоне применения дерината в зависимости от тяжести поражения по D.H. Ahrenholz (1991)

Клинически значимое уменьшение отека при включении дерината в схему лечения наблюдалось на $4,8 \pm 0,55$ сутки у пациентов с 1-й и 2-й степенью поражения мягких тканей, и на $7,2 \pm 0,9$ сутки у пациентов с 3-й степенью поражения. Тот же результат достигался при традиционном лечении на $6,0 \pm 0,6$ сутки для пациентов с 1-й и 2-й степенью поражения и на $8,2 \pm 1,4$ сутки для пациентов с 3-й степенью поражения. Полностью отек купировался в третьей клинической группе на $8,82 \pm 0,81$ сутки, что на 1,71 суток раньше, чем при базисном лечении ($p < 0,001$), и на 1,72 суток больше, чем при использовании титана

глицеросольвата аквакомплекса ($p < 0,05$). У пациентов с 1-й и 2-й степенью поражения указанный признак исчезал на $8,2 \pm 1,1$ сутки (на 1,41 суток раньше, чем в первой группе, $p < 0,05$), а у пациентов с 3-й степенью поражения – на $10,1 \pm 2,81$ сутки (на 2,48 суток раньше, чем в первой группе, $p < 0,05$).

Длительность болевых ощущений в очаге воспаления, определенная по 4-х бальной шкале, для третьей клинической группы несущественно отличалась от первой клинической группы и составляла $9,8 \pm 1,14$ суток ($p \geq 0,05$).

Несмотря на не столь значительное влияние дерината на местные симптомы воспаления, его воздействие на белый росток крови и общеинтоксикационный синдром проявилось в большей степени.

Продолжительность лихорадочного периода в третьей клинической группе не превышала $3,24 \pm 1,35$ суток. Нормализация температуры тела зарегистрирована на $6 \pm 1,22$ сутки.

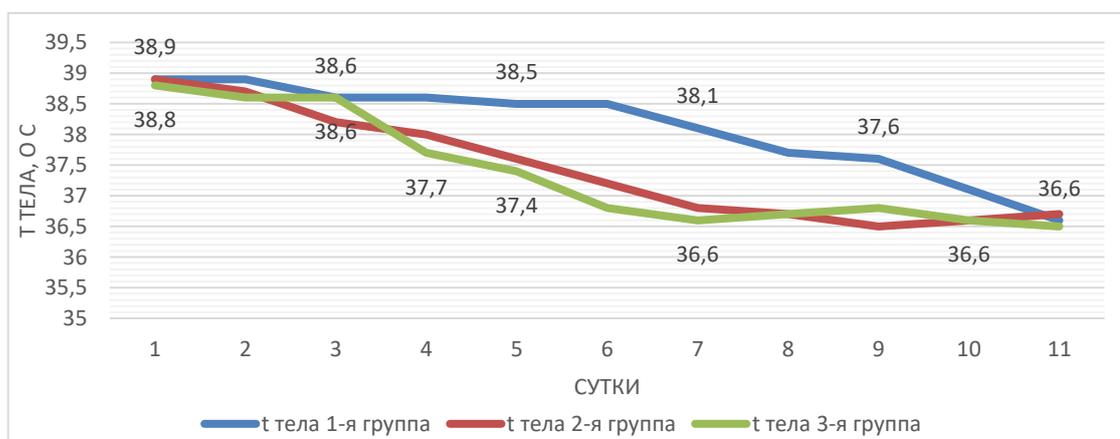


Рисунок 20 - Динамика температуры тела у пациентов на фоне дерината в сравнении с другими группами

На рисунке 20 графически представлены температурные кривые первой, второй и третьей клинических групп. Как видно из рисунка нормализация температуры тела в третьей клинической группе происходит раньше, чем в первой и второй группах. Назначение дерината больным с осложненными формами рожистого воспаления сокращает лихорадочный период на $2,76 \pm 0,11$ суток

($p < 0,001$), а субфебрильный период на $4,18 \pm 0,18$ суток в сравнении с традиционным лечением ($p < 0,001$).

Включение дерината в традиционную схему лечения больных с осложнёнными формами рожистого воспаления способствует быстрому купированию эндогенной интоксикации, что подтверждают лабораторные данные. В таблице 9 приведены результаты динамического подсчета лабораторных маркеров общей интоксикации организма.

Таблица 9 - Показатели периферической крови у пациентов первой и третьей клинических групп в сравнительном аспекте

Показатель	До начала лечения		3-е сутки		5-е сутки		7-е сутки	
	1-я группа	3-я группа	1-я группа	3-я группа	1-я группа	3-я группа	1-я группа	3-я группа
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	17,22 $\pm 1,1$	19,48 $\pm 2,47$	16,22 $\pm 2,42$	13,31 $\pm 3,07$	14,08 $\pm 1,4$	10,14 $\pm 2,45^*$	12,06 1,99	$\pm 8,31$ $\pm 1,69^*$
ЛИИ, у.е.	7,36 $\pm 1,1$	7,87 $\pm 1,05$	6,33 $\pm 1,7$	4,38 $\pm 1,4^*$	4,96 $\pm 1,1$	2,41 $\pm 1,07^*$	4,18 $\pm 1,15$	1,69 $\pm 0,88^*$
ЯИ, у.е.	0,69 $\pm 0,18$	0,65 $\pm 0,15$	0,63 $\pm 0,16$	0,46 $\pm 0,1^*$	0,56 $\pm 0,15$	0,31 $\pm 0,07^*$	0,47 $\pm 0,16$	0,19 $\pm 0,05^*$
СОЭ, мм/ч	55,94 $\pm 2,04$	50,94 $\pm 4,71$	54,88 $\pm 3,14$	47,18 $\pm 3,14$	52,12 $\pm 3,6$	37,81 $\pm 4,27^*$	47,65 $\pm 2,7$	33,25 $\pm 3,4^*$

* – достоверность различий по сравнению с первой группой $p < 0,05$

Как видно из таблицы 9, применение дерината в комплексе с базисной терапией приводит к раннему снижению количества лейкоцитов в периферической крови (уже на 7-е сутки от начала лечения уровень лейкоцитов снижается до нормальных значений). Лейкоцитарный индекс интоксикации, рассчитанный по формуле Каль-Калифа, при поступлении в обеих группах имеет одинаковые значения ($7,36 \pm 1,1$ у.е. – в первой группе и $7,87 \pm 1,05$ у.е. – во второй группе, $p = 0,175$), но уже на 3-е сутки в группе с применением дерината этот показатель значительно ниже, чем у пациентов, получавших традиционную терапию ($4,38 \pm 1,4$ у.е. и $6,33 \pm 1,7$ у.е. соответственно, $p < 0,05$). На 7-е сутки ЛИИ в третьей клинической группе приближается к нормальным показателям и составляет

$1,69 \pm 0,88$ у.е. (за норму принято значения ЛИИ от 0,5 до 1,5 у.е.). У пациентов с традиционным лечением указанные значения достигаются только к моменту выписки из стационара.

Ядерный индекс интоксикации на фоне применения дерината так же имеет тенденцию к более раннему снижению в сравнении с традиционной терапией и на 7-е сутки достигает нормальных значений ($ЯИ = 0,19 \pm 0,05$ у.е.).

В обеих группах на момент выписки сохранялось ускорение оседания эритроцитов, однако у пациентов, получавших деринат, данный показатель был ниже ($24,94 \pm 3,66$ у.е, $p < 0,05$) в сравнении с пациентами, которым проводилось базисное лечение.

Исследование иммунного статуса пациентов с деструктивными формами рожистого воспаления в третьей клинической группе выявило изменение 9 показателей из 12 (рисунок 21).

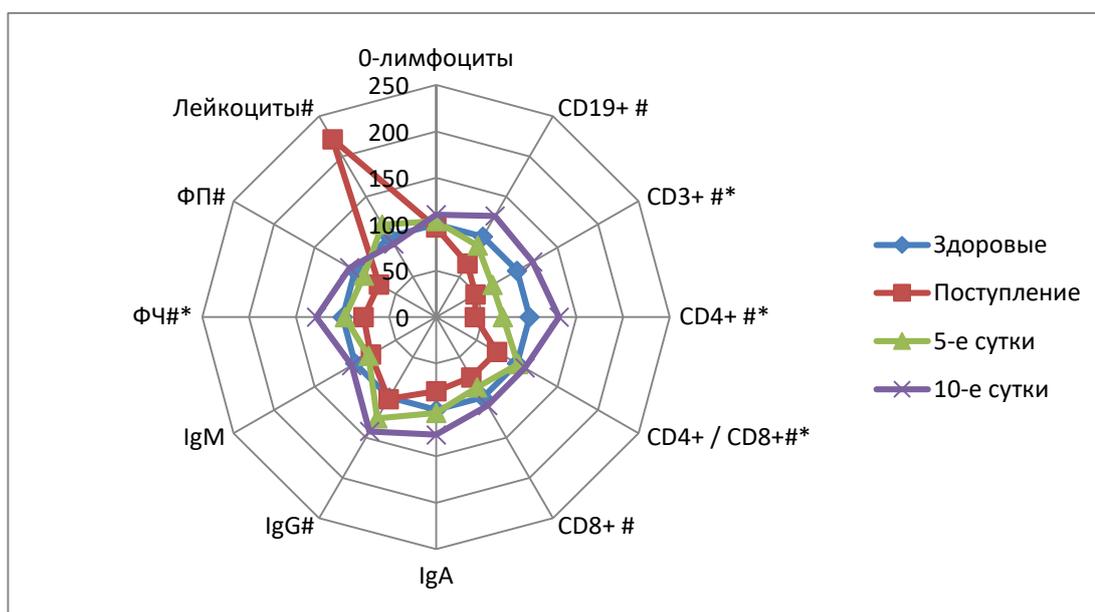


Рисунок 21 - Динамика иммунных показателей у пациентов третьей группы

* - степень достоверности различий после лечения в сравнении со здоровыми лицами $p < 0,05$;

- степень достоверности различий после лечения от исходного уровня $p < 0,05$

В таблице 10 приведена динамика иммунологических показателей у пациентов на фоне применения дерината.

Таблица 10 - Иммунологические показатели пациентов третьей группы

	Здоровые лица	При поступлении	Сутки лечения	
			5-е	10-е
0-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,29±0,08	0,28±0,08	0,3±0,06	0,32±0,07
0-лимфоциты, %	16,51±2,91	16,14±3,14	16,81±1,88 [#]	17,41±3,07
CD19+ (B-лимфоциты), $\times 10^9/\text{л}$	0,27±0,04	0,18±0,03*	0,24±0,03	0,34±0,06*
CD19+ (B-лимфоциты), %	13,78±1,24	7,72±0,57*	10,66±2,22*	15,23±2,25*
CD3+ (T-лимфоциты), $\times 10^9/\text{л}$	1,15±0,17	0,56±0,05*	0,8 ± 0,15*	1,37±0,28*
CD3+ (T-лимфоциты), %	65,42±7,56	42,43±3,0*	52,38±3,02*	68,07±4,96
CD4+ (T-хелперы), $\times 10^9/\text{л}$	0,7±0,12	0,29±0,04*	0,50±0,07*	0,92±0,1*
CD4+ (T-хелперы), %	45,18±5,78	29,1±4,05*	42,51±3,5*	51,29±3,24*
CD4+ / CD8+	1,57±0,31	1,18±0,18*	1,59±0,2	1,72±0,12*
CD8+ (T-супресс./цитотокс.), $\times 10^9/\text{л}$	0,4±0,1	0,3±0,02*	0,35±0,06	0,44±0,06
CD8+ (T-супресс./цитотокс.), %	31,45±3,15	19,34±1,26*	23,22±1,17	27,75±2,37
IgA, г/л	2,13±0,47	1,7±0,29*	2,2±0,43 [#]	2,7±0,42*
IgG, г/л	11,1±1,39	11,31±1,68	13,98±0,95*	15,8±1,14*
IgM, г/л	1,44±0,55	1,16±0,12*	1,2±0,25	1,5±0,39
Фагоцитарное число	6,45±1,82	5,0±0,62*	6,3±1,03	8,25±1,11*
Фагоцитарный показатель	77,41±6,3	54,53±4,17*	69,06±3,16*	82,56±6,84
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,8±0,3	19,48±2,47*	10,14±2,45	6,0±1,23

* – Степень достоверности различий в сравнении со здоровыми лицами $p \leq 0,05$

На момент поступления в стационар у всех пациентов исследуемой группы зарегистрировано снижение абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов (CD3+) до 51% от нормализованного показателя здоровых лиц ($p < 0,001$). Содержание субпопуляции Т-хелперов (CD4+) было снижено до 58%, субпопуляции Т-супрессоров - до 25% от показателей здоровых лиц ($p < 0,001$).

Соотношение $CD4^+/CD8^+$ составляло $1,18 \pm 0,18$, что ниже референтных значений.

Количество В-лимфоцитов ($CD19^+$) было меньше, чем у здоровых лиц на 29% ($p < 0,001$). Уровень иммуноглобулинов класса А и М был снижен на 20% и 19% соответственно ($p < 0,001$). Концентрация иммуноглобулина G не отличалась от референтных значений.

В разгар заболевания у пациентов с осложнёнными формами рожистого воспаления в третьей группе наблюдался дефицит фагоцитарного звена. Фагоцитарное число до начала лечения было снижено на 22%, а фагоцитарный показатель – на 29% по сравнению со значениями у здоровых лиц ($p < 0,001$).

Таким образом, на момент поступления в стационар ФРИС для пациентов третьей клинической группы имеет следующий вид: $CD3^-_2$ ст, $CD4^-_2$ ст, $ФП^-_1$ ст. – супрессия Т-лимфоцитов и их субпопуляции Т-хелперов второй степени, фагоцитарного показателя – первой степени.

Как следует из рисунка 20, применение дерината у пациентов с гнойно-некротическими процессами при рожистом воспалении стимулирует как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета.

Уже на 5-е сутки после начала терапии зарегистрировано достоверное увеличение общего числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций. Дефицит $CD3^+$ -клеток снизился до 30% от показателей здоровых лиц, что на 14% меньше, чем у пациентов, получавших традиционное лечение и традиционное лечение в комбинации с местными аппликациями титана глицеросольвата аквакомплекса. Уровень $CD4^+$ -клеток увеличился до значений $0,50 \pm 0,07 \times 10^9/л$ ($p < 0,05$), что ниже нормализованных показателей на 28% (у пациентов первой и второй клинических групп дефицит $CD4^+$ -клеток на 5-е сутки составлял 47% и 42% соответственно).

Концентрация иммуноглобулинов класса А и М соответствовала показателю здоровых лиц.

В меньшей степени увеличилось число В-лимфоцитов (дефицит $CD8^+$ -клеток снизился до 12,5% от уровня здоровых лиц) и иммуноглобулинов класса G.

Фагоцитарное число и фагоцитарный показатель были снижены на 10% в сравнении с нормализованными значениями, что на 12% меньше, чем у пациентов, получавших традиционное лечение.

Включение дерината в базисное лечение деструктивных форм рожистого воспаления способствовало коррекции 9 из 12 показателей иммунограммы.

Как видно из рисунка 20, иммуномодулирующее действие препарата способствовало стимуляции всех угнетенных звеньев иммунитета.

После проведенного лечения содержание Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$), Т-супрессоров ($CD8^+$), В-лимфоцитов ($CD8^+$), IgA и IgG не отличалось от нормализованных показателей здоровых лиц. Уровень иммуноглобулинов класса М несколько превышал референтные значения.

Показатели фагоцитоза превышали значения здоровых лиц: ФП был увеличен на 6%, а ФЧ – на 27%.

Под влиянием дерината ФРИС у пациентов с деструктивными формами рожистого воспаления может быть сформулирована следующим образом: $CD4^+_{2ст}$, $CD19^+_{1ст}$, $ФЧ^+_{1ст}$ – стимуляция Т- и В- клеточного иммунитета с усилением фагоцитарной активности лейкоцитов.

Подводя итог результатам сравнения динамики клинико–лабораторных показателей в первой, второй и третьей клинических группах, следует отметить, что включение дерината в традиционные схемы лечения осложненных форм рожистого воспаления позволяет в более ранние сроки купировать симптомы общей интоксикации организма и нормализовать лабораторные показатели (табл. 11). Однако местный противовоспалительный эффект дерината незначительный и, в большей степени, обусловлен стимуляцией иммунитета и снижением общеинтоксикационного синдрома в целом.

Таблица 11 - Иммунологические показатели пациентов третьей группы в сравнении с традиционным лечением

Показатель	При поступлении		5-е сутки		10-е сутки	
	1-я группа	3-я группа	1-я группа	3-я группа	1-я группа	3-я группа
0-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,29 ± 0,1	0,28±0,08	0,3±0,1	0,3±0,06	0,32±0,05	0,32±0,07
0-лимфоциты, %	15,28 ±3,68	16,14±3,14	16,11±3,9	16,81±1,88	17,61±2,28	17,41±3,07
CD19+ (B-лимфоциты), $\times 10^9/\text{л}$	0,2±0,02	0,18±0,03	0,23±0,02	0,24±0,03	0,25±0,04	0,34±0,06*
CD19+ (B-лимфоциты), %	8,77±0,61	7,72±0,57	9,32±0,34	10,66±2,22	10,9±1,49	15,23±2,25*
CD3+ (T лимфоциты), $\times 10^9/\text{л}$	0,58±0,16	0,56±0,05	0,66±0,19	0,8 ± 0,15*	1,0 ±0,17	1,37±0,28*
CD3+ (T-лимфоциты), %	43,25±8,13	42,43±3,0	46,54±4,42	52,38±3,02*	60,43±4,9	68,07±4,96*
CD4+ (T-хелперы), $\times 10^9/\text{л}$	0,32±0,06	0,29±0,04	0,37±0,06	0,50±0,07*	0,58±0,12	0,92±0,1*
CD4+ (T-хелперы), %	29,51±4,23	29,1±4,05	33,77±3,69	42,51±3,5*	38,04±4,14	51,29±3,24*
CD4+ / CD8+	1,04±0,27	1,18±0,18	1,1±0,24	1,59±0,2*	1,42±0,22	1,72±0,12*
CD8+ (T супресс./цитотокс), $\times 10^9/\text{л}$	0,27±0,09	0,3±0,02	0,34±0,1	0,35±0,06*	0,41±0,07	0,44±0,06*
CD8+(T супресс./цитотокс.), %	19,96±3,14	19,34±1,26	20,85±3,23	23,22±1,17*	24,26±2,02	27,75±2,37*
IgA, г/л	1,8 ±0,43	1,7±0,29	1,95±0,36	2,2±0,43*	2,0±0,59	2,7±0,42*
IgG, г/л	11,04±1,92	11,31±1,68	12,69±1,62	13,98±0,95	13,48±1,37	15,8±1,14*
IgM, г/л	1,27±0,27	1,16±0,12	1,23±0,3	1,2±0,25*	1,33±0,38	1,5±0,39*
Фагоцитарное число	5,3±0,59	5,0±0,62	5,2±0,53	6,3±1,03*	5,6±0,98	8,25±1,11*
Фагоцитарный показатель	60,18±3,24	54,53±4,17	63,71±3,27	69,06±3,16*	69,24±3,96	82,56±6,84*
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	17,22±4	19,48±2,47	14,08±1,4	10,14±2,45*	9,58±1,83	6,0±1,23*

* – достоверность различий по сравнению с первой группой $p < 0,05$

3.4 Клинико-лабораторные показатели больных с осложнёнными формами рожистого воспаления с комбинированным применением дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса

В четвертой клинической группе состояние больных на момент госпитализации расценивалось как средней тяжести. Аналогично с другими группами у большинства пациентов 4 клинической группы очаг рожистого воспаления локализовался на нижних конечностях (14 пациентов (82%), а площадь поверхности местного очага воспаления составила в среднем $9,12 \pm 0,93\%$ поверхности тела.

Общая слабость и головокружение присутствовали у пациентов до $5,8 \pm 1,3$ суток, головная боль отмечалась до $4,9 \pm 0,88$ суток.

В четвертой клинической группе зарегистрирована наиболее благоприятная динамика изменения местных симптомов воспаления (гиперемия кожи, отек, боль) в сравнении с пациентами других групп (рисунок 22).

