

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Аралова Мария Валерьевна

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ
РЕГИОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
С ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

14.01.17 – Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Глухов А.А.

Воронеж – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ТРОФИЧЕСКИЕ ЯЗВЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ	
ПРОБЛЕМЫ	14
1.1. Основные нозологии, ведущие к формированию трофических язв	14
1.2. Основные механизмы течения раневого процесса	29
1.3. Патофизиология длительно незаживающих ран	34
1.4. Современные подходы к лечению трофических язв нижних конечностей	37
1.5. Криометоды в лечении трофических язв.....	52
1.6. Применение обогащенной тромбоцитами донорской плазмы в клинической практике	57
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	68
2.1. Общая характеристика объектов и методов исследования	68
2.2. Экспериментальный раздел работы	72
2.3. Клинический раздел работы	75
2.3.1. Морфологический модуль	75
2.3.2. Клинический модуль	77
2.4. Техническое оснащение экспериментального и клинических исследований	119
2.5. Разработанная методика стимуляции регенерации в трофических язвах..	125
2.6. Методы исследований	126
2.6.1. Методы исследований в экспериментальном разделе	126
2.6.2. Методы исследований в клиническом разделе.....	127
2.6.3. Методы статистической обработки полученных данных.....	129
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ДОНОРСКОЙ ПЛАЗМЫ И АУТОПЛАЗМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ	132
3.1. Исследование эффективности применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и аутоплазмы в эксперименте	132
3.2. Морфологические особенности течения раневого процесса при применении обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и аутоплазмы в эксперименте	135

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ	140
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ	154
5.1. Оценка эффективности применения методики контактной контролируемой криодеструкции	154
5.2. Оценка эффективности применения комплекса коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы у больных с малыми и средними трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии	158
5.3. Оценка эффективности применения комплекса коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы у больных с большими и гигантскими трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии.....	173
ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ	185
6.1. Оценка эффективности применения разработанного способа дебридмента у больных с трофическими язвами на фоне хронической критической ишемии нижних конечностей	185
6.2. Оценка эффективности применения комплекса коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы в местном лечении трофических язв на фоне критической ишемии	189
ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ	207
7.1. Оценка эффективности применения разработанного способа дебридмента у больных с нейротрофическими язвами нижних конечностей	207
7.2. Оценка эффективности применения комплекса коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы у больных с нейротрофическими язвами нижних конечностей	211

ГЛАВА 8. СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА	227
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	290
ВЫВОДЫ	305
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	307
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	309
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	311
ПРИЛОЖЕНИЯ	358
Приложение 1. Карта пациента с трофической язвой нижних конечностей	358
Приложение 2. Протокол динамического амбулаторного осмотра пациента	359
Приложение 3. Анкета пациента с трофической язвой нижних конечностей для оценки социальной активности и качества жизни.....	360
Приложение 4. Текст программы для аппроксимации результатов клинического исследования биэкспоненциальной функции методом наименьших квадратов	363
Приложение 5. Построение картограмм оптимизации в программе Mathcad 14	366
Приложение 6. Интерфейс программы для прогнозирования результатов применения персонализированной технологии местного лечения трофических язв различной этиологии	368
Приложение 7. Текст программы для прогнозирования результатов применения персонализированной технологии местного лечения трофических язв различной этиологии	369

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Хроническими трофическими язвами стоп и голеней страдают до 2 % трудоспособного населения индустриально развитых стран. Среди лиц пожилого возраста эта цифра достигает 5 %. В РФ трофическими язвами нижних конечностей страдают около 5 млн человек (Карпышев Д. С., Матвеев С. А., Мазайшвили К. В., 2014; Smith J. et al., 2000; Vuylsteke M. E. et al., 2015). При этом ежегодный прирост в популяции старше 45 лет составляет 3,5 случая на 1000 населения, а после 65 лет частота возрастает в 3 и более раз (Hafner J. et al., 1999; Falanga V., 2001). Затраты на лечение данной категории больных составляют 1–2 % бюджета здравоохранения стран Европы и Северной Америки (Ramelet A. A., 2008).

Количество нозологий, сопровождающихся развитием трофических язв, довольно велико. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей является причиной развития трофических язв нижних конечностей в 80 % случаев (Ларичев А. Б. и др., 2007; Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., 2013; Карапетян Г. Э. и др. 2014; Rabe E. et al., 2012), заболевания артерий нижних конечностей – в 8 % случаев. Рожистое воспаление, точнее его буллезно-некротическая форма, также нередко является причиной формирования хронических ран нижних конечностей (Храмин В. Н., 2012). Типичным примером нейротрофической хронической раны является нейропатическая форма синдрома диабетической стопы (Дедов И. И., Удовиченко О. В., Галстян Г. Р., 2008; Солуянов М. Ю. и др., 2017; Lavery L. A. et al., 2003; Karri V. V. S. R. et al., 2016). Причинами развития трофических язв также могут быть заболевания крови (полицитемия, лейкопения, тромбоцитопения, серповидно-клеточная анемия и др.), системные заболевания соединительной ткани, повторяющаяся травма, липоидный некробиоз, васкулиты, эмболии, болезнь Бюргера, злокачественные опухоли (саркома Капоши, меланома, базальноклеточная карцинома, метастазы), микозы, лекарственные реакции, недостаток витамина В12 и др. (Григорян А. В., Гостищев В. К., Толстых П. И., 1972; Храмин В. Н., 2012; Ng F. et al., 2016; Dissemond J. et al., 2017).