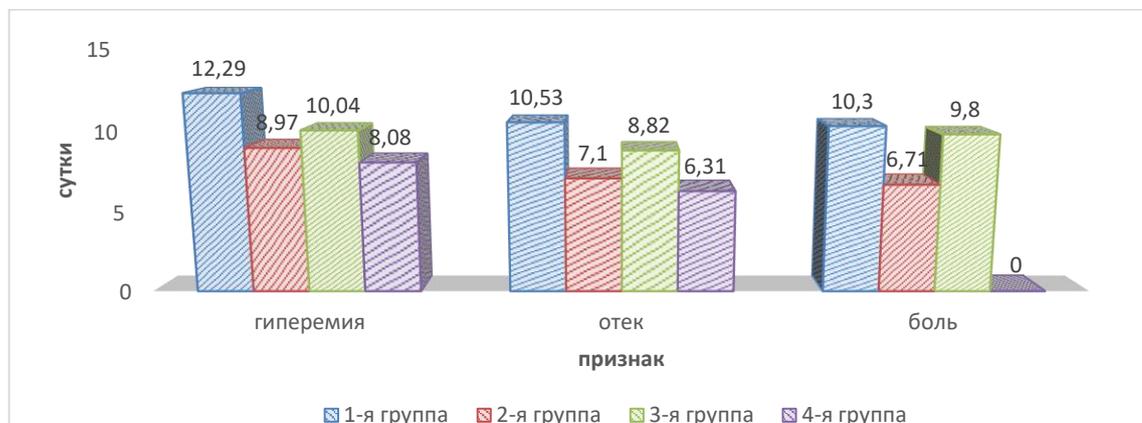


Рисунок 22 - Динамика симптомов воспаления на фоне дерината и местных аппликаций титана глицеросольвата аквакомплекса в сравнении с другими группами, достоверность различий для второй и четвертой групп в сравнении с первой группой $p < 0,05$

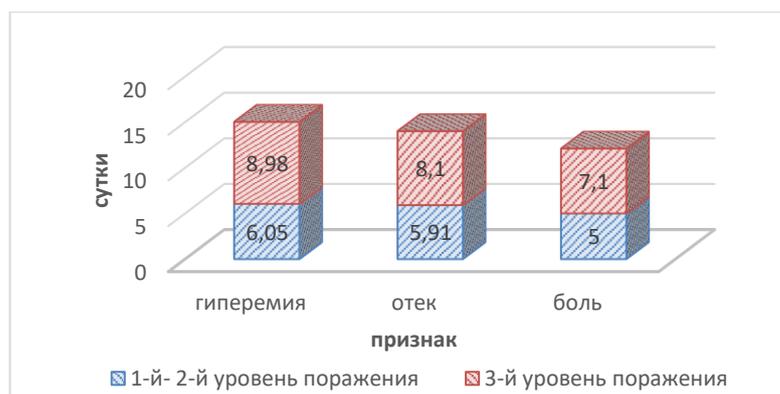


Рисунок 23 - Динамика симптомов воспаления на фоне применения дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса в зависимости от тяжести поражения по D.H. Ahrenholz (1991)

Продолжительность периода гиперемии кожи у пациентов четвертой клинической группы составила $8,08 \pm 1,45$ суток, что с одной стороны, незначительно меньше аналогичного показателя второй группы ($8,97 \pm 1,29$ суток) ($p=0,11$), а с другой стороны существенно ниже, чем первой (на 4,21 суток, $p<0,001$) и третьей (на 1,96 суток, $p<0,05$) клинических группах. Здесь следует отметить, что несмотря на несущественную разницу в длительности периода местного покраснения кожи между четвертой и второй клиническими группами, различия в динамике изменения интенсивности выраженности признака тем не менее имеются. Так, у пациентов четвертой клинической группы клинически значимое снижение интенсивности гиперемии кожи (переход из стадии 3 в стадию 2) отмечается уже на $4,31 \pm 1,08$ сутки. У пациентов второй клинической группы тот же результат достигается на $5,47 \pm 1,18$ сутки (как отмечено выше, в первой группе данный результат регистрировался на $7,12 \pm 0,92$ сутки ($p<0,05$), а в третьей группе – на $6,41 \pm 0,46$, $p<0,05$).

При анализе периода продолжающейся гиперемии в очаге рожистого воспаления в зависимости от глубины поражения мягких тканей пациенты распределились следующим образом: у пациентов с 1-й и 2-й степенью поражения покраснение кожи регистрировалось в течении $6,05 \pm 0,91$ суток, а у пациентов с 3-й степенью поражения – $8,98 \pm 1,2$ суток. Как видно на рисунке 23 полученный результат значительно ниже аналогичных показателей в других группах.

Длительность сохраняющегося отека пораженной конечности в четвертой клинической группе была ниже, чем в остальных группах. Так, комбинированное применение титана глицеросольвата аквакомплекса и дерината позволило купировать отек в очаге воспаления на $6,31 \pm 1,45$ сутки, что на 4,22 суток быстрее в сравнении с традиционной терапией ($p < 0,05$), а также на 1,0 и 2,72 суток быстрее ($p < 0,05$), чем использование титана глицеросольвата аквакомплекса и дерината в отдельности.

Клинически значимое уменьшение отека под воздействием дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса происходило на $3,8 \pm 0,28$ сутки у пациентов с 1-й и 2-й степенью поражения, и на $6,0 \pm 0,3$ сутки у пациентов с 3-й степенью поражения. Эти показатели меньше в сравнении с традиционной терапией на 2,8 суток и 2,2 суток соответственно ($p < 0,05$). Полностью отек купировался на $5,91 \pm 0,42$ сутки у пациентов с 1-й и 2-й степенью поражения, и на $8,1 \pm 0,12$ сутки – у пациентов с 3-й степенью поражения.

Болевой синдром в четвертой группе купировался в более ранние сроки в сравнении с другими группами (на $5,44 \pm 2,58$ сутки, что 4,86 суток раньше, чем на фоне традиционного лечения ($p < 0,05$)). На рисунке 24 представлены температурные кривые все четырех групп.

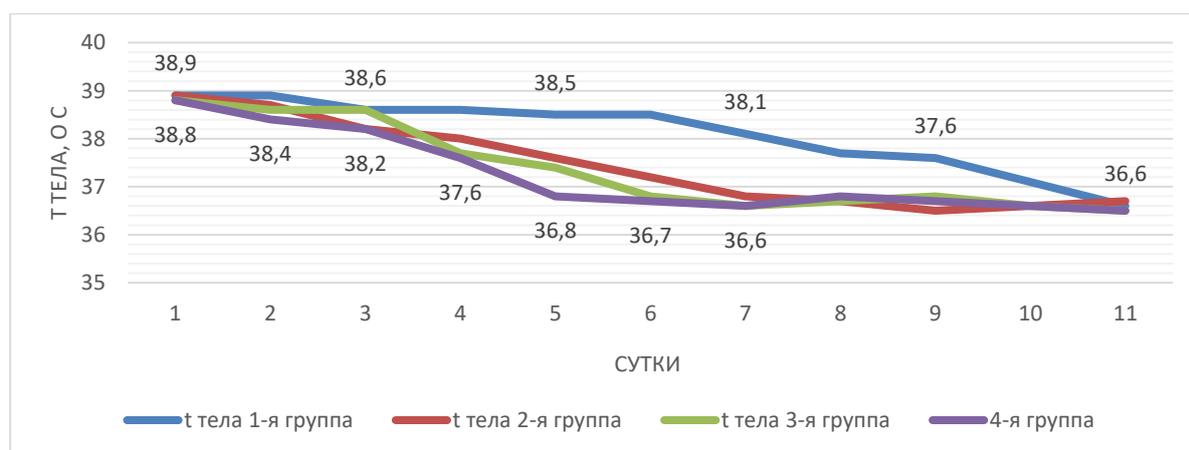


Рисунок 24 - Динамика температуры тела в исследуемых группах

Как видно из данных рисунка 24, в четвертой клинической группе нормализация температуры тела происходит на более ранних сроках в сравнении с другими группами. Так, продолжительность лихорадочного периода в четвертой группе составила $2,94 \pm 0,77$ суток, что с одной стороны незначительно меньше, чем в третьей группе (на 0,3 суток, $p=0,4$), а с другой стороны на 3,06 суток раньше, чем в первой ($p<0,001$), и на 1,59 суток – чем во второй группе ($p<0,05$). Снижение температуры тела до нормальных значений (за норму принимаем значение ниже $37,0^{\circ}\text{C}$) под влиянием дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса наблюдается уже на $4,56 \pm 0,81$ сутки. Подобный результат в группе с традиционным лечением наблюдается только на $10,18 \pm 1,01$ сутки ($p<0,05$), при использовании отдельно титана глицеросольвата аквакомплекса – на $7,1 \pm 1,12$ сутки ($p<0,05$), а дерината – на $6 \pm 1,22$ сутки ($p<0,05$).

Динамика лабораторных показателей для четвертой клинической группы в сравнении с группой, получавшей традиционное лечение, представлена в таблице 12.

Таблица 12 - Показатели периферической крови у пациентов первой и четвертой клинических групп в сравнительном аспекте

Показатель	До начала лечения		3-е сутки		5-е сутки		7-е сутки	
	1-я группа	4-я группа	1-я группа	4-я группа	1-я группа	4-я группа	1-я группа	4-я группа
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	17,22 $\pm 1,1$	19,75 $\pm 2,48$	16,22 $\pm 2,42$	14,37 $\pm 2,38^*$	14,08 $\pm 1,4$	10,22 $\pm 1,91^*$	12,06 $\pm 1,99$	7,35 $\pm 1,57^*$
ЛИИ, у.е.	7,36 $\pm 1,1$	7,63 $\pm 1,38$	6,33 $\pm 1,7$	4,0 $\pm 0,79^*$	4,96 $\pm 1,1$	1,59 $\pm 0,69^*$	4,18 $\pm 1,15$	0,99 $\pm 0,2^*$
ЯИ, у.е.	0,69 $\pm 0,18$	0,6 $\pm 0,08$	0,63 $\pm 0,16$	0,4 $\pm 0,05^*$	0,56 $\pm 0,15$	0,27 $\pm 0,05^*$	0,47 $\pm 0,16$	0,19 $\pm 0,04^*$
СОЭ мм/ч	55,94 $\pm 2,04$	46,76 $\pm 5,36$	54,88 $\pm 3,14$	45,59 $\pm 6,77^*$	52,12 $\pm 3,6$	36,94 $\pm 6,94^*$	47,65 $\pm 2,7$	30,4 $\pm 6,63^*$

* – достоверность различий по сравнению с первой группой $p<0,05$

Как видно из таблицы 12, при поступлении в стационар у всех пациентов отмечался выраженный лейкоцитоз, который на фоне проводимого лечения

постепенно снижался, и уже на 7-е сутки составил $7,35 \pm 1,57 \times 10^9/\text{л}$, что значительно ниже, чем в остальных исследуемых группах ($p < 0,05$).

У пациентов, получавших деринат и титана глицеросольвата аквакомплекс, интоксикационный синдром купировался раньше, чем у пациентов других групп, о чем свидетельствует и ранняя нормализация ЛИИ и ЯИ. ЛИИ у больных четвертой клинической группы уже на 5-е сутки снижался до $1,59 \pm 0,69$ у.е, что приближается к значениям здоровых лиц ($0,5 - 1,5$ у.е). У пациентов первой клинической группы данный показатель при выписке остается выше указанного значения.

Согласно результатам исследования основных иммунологических показателей пациентов четвертой клинической группы, в остром периоде деструктивных форм рожистого воспаления зарегистрирована достоверная супрессия всех звеньев иммунитета. Зарегистрировано достоверное изменение 9 из 12 показателей (таблица 13, рисунок 25).

Таблица 13 - Иммунологические показатели пациентов четвертой группы

	Здоровые лица	При поступлении	Сутки лечения	
			5-е	10-е
0-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$0,29 \pm 0,08$	$0,3 \pm 0,06$	$0,32 \pm 0,06$	$0,32 \pm 0,04$
0-лимфоциты, %	$16,51 \pm 2,91$	$16,9 \pm 2,05$	$17,4 \pm 1,83$	$17,4 \pm 1,02$
CD19+ (B-лимфоциты), $\times 10^9/\text{л}$	$0,27 \pm 0,04$	$0,2 \pm 0,04^*$	$0,21 \pm 0,04^*$	$0,32 \pm 0,05^*$
CD19+ (B-лимфоциты), %	$13,78 \pm 1,24$	$8,25 \pm 0,74^*$	$8,69 \pm 2,1^*$	$14,97 \pm 1,67^*$
CD3+ (T-лимфоциты), $\times 10^9/\text{л}$	$1,15 \pm 0,17$	$0,54 \pm 0,03^*$	$0,87 \pm 0,16^*$	$1,34 \pm 0,24^*$
CD3+ (T-лимфоциты), %	$65,42 \pm 7,56$	$42,33 \pm 3,23^*$	$55,57 \pm 4,32^*$	$67,69 \pm 5,6^*$
CD4+ (T-хелперы), $\times 10^9/\text{л}$	$0,7 \pm 0,12$	$0,3 \pm 0,02^*$	$0,57 \pm 0,07$	$0,95 \pm 0,14^*$
CD4+ (T-хелперы), %	$45,18 \pm 5,78$	$28,5 \pm 2,99^*$	$37,43 \pm 3,06$	$52,63 \pm 2,7^*$
CD4+ / CD8+	$1,57 \pm 0,31$	$1,13 \pm 0,18^*$	$1,67 \pm 0,31$	$1,85 \pm 0,23^*$
CD8+ (T-супресс./цитотокс.), $\times 10^9/\text{л}$	$0,4 \pm 0,1$	$0,27 \pm 0,05^*$	$0,35 \pm 0,06^*$	$0,44 \pm 0,04^*$
CD8+ (T-супресс./цитотокс.), %	$31,45 \pm 3,15$	$19,05 \pm 2,11^*$	$23,27 \pm 1,97$	$26,45 \pm 2,97^*$
IgA, г/л	$2,13 \pm 0,47$	$1,8 \pm 0,26^*$	$1,9 \pm 0,48$	$2,7 \pm 0,31^*$
IgG, г/л	$11,1 \pm 1,39$	$10,6 \pm 2,08$	$12,8 \pm 1,06$	$15,8 \pm 1,02^*$

	Здоровые лица	При поступлении	Сутки лечения	
			5-е	10-е
IgM, г/л	1,44±0,55	1,14±0,08*	1,3±0,21	1,63±0,28
Фагоцитарное число	6,45±1,82	4,1±0,63*	5,2±1,01*	7,9±0,89*
Фагоцитарный показатель	77,41±6,3	50,06±4,59*	62,35±3,79*	80,76±5,62
Лейкоциты	8,8±0,3	19,75±2,48*	10,22±1,91*	5,94±1,39

* – Степень достоверности различий в сравнении со здоровыми лицами $p \leq 0,05$

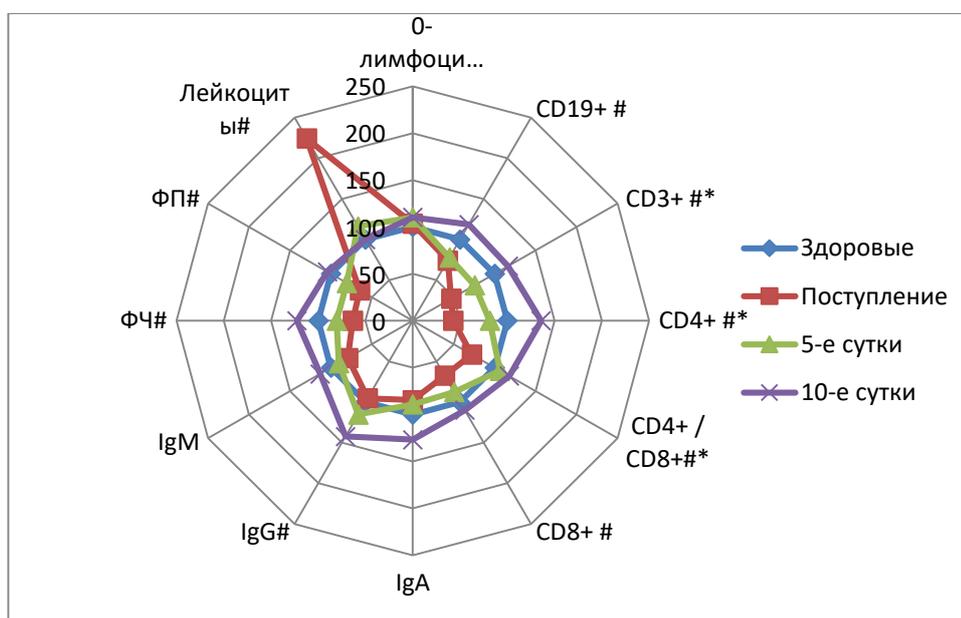


Рисунок 25 - Динамика иммунных показателей у пациентов четвертой группы

* - степень достоверности различий после лечения в сравнении со здоровыми лицами $p < 0,05$;

- степень достоверности различий после лечения от исходного уровня $p < 0,05$

На момент поступления в стационар у пациентов четвертой клинической группы имелся выраженный количественный дефицит Т-лимфоцитов фенотипа CD3+, CD4+ и CD8+. В сравнении с нормализованными показателями здоровых лиц общее число Т-лимфоцитов было снижено на 53%, количество Т-хелперов – на 57%, а Т-супрессоров – на 32,5% ($p < 0,001$).

Соотношение CD4+/CD8+ равнялось $1,13 \pm 0,18$.

Количество В-лимфоцитов (CD19+) было меньше, чем у здоровых лиц на 25%. Уровень иммуноглобулинов класса G практически не отличался от

нормализованных значений, а уровень IgA и IgM был ниже показателей здоровых лиц на 15% и 20,8% соответственно.

Значительные нарушения выявлены и в фагоцитарной системе. Так, ФЧ было снижено на 36,5%, а ФП – на 35,4% ($p < 0,001$).

ФРИС для пациентов четвертой клинической группы в остром периоде заболевания имеет следующий вид: $CD3^{-2}$ ст, $CD4^{-2}$ ст, ФП $^{-2}$ ст. – супрессия Т-лимфоцитов и их субпопуляции Т-хелперов второй степени, фагоцитарного показателя второй степени.

На 5-е сутки от начала терапии деринатом зарегистрировано достоверное увеличение как общего количества Т-лимфоцитов ($CD3^{+}$), так и отдельных субпопуляций: Т-хелперов и Т-упрессоров. Как следует из рисунка 25, в указанный период у пациентов четвертой клинической группы дефицит $CD3^{+}$ -клеток уменьшился с исходных 53% до 24% ($p < 0,001$). Таким образом, дефицит Т-лимфоцитов составил 29%, что на 20% меньше, чем у пациентов, получавших традиционное и традиционное лечение в комбинации с местными аппликациями титана глицеросольвата аквакомплекса. Количество $CD4^{+}$ -клеток меньше нормализованных значений здоровых лиц на 18,5%, что почти на 38% меньше, чем аналогичный показатель в группе с традиционным лечением. Уровень $CD8^{+}$ -клеток увеличился до $0,35 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) что на 12,5% меньше показателя здоровых лиц.

В отношении гуморального звена иммунитета тенденция в сторону увеличения общего числа клеток выражена не столь заметно. Прирост количества $CD19^{+}$ -клеток и иммуноглобулинов классов А, М, G незначительный.

На 5–сутки значительно возросли показатели фагоцитоза: ФЧ и ФП меньше показателя здоровых лиц на 19%, при исходном дефиците в 38% и 35% соответственно.

На 10-е сутки комбинированного лечения с применением дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса зарегистрирована достоверная стимуляция всех звеньев иммунитета. Общее число Т-лимфоцитов возросло до $1,34 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) (соответствует 68% от общего числа клеток), что несколько превышает

средний показатель здоровых лиц. Уровень клеток фенотипа CD4⁺ (Т-хелперы) превышает референтные значения на 7,5%. Концентрация клеток CD8⁺ (Т-супрессоры) соответствует показателям здоровых лиц.

Стимулирующее влияние на гуморальное звено нашло выражение в увеличении общего числа В-лимфоцитов до показателей здоровых лиц и повышении концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G до значений, несколько превышающих нормализованные показатели.

Наблюдается усиление фагоцитарной активности: ФП был увеличен на 24%, а ФЧ – на 4% в сравнении с показателями здоровых лиц.

Под влиянием дерината ФРИС у пациентов с деструктивными формами рожистого воспаления после проведенного комплексного лечения имела вид: CD4⁺₂ст, CD19⁺₁ст, ФЧ⁺₁ ст. – усиление функции Т-звена иммунитета второй степени, В – звена иммунитета – первой степени, с увеличением фагоцитарной активности лейкоцитов.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что комбинированное применение дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса в лечении деструктивных форм рожистого воспаления позволило достигнуть наилучших результатов терапии у данной категории больных. С одной стороны, недостаточное влияние дерината на локальный воспалительный очаг было компенсировано выраженным противовоспалительным и дегидратирующим действием титана глицеросольвата аквакомплекса. С другой стороны, неспособность местных аппликаций титана глицеросольвата аквакомплекса оказывать влияние на общую резистентность организма была дополнена иммуномодулирующим эффектом дерината, который обусловил раннее купирование эндогенной интоксикации и нормализацию лабораторных показателей (табл. 14), что способствовало более благоприятному течению заболевания и предупреждению развития рецидивов

Включение дерината в схемы лечения больных рожистым воспалением способствует снижению риска формирования рецидивов. В четвертой клинической группе пациентов рецидивы заболевания не зарегистрированы.

Таблица 14 - Иммунологические показатели пациентов четвертой группы в сравнении с традиционной терапией

Показатель	При поступлении		5-е сутки		10-е сутки	
	1-я группа	4-я группа	1-я группа	4-я группа	1-я группа	4-я группа
0-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,29 ± 0,1	0,3±0,06	0,3±0,1	0,32±0,06	0,32±0,05	0,32±0,04
0-лимфоциты, %	15,28 ±3,68	16,9±2,05	16,11±3,9	17,4±1,83	17,61±2,28	17,4±1,02
CD19+ (B-лимфоциты), $\times 10^9/\text{л}$	0,2±0,02	0,2±0,04	0,23±0,02	0,21±0,04	0,25±0,04	0,32±0,05*
CD19+ (B-лимфоциты), %	8,77±0,61	8,25±0,74	9,32±0,34	8,69±2,1	10,9±1,49	14,97±1,67*
CD3+ (T лимфоциты), $\times 10^9/\text{л}$	0,58±0,16	0,54±0,03	0,66±0,19	0,87±0,16*	1,0 ±0,17	1,34±0,24*
CD3+ (T-лимфоциты), %	43,25±8,13	42,33±3,23	46,54±4.42	55,57±4,32*	60,43±4,9	67,69±5,6*
CD4+ (T-хелперы), $\times 10^9/\text{л}$	0,32±0,06	0,3±0,02	0,37±0,06	0,57±0,07*	0,58±0,12	0,95±0,14*
CD4+ (T-хелперы), %	29,51±4,23	28,5±2,99	33,77±3,69	37,43±3,06*	38,04±4,14	52,63±3,2*
CD4+ / CD8+	1,04±0,27	1,13±0,18	1,1±0,24	1,67±0,31	1,42±0,22	1,85±0,23*
CD8+ (T супресс./цитотокс), $\times 10^9/\text{л}$	0,27±0,09	0,27±0,05	0,34±0,1	0,35±0,06	0,41±0,07	0,44±0,04*
CD8+(T супресс./цитотокс.), %	19,96±3,14	19,05±2,11	20,85±3,23	23,27±1,97	24,26±2,02	26,45±2,97*
IgA, г/л	1,8 ±0,43	1,8±0,26	1,95±0,36	1,9±0,48	2,0±0,59	2,7±0,31*
IgG, г/л	11,04±1,92	10,6±2,08	12,69±1,62	12,8±1,06#	13,48±1,37	15,8±1,02*
IgM, г/л	1,27±0,27	1,14±0,08	1,23±0,3	1,3±0,21#	1,33±0,38	1,63±0,28*
Фагоцитарное число	5,3±0,59	4,1±0,63	5,2±0,53	5,2±1,01#	5,6±0,98	7,9±0,89*
Фагоцитарный показатель	60,18±3,24	50,06±4,59	63,71±3,27	62,35±3,79	69,24±3,96	80,76±5,62*
Лейкоциты	17,22±4	19,75±2,48	14,08±1,4	10,22±1,91*	9,58±1,83	5,94±1,39*

* – достоверность различий по сравнению с первой группой $p < 0,05$

3.5 Анализ результатов исследования раневого процесса у больных с осложнёнными формами рожистого воспаления

3.5.1 Результаты клинического наблюдения за динамикой раневого процесса

Оценка эффективности титана глицеросольвата аквакомплекса у пациентов с гнойными ранами при рожистом воспалении осуществлялась на основании ряда критериев и прежде всего, результатов объективного контроля за течением раневого процесса, включавшего в себя цитологическое исследование раневых отпечатков, планиметрический, бактериологический метод и визуализацию состояния раневой поверхности (наличие и характера отделяемого, налета фибрина, отека краев раны).

На фоне традиционной терапии очищение раны от нежизнеспособных тканей и гнойного экссудата зарегистрировано на $5,1 \pm 1,3$ сутки, исчезновение налета фибрина и отека краев раны отмечено на $7,2 \pm 1,56$ сутки, появление активных грануляций ярко-красного цвета – на $6,8 \pm 1,4$ сутки.

Немного лучшим результатом отмечен в третьей группе пациентов, которым в базисное лечение был включен деринат. В указанной группе больных период очищения раны от гнойно-некротических масс составил $4,9 \pm 0,89$ суток, отсутствие налета фибрина и регресс отека документировано на $6,7 \pm 1,6$ сутки, а появление грануляционной ткани – на $6,5 \pm 1,7$ сутки.

У пациентов, которым в традиционную схему лечения был включен титан глицеросольвата аквакомплекс в виде местных аппликаций, период очищения ран от детрита и гнойного экссудата составил $3,7 \pm 0,9$ суток; отек тканей исчезал на $4,4 \pm 1,0$ сутки, образование грануляционной ткани ярко-красного цвета отмечено уже на $4,7 \pm 0,88$ сутки.

При включении в комплекс лечения осложненных форм рожистого воспаления комбинации дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса происходило наиболее быстрое очищение раны от гнойно-некротических масс (на $3,5 \pm 0,71$ сутки), исчезновение налета фибрина и купирование отека краёв раны (на

4,0 ± 0,9 сутки). В ускоренные сроки, в сравнении с другими группами, наблюдалось появление здоровой грануляционной ткани (на 4,5 ± 1,2 сутки).

После очищения и гранулирования ран обширные раневые дефекты требовали пластического закрытия в виде аутодермопластики расщепленным лоскутом у 10 пациентов, среди которых по 3 пациента были в первой и четвертой клинических группах и по 2 пациента во второй и третьей клинических группах.

На фоне традиционного лечения раневые поверхности были готовы к пластическим операциям на 16,5 ± 1,28 сутки. В третьей клинической группе указанный результат зафиксирован на 15,7 ± 2,12 сутки. Под влиянием местных аппликаций титана глицеросольвата аквакомплекса срок подготовки ран удалось сократить до 14,6 ± 0,8 суток во второй группе и до 14,21 ± 0,66 суток в четвертой клинической группе.

3.5.2 Результаты планиметрического метода исследования скорости заживления ран

Одним из основных способов определения темпов заживления в клинической практике является установление скорости уменьшения раневой поверхности во времени.

В настоящем исследовании для определения скорости закрытия раневого дефекта использован метод Л.Н. Поповой (1942). Измерения проводились в динамике: на 5-е и 10-е сутки. Отметим, что планиметрический контроль применялся у пациентов со 2-й и 3-й степенью поражения по D.H.Ahrenholz (1991), т.е. пациенты с 1-й степенью поражения – обширные некрозы кожи в данном блоке исследования не представлены.

Согласно полученным результатам, на 5-е сутки лечения минимальные значения индекс Л.Н. Поповой принимал в первой клинической группе – 2,69 ± 0,43%, Немногим лучший показатель зарегистрирован в третьей группе, где указанный показатель составил 2,86 ± 0,6%. На фоне аппликаций титана глицеросольвата аквакомплекса скорость закрытия раневого дефекта была

достоверно выше: во второй клинической группе индекс Л.Н. Поповой равнялся $3,51 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$), в четвертой – $4,15 \pm 0,77\%$ ($p < 0,05$).

С целью наиболее объективной оценки скорости заживления гнойных ран и повышения информативности метода, индекс Поповой был рассчитан отдельно для пациентов с различной степенью глубины раневого дефекта в каждой исследуемой группе.

Среди пациентов с первой и второй степенью глубины поражения по классификации D.H. Ahrenholz (1991) на 5-е сутки минимальные значения индекса Л.Н. Поповой зарегистрированы в первой и третьей клинических группах: $3,24 \pm 0,44\%$ и $3,35 \pm 0,21\%$ соответственно. Во второй группе аналогичный показатель был достоверно выше и составлял $4,28 \pm 0,81\%$ ($p < 0,05$). Максимальная скорость закрытия раневого дефекта в указанный период у пациентов со второй степенью поражения документирована в четвертой группе, где на фоне титана глицеросольвата аквакомплекса и дерината индекс Поповой достиг $4,81 \pm 1,01\%$ ($p < 0,05$).

Третья степень глубины поражения сопряжена с уменьшением скорости заживления раны в сравнении с более поверхностными дефектами. Указанная особенность была характерна для всех исследуемых групп. Однако, среди пациентов с третьей степенью поражения индекс Л.Н. Поповой варьировал от $2,61 \pm 0,78\%$ в первой группе до $3,8 \pm 0,84\%$ – в четвертой (рисунок 26).



Рисунок 26 - Индекс Л. Н. Поповой на 5-е сутки (%), достоверность различий для второй и четвертой групп с сравнением с первой группой $p < 0,05$

На 10-е сутки лечения показатель скорости закрытия раневого дефекта в первой группе в среднем составлял $2,71 \pm 0,53\%$; во второй – $3,42 \pm 0,6\%$, в третьей – $2,92 \pm 0,44\%$, а в четвертой – $4,0 \pm 0,72\%$.

У пациентов со второй степенью поражения по D.H. Ahrenholz, получавших традиционную терапию, на 10-е сутки раневого процесса индекс Л.Н. Поповой не превышал $3,72 \pm 0,8\%$. В третьей группе аналогичный показатель незначительно отличался от первой клинической группы, и составлял $3,92 \pm 0,77\%$ ($p=0,07$). Значительно выше индекс Л.Н. Поповой был у пациентов, получавших титана глицеросольвата аквакомплекс. Так, во второй группе исследования данный параметр был $5,33 \pm 1,42\%$ ($p<0,05$), а в четвертой – $5,64 \pm 1,7\%$ ($p<0,05$).

Среди пациентов, имевших 3 степень поражения, показатель Л.Н. Поповой на 10-е сутки от начала традиционной терапии составил $2,8 \pm 0,7\%$. В третьей группе пациентов аналогичный показатель был $3,2 \pm 0,68\%$. На фоне применения титана глицеросольвата аквакомплекса во второй группе пациентов индекс Л.Н. Поповой был $4,0 \pm 0,51\%$; в четвертой группе – $4,1 \pm 0,56\%$ (рисунок 27).



Рисунок 27 - Индекс Л.Н. Поповой на 10-е сутки (%), достоверность различий для второй и четвертой групп с сравнением с первой группой $p<0,05$

Резюмируя вышеизложенное, отметим, что применение титана глицеросольвата аквакомплекса в лечении гнойных ран у пациентов с деструктивными формами рожистого воспаления увеличивает скорость закрытия раневого дефекта в сравнении с общепринятыми методиками. Включение в традиционную схему терапии иммуномодулятора деринат существенных влияний

на регенеративный процесс в ране не оказывает, однако скорость заживления ран у данной категории больных все же несколько выше, чем при базисном лечении. Максимальная скорость закрытия раневого дефекта у больных с различной глубиной поражения по классификации D.H. Ahrenholz нами была зарегистрирована при комбинированном применении титана глицеросольвата аквакомплекса и дерината.

Достигнутый результат мы объясняем выраженным регенерирующим эффектом титана глицеросольвата аквакомплекса при местном нанесении на раневую поверхность, с одной стороны, и созданием благоприятных условий для заживления деринатом, с другой стороны. Усиливая угнетенные звенья иммунитета, деринат способствует быстрому очищению раны от бактериальной флоры и гнойно-некротических масс, что существенно ускоряет вступление раны во вторую (регенераторную) фазу раневого процесса.

3.5.3 Результаты цитологического исследования раневых отпечатков

Цитологическая диагностика проводилась всем пациентам на 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-е сутки раневого процесса. При этом контролировались следующие элементы мазка: микрофлора, количество нейтрофилов, характеристика фагоцитоза, эозинофилы, плазмоциты, лимфоциты, моноциты, гигантские многоядерные клетки, макрофаги, фибробласты, полибласты, эндотелий, эпителий. Анализ сроков появления отдельных элементов цитограммы, а также количественные показатели, выражающие частоту нахождения разных клеток и представителей микрофлоры в ране, дал нам возможность характеризовать ход процесса заживления.

Раздельно проведенные количественные характеристики основных элементов раневых отпечатков в окончательном итоге сводились в цитограммы, которые состояли из следующих элементов (Штейберга Д. М., 1948): флора (вид и количество), лейкоциты (нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты), гистиоциты (полибласты, макрофаги), клетки соединительной ткани (фибробласты), эпителий.

Важным показателем, характеризующим процесс очищения раны, является качественный и количественный состав микробной флоры. Разумеется, произвести точный подсчет микробных тел в препаратах практически невозможно, поэтому мы использовали метод условного обозначения крестами «+», предложенный Д.М. Штейбергом (1948). Абсолютное число микроорганизмов определялось подсчетом микроорганизмов в поле зрения, где: «+» – единичные микроорганизмы в отдельных местах препарата; «++» – немногочисленные разрозненные микроорганизмы в большинстве полей зрения; «+++» – обильная микрофлора в виде скоплений и равномерно покрывает весь препарат.

Согласно полученным результатам все цитограммы были сгруппированы и распределены в зависимости от сроков их появления и степени обсемененности.

В таблице 15 приведено абсолютное число цитограмм каждого типа в исследуемых группах на всех этапах изучения течения раневого процесса.

Таблица 15 - Микробное обсеменение ран

Срок исследования	+				++				+++			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
1-е сут.	0	0	0	0	2 (11.8%)	1 (5.9%)	3 (17.6%)	2 (11.8%)	15 (88.2%)	16 (94.1%)	14 (82.4%)	15 (88.2%)
3-е сут.	1 (5.9%)	6 (35.3%)	3 (17.6%)	5 (29.4%)	6 (35.3%)	8 (47.1%)	7 (41.2%)	10 (58.8%)	10 (58.8%)	3 (17.6%)	7 (41.2%)	1 (5.9%)
5-е сут.	2 (11.8%)	2 (11.8%)	3 (17.6%)	8 (47.1%)	9 (52.9%)	8 (47.1%)	9 (52.9%)	5 (29.4%)	6 (35.3%)	4 (23.5%)	2 (11.8%)	0
7-е сут.	8 (47.1%)	7 (41.2%)	6 (35.3%)	6 (35.3%)	5 (29.4%)	2 (11.8%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)	3 (17.6%)	2 (11.8%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)
9-е сут.	8 (47.1%)	3 (25%)	7 (58.3%)	4 (36.4%)	5 (29.4%)	1 (8.3%)	4 (33.3%)	0	2 (11.8%)	0	1 (8.3%)	0
11-е сут.	6 (35.3%)	2 (28.6%)	5 (50%)	2 (40%)	6 (35.3%)	1 (14.3%)	2 (20%)	0	1 (5.9%)	0	1 (10%)	0
13-е сут.	5 (45.5%)	1 (33.3%)	4 (66.7%)	1 (100%)	3 (27.3%)	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	0
15-е сут.	4 (50%)	0	2 (100%)	0	2 (25%)	0	0	0	0	0	0	0
17-е сут.	2 (40%)	0	0	0	2 (40%)	0	0	0	0	0	0	0

Кроме того, анализ микробной обсеменённости ран был дополнен подсчетом микробных тел в поле зрения относительно 100 лейкоцитов (при помощи программы «VideoTest» (ИСТА–Видео–Тест, Санкт–Петербург). Результаты микроскопии продемонстрированы в таблице 16.

Таблица 16 – Количество микробных тел на 100 лейкоцитов

	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки	9-е сутки	11-е сутки	13-е сутки	15-е сутки	17-е сутки
1-я группа	$3,67 \times 10^3$ $\pm 2,0 \times 10^2$	$1,98 \times 10^3$ $\pm 2,0 \times 10^2$	$4,31 \times 10^2$ $\pm 2,0 \times 10^1$	$1,23 \times 10^3$ $\pm 1,78 \times 10^2$	$2,32 \times 10^2$ $\pm 2,0 \times 10^1$	$1,7 \times 10^2$ $\pm 1,3 \times 10^1$	$1,3 \times 10^2$ $\pm 1,2 \times 10^1$	$1,0 \times 10^1$ $\pm 0,9 \times 10^1$	$0,9 \times 10^1$ $\pm 0,22 \times 10^1$
2-я группа	$3,8 \times 10^3$ $\pm 1,6 \times 10^2$	$1,6 \times 10^3$ $\pm 1,34 \times 10^2$	$2,06 \times 10^2$ $\pm 1,8 \times 10^1$	$2,3 \times 10^2 \pm$ $1,0 \times 10^1$	$1,5 \times 10^1$ $\pm 0,06 \times 10^1$	$0,7 \times 10^1 \pm$ $0,1 \times 10^1$	$0,2 \times 10^1 \pm$ $0,05 \times 10^1$	$0,1 \times 10^1 \pm$ $0,04 \times 10^1$	$0,04 \times 10^1$ $\pm 0,01 \times 10^1$
3-я группа	$3,46 \times 10^3$ $\pm 2,3 \times 10^2$	$1,77 \times 10^3$ $\pm 2,2 \times 10^2$	$3,7 \times 10^2$ $\pm 2,1 \times 10^1$	$1,34 \times 10^3$ $\pm 2,0 \times 10^1$	$1,6 \times 10^1$ $\pm 0,09 \times 10^1$	$0,9 \times 10^1$ $\pm 0,07 \times 10^1$	$0,3 \times 10^1$ $\pm 0,03 \times 10^1$	$0,15 \times 10^1$ $\pm 0,08 \times 10^1$	$0,07 \times 10^1$ $\pm 0,08 \times 10^1$
4-я группа	$3,54 \times 10^3$ $\pm 2,1 \times 10^2$	$1,36 \times 10^3$ $\pm 1,3 \times 10^2$	$1,9 \times 10^2$ $\pm 3,5 \times 10^1$	$2,0 \times 10^2$ $\pm 0,3 \times 10^1$	$0,8 \times 10^1$ $\pm 0,08 \times 10^1$	$0,2 \times 10^1$ $\pm 0,05 \times 10^1$	$0,2 \times 10^1$ $\pm 0,04 \times 10^1$	$0,01 \times 10^1 \pm$ $0,005 \times 10^1$	$0,01 \times 10^1 \pm$ $0,005 \times 10^1$

Как следует из таблицы 15 и 16, в первые сутки послеоперационного периода во всех группах регистрируется максимальное скопление микроорганизмов. На третьи сутки появляются стекла, в которых встречаются единичные микроорганизмы в отдельных полях зрения. В последующие сутки сохраняется тенденция увеличения абсолютного числа «чистых» препаратов.

Заметим, что максимальная скорость очищения ран от микроорганизмов документирована у пациентов четвертой группы, получавших комбинацию дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса. Менее интенсивно процесс уменьшения бактериальной обсемененности происходил во второй группе. Согласно полученным данным традиционные схемы лечения деструктивных форм рожистого воспаления не обеспечивают быстрой ликвидации микроорганизмов в ранах. Так, на фоне базисной терапии микрофлора в отдельных препаратах встречается до 17-х суток от начала лечения.

Важную роль в очищении раны от некротизированных тканей играют нейтрофильные лейкоциты. Учет количества нейтрофилов в цитограммах осуществлялся также при помощи условных обозначений крестами, где: «+» – 5 – 10 нейтрофилов в поле зрения; «++» – отдельные небольшие скопления

нейтрофилов в отдельных частях препарата; «+++» – значительное скопление нейтрофилов в отдельных частях препарата; «++++» – скопления массы лейкоцитов по всему препарату.

Такой учет нейтрофилов при всей своей условности дает объективное представление о характере отделяемого из раны. При нормальном течении раневого процесса количество лимфоцитов в мазке–отпечатке достигает своего максимума на 2 – 3 сутки с постепенным уменьшением до единичных клеток в последующие дни. При патологическом течении раневого процесса количество нейтрофилов в цитogramмах остается большим продолжительное время.

Динамика степени нейтрофилии лейкоцитов в полученных цитogramмах представлена в таблице 17, где приведены абсолютное и относительное число цитogramм каждого типа, распределенных согласно срокам их появления в исследуемых группах.

Как следует из таблицы 17, в первые и третьи сутки течения раневого процесса в препаратах всех пациентов отмечается максимальное количество нейтрофилов, что соответствует клинической картине исследуемых ран.

Первые групповые различия зарегистрированы на 5-е сутки от начала лечения. В указанный срок на фоне применения титана глицеросольвата аквакомплекса четко вырисовывается тенденция к очищению ран, что находит выражение в снижении количества нейтрофилов в цитограммах. Большинство стекол второй и четвертой групп на 5-е сутки содержат небольшие скопления лейкоцитов; при этом отсутствуют цитограммы, в которых нейтрофилы сплошь покрывают поле зрения микроскопа.