Лечение трофических язв является сложной задачей, медицинская и социальная значимость которой связана со значительным ухудшением качества жизни, потерей работоспособности, высоким уровнем инвалидизации больных и огромными затратами на их лечение (Кукольникова Е. Л., Жуков Б. Н., 2011; Иванова А. А. и др., 2017; Phillips T. et al., 1994; Smith J. J. et al., 2003; Andros G. et al., 2006).

Независимо от этиологии ран, принципы регионального воздействия во многом схожи. Адекватно подобранное местное лечение играет важную роль (Васильев И. М. и др., 2016; Jhamb S. et al., 2016). В настоящее время появились новые высокотехнологичные перевязочные материалы, применение которых, без сомнения, способствует ускорению заживления хронических ран (Богданец Л. И. и др., 2009; Завацкий В. В., Фомин К. Н., 2015; Afkhamizadeh M. et al., 2018). Однако применение этих средств без предварительной обработки раны малоэффективно, так как во всех случаях на дне язвы в большем или меньшем количестве имеется фибрин, гнойно-некротические массы, единичные вялые грануляции. Для очищения раны и подготовки к активному закрытию дефекта путем пересадки кожи или использования коллагенсодержащих препаратов, используются следующие способы обработки: хирургический, аутолитический, химический и физический.

После очищения раны и купирования воспаления с целью стимуляции репаративных процессов в хронических ранах предложено много методов и средств: препараты коллагена (Корейба К. А., Минабутдинов А. Р., 2014), отрицательно заряженные инертные полистирольные микросферы (Othman D., 2012), концентрированная суспензия тромбоцитов (Оболенский В. Н., Ермолова Д. А., 2012; Delgado J. J. et al., 2012; Севрюкова Н. И., Шумков О. А., Шутов Ю. М., 2014; Burnouf T. et al., 2016), применение эволюционно запрограммированного процесса образования и роста кровеносных сосудов (Гавриленко А. В., Воронов Д. А., 2015; Erba P. et al., 2011), методики культивирования кератиноцитов на коллагеновом геле, эпидермальных клеток на культуре фибробластов, создание «живого эквивалента кожи» и комбинированных субстратов и др. (Плеханов А. Н. и др.,

2015; Мелешина А. В., Быстрова А. С., 2017; Гилевич И. В., Федоренко Т. В., Коломийцева Е. А., 2017; Coolen N. A. et al., 2007; Tettelbach W. et al., 2018).

Знание широкого спектра методик и их освоение дает возможность специалистам найти индивидуальный подход к каждому пациенту и к любой хронической ране (Адмакин А. Л. и др., 2015). Несмотря на многообразие используемых местных воздействий, не всегда удается достичь желаемого результата. В связи с этим разработка и внедрение в практику новых средств местного лечения трофических язв остается актуальной проблемой. Не оставляет сомнения, что современные данные о процессе заживления раневого дефекта позволяют обеспечить эффективный поиск радикальных и рациональных методов лечения ран мягких тканей.

Цель работы – улучшение результатов лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей различной этиологии путем разработки и внедрения в клиническую практику персонализированной технологии регионального лечения, основанной на особенностях клеточного компонента специфического тканевого микроокружения трофических язв различной этиологии, применении контролируемой деструкции патологически измененных тканей, использовании обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов коллагена.

Задачи исследования:

1. На основании анализа карт стационарных и амбулаторных больных изучить особенности течения трофических язв нижних конечностей, в зависимости от этиологии, на фоне общепринятой терапии.

2. Провести гистологический и иммуноморфологический анализы состояния соединительной ткани и клеточного микроокружения дермы кожи в норме и в трофических язвах различной этиологии.

3. Оценить регенераторный потенциал структурных компонентов трофических язв в зависимости от иммунофенотипа специфического тканевого микроокружения кожи. Обосновать молекулярно-клеточные мишени для адресной терапии трофических язв.

4. Разработать методы контролируемой криодеструкции патологически измененных тканей на поверхности раны, изучить эффективность их применения в комплексном лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной, артериальной и нейротрофической этиологии.

5. Провести сравнительную оценку эффективности применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и донорской плазмы для стимуляции регенерации в эксперименте на животных.