В последующие сутки количество «чистых» цитограмм в указанных группах увеличивается. На 7-е сутки единичные нейтрофилы встречались в 35,9% цитограмм второй группы, и – в 29,4% цитограмм четвертой группы. На 9-е сутки процент «чистых» во второй группе достиг значения в 69,2%, а в четвертой группе – 72,7%.

У пациентов, получавших традиционную терапию, наблюдается менее выраженная тенденция к очищению раны. На 5-е сутки в большинстве препаратов зарегистрированы значительные скопления нейтрофилов, кроме того, встречаются цитограммы, где определяются скопления массы лейкоцитов по всему полю зрения. На 7-е сутки содержание нейтрофилов в цитограммах остается высоким, так в 47,1% препаратов встречаются значительные скопления нейтрофильных клеток, а количество «чистых» цитограмм составляет всего 11,8%. К 9-м суткам несколько увеличивается число препаратов с единичными нейтрофилами, однако, большая часть препаратов содержит скопления лейкоцитов.

Включение дерината в схему лечения деструктивных форм рожистого воспаления способствует очищению ран от гнойно-некротических масс в ускоренные сроки в сравнении с традиционной терапией. Тем не менее, анализируя, данные таблицы 16, можно отметить, что в третьей группе

пациентов динамика появления «чистых» цитогрaмм хуже, чем у пациентов второй группы, получавших титана глицеросольвата аквакомплекс.

Наилучшие результаты зарегистрированы у пациентов четвертой группы, которым, помимо традиционного лечения, назначали деринат и местные аппликации титана глицеросольвата аквакомплекса. Действительно, уже на 5-е сутки в четвертой группе не встречаются препараты с большим скоплением нейтрофилов. В указанный срок в мазках – отпечатках преобладают цитогрaммы с небольшими скоплениями лейкоцитов в отдельных частях препарата. На 7-е сутки процент «чистых» цитогрaмм составляет 29,4%, а на 9-е сутки их число максимально и превышает соответствующий показатель во всех остальных группах.

Как ранее указывалось, цитологический анализ течения раневого процесса на основании подсчёта микробных тел и степени нейтрофилии был бы неполным без учета гистиоцитов, эозинофилов, клеток соединительной ткани (профибробласты и фибробласты), слагающихся в тканевую структуру эпителиальных клеток.

Ниже приведена обобщенная цитологическая картина раневых отпечатков пациентов всех четырех групп исследования, распределенных согласно времени взятия материала.

В первые сутки течения раневого процесса при деструктивных формах рожистого воспаления в мазках-отпечатках раневых поверхностей пациентов группы сравнения и групп, получавших лечение деринатом, титана глицеросольвата аквакомплексом и комбинацией этих препаратов, цитологическая картина была одинакова. На фоне крови и клеточного детрита обнаруживалась скудная кокковая, или, чаще, смешанная (кокковая и палочковая) флора и нейтрофильные лейкоциты (рисунки 28, 29). Отмечался незавершенный фагоцитоз, документируемый наличием микробных тел в цитоплазме лейкоцитов (рисунок 30). В препаратах также обнаруживались клетки поверхностного слоя многослойного плоского ороговевающего эпителия (рисунок 29).

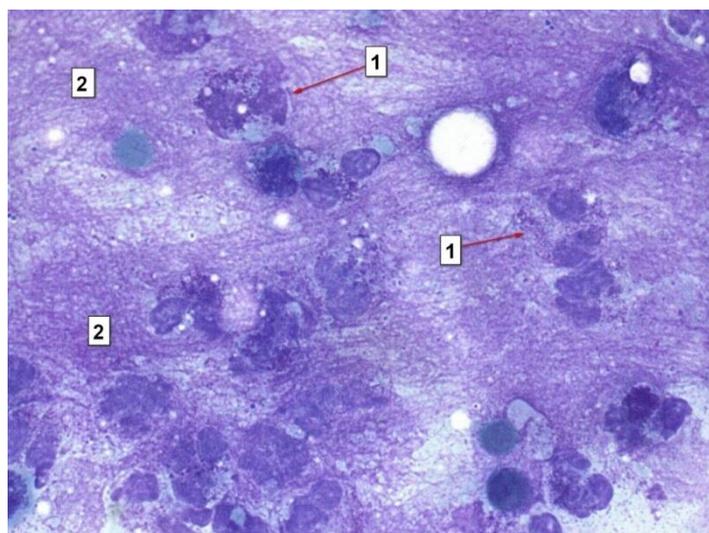


Рисунок 28 - Первая группа, 1-е сутки. Нейтрофилы (1), детрит, фибрин (2).
Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув. х 630

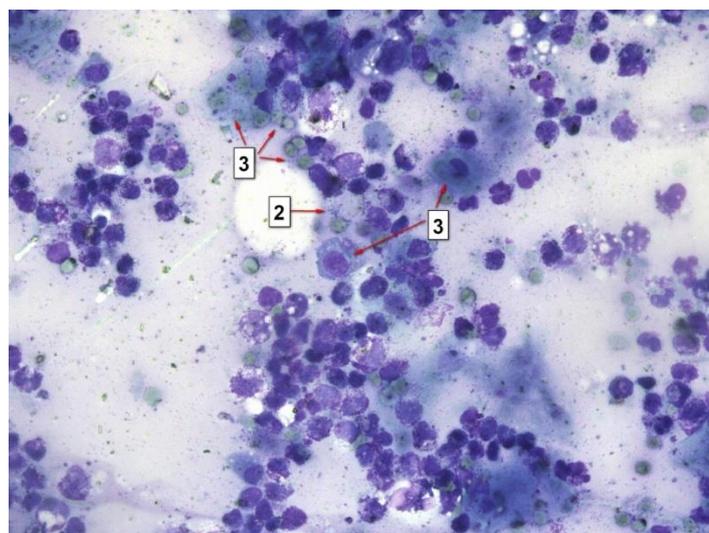


Рисунок 29 - Четвертая группа, 1-е сутки. Бактериальная флора (1), клетки многослойного плоского эпителия (2). Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув. х 400

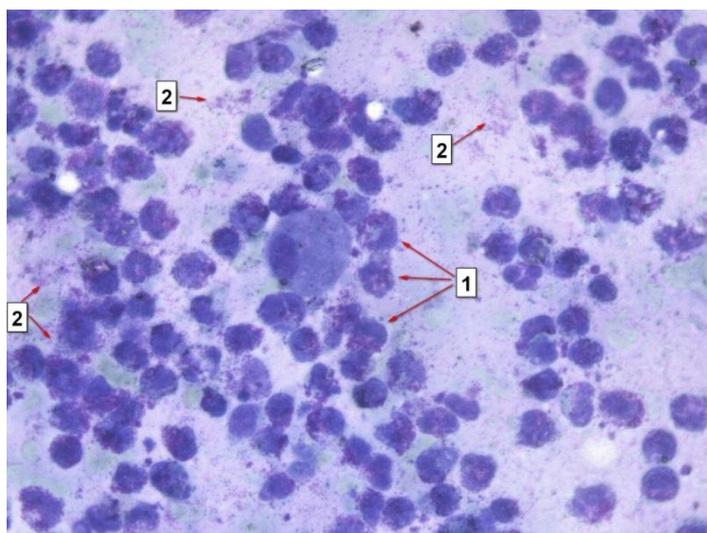


Рисунок 30 - Вторая группа, 1-е сутки. Незавершенный фагоцитоз (1), бактериальная флора (2). Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув. х 630

В цитограммах мазков–отпечатков, взятых на третьи сутки от начала лечения, у пациентов первой и третьей группы в цитологической картине существенных отличий обнаружено не было. Фон был представлен небольшим количеством эритроцитов, клеточного детрита и фибрина, отмечалось большое количество нейтрофильных лейкоцитов, многие из которых содержали в цитоплазме фагоцитированные микробные тела, появились дистрофичные клетки с вакуолизированной цитоплазмой (рисунок 31), в некоторых мазках встречались единичные гистиоциты (рисунок 32).

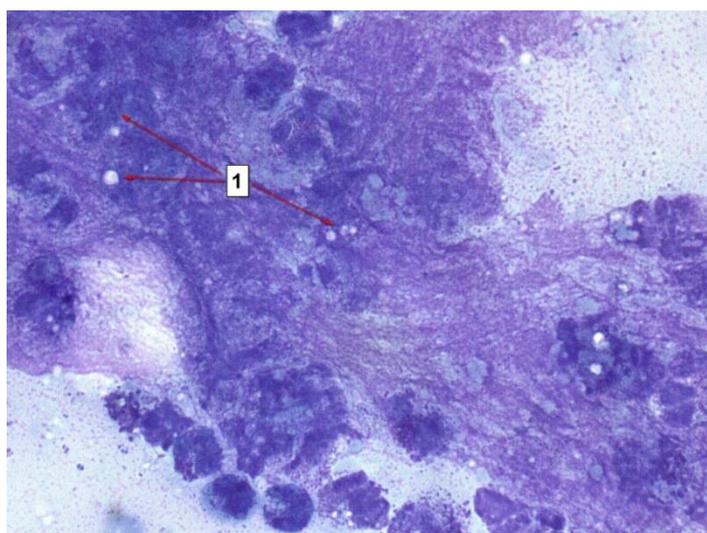


Рисунок 31 - Первая группа, 3-е сутки. Нейтрофилы, детрит, фибрин, вакуолизированные клетки (1). Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув. х 100МИ

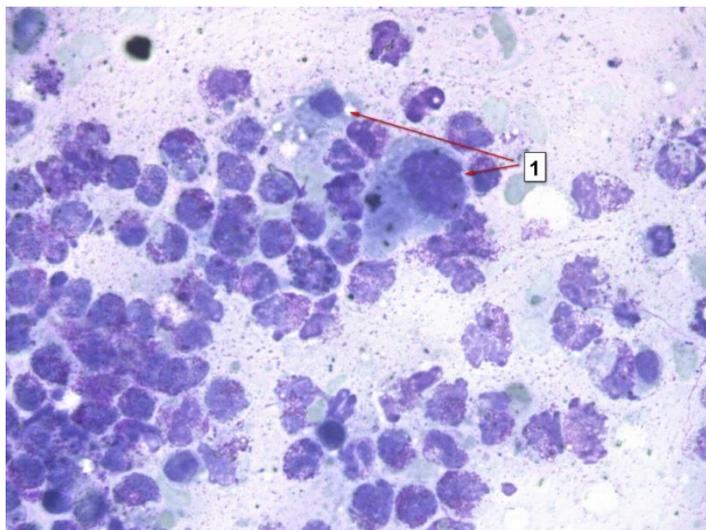


Рисунок 32 - Третья группа, 3–и сутки. Нейтрофилы, детрит, бактериальная флора, гистиоциты (1). Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув. х 100МИ

В цитологической картине мазков–отпечатков второй и четвертой групп были зарегистрированы признаки стихания воспалительного процесса. Уменьшилось количество микробных тел, клеточного детрита и фибрина, встречались единичные гистиоциты. При уменьшении количества нейтрофильных лейкоцитов, активность фагоцитоза микробных тел оставалась высокой (рисунок 33).

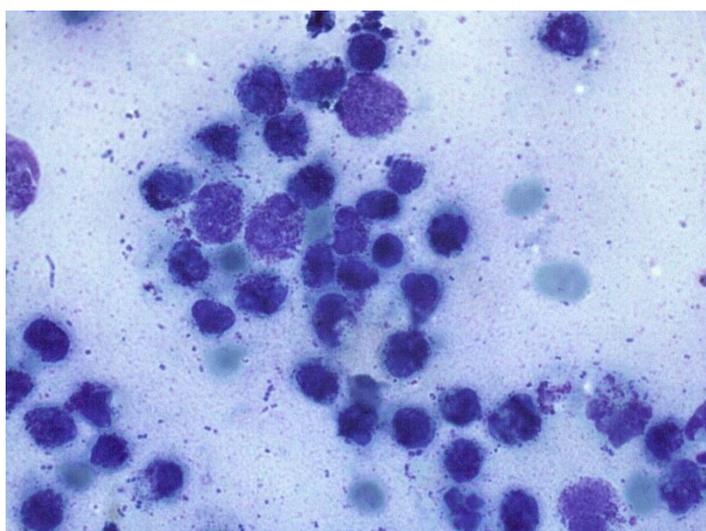


Рисунок 33 - Четвертая группа, 3–и сутки. Фагоцитирующие нейтрофилы, бактериальная флора, лимфоциты, эритроциты. Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув. х 100МИ

На пятые сутки от начала лечения в цитологических препаратах первой и третьей групп отмечалось снижение количества деструктивных лейкоцитов, уменьшение массы клеточного детрита и фибрина. Число клеток, отражающих незавершенный фагоцитоз и гистиоцитов, не уменьшилось в сравнении с третьими сутками. Во всех стеклах присутствовала бактериальная флора.

В мазках пациентов второй и четвертой групп появились признаки начала репаративных процессов при значительном улучшении цитологической картины. Фон препаратов был чистый, только в некоторых мазках оставалось небольшое количество детрита и фибрина. Фагоцитоз преимущественно завершенный. Увеличилось количество гистиоцитов, появились фиброциты, элементы грануляционной ткани – смешанный клеточный состав, сосуды капиллярного типа. Практически отсутствовала бактериальная флора (рисунки 34, 35).

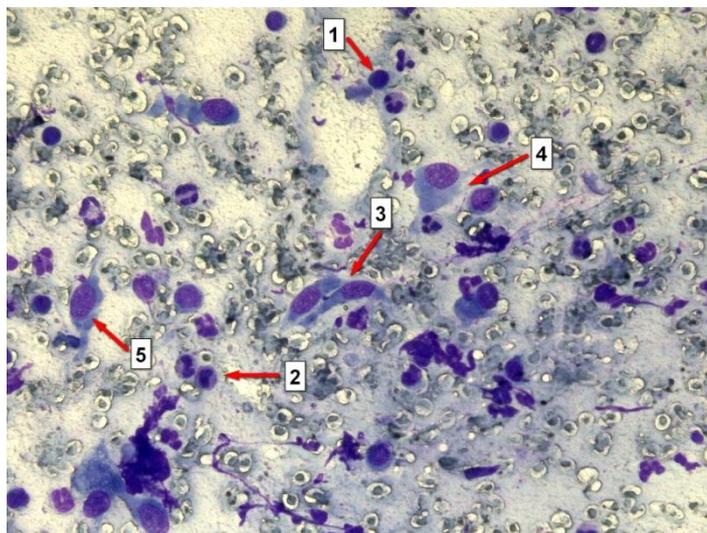


Рисунок 34 - Вторая группа, 5-е сутки. 1 – лимфоцит, 2 – лейкоциты, 3 – фиброциты, 4 – гистиоциты, 5 – фибробласт. Окраска по Романовскому – Гимзе
Ув. x 1000МИ

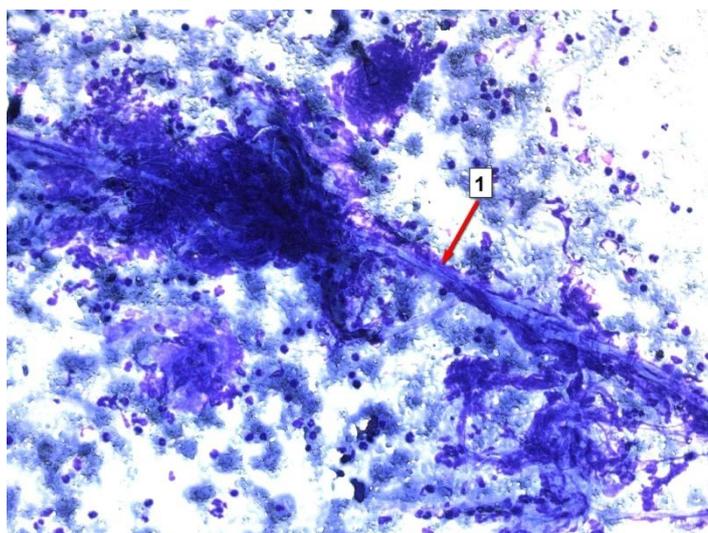


Рисунок 35 - Четвертая группа, 5-е сутки. Сосуд капиллярного типа.
Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув. х 400

При исследовании в световом микроскопе мазков первой и третьей групп на седьмые сутки от начала лечения, определялись цитологические признаки стихающего воспаления с началом регенеративных процессов: фон большинства препаратов был чистый, в отдельных мазках оставалось небольшое количество детрита и фибрина. Фагоцитоз был преимущественно завершенный. Появились гистиоциты и фиброциты. Бактериальная флора сохранялась во всех препаратах (рисунок 36).

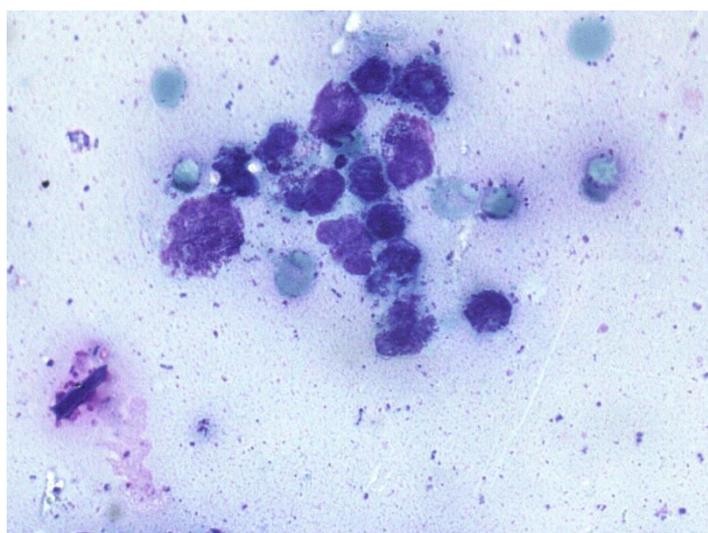


Рисунок 36 - Первая группа, 7-е сутки. Фон мазка чистый, бактериальная флора, нейтрофилы с незавершенным фагоцитозом.
Окраска по Романовскому–Гимзе. Ув. х 100 МИ

В подавляющем числе мазков второй и четвертой групп цитологически определялось стихание воспалительного процесса с выраженными признаками регенерации (рисунки 37, 38, 39).

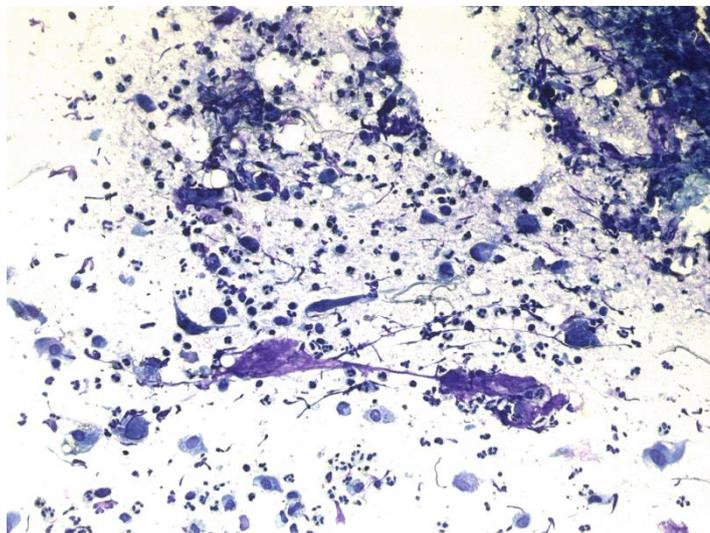


Рисунок 37 - Вторая группа 7-е сутки. Фон мазка чистый, бактериальная флора отсутствует. Элементы грануляционной ткани (фибробласты, фиброциты, лейкоциты, лимфоциты). Окраска по Романовскому–Гимзе. Ув. х 400 МИ

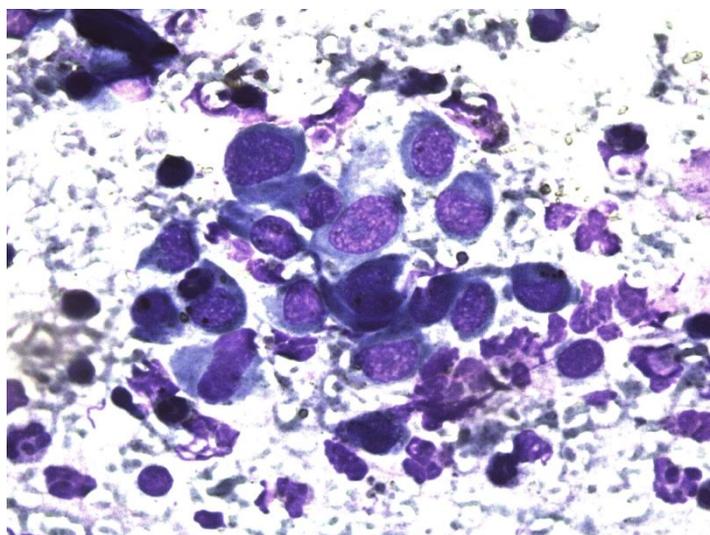


Рисунок 38 - Четвертая группа, 7-е сутки. Фон мазка чистый. Элементы грануляционной ткани. Браш-биопсия. Окраска по Романовскому–Гимзе. х 1000 МИ

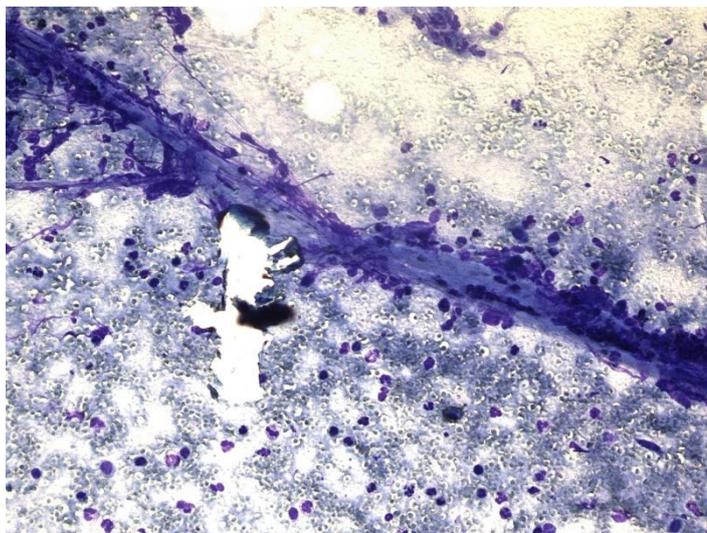


Рисунок 39 - Четвертая группа 7-е сутки. Сосуд капиллярного типа. Окраска по Романовскому–Гимзе. Ув. х 1000 МИ Браш–биопсия

В части препаратов первой клинической группы бактериальная флора и незавершенный фагоцитоз регистрируется вплоть до 17 суток. В остальных группах после седьмых суток от начала лечения наблюдалась тенденция увеличения элементов соединительной ткани с формированием тканевой структуры.

Поскольку цитологический анализ всех мазков–отпечатков представляется весьма громоздким, наиболее целесообразным и достоверным способом сравнения динамики течения раневого процесса в данной ситуации явилось сведение всех образцов к унифицированным типам, основанным на количественном соотношении клеточных элементов.

На основе приведённых данных, все препараты были разделены на шесть типов цитограмм, согласно методу Д.М. Штейнберга (I тип – некротический, II тип – дегенеративно-воспалительный, III тип – воспалительный, IV тип – воспалительно-регенераторный, V тип – регенераторно-воспалительный, VI тип – регенераторный).

Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков представлены в таблице 18.

Таблица 18 -Типы цитологических картин согласно срокам их появления в каждой группе

Сроки	группы	типы цитограмм					
		I	II	III	IV	V	VI
1-е сутки	1-я	9 (52.9%)	8 (47.1%)				
	2-я	7 (41.2%)	10 (58.8%)				
	3-я	6 (35.3%)	11 (64.7%)				
	4-я	9 (52.9%)	8 (47.1%)				
3-е сутки	1-я	6 (35.3%)	7 (41.2%)	4 (23.5%)			
	2-я	6 (35.3%)	2 (11.8%)	7 (41.2%)	2 (11.8%)		
	3-я	5 (29.4%)	6 (35.3%)	6 (35.3%)			
	4-я	2 (11.8%)	7 (41.2%)	7 (41.2%)	1 (5.9%)		
5-е сутки	1-я	1 (5.9%)	12 (70.6%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)		
	2-я		7 (41.2%)	5 (29.4%)	4 (23.5%)	1 (5.9%)	
	3-я		12 (70.6%)	3 (17.6%)	2 (11.8%)		
	4-я		6 (35.3%)	7 (41.2%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)	
7-е сутки	1-я		5 (29.4%)	8 (47.1%)	4 (23.5%)		
	2-я		1 (5.9%)	5 (29.4%)	6 (35.3%)	3 (17.6%)	2 (11.8%)
	3-я		4 (23.5%)	6 (35.3%)	3 (17.6%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)
	4-я			4 (23.5%)	5 (29.4%)	2 (11.8%)	6 (35.3%)
9-е сутки	1-я		3 (17.6%)	7 (41.2%)	6 (35.3%)	1 (5.9%)	
	2-я			1 (8.3%)	2 (16.7%)	6 (50%)	3 (25%)
	3-я		2 (16.7%)	4 (33.3%)	3 (25%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)
	4-я			1 (9.1%)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	2 (18.2%)
11-е сутки	1-я			2 (11.8%)	8(47.1%)	4 (23.5%)	3 (17.6%)
	2-я			1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)
	3-я			1 (10%)	4 (40%)	3 (30%)	2 (20%)
	4-я				1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)
13-е сутки	1-я				1 (9.1%)	2 (18.2%)	8 (72.7%)
	2-я				1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	3-я				1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)
	4-я					1 (100%)	
15-е сутки	1-я				1 (12.5%)	3 (37.5%)	4 (50%)
	2-я					1 (100%)	
	3-я				1 (50%)	1 (50%)	
	4-я						1 (100%)
17-е сутки	1-я					1 (20%)	4 (80%)
	2-я						1 (100%)
	3-я						1 (100%)
	4-я						

Как представлено в таблице 18, в первые сутки послеоперационного периода все исследуемые цитограммы схожи и соответствуют некротическому или воспалительно-дегенеративному типу. Однако уже на третьи сутки от начала

лечения в группах, где применялся титана глицеросольвата аквакомплекс (вторая и четвертая клинические группы), преобладали образцы, соответствующие III типу, впервые были зарегистрированы цитограммы IV типа. Указанная тенденция свидетельствует о начале репаративных процессов в ранах, что соответствовало клинической картине (раны очищались от налета фибрина, макроскопически регистрировались островки яркой грануляционной ткани).

На пятые сутки межгрупповые различия в цитологических картинах становятся более очевидным. Так, в первой клинической группе в мазках–отпечатках преобладали препараты II типа, и только 4 препарата были отнесены к III и IV типам. Во второй и четвертой группах в указанный срок были зарегистрированы единичные регенераторно-воспалительные препараты (V тип). На фоне применения дерината (третья группа) цитологическая картина большинства препаратов имела несущественные различия с образцами первой клинической группы, получавшей традиционное лечение.

На седьмые сутки сохранялась тенденция увеличения числа цитограмм IV и V типов в образцах, где использовались аппликации титана глицеросольвата аквакомплекса. При этом в четвертой клинической группе зарегистрировано максимально число препаратов, соответствующих VI – регенеративному типу.

Так же отметим, что на седьмые сутки зарегистрированы первые различия между первой и третьей клиническими группами. В третьей группе на фоне уменьшения числа цитограмм II и III типов, впервые были обнаружены цитограммы V и VI типов. В первой клинической группе, при полном отсутствии цитограмм V или VI типов, сохранялось преобладание препаратов, воспалительного типа (III тип).

На последующих этапах наблюдения прослеживалась тенденция увеличения общего числа цитограмм регенераторного типа во второй и четвертой клинической группах. В препаратах первой группы даже на поздних сроках лечения сохранялись цитограммы воспалительно-регенераторного и регенераторно-воспалительного типов.

Графически динамика течения раневого процесса в исследуемых препаратах может быть представлена следующим образом:

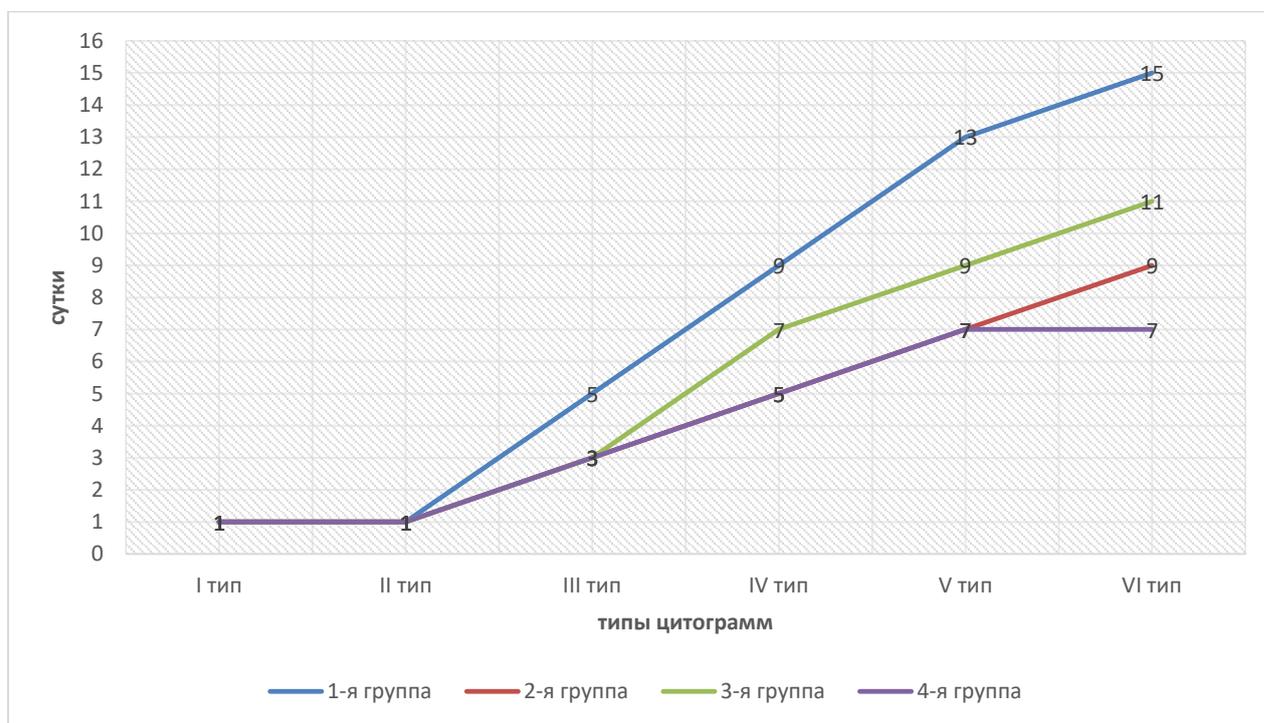


Рисунок 40 - Динамика заживления ран

3.5.4 Результаты бактериологического контроля

Согласно результатам бактериологического исследования, у пациентов разных групп исследования всего высевалось 7 штаммов микроорганизмов. Только у 3 пациентов из 68 при поступлении в больницу были выявлены ассоциации бактерий (*Staphylococcus aureus* + *Staphylococcus saprophyticus*; *Staphylococcus aureus* + *Enterococcus faecalis*; *Streptococcus pyogenes* + *Enterobacter cloacae*). В остальных случаях регистрировалась монокультура бактерий. В подавляющем большинстве посевов, взятых во время операции, обнаруживалась кокковая флора и, прежде всего, *Staphylococcus aureus* – 29 штаммов (43%). На втором месте по частоте встречаемости располагался *Streptococcus pyogenes* – 20 штаммов (29%). В 2 случаях высеивался *Staphylococcus saprophyticus*. У 14 пациентов была выделена факультативная

анаэробная флора. В 8 случаях она была представлена штаммом E.Coli, в 4 случаях – Enterobacter cloacae; в 2 случаях – Citrobacter.

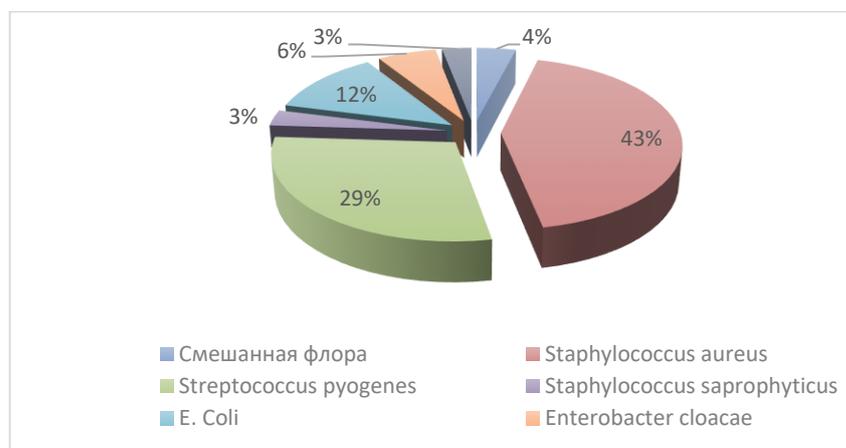


Рисунок 41 - Частота встречаемости различных видов микроорганизмов у больных деструктивной формой рожистого воспаления при поступлении в хирургический стационар

Таблица 19 - Микробный пейзаж гнойных ран на фоне деструктивных форм рожистого воспаления до начала лечения

Вид возбудителя	n абс.	Пенициллин		Цефазолин		Цефтриаксон		Цефотаксим		Цифрофлоксацин		Левифлоксацин		Гентамицин		Тетрациклин		Линкомицин		Мероном	
		S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Staphylococcus aureus	29	22	7	20	9	22	7	24	5	24	5	23	6	17	12	21	8	10	19	29	0
Staphylococcus saprophyticus	2	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0
Streptococcus pyogenes	20	12	8	13	7	20	0	20	0	20	0	19	1	17	3	14	6	17	3	20	0
E. Coli	8	0	8	2	6	8	0	8	0	8	0	8	0	5	3	4	4	4	4	8	0
Enterobacter cloacae	4	0	4	0	4	4	0	4	0	4	0	3	1	3	1	2	2	4	0	2	2
Citrobacter	2	0	2	0	2	2	0	2	0	2	0	1	1	0	2	0	2	2	0	2	0
Enterococcus faecalis	1	0	1	0		1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0

Примечания: n – число выделенных штаммов; S – штамм чувствителен; R – штамм резистентен

При анализе результатов посевов, забранных на третьи сутки, существенных изменений в структуре возбудителей в исследуемых группах выявлено не было.

Среди штаммов, высеянных на 6-е сутки с момента начала лечения, во всех, изучаемых группах преобладают стафилококки (*Staphylococcus aureus* – 55% штаммов, *Staphylococcus saprophyticus* – 2%). Уменьшилось количество посевов, где был выделен *Streptococcus pyogenes*, а их общее количество составило 10 (15%). Возросло количество грамотрицательной флоры: *E. Coli* зарегистрированы в 12 посевах (18%), *Enterobacter cloacae* – в 4 посевах (6%) и *Citrobacter* – в 3 посевах (4%).

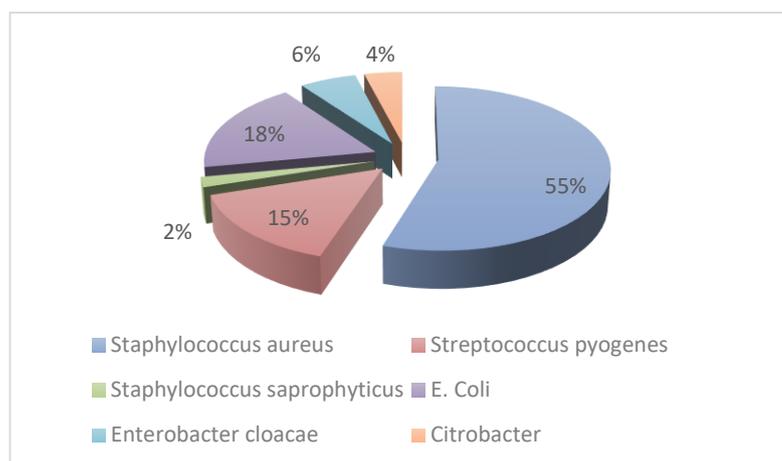


Рисунок 42 - Частота встречаемости различных видов микроорганизмов у больных деструктивной формой рожистого воспаления на 6-е сутки

Фактически в 11 случаях была документирована смена монокультуры штаммов *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus saprophyticus* на культуру золотистого стафилококка и грамотрицательных факультативно-анаэробных микроорганизмов. Приведенные в таблице 18 данные о чувствительности высеянных микробов к антибактериальным препаратам дают основания считать вновь полученную микрофлору внутрибольничной. Отметим, что 6 из 11 случаев смены возбудителя зарегистрированы у пациентов первой группы, получавших традиционную терапию. В 3 случаях это были пациенты из второй группы наблюдения и по 1 случаю – в третьей и четвертой группах.

Таблица 20 -Микробный пейзаж гнойных ран на фоне деструктивных форм рожистого воспаления на 6-е сутки лечения

Вид возбудителя	n абс.	Пенициллин		Цефазолин		Цефтриаксон		Цефотаксим		Ципрофлоксацин		Левифлоксацин		Гентамицин		Тетрациклин		Линкомицин		Меропем	
		S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Staphylococcus aureus	37	1	36	10	27	19	18	21	16	22	15	20	17	14	23	11	26	10	27	37	0
Staphylococcus saprophyticus	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Streptococcus pyogenes	10	0	10	5	5	7	3	8	2	8	2	7	3	4	6	3	7	6	4	10	0
E. Coli	12	0	12	2	10	4	8	4	8	5	7	5	7	4	8	4	8	6	6	12	0
Enterobacter cloacae	4	0	4	0	4	1	3	3	1	4	0	3	1	3	1	2	2	4	0	4	0
Citrobacter	3	0	3	0	3	2	1	2	1	1	2	1	3	0	3	0	3	2	1	3	0

Примечание n – число выделенных штаммов; S – штамм чувствителен; R – штамм резистентен

Таким образом, хотя основными возбудителями рожистого воспаления являлись *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*, грамотрицательная флора составила существенную долю высеянных микроорганизмов, что соответствует данным литературы [53, 60]. Наши данные по атипичной для рожистого воспаления флоре так же находят подтверждение в доступной литературе.

На основании вышеизложенного можно заключить, что β -гемолитический стрептококк является пусковым фактором в возникновении рожистого воспаления, однако ведущая роль в развитии деструктивных форм принадлежит вторичной инфекции в виде золотистого стафилококка и различных микробных ассоциаций.

Следует подчеркнуть, что смена изначального возбудителя рожистого воспаления полирезистентной флорой в процессе лечения является проявлением иммунодефицита пациентов и следствием неадекватно проводимой комплексной терапией заболевания.

3.5 Ближайшие результаты лечения пациентов с осложненными формами рожистого воспаления

Ближайшие результаты лечения оценивались при выписке пациентов из стационара. При этом результат лечения расценивался как «хороший» в случае если у пациента купировались симптомы воспаления в локальном очаге, раневой дефект заживал вторичным натяжением, симптомы пациента, лабораторные показатели были в пределах нормы. Для пациентов с обширными некрозами кожи определяющим критерием эффективного лечения раневого процесса была готовность раны к аутодермопластике расщепленным лоскутом.

В случае «удовлетворительного» результата лечения на момент выписки у пациента рожистое воспаление было купировано, однако допускалась незначительная остаточная гиперемия кожи с участками гиперкератоза, послеоперационные раны очистились от гнойно-некротических масс, были

заполнены здоровой яркой грануляционной тканью, но полностью раневой дефект закрыт не был. Имелись отклонения в иммунологических показателях.

«Неудовлетворительным» результатом лечения мы считали сохранение у пациента симптомов местного рожистого воспаления, послеоперационные раны выполнены вялой грануляционной тканью с налетом фибрина. Имелись отклонения в лабораторных показателях.

Согласно полученным данным в группе с традиционным лечением на момент выписки результат лечения расценивался как «хороший» у 6 пациентов и «удовлетворительный» у 9 пациентов, в двух случаях результат лечения расценили как неудовлетворительный.

Средний срок пребывания пациентов в стационаре в группе сравнения составил $14,53 \pm 2,7$ дней.

Во второй клинической группе «хороший» результат лечения зарегистрирован у 10 пациентов, «удовлетворительный» – у 7 пациентов. Период пребывания пациентов в стационаре составил $12,35 \pm 2,26$ дней.

В третьей клинической группе «хороший» результат лечения документирован в 8 случаях, «удовлетворительный» – в 9 случаях. Продолжительность госпитализации в указанной группе составила $13,12 \pm 3,24$ дней.

Под влиянием комплексного лечения с применением титана глицеросольвата аквакомплекса и дерината «хороший» результат лечения зарегистрирован у 12 пациентов, «удовлетворительный» – у 5 пациентов. Продолжительность пребывания больных в стационаре составила $11,4 \pm 2,29$ дней.