6. Разработать метод сочетанного применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и нативного нереконструированного коллагена, изучить эффективность его применения в комплексном лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной, артериальной и нейротрофической этиологии во II фазе раневого процесса.

7. Разработать персонализированную технологию регионального лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной, артериальной и нейротрофической этиологии, изучить эффективность ее применения.

Научная новизна исследования

С помощью иммуногистохимических методов исследований получены новые данные о состоянии клеточного компонента специфического тканевого микроокружения трофических язв различной этиологии.

Установлено активное участие протеаз тучных клеток в патогенезе раневого процесса, позволяя считать триптазу и химазу перспективными молекулярными мишенями для повышения эффективности терапии длительно незаживающих ран.

Разработаны, запатентованы и внедрены в клиническую практику методики дебридмента, основанные на использовании управляемой криодеструкции патологических тканей на поверхности трофических язв. Определены параметры воздействия и изучена эффективность их применения в комплексном лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной, артериальной и нейротрофической этиологии.

Полученные данные экспериментальных исследований указывают на высокую эффективность применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы для стимуляции регенерации в трофических язвах.

Разработан, запатентован и внедрен в клиническую практику метод сочетанного применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов коллагена, изучена эффективность его применения в комплексном лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной, артериальной и нейротрофической этиологии.

Разработана и научно обоснована персонализированная технология регионального лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей различной этиологии, основанная на применении лечебного комплекса, включающего методы криовоздействия для очищения раневой поверхности и методики сочетанного применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов коллагена.

Разработана компьютерная программа для прогнозирования по исходным показателям пациента результатов применения новой технологии местного лечения трофических язв различной этиологии.

Изучена клиническая эффективность разработанной персонализированной технологии регионального лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной, артериальной и нейротрофической этиологии.

Практическая значимость результатов исследования

Разработанные методы дебридмента раневой поверхности, основанные на использовании управляемой криодеструкции патологических тканей на поверхности трофических язв, представляют собой альтернативу классической хирургической обработке. Преимущество разработанных методик: безболезненная деструкция клеток только поверхностных слоев язвы, т. е. удаляются фенотипически измененные клетки края и основания раны, ведущие к нарушению процессов регенерации, также удаляются некротические компоненты поверхности раны, пленки фибрина, биопленки, снижается колонизация и контаминация. При этом не происходит увеличения размеров раневого дефекта.

Разработанная методика сочетанного применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов нативного нереконструированного коллагена позволяет повысить биодоступность тромбоцитарных факторов роста в глубоких слоях раны и более эффективно влиять на процессы ранозаживления,

ускоряя эпителизацию и формирование рубца, при этом снижая вероятность его исхода в патологические типы.

Разработанный алгоритм регионального лечения пациентов с трофическими язвами нижних конечностей позволяет подобрать индивидуальное местное лечение с учетом этиологии язвы, фазы раневого процесса, кровоснабжения, состояния микроциркуляции перифокальных тканей, пола и возраста пациента.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При анализе современной литературы, протоколов лечения пациентов с венозными, ишемическими и нейротрофическими язвами нижних конечностей отмечаются до 30 % неудовлетворительных результатов лечения, при этом сохраняется тенденция объединения трофических язв в единую нозологическую форму и универсальные подходы к лечению, не учитывающие этиологический фактор.

2. В результате гистологического и молекулярно-морфологического исследований клеточного микроокружения кожи в норме и в трофических язвах различной этиологии установлено, что тучные клетки играют важную роль в формировании клинических проявлений трофических язв различной этиологии и определяют течение регенераторных механизмов; популяция тучных клеток в специфическом тканевом микроокружении кожи является важным прогностическим критерием прогрессирования заболевания, а также отражением эффективности проводимой терапии.

3. Биологические эффекты триптазы и химазы тучных клеток обладают выраженным свойством вызывать прогрессирование заболевания, поэтому видится перспективным рассматривать их в качестве одной из адресных мишеней в комплексном лечении трофических язв.

4. Разработаны и внедрены в клиническую практику методики управляемой криодеструкции патологических тканей на поверхности трофических язв в зависимости от их этиологии.

5. Полученные данные экспериментальных исследований указывают на высокую эффективность применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и аутоплазмы для стимуляции регенерации в хронических ранах.

6. Разработан и внедрен в клиническую практику метод стимуляции регенерации в трофических язвах различной этиологии, основанный на сочетанном применении обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов коллагена, в ходе клинических исследований доказана его эффективность в комплексном лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной, артериальной и нейротрофической этиологии.

7. Разработана персонализированная технология регионального лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной, артериальной и нейротрофической этиологии.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена представительностью выборки, использованием методов комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования, сочетанием количественного и качественного анализа материалов, применением методов математической статистики