3.6 Отдаленные результаты лечения пациентов с осложненными формами рожистого воспаления

Отдаленные результаты лечения в сроки до 2 лет прослежены у 60 пациентов (93,8%). После выписки из стационара пациенты регулярно осматривались. При этом отдаленные результаты лечения расценивались как

«хорошие» в случае полного заживления раневого дефекта, отсутствия явлений лимфовенозной недостаточности, сохранения функции конечности.

При «неудовлетворительном» результате лечения у пациентов формировались стойкие лимфостазы с ограничением функции конечности, раневые дефекты полностью не заживали с формированием трофических язв. Отдельное внимание уделялось наличию ранних или поздних рецидивов заболевания.

Согласно полученным данным, после базисной терапии у 10 из 17 пациентов отдаленные результаты лечения расценивались как «хорошие». У 4 пациентов зарегистрированы поздние рецидивы, которые протекали в легкой эритематозной форме. В 5 случаях сформировалась стойкая лимфовенозная недостаточность, которая у 3 пациентов сопровождалась образованием трофических язв в области послеоперационных ран.

При включении в традиционные схемы лечения титана глицеросольвата аквакомплекса «хорошие» отдаленные результаты зарегистрированы в 13 случаях. У 3 пациентов наблюдались поздние рецидивы. В двух случаях сформировалась лимфовенозная недостаточность.

Под влиянием дерината «хорошие» отдаленные результаты документированы у 13 из 17 пациентов. У 1 пациента был зарегистрирован поздний рецидив болезни. У 3 пациентов отмечено формирование слоновости с трофическими нарушениями, сопровождающееся образованием трофических язв в области послеоперационных ран.

Комплексное лечение с применением титана глицеросольвата аквакомплекса и дерината позволило достигнуть «хороших» отдаленных результатов в 15 из 17 случаев. При этом рецидивов заболевания зарегистрировано не было. У 2 пациентов сформировалась лимфовенозная недостаточность с трофическими нарушениями в одном случае.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной К, 30 лет (медицинская карта № 685) поступил в отделение гнойной хирургии на третий день болезни с жалобами на слабость, головокружение, озноб, отек и покраснение левого плеча, предплечья и кисти. Заболел остро: появился озноб, общая слабость, мышечные боли, повышение температуры тела до $+39^{\circ}\text{C}$. Возникли боли в правом плече распирающего характера. На следующий день после возникновения первых симптомов болезни кожа левого плеча и предплечья покраснела, отмечалось чувство саднения в этой области, тяжесть в конечности при ее опускании. Заболеванию предшествовала потертость на ладонной поверхности кисти. За медицинской помощью не обращался.

12.08.2014 года больной был госпитализирован в отделение гнойной хирургии БУЗ ВО ГКБ №2 им. К.В. Федяевского в состоянии средней тяжести. Кожа лица и туловища обычной окраски, влажная. Язык сухой. Температура тела – $+39,1^{\circ}\text{C}$. Гемодинамика стабильная. АД = 140/90 мм.рт.ст. Пульс – 120 ударов/мин, удовлетворительных качеств. В легких дыхание везикулярное, чистое. Живот не вздут, мягкий, безболезненный во всех отделах. В области левой кисти на ее тыльной поверхности, левого предплечья и плеча яркая эритема, которая резко отграничена от здоровой кожи, края ее неровные и незначительно инфильтрированы. По внутренней поверхности плеча в верхней и средней трети пальпация резко болезненна, там же отмечался положительный симптом флюктуации.

Клинический диагноз: рожистое воспаление левого плеча, предплечья и кисти эритематозная форма (среднетяжелое течение), первичное, осложненное флегмоной плеча.

В анализе крови от 13.08.14 г.: Нв – 139 г/л; эритроциты – $3,3 \times 10^{12}/\text{л}$; ЦП – 0,9; лейкоциты – $21 \times 10^9/\text{л}$; палочкоядерные нейтрофилы – 24%; сегментоядерные нейтрофилы – 51%; эозинофилы – 3 %; б – 0; лимфоциты – 15%; моноциты – 7 %; СОЭ – 51 мм/ч, токсогенная зернистость «+++», амилаза – 5,0 мг/сл; АлАт – 36,0 Ед/л; АсАт – 34,0 Ед/л; глюкоза – 3,2 ммоль/л; о. белок – 70,0

г/л; мочеви́на – 3,5 ммоль/л; креатинин – 63 мкмоль/сл; билирубин общ. – 25,5; билирубин связ. – 15,5 мкмоль/л; билирубин своб. – 10 мкмоль/л; тимоловая проба – 3,2 ед. Нt – 37 %, Тромбиновое время – 16,0; ПИ – 74 %; фибриноген – 3,2 г/л.

ЛИИ = 4,48, ЯИ = 0,71

При поступлении больному было произведено хирургическое лечение – вскрытие, дренирование флегмоны.

На 1-е сутки после операции у больного сохранялся выраженный отек и гиперемия кожи левой верхней конечности (рис. 43), из послеоперационных ран поступало обильное гнойное отделяемое (рис. 44)

В стационаре больному помимо базисной терапии применяли деринат и титана глицеросольвата аквакомплекс (местные аппликации на область эритемы с первого дня лечения и на раневые поверхности со 2 дня лечения) и 5 внутримышечных инъекций дерината 5 мл. – 1,5% раствора с интервалом 48 часов.

Симптомы эндотоксикоза купировались на третий день, в последующие сутки нормализовалась температура тела. В этот же срок раны полностью очистились от детрита, появились островки грануляционной ткани. На шестые сутки от начала лечения полностью исчез отек конечности, кожа побледнела. Эритема угасла к концу 8 дня лечения (рис. 45).

Анализ крови при выписке на 10 день лечения.: Нb – 132 г/л; эритроциты – $3,4 \times 10^{12}$ /л; ЦП – 0,9; лейкоциты – 6,7%; палочкоядерные нейтрофилы – 5%; сегментоядерные нейтрофилы – 66%; эозинофилы – 2 %; лимфоциты – 19%; базофилы – 0; моноциты – 8 % СОЭ – 28 мм/ч, токсогенная зернистость «–»; амилаза – 4,2 мг/сл; АлАт – 40,0 ЕД/л; АсАт – 38,0 Ед/л; глюкоза – 4,0 ммоль/л; о. белок 72,0 г/л; мочеви́на – 3,2 ммоль/л; билирубин общ. – 23,0 мкмоль/л, билирубин своб. – 13,0 мкмоль/л; тимоловая проба – 3,5 ед.

При иммунологическом анализе, установлено, что на момент поступления в стационар у пациента К., было зарегистрировано достоверное снижение общего числа В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их субпопуляции фенотипа CD4+,

а также угнетение фагоцитарной активности в сравнении с референтными значениями. После проведенного лечения наблюдалось увеличение абсолютного и относительного числа указанных иммунокомпетентных клеток с усилением фагоцитарного звена иммунитета.



Рисунок 43 - 1-е сутки после вскрытия флегмоны: левое плечо, предплечье и кисть резко отечные, кожа гиперемирована, раны с гнойным отделяемым



Рисунок 44 - 1-е сутки после вскрытия флегмоны: обильное гнойное отделяемое из раны в нижней/3 предплечья



Рисунок 44 - 8-е сутки после операции: отека левого плеча, предплечья и кисти нет, сохраняется незначительная гиперемия кожи, раны очистились, заполнились яркой грануляционной тканью

На 14-й день лечения раны зажили вторичным натяжением.

После выписки из стационара ранних или поздних рецидивов у больного К. не зарегистрировано.

Приведенный клинический пример наглядно демонстрирует положительное терапевтическое влияние комбинированного использования дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса в комплексе с традиционным лечением на течение рожистого воспаления, осложненного флегмоной сегмента конечности. Использование дерината у данного больного позволило активировать иммунную систему, что подтверждено лабораторным мониторингом основных иммунных показателей, а местные аппликации титана глицероолявата аквакомплекса способствовали быстрому купированию местных симптомов воспаления в локальном очаге и ускорению процесса заживления ран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение больных с осложненными формами рожистого воспаления является сложной междисциплинарной проблемой на стыке хирургии и инфектологии. Терапия гнойных ран требует особого подхода, учитывающего патофизиологические закономерности рожистого воспаления.

Факт формирования выраженной иммунодепрессии у пациентов с рожистым воспалением установлен давно. В условиях сниженной иммунобиологической резистентности раневые инфекции протекают тяжело, с формированием обширных зон поражения, длительным периодом очищения от гнойно-некротических масс.

Целью настоящей диссертационной работы явилось повышение эффективности лечения пациентов с осложненными формами рожистого воспаления путем включения в базисную терапию иммуномодулятора дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса.

В процессе реализации поставленной цели решались следующие задачи: оценить влияние традиционной терапии на клиническое течение заболевания, иммунологические и другие лабораторные показатели у больных осложнёнными формами рожистого воспаления, изучить особенности иммунитета у больных при рожистом воспалении; изучить особенности течения раневого процесса у больных рожистым воспалением, осложнённым абсцессами, флегмоной или некрозом тканей; исследовать эффективность включения дерината в комплексную терапию больных рожистым воспалением; изучить эффективность использования титана глицеросольвата аквакомплекса в комбинации с антисептическими растворами для местных аппликаций в очаге воспаления; оценить клиническую эффективность комбинированного использования дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса на фоне традиционного лечения больных осложнёнными формами рожистого воспаления.

Исследование было выполнено на 68 пациентах с деструктивными формами рожистого воспаления. Все больные были распределены на четыре

группы согласно виду получаемого лечения: первой группе (группа сравнения) проводилась базисная терапия; во второй группе помимо базисного лечения на очаг локального воспаления наносили титана глицеросольвата аквакомплекс, в третьей группе в общепринятую схему лечения был включен деринат и в четвертой группе пациенты получали комбинированную терапию с использованием дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса. Указанные группы наблюдения были сопоставимы по возрасту, полу пациентов и характеру изменений в местном очаге воспаления, то есть по форме заболевания и виду осложнений (абсцесс, флегмона или некроз мягких тканей).

В процессе динамического наблюдения и протоколирования состояния пациентов оценивались такие показатели, как присутствие симптомов общей интоксикации организма (чувство общей слабости, головокружение, температура тела и др.), выраженность симптомов воспаления (отек, гиперемия кожи, боль) в локальном очаге, состояние раны (ее размеры, наличие детрита и характера отделяемого, вид грануляционной ткани и сроки ее появления), динамика изменения иммунологических показателей крови. При помощи объективных методов исследования оценивалось течение раневого процесса: планиметрический и бактериологический контроль, цитологическое исследование мазков-отпечатков (в том числе и при браш-биопсии).

Проведенное исследование доказывает, что включение в базисную терапию осложненных форм рожистого воспаления иммуномодулятора деринат усиливает резистентность организма и повышает его способность противостоять инфекции. На фоне применения дерината клинические симптомы эндотоксикоза купировались уже на 6 сутки, а по лабораторным данным интоксикационные индексы приближались к показателям здоровых лиц на седьмой день лечения: ЛИИ = $1,69 \pm 0,88$, ЯИ = $0,19 \pm 0,05$. В тот же период происходила нормализация температуры тела. Фактически назначение дерината больным с осложненными формами рожистого воспаления сокращало лихорадочный период на 2,76 суток ($p < 0,001$), а субфебрильный период – на 4,18 суток в сравнении с традиционным лечением ($p < 0,001$).

У всех пациентов, участвовавших в исследовании, нами было зарегистрировано достоверное изменение 9 из 12 рассматриваемых показателей иммунной системы. При этом полной коррекции нарушений удалось достигнуть не во всех группах наблюдения. После завершения базисной терапии ФРИС имела вид: $CD3^{-1}$ ст, $CD4^{-1}$ ст, $ФП^{-1}$ ст, что соответствовало сохраняющейся супрессии Т-лимфоцитов и их субпопуляции Т-хелперов первой степени, фагоцитарного показателя первой степени. Так, дефицит $CD4^{+}$ -клеток после проведения традиционного лечения по стандартной схеме составлял 17% (за 100% принят средний показатель здоровых лиц), уровень $CD3^{+}$ -клеток был снижен на 14% в сравнении со здоровыми лицами. Параметры фагоцитоза ФЧ и ФП, были меньше нормализованных показателей на 8% и 10% соответственно.

Назначение больным с осложненными формами рожистого воспаления дерината обеспечило коррекцию всех измененных показателей. Уже на пятый день лечения отмечалось увеличение общего числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций, а после проведенного курса лечения достигалась полная коррекция показателей Т- и В- звена иммунитета с усилением фагоцитарной активности лейкоцитов.

В третьей клинической группе на пятые сутки терапии дефицит Т-клеток фенотипа $CD3^{+}$ снизился до 30% от показателей здоровых лиц, что на 14% меньше, чем у пациентов, получавших традиционное лечение и традиционное лечение в комбинации с местными аппликациями титана глицеросольвата аквакомплекса. Уровень $CD4^{+}$ -клеток увеличился до значений $0,50 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), что ниже нормализованных показателей на 28% (у пациентов первой и второй клинических групп дефицит $CD4^{+}$ -клеток на 5-е сутки составлял 47% и 42% соответственно). В четвертой группе наблюдения в этот период дефицит $CD3^{+}$ – клеток уменьшился с исходных 53% до 24% ($p < 0,001$). Таким образом, дефицит Т-лимфоцитов составил 29%, что на 20% меньше, чем у пациентов, получавших традиционное и традиционное лечение в комбинации с местными аппликациями титана глицеросольвата аквакомплексом. Количество $CD4^{+}$ -клеток было меньше нормализованных значений здоровых лиц на 18,5%, что

почти на 38% меньше, чем аналогичный показатель в группе с традиционным лечением. Уровень CD8⁺-клеток увеличился до $0,35 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) что на 12,5% меньше показателя здоровых лиц. Возросли показатели фагоцитоза: ФЧ и ФП были меньше показателей здоровых лиц на 19%, при исходном дефиците в 38% и 35% соответственно.

На десятый день исследования под влиянием дерината в третьей клинической группе содержание Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), Т-супрессоров (CD8⁺), В-лимфоцитов (CD8⁺), IgA и IgG не отличалось от нормализованных показателей здоровых лиц, а параметры фагоцитоза превышали значения здоровых лиц (ФП был увеличен на 6%, а ФЧ – на 27%).

В четвертой группе наблюдения после комбинированного лечения деринатом и титана глицеросольвата аквакомплексом зарегистрирована достоверная стимуляция всех звеньев иммунитета. Так, общее число Т-лимфоцитов возросло до $1,34 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) (соответствует 68% от общего числа клеток), что несколько превышало усредненный показатель практически здоровых лиц. Уровень клеток фенотипа CD4⁺ (Т-хелперы) превышал референтные значения на 7,5%. Концентрация клеток CD8⁺ (Т-супрессоры) соответствовала показателям здоровых лиц. Стимулирующее влияние на гуморальное звено выражалось в увеличении общего числа В-лимфоцитов до показателей здоровых лиц и повышении концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G до значений, несколько превышающих нормализованные показатели. Наблюдается усиление фагоцитарной активности: ФП был увеличен на 24%, а ФЧ – 4% в сравнении с показателями здоровых лиц. Под влиянием дерината в четвертой группе ФРИС имела вид: CD4⁺_{2ст}, CD19⁺_{1ст}, ФЧ⁺_{1 ст.} – усиление функции Т-звена иммунитета второй степени, В- звена иммунитета – первой степени, с увеличением фагоцитарной активности лейкоцитов.

Кроме того, иммуномодулирующая активность препарата в стандартной дозировке обеспечивает длительный эффект, что снижает риск рецидивирования

заболевания. В настоящем исследовании, у пациентов, принимавших деринат, рецидивов болезни зарегистрировано не было.

Вторым аспектом нашего исследования служило изучение влияния титана глицеросольвата аквакомплекса на локальный симптомокомплекс рожистого воспаления, включая динамику течения раневого процесса после хирургической обработки (вскрытие, дренирование гнойников, некрэктомия) местного очага болезни. Согласно результатам динамического наблюдения и фиксирования выраженности симптомов воспаления, на пораженной конечности аппликации титана глицеросольвата аквакомплекса способствовали раннему купированию отека, гиперемии кожи и болевого синдрома. В группах пациентов, где препарат наносили на пораженную кожу с первого дня лечения, отек купировался в среднем на 6 день лечения: во второй группе на $6,9 \pm 0,21$ сутки, что на 2,71 суток раньше, чем у пациентов той же категории первой группы ($p < 0,001$); в четвертой группе на $6,31 \pm 1,45$ сутки, что на 4,22 суток быстрее в сравнении с традиционной терапией ($p < 0,05$). Болевой синдром в указанных группах больным был непродолжительным и составил $6,71 \pm 1,34$ суток во второй группе наблюдения (на 3,59 сутки меньше, чем в первой клинической группе ($p < 0,001$), и $5,44 \pm 2,58$ суток в четвертой (на 4,86 суток раньше, чем на фоне традиционного лечения ($p < 0,05$)). Кожа бледнела на $8,97 \pm 1,29$ сутки во второй группе пациентов, на $8,08 \pm 1,29$ сутки в четвертой (на 3,06 суток короче, чем у пациентов, получавших традиционную терапию ($p < 0,001$)).

В настоящей работе получены убедительные данные, свидетельствующие о наличии у титана глицеросольвата аквакомплекса способности стимулировать процессы регенерации в послеоперационной ране. Согласно результатам цитологического исследования раневых мазков, в группах пациентов, где применяли титана глицеросольвата аквакомплекс уже на третьи сутки лечения отмечались признаки стихания воспаления и очищения, а на пятые сутки появились элементы соединительной ткани. В указанный период происходило смещение цитологической картины в сторону увеличения регенераторных ее типов (по методу Штейберга Д.М.), количество которых достигло

максимального значения уже на седьмые сутки. Планиметрическим методом Л.Н. Поповой установлено, что скорость уменьшения площади раневых поверхностей среди всех исследуемых больных достигала наивысших значений в группах с применением титана глицеросольвата аквакомплекса. Так, на пятые сутки лечения во второй группе больных индекс Л.Н. Поповой составил в среднем $3,51 \pm 0,5$ ($p \leq 0,05$), а в четвертой группе – $4,15 \pm 0,77$ ($p \leq 0,05$), а это выше, чем у пациентов, получавших традиционное лечение на 0,89 и 1,46 соответственно. На десятые сутки лечения тот же параметр во второй группе был $3,42 \pm 0,6$ ($p \leq 0,05$), а в четвертой – $4,0 \pm 0,72$ ($p \leq 0,05$), в то время как у пациентов группы сравнения данный показатель не превышал $2,71 \pm 0,53$ ($p \leq 0,05$).

Комбинированное применение титана глицеросольвата аквакомплекса и дерината обеспечивает наиболее быстрое очищение гнойных ран от микрофлоры возбудителя заболевания. Уже на пятый день течения раневого процесса количество микроорганизмов в ране, рассчитанное на 100 лейкоцитов, у пациентов четвертой группы составило $1,9 \times 10^2 \pm 3,5 \times 10^1$, что существенно ниже, чем у пациентов других групп наблюдения (в первой группе тот же показатель был $4,31 \times 10^2 \pm 2,0 \times 10^1$, в третьей – $3,7 \times 10^2 \pm 2,1 \times 10^1$, во второй – $2,06 \times 10^2 \pm 1,8 \times 10^1$). На девятый день во всех цитологических препаратах четвертой группы встречались лишь единичные разрозненные микробные тела, а их общее число относительно 100 лейкоцитов не превышало $0,8 \times 10^1 \pm 0,08 \times 10^1$. В указанный период на фоне базисной терапии до 33,3% стекол содержали скопления микроорганизмов во всех полях зрения, а их общее число, рассчитанное на 100 лейкоцитов, составляло $2,32 \times 10^2 \pm 2,0 \times 10^1$.

По результатам бактериологического исследования раневого отделяемого, шесть из одиннадцати случаев смены возбудителя на полирезистентную внутрибольничную флору документированы в группе сравнения и лишь один из одиннадцати случаев – в четвертой группе наблюдения.

Включение дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса в базисное лечение рожистого воспаления позволило сократить сроки пребывания пациентов в больнице до $9,12 \pm 2,29$ суток, что на 6,14 суток меньше, чем в

группе сравнения ($p < 0,05$), и на 3 суток меньше, чем в группах, где титана глицеросольвата аквакомплекс и деринат применялись по отдельности.

Таким образом, в ходе проведения исследования разработан эффективный способ лечения пациентов с осложненными формами рожистого воспаления, основанный на включении в базисную терапию иммуномодулятора дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса, что позволяет существенно повысить качество лечения данного контингента больных и снизить частоту рецидивов заболевания. Применение указанного метода обеспечивает раннее купирование общих и местных симптомов интоксикации, повышает иммунобиологическую резистентность организма и сокращает сроки заживления ран после оперативных вмешательств на фоне рожистого воспаления.

ВЫВОДЫ

1. Аппликации титана глицеросольвата аквакомплекса на раневые поверхности у пациентов с деструктивными формами рожистого воспаления стимулируют регенераторные процессы в ране, способствуя раннему появлению здоровой грануляционной ткани и, как следствие, закрытию раневого дефекта в ускоренные сроки в сравнении с базисным лечением (межгрупповые различия составляют около 2,3 суток, $p < 0,05$). Нанесение титана глицеросольвата аквакомплекса в очаге рожистого воспаления в остром периоде заболевания способствуют раннему регрессу локальных симптомов воспаления в сравнении с базисным лечением (период продолжающейся гиперемии кожи и отека корочке на 4,21 суток ($p < 0,05$)).

2. Включение дерината в базисную терапию осложненных форм рожистого воспаления позволяет достичь достоверной стимуляции угнетенных Т- и В- звеньев иммунитета, а также усилить фагоцитарную активность лейкоцитов. Назначение дерината способствует более раннему купированию симптомов эндотоксикоза и нормализации лабораторных показателей. Однако местный противовоспалительный эффект дерината незначительный и, в большей степени, обусловлен снижением выраженности синдрома общей интоксикации организма.

3. Разработанный метод лечения пациентов с осложненными формами рожистого воспаления, основанный на включении в традиционные схемы лечения дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса, обеспечивает наиболее быстрое купирование локальных проявлений болезни и симптомов эндогенной интоксикации, производит полную коррекцию параметров клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета, способствует ускорению процессов очищения ран от детрита и раннему вступлению раны во вторую фазу раневого процесса в сравнении с традиционным лечением. Таким образом сокращаются сроки пребывания пациентов в стационаре в среднем на 3,1 суток, $p < 0,05$)

4. У пациентов, получавших комплексное лечение с применением дерината и титана глицеросольвата аквакомплекса, зарегистрировано наиболее благоприятное течение реконвалесцентного периода с наименьшим числом поздних осложнений болезни. У данной категории больных отсутствовали рецидивы заболевания, и лишь у 2 пациентов была отмечена стойкая лимфовенозная недостаточность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности лечения пациентов с осложненными формами рожистого воспаления целесообразно дополнить базисное лечение применением иммуномодулятора дерината и местных аппликаций титана глицеросольвата аквакомплекса.

2. Титана глицеросольвата аквакомплекс следует наносить на область эритемы в остром периоде заболевания с первого дня лечения один раз в сутки, распределяя препарат равномерным тонким слоем на поверхности кожи. На раневые поверхности препарат следует наносить не ранее 2–3 суток после хирургической обработки гнойного очага, предварительно очистив рану от детрита.

3. Иммуномодулятор деринат необходимо назначать с первого дня лечения в дозировке 5 мл 1,5% раствора. Препарат следует вводить внутримышечно один раз в 48 часов. Курс лечения должен составлять не менее 5–ти инъекций.

4. С целью повышения информативности цитологического контроля раневого процесса забор материала для исследования целесообразно производить методом «браш–биопсии» при помощи урогенитального зонда «Цервикс Браш» типа F–1 (Arxmed, Нидерланды).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев, Ю.К. Раны и раневая инфекция : справочник хирурга / Ю.К. Абаев. – Ростов н/Д. : Феникс, 2006. – 427 с.
2. Абдулов, Р.Х. Применение электрофоретического насыщения антибиотиком лимфатической системы в комбинации с лазеротерапией у больных рожей [Текст] / Р.Х. Абдулов, Д.А. Валишин, Г.Р. Абдулова // Лазерная медицина. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 27-30.
3. Абузярова, Е.Н. Комплексное лечение рожи с использованием низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Абузярова. – Москва, 1999. – 24 с.
4. Аитов, К.А. Рожа: методическое пособие / К. А. Аитов, И.В. Маслов, В.А. Борисов – Иркутск, 2003. – 87 с.
5. Алферина, Е.Н. Иммунологические факторы патогенеза рецидивирующей эритематозной рожи и их коррекция [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Алферина. – Саранск, 2000. – 23 с.
6. Амбалов, Ю.М. Патогенетические и прогностические аспекты рожи [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.М. Амбалов. – Москва, 1996. – 36 с.
7. Анализ диагностических ошибок, совершаемых врачами амбулаторно-поликлинического звена (АПЗ) при распознавании рожи / Н.Ю. Пшеничная [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 5. – С. 64-65.
8. Аппликационная раневая сорбция в комплексном лечении деструктивных форм рожистого воспаления / В.В. Рыбачков [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2003. – № 5. – С. 82-84.
9. Ахохова, А.В. Показатели малонового диальдегида у больных рецидивирующей рожей [Текст] / А.В. Ахохова, Б.С. Нагоев // Вестник новых медицинских технологий. - 2006. – Т.13, №3. - С. 144 – 145.
10. Бальжинимаев, З.Б. Фармакологическая эффективность тизоля в комплексном лечении больных с доброкачественными стриктурами пищевода

[Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / З.Б. Бальжинимаев. – Улан–Удэ, 2010. – 24 с.

11. Белова, С. В. Использование препаратов на основе наночастиц меди для лечения экспериментальных гнойных ран [Текст] / С.В. Белова, И.В. Бабушкина, Е.В. Гладкова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, № 8. – С. 188 - 191.

12. Белова, Е.А. Прогнозирование рецидивов у больных первичной и рецидивирующей рожей [Текст] / Е.А. Белова, Л.В. Титарева, Н.Г. Лищук // Человек и здоровье. – 2008. – № 1. – С. 48-50.

13. Белова, Е.А. Профилактика рецидивов рожи при различных вариантах лечения [Текст] / Е.А. Белова, Л.В. Титарева, Н.Г. Лищук // Человек и здоровье. – 2007. – № 3. – С. 26-28.

14. Бисеров О.В. Влияние магнитолазерной терапии на регионарную микроциркуляцию у больных осложненными формами рожистого воспаления [Текст] / О.В. Бисеров, В.А. Дуванский // VI Всеармейской международной конференции «Инфекции в хирургии мирного и военного времени» : сб. науч. тр. – Москва, 2006. – С. 128 - 129.

15. Брагина, И.Н. Характеристика ассоциаций резидентных симбионтов кожи при первичной рожи голени до и после антибактериальной терапии [Текст] / И.Н. Брагина, Амбалов Ю.М, Л.И. Васильева // Успехи современного естествознания. – 2005. – №10. – С 31 - 34.

16. Бубнова, Н.А. Рожистое воспаление: современный взгляд на проблему и принципы лечения [Текст] / Н.А. Бубнова, М.А. Штиль, В.О. Котлов // Вестник лимфологии. – 2010. – №4. – С. 4 - 13.

17. Буданова, Т.М Эпидемиологические и клиничко-патогенетические аспекты рецидивирующей рожи [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.М. Буданова. – Иркутск, 2007. – 21 с.

18. Валишин, Д.А. Некоторые патогенетические аспекты рожи [Текст] / Д.А. Валишин, Р.Х. Абдулов, Р.Я. Мухаметов // Инфекционные болезни. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 29-31.

19. Васильева, Н.Г. Эффективность метода непрямого эндолимфатического применения перфузата ксеноселезенки в лечении рожи [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Г. Васильева. – Новосибирск, 2006.

–
24 с.

20. Возможность проведения отсроченной некрэктомии в лечении больных с тяжёлыми формами рожи / Ю.Г. Шапкин [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 2. – С. 190-193.

21. Выбор антибактериальной терапии в комплексном лечении различных форм рожистого воспаления в хирургическом стационаре / В.С. Тарасенко [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 11. – С. 10-15.

22. Гаин, Ю.М. Эмпирическая антибактериальная терапия тяжелой формы рожистого воспаления [Текст] / Ю.М. Гаин, С.В. Шахрай, В.Г. Богдан // Хирургия Восточная Европа. – 2012. – № 3. – С. 248-249.

23. Гальперин Э.А. Рожа : учеб. пособие / Э.А. Гальперин, Р.Р. Рыскин. – М.: Медицина, 1976. – 176 с.

24. Гендерные особенности и современные аспекты в терапии рожи / Л.И. Ратникова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2010. – № 1. – С. 80-85.

25. Глазьева С.А. Роль микробного фактора в течении осложненных форм рожистого воспаления : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Глазьева. – Оренбург, 2008. – 21 с.

26. Гостищев, В.К. Стрептококковая инфекция в хирургии [Текст] / В.К. Гостищев, К.В. Липатов, Е.А. Комарова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 12. – С. 14-17.

27. Грачева Н.В. Клиника, диагностика и лечение хронического кандидоза слизистой оболочки полости рта : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Грачева. – Екатеринбург, 1999. – 24 с.

28. Гринев, М. В. Некротизирующий фасциит – клиническая модель раздела медицины: медицины критических состояний [Текст] / М.В. Гринев,

А.Ю. Корольков, К.М. Гринев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. – Т. 172, № 2. – С. 032 - 038.

29. Диагностическое и прогностическое значение ключевых провоспалительных адипокинов у больных рожей нижних конечностей / Н.Ю. Пшеничная [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 31-36.

30. Донцов, Д.В. Роль кислотности кожи и показателей системной гемодинамики в патогенезе рожи [Текст] / Д.В. Донцов, Ю.М. Амбалов, А.В. Усаткин // Инфекционные болезни. – 2011. - Т.9, №2. – С. 59 – 63.

31. Дунда, Н.И. Значение иммунологических критериев в прогнозировании рецидивов и гнойных осложнений при первичной роже [Текст] / Н.И. Дунда, И.П. Балмасова, П.Г. Филиппов // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 46-49.

32. Емельянов, А.С. Частота аллелей и генотипов полиморфизма гена CRP (С3872Т) при первичной роже [Текст] / А.С. Емельянов, Ю.А. Витковский, А.Н. Емельянова // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 4. – С. 135-137.

33. Емельянова А.Н. Иммунологические механизмы патогенеза некоторых инфекционных заболеваний [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Емельянова. – Чита, 2015. – 24 с.

34. Емельянова, А.Н. Полиморфизм промотора гена интерлейкина-2 (Т330G) при роже [Текст] / Е.Н. Емельянова, А.С. Емельянов, Ю.А. Витковский // Врач-аспирант. – 2013. – №4.1 [59]. - С. 165-169.

35. Еровиченков А.А. Клинико-патогенетическое значение нарушений гемостаза и их коррекция у больных геморрагической рожей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Еровиченко. – Москва, 2003. – 24 с.

36. Еровиченков, А.А. Лечение рожи: современные аспекты [Текст] / А.А. Еровиченков, С.А. Потекаева, Г.И. Анохина // Фарматека. – 2010. – № 4. – С. 48-51.

37. Ерюхин И.А. Хирургические инфекции, руководство для врачей / И.А. Ерюхин. – Санкт-Петербург, 2003. – С. 386-389.
38. Ефремова О.А., Комплексное лечение рожистого воспаления [Текст] / О.А. Ефремова, Р.Р. Фаязов, Д.И. Мехдиев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т.4, №1. – С. 7-9.
39. Жаров, М.А. Клинические проявления рожи и эффективность терапии с применением аминофтальгидрозидов и лазерного излучения [Текст] / М.А. Жаров // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион Серия: Естественные науки. – 2006. – № 12. – С. 141-145.
40. Жаров, М.А. Результаты применения препарата на основе галавита в комплексной терапии рожи [Текст] / М.А. Жаров // Успехи современного естествознания. - 2004. – №4. – С. 177-179.
41. Загидуллина А.И. Влияние системной озонотерапии на локальный отек при роже нижних конечностей [Текст] / А.И. Загидуллина, В.Х. Фазылов // Практическая медицина. – 2006. – Т.4, №18 – С. 37-40.
42. Замятин А.В., Распределение «тизоля» в стенке мочевого пузыря у больных инвазивным раком мочевого пузыря [Текст] / А.В. Замятин, С.А. Берзин, В.О. Магер // Уральский медицинский журнал. - 2009. – №52. – С. 26-27.
43. Зеленцова В.Л. Нефропатии перинатального периода, особенности течения, исходы [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / В.Л. Зеленцова. – Екатеринбург, 2003. – 344 с.
44. Зеленый, И.И. Оценка эффективности реамберина в коррекции синдрома эндогенной интоксикации у больных флегмонозной и гангренозной формами рожи на фоне сахарного диабета при их хирургическом лечении [Текст] / И.И. Зеленый, В.М. Фролов, Н.А. Песадин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 11. – С. 82-86.
45. Земсков, А.М. Иммунологический мониторинг методами математического и химического анализа [Текст] / А.М. Земсков, В.А. Земскова,

В.И. Золоедов // Вестник Воронежского государственного университета. Серия : Химия. Биология. Фармация. – 2001. – № 1. – С. 81-88.

46. Земсков, А.М. Клиническая эффективность применения иммуностропных препаратов при гнойных инфекциях [Текст] / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.И. Токмаков // Хирургия. – 2011. – № 25. – С. 4-10.

47. Изучение физико-химических свойств новых мягких лекарственных форм, изготовленных на основе геля тизоль / Н.Н. Бачева [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 721-725.

48. Иммуновоспалительные реакции при гнойных ранах в процессе комбинированного лечения / А.Г. Григорьев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-3. – С. 205.

49. Иммунология и эпидемиология инфекций: учебно-методическое пособие / А.М. Земсков и [др.]. – Москва : Триада-Х, 2015. – 375 с.

50. Иммунология: учебное пособие для врачей / А.М. Земсков [и др.]. – Воронеж : Научная книга, 2013. – 594 с.

51. Иммуномодулирующий эффект нуклеината натрия и спленина при рецидивах рожистой инфекции / В.М. Фролов [и др.] // Иммунология. – 1991. – № 1. – С. 60-61.

52. К вопросу о выборе раневых покрытий в лечении гнойных ран / Ю.С. Винник [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-5. – С. 1061-1064.

53. Карман, А.Д. Современные аспекты лечения рожистого воспаления [Текст] / А.Д. Карман // Хирургия. Восточная Европа. – 2012. – №3. - С. 259-261.

54. Карман, А.Д. Лечение гнойных ран, рожистого воспаления с использованием «гидрогелевых пластин мирамистина» [Текст] / А.Д. Карман // Медицинский журнал. – 2007. – Т. 1, №19. – С. 48-50.

55. Климчук, С.А. Микрофлора гнойно-деструктивных очагов при хирургических формах рожистого воспаления [Текст] / С.А. Климчук, С.А. Алексеев, Е.В. Курочкина // Хирургия. Восточная Европа. – 2014. – № 1 (9). – С. 29-37.

56. Клинико-эпидемиологическая характеристика рожи в г. Москве в последние годы / А.А. Еровиченков [и др.] // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 46-52.
57. Ковтун Э. А. Иммунные и нейрорегуляторные нарушения и их коррекция у больных рожей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э.А. Ковтун. – Краснодар, 2008. – 21 с.
58. Козин В.А. Фармакологическое действие геля Тизоль при лечении язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Козин. – Улан-Удэ, 2007 – 21 с.
59. Комбинированное лечение различных форм рожи с использованием плазменного скальпеля / А.Г. Хасанов [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2008. – Т. 25, № 1. – С. 40-43.
60. Комплексное изучение микробного пейзажа в очаге воспаления при буллезно-геморрагической роже / В.И. Троицкий [и др.] // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 317.
61. Конопля, А.И. Влияние дерината и его сочетанного применения с фторхинолонами на факторы врождённого иммунитета у пациентов с различными формами рожи [Текст] / А.И. Конопля, В.И. Хмелевой // Курский научно-практический вестник. – 2002. – № 2. – С. 93-96.
62. Корнишева, В.Г. Гипоцинкемия у больных микозом стоп и рецидивирующим рожистым воспалением нижних конечностей [Текст] / В.Г. Корнишева, Е.Ю. Пак // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 22-25.
63. Королёв, М.П. Комплексное лечение больных с осложнёнными формами рожи [Текст] / М.П. Королёв, Ю.А. Спесивцев, О.А. Толстов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2000. – № 4. – С. 64-69.
64. Коррекция эндотелиальной дисфункции в комплексном лечении больных с тяжёлыми формами рожи / Ю.Г. Шапкин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – С. 120-124.

65. Косенков, А.И. Патогенез и основные принципы консервативного и хирургического лечения рецидивирующей рожи [Текст] / А.И. Косенков, В.М. Наренков // Хирургия. – 2005. – № 7. – С. 63-65.

66. Криворучко И. В. Повышение эффективности фармакотерапии буллезных форм рожи на основе классификационно–прогностического моделирования [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Криворучко. – Воронеж, 2009. – 26 с.

67. Кузнецов В.П. Влияние эмоксипина на клинические проявления и показатели оксидантно-антиоксидантной системы крови у больных рожей, леченных с применением и без применения гемолизата аутокрови [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.П. Кузнецов. – Ростов н/Д., 1998. – 21 с.

68. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации: методические рекомендации / под ред. И.П. Корюкиной. – Пермь, 2005. – 36 с.

69. Леванович В.В., Эволюция стрептококковой инфекции: руководство для врачей / В.В. Леванович, В.Н. Тимченко. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. – 495 с.

70. Лечение гнойных ран / А.А. Третьяков [и др.] // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 6. – С. 680-687.

71. Липатов, К.В. Диагностика и хирургическое лечение стрептококковой некротизирующей инфекции мягких тканей [Текст] / К.В. Липатов, Е.А. Комарова, Р.А. Гурьянов // Раны и раневые инфекции. – 2015. – № 1. – С. 6-12.

72. Лучшев, В.И. Рожа: клиника, диагностика, лечение [Текст] / В.И. Лучшев, С.Н. Жаров, И.В. Кузнецова // Российский медицинский журнал. – 2012. – №3. – С. 42 – 44.

73. Мазь офломелид. Клинико-лабораторная эффективность и переносимость у больных с инфекционными процессами кожи и мягких тканей / Л.А. Блатун [и др.] // Раны и раневые инфекции. – 2015. – № 1. – С. 26-41.

74. Миноранская, Н.С. Рожа : учеб. пособие для послевуз. подготовки врачей / Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская, П.В. Сарап. – Красноярск, 2011. – 156 с.

75. Мирский М.Б. История медицины и хирургии : учеб. пособие для студ. учреждений высш. проф. образования / М.Б. Мирский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 234 с.

76. Московская, Т.В. Биохимические аспекты патогенеза и предикторы развития тяжелых форм рожи нижних конечностей [Текст] / Т.В. Московская, Н.Ю. Пшеничная, И.Б. Кучеренко // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 3. – С. 120-125.

77. Московская, Т.В. Протеолитические системы при роже: концепция нарушений и оптимизация терапии [Текст] / Т.В. Московская, Н.Ю. Пшеничная, Н.М. Добаева // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-1. – С. 122-128.

78. Мохов, Е.М. Оценка эффективности местного применения перфторана при лечении нагноительных процессов мягких тканей [Текст] / Е.М. Мохов, А.Р. Армасов, Г.А. Амруллаев // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 90-93.

79. Мохова О.С. Применение аквакомплекса глицеросольвата титана и окситоцина в лечении ран мягких тканей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.С. Мохова. – Воронеж, 2014. – 23 с.

80. Нагоев, Б.С. Динамика некоторых показателей эндогенной интоксикации при роже [Текст] / Б.С. Нагоев, А.П. Маржохова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 3. – С. 33-39.

81. Насер Н.Р. Сравнительная оценка особенностей этиопатогенеза и лечения рожистого воспаления для профилактики рецидивов [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Р. Насер. – Санкт–Петербург, 2004. – 23 с.

82. Ольхова Н.В. Патофизиологические аспекты некоторых показателей эндогенной интоксикации и иммунитета при роже на фоне применения триовита и эмоксипина : дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Ольхова. – Саранск, 2003. – 201 с.

83. Оценка экспериментальной и клинической эффективности иммобилизованной формы хлоргексидина в лечении гнойных ран / Б.С. Суковатых и [др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. – Т. 175, № 1. – С. 42-47.

84. Патогенетическое обоснование иммунотерапии при обширных глубоких ожогах и тяжелых гнойно-некротических поражениях кожи / К.Н. Мовчан [и др.] // Хирургия – 2013. – № 2. – С. 27-33.

85. Покровский, В.И. Распространенность и клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых стрептококком группы А в России [Текст] / В.И. Покровский, Н.И. Брико, Д.А. Клейменов // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, № 11. – С. 5-9.

86. Полиморфизм генов антиоксидантной системы у больных рожей и их роль в развитии заболевания / Ч.П. Емене [и др.] // Гены и клетки. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 118-122.

87. Попкиров С. Гнойно–септическая хирургия / С. Попкиров. – София, 1977. – 504 с.

88. Потапов Л.В. Микозы стоп у рабочих виброопасных профессий [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Потапов. – Санкт–Петербург, 1999. – 22 с.

89. Практическая значимость анализа цитокинового профиля при ряде инфекционных заболеваний / Ю.Г. Притулина [и др.] // Актуальная инфектология. – 2014. – № 1 [2]. – С. 40-44.

90. Притулина, Ю.Г. Показатели иммунного статуса у больных буллезными формами рожи на фоне низкоинтенсивного лазерного излучения и озонотерапии [Текст] / Ю.Г. Притулина, В.В. Шенцова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2010. – № 10. - С. 113-120.

91. Проскуров, В.А. Роль стафилококков в развитии и течении рожистого воспаления [Текст] / В.А. Проскуров // Врачебное дело. - 1970. - № 1. - С. 126-129.

92. Пшеничная, Н.Ю. Рожа: программа оптимизации диагностики и лечения, фармакоэкономический анализ [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.Ю. Пшеничная. – Ростов н/Д., 2005. – 36 с.

93. Разнообразие выявляемых возбудителей у больных рожей / В.И. Троицкий [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 34-37.

94. Ранняя некрэктомия с одномоментной аутодермопластикой в лечении деструктивных форм рожистого воспаления / А.Г. Хасанов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 5. – С. 56-60.

95. Ратникова, Л.И. Клинические проявления, интенсивность процессов перекисного окисления липидов и особенности синтеза оксида азота у больных рожей [Текст] / Л.И. Ратникова, С.А. Шип // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 47-51.

96. Ратникова, Л.И. Современные клиничко-лабораторные и гендерные особенности рожи [Текст] / Л.И. Ратникова, С.А. Шип // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 3. – С. 19-21.

97. Результаты применения пролонгированной эндолимфатической антибиотикотерапии при лечении рецидивирующих форм рожистого воспаления / А.Г. Хасанов [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 1-2. – С. 178-181.

98. Рожа и лимфедема / А.К. Фейсханов [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – Т. 1, № 4 [96]. – С. 161-164.

99. Рожа: клиника, диагностика, лечение, фитотерапия : учеб.-метод. пособие / Л.В. Погорельская [и др.]. – Москва, 1996. – 49 с.

100. Рыбалко, А.Е. Современные аспекты в диагностике и лечении рожи [Текст] / А.Е. Рыбалко, П.М. Лаврешин, А.А. Тотфалушин // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. «Актуальные вопросы современной хирургии». – Воронеж, 2007. – С. 108-111.

101. Сальников Е.В. Аппликационная раневая сорбция в комплексном лечении рожистого воспаления [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед наук / Е.В. Сальников. – Ярославль, 1999. – 22 с.

102. Синдром эндогенной интоксикации при некоторых стрептококковых инфекциях / М.М. Афашагова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 132-135.

103. Смагина, Т.А. Тизоль – лекарственный препарат и основа для производства композиционных гелей [Текст] / Т.А. Смагина, И.В. Емельянова, М.В. Чепис // Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе : сб. материалов Междунар. науч. конф. – М., 2013. – С. 71-74.

104. Современные аспекты патогенетической терапии рожи / Д.Р. Ахмедов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 56-64.

105. Соколова Л.А. Реактивный и ревматоидный артриты; триггерная роль инфекционных факторов и новые подходы к диагностике, оценке тяжести и лечению [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.А. Соколова. – Ярославль, 2002. – 54 с.

106. Состояние гемостаза и эндотелиальная дисфункция у больных рожей / М.Ю. Митрофанова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2008. – № 3. – С. 52-55.

107. Стручков В.И. Хирургическая инфекция : пособие для врачей / В.И. Стручков, В.К. Гостищев, Ю.В. Стручков. - 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 1991. – 560 с.

108. Фазылов, В.Х. Рожа: клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты [Текст] / В.Х. Фазылов, Ф.С. Гилмуллина, А.И. Загидуллина // Практическая медицина. – 2004. – № 4[9]. – С. 3-7.

109. Файзуллина, Е.В. Метод терапевтической коррекции иммунологического статуса больных микробной экземой и рожей [Текст] / Е.В. Файзуллина, Г.М. Зинатулина, В.Х. Фазылов // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2013. – № 3. – С. 48-51.

110. Филина, Е.И. Оценка ультраструктуры лимфоцитов у больных с тяжелыми формами рожи при использовании УФО крови [Текст] / Е.И. Филина, С.В. Савченко, Е.И. Краснова // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 3. – С. 101-105.

111. Финчин К.М. Заживление ран / К.М. Финчин. – Киев : Здоров'я, 1979. – 168 с.
112. Флегмонозно-некротическая рожа / К.В. Липатов [и др.] // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 2003. – № 9. – С. 41-43.
113. Фокина, Е.Г. Протеин с и актуальность антитромботической терапии при роже нижних конечностей [Текст] / Е.Г. Фокина, Н.К. Лагутина // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, № 3. – С. 76-80.
114. Фокина, Е.Г. С – протеин – маркер хронической венозной недостаточности при роже нижних конечностей [Текст] / Е.Г. Фокина // Лечащий врач. – 2015. – № 6. – С. 74-77.
115. Фролов, А.П. Некоторые эпидемиологические особенности некротической формы рожи [Текст] / А.П. Фролов // Acta Biomedica Scientifica. – 2007. – № 4. – С. 188-190.
116. Фролов А.П. Этиопатогенетические особенности развития некротической рожи, её прогнозирования и принцип комплексного лечения [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.П. Фролов. – Иркутск, 2003. – 23 с.
117. Фролов, В.М. О возможности повышения антибактериальной терапии рожи комбинацией метилурацила с продигиозаном [Текст] / В.М. Фролов, В.Е. Рычнев // Антибиотики и медицинская биотехнология. – 1985. – Т. 30, № 5. – С. 375-378.
118. Хасанов, А.Г. О некоторых спорных вопросах рожистого воспаления [Текст] / А.Г. Хасанов, Д.Г. Шайбаков // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – С. 123-126.
119. Хасанов, А.Г. Современные методы лечения рожи [Текст] / А.Г. Хасанов, Д.Г. Шайбаков // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 5. – С. 108-112.
120. Хирургическое и местное лечение при осложнённых формах рожи / О.А. Ефремова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 92, № 1. – С. 126-128.

121. Храмцов М.М. Патогенетическая и прогностическая роль факторов межклеточных взаимоотношений при рожистом воспалении [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.М. Храмцов. – Москва, 2000. – 40 с.

122. Частота заболеваний, вызываемых стрептококками группы А, среди инвазивных инфекций мягких тканей, и характеристика возбудителя / Н.И. Брико [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2014. – № 5. – С. 24-31.

123. Черкасов В.Л. Рожь / В.Л. Черкасов. – Москва : Медицина, 1986. – 199 с.

124. Черкасов, В.Л. Рожь: клиника, диагностика, лечение [Текст] / В.Л. Черкасов, А.А. Еровиченков // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7, № 8. – С. 5-8.

125. Чувствительность к антибиотикам стрептококков группы А различных emm генотипов, выделенных от больных инвазивными и неинвазивными инфекциями мягких тканей / Н.И. Бирко [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 67-72.

126. Шабловская, Т.А. Современные подходы к комплексному лечению гнойно–некротических заболеваний мягких тканей [Текст] / Т.А. Шабловская, Д.Н. Панченков // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. 6, № 4 [21]. – С. 498-517.

127. Шапкин, Ю.Г. Вероятность развития тяжелого сепсиса у больных некротической рожь в пожилом и старческом возрасте [Текст] / Ю.Г. Шапкин, Р.Х. Хильгияев, К.А. Михайленко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 198-201.

128. Шендрик, В.Г. Показатели системного иммунитета у пациентов с рожистым воспалением разной степени тяжести [Текст] / В.Г. Шендрик, О.А. Беляева, Л.В. Кузнецова // Экстренная медицина. – 2016. – № 2[18]. – С. 258-268.

129. Шип С.А. Особенности синтеза оксида азота и состояние процессов свободнорадикального окисления у больных рожь [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / А.С. Шип. – Москва, 2012. – 188 с.

130. Шип, С.А. Рожа как разновидность стрептококковой инфекции и проблема коморбидных состояний [Текст] / С.А. Шип, Л.И. Ратникова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 2, № 3(14). – С. 73-78.

131. Шип, С.А. Свободнорадикальные окислительные процессы в организме [Текст] / С.А. Шип, Л.И. Ратникова // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2015. – № 2. – С. 105-109.

132. Шляпников, С.А. Рожистое воспаление: новый взгляд на нестареющую проблему [Текст] / С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, С.Р. Еремин // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2004. – Т. 163, № 4. – С. 71-74.

133. Щуплова, Е.А. Изучение видового состава микрофлоры очагов гнойно-воспалительных процессов с использованием разных методических подходов [Текст] / Е.А. Щуплова, С.Б. Фадеев // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2016. – № 2. – С. 20-24.

134. Эффективность иммобилизированной формы хлоргексидина в лечении гнойных ран / Б.С. Суковатых [и др.] // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 2. – С. 138-144.

135. Эффективность тилорона в комплексной терапии рожи и профилактике рецидивирующего ее течения / С.Н. Орлова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 88-92.

136. Acute bacterial skin and skin structure infection sininternal medicine wards: old and new drugs / M. Falconeet [et al.] // Internaland Emergency Medicine. – 2016. – Vol. 1, № 5. – P. 637-648.

137. Acute bacterial, nonnecrotizing cellulitis in Finland: microbiological findings / T. Siljander [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46 – P. 855-861.

138. Antibiotic use in patients with erysipelas: a retrospective study / J. Bishara [et al.] // I-sr Med. Assoc. J. – 2001. – Vol. 3. – P. 722-724.

139. Bernard, P. Management of common bacterial infections of the skin [Text] / P. Bernard // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 21, №2. – P. 122-128.

140. Bernard, P. Oral pristinamycin versus standard penicillin regimen to treat erysipelas in adults: randomised, non-inferiority, open trial [Text] / P. Bernard, O. Chosidow, L. Vaillant // *Brit. Med. J.* – 2002. – Vol. 325, № 7369. – P. 864-866.

141. Bomke, A.K. Toxic-shock-like-syndrome caused by beta-hemolysing group G streptococci in a multimorbid patient with erysipelas [Text] / A.K. Bomke, D.A. Vagts, A. Podbielski // *Deutsch. Med. Wochenschrift.* – 2006. – Vol. 131, № 6. – P. 263-266.

142. Bonnetblanc, J.M. Erysipelas: recognition and management [Text] / J.M. Bonnetblanc, C. Bédane // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2003. – Vol. 4. – P. 157-163.

143. Brandt, C.M. Human infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* [Text] / C.M. Brandt, B. Spellerberg // *Clin Infect Dis.* – 2009. – Vol. 49. – P. 766-772.

144. Cardona, A.F. Skin and soft-tissue infections: a critical review and the role of telavancin in their treatment [Text] / A.F. Cardona, S.E. Wilson // *Clinical Infectious Diseases.* – 2015. – Vol. 61. – P. 69-78.

145. Corey, G.R. New rules for clinical trials of patients with acute bacterial skin and skin - structure infections: do not let the perfect be the enemy of the good [Text] / G.R. Corey, M.E. Stryjewski // *Clinical Infectious Diseases.* – 2011. – Vol. 52, Suppl. 7. – P. 469-476.

146. Cox, N.H. Oedema as a risk factor for multiple episodes of cellulitis/erysipelas of the lower leg: a series with community follow-up [Text] / N.H. Cox // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 155, №5. – P. 947-950.

147. Crickx, B. Erysipelas: evolution under treatment, complications and hospital [Text] / B. Crickx // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 2001. – Vol.128. – P. 358-362.

148. Cunningham, M.W. Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections [Text] / M.W. Cunningham // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2000. – Vol. 13, №3. – P. 470-511.

149. DiNubile, M.J. Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep [Text] / M.J. DiNubile, B.A. Lipsky // *Antimicrob. Chemother.* – 2004. – Vol. 53, Suppl. S2. – P. 37-50.

150. Dupuy, A. Risk factors for erysipelas of the leg [cellulitis): case-control study [Text] / A. Dupuy, H. Benchikhi, J.C. Roujeau // *Brit. Med. J.* – 1999. – Vol. 318, № 7198. – P. 1591-1594.

151. Early response in cellulitis: a prospective study of dynamics and predictors / T. Bruun [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2016. – Vol. 63, №8. – P. 1034-1041.

152. Edwards J. A Blistering disease: bullous erysipelas / J. Edwards, P. Green, D. Haase // *CMAJ.* – 2006. – Vol. 175, №3. – P. 9244-247.

153. Eming, S.A. Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms [Text] / S.A. Eming, T. Krieg, J.M. Davidson // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 127. – P. 514-525.

154. Epidemiological data and comorbidities of 428 patients hospitalized with erysipelas / J.M. Pereira de Godoy [et al.] // *Angiology.* – 2010. – Vol. 61, №5. – P. 494-502.

155. Epidemiology and comorbidity of erysipelas in primary care / S. Bartholomeeusen [et al.] // *Dermatology.* – 2007. – Vol. 215, №2. – P. 118-122.

156. Erysipelas: a common potentially dangerous infection / R. Celestin [et al.] // *Acta Dermatoven APA.* – 2007. – Vol.16, № 3. – P.123-127.

157. Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects / B. Eriksson [et al.] // *B. Clin. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 23. – P. 1091-1098.

158. Evidence of streptococcal origin of acute non-necrotising cellulitis a serological study / M. Karppelin [et al.] // *Europ. J. of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* – 2015. – Vol. 34, №4. – P. 669-672.

159. Facklam, R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes [Text] / R. Facklam // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2002. – Vol. 15. – P. 613-630.

160. Factors predisposing to acute and recurrent bacterial non-necrotizing cellulitis in hospitalized patients: a prospective case-control study / M. Karpelin [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2010. – Vol.14, №6. – P. 729-734.

161. Ferretti, J.J. *Streptococcus pyogenes: Basic biology to clinical manifestations* (Electronic resource) / J.J. Ferretti, D.L. Stevens, V.A. Fischetti // Oklahoma City : University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333408>.

162. Fink, A. *Necrotizing fasciitis: Pathophysiology and Treatment* [Text] / A. Fink, I. De Luca // *Dermatology Nursing.* – 2002. – P. 324-327.

163. Genetic susceptibility to Non-Necrotizing Erysipelas/Cellulitis / K. Hannula-Jouppi [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, №2. – P. e56255

164. Goettsch, W.G. Burden of illness of bacterial cellulitis and erysipelas of the leg in the Netherlands [Text] / W.G. Goettsch, B. Bavinck, J.N., Herings // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 834-839.

165. Gunderson, C.G. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas [Text] / C.G. Gunderson, R.A. Martinello // *J Infect.* – 2012. – Vol. 64. – P. 148-155.

166. Gunderson, C.G. Cellulitis: definition, etiology, and clinical features / C.G. Gunderson // *The Amer. J. of Medicine.* – 2011. – Vol. 124, №12. – P. 1113-1122.

167. Hess, C.L. A review of mechanical adjuncts in wound healing: hydrotherapy, ultrasound, negative pressure therapy, hyperbaric oxygen, and electrostimulation [Text] / C.L. Hess, M.A. Howard, C.E. Attinger // *Ann. Plast. Surg.* – 2003. – Vol. 51, № 2. – P. 210-218.

168. Hirschmann, J.V. Lower limb cellulitis and its mimics: part I. Lower limb cellulitis [Text] / J.V. Hirschmann, G.J. Raugi // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2012. – Vol. 67. – P. 163-169.

169. Hugo-Persson, M. Erysipelas and group G streptococci [Text] / M. Hugo-Persson, K. Norlin // *Infection.* – 1987. – Vol. 15 – P. 184-187.

170. Impact on wound healing and efficacy of various leg ulcer debridement techniques / M. Doerler [et al.] // *J. der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2012. – Vol. 10, №9. – P. 624-631.

171. Inghammar, M. Recurrent erysipelas – risk factors and clinical presentation [Text] / M. Inghammar, M. Rasmussen, A. Linder // *BMC Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 14 – P. 270-274.

172. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration / S.A. Eming [et al.] // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 517-527.

173. Jorup-Rönström, C. Epidemiological, bacteriological and complicating features of erysipelas [Text] / C. Jorup-Rönström // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1986. – Vol. 18. – P. 519-524.

174. Kao, L.S. Necrotizing soft tissue infections [Text] / L.S. Kao / *Common Problems in Acute Care Surgery*. – 2013. – P. 451-461.

175. Local complications of erysipelas: a study of associated risk factors / K. Krasagakis [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2011. – № 36, №4. – P. 351-354.

176. May, A.K. Skin and soft tissue infections [Text] / A.K. May // *Surgical Clinics of North America*. – 2009. – Vol. 89, №2. – P. 9403-420.

177. Microbiologic evaluation of cutaneous cellulitis in adults / E.W. Hook [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1986. – Vol. 146. – P. 295-297.

178. Pasternak, M.S. Cellulitis, necrotizing fasciitis, and subcutaneous tissue infections [Text] / M.S. Pasternak // *Principles and Practice of Infectious Diseases*. – 8-th ed. – Philadelphia : Elsevier Saunders, 2015. – P. 1194-2015.

179. Phoenix, G. Diagnosis and management of cellulitis [Text] / G. Phoenix, S. Das, M. Joshi // *Brit. Med. J.* – 2012. – Vol. 345, № 7869. – P. e4955.

180. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America / D.L. Stevens [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59. – P. 10-52.

181. Predictors of recurrent cellulitis in five years. Clinical risk factors and the role of PTX3 and CRP / M. Karppelin [et al.] // *J. of Infection*. – 2015. – Vol. 70, №5. – P. 467-473.

182. Rantala, S. Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis bacteremia: an emerging infection [Text] / S. Rantala // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 33. – P. 1303-1310.

183. Recurrent cellulitis with benzathine penicillin prophylaxis associated with diabetes and psoriasis / M. Karppelin [et al.] // Europ. J. of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 32, №3. – P. 369-372.

184. Risk factors associated with abscess formation among patient with leg erysipelas (cellulitis) in sub-Saharan Africa: a multicenter study / P.V. Pitché [et al.] // BMC Dermatol. – 2015. – Vol. 15. – P. 18-22.

185. Risk factors for local complications in erysipelas / J. Smolle [et al.] // Hautarzt. – 2000. – Vol. 51, №1. – P. 14-18.

186. Should NSAID/corticoids be considered when treating erysipelas? / R. Jaussaud [et al.] // Méd. Mal. Infectieuses. – 2000. – Vol. 30. – P. 347-351.

187. Simonsen, S.M.E. Cellulitis incidence in a defined population [Text] / S.M.E. Simonsen // Epidemiology and Infection. – 2006. – Vol. 134, № 2. – P. 299-305.

188. Streptococcal cause of erysipelas and cellulitis in adults. A microbiologic study using a direct immunofluorescence technique / P. Bernard [et al.] // Arch. Dermatol. – 1989. – Vol. 125. – P. 779-782.

189. Stulberg, D.L. Common bacterial skin infections [Text] / D.L. Stulberg, M.A. Penrod, R.A. Blatny // Amer. Family Physician. – 2002. – Vol. 66, № 1. – P. 119-124.

190. Sweeney, I.R. Critical review of modern and emerging absorbent dressings used to treat exuding wounds [Text] / I.R. Sweeney, M. Miraftab, G.A. Collyer // Int. Wound J. – 2012. – Vol. 9, №6. – P. 601-612.

191. The value of bacteriology and serology in the diagnosis of cellulitis and erysipelas / B.J. Leppard [et al.] // Br. J. Dermatol. – 1985. – Vol. 112. – P. 559-567.

192. Török, M.E. Skin and soft tissue infections [Text] / M.E. Török, C.P. Conlon // Medicine. – 2013. – Vol. 41, № 12. – P. 709-715.

193. Treatment of complicated skin and skin structure infections in areas with low incidence of antibiotic resistance – a retrospective population based study from Finland and Sweden / I.H. Jaaskelainen [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2016. – Vol. 22, №4. – P. 10-16.

194. Treatment of complicated skin and soft tissue infections / A.K. May [et al.] // *Surgical Infections*. – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 467-499.

195. Vaillant, L. Diagnostic criteria for erysipelas [Text] / L. Vaillant // *Med. Maladies Infect.* – 2000. – Vol. 30. – P. 306-314.

196. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation / A. Sabine [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2014. – Vol. 6, Iss. 265. – P. 265-273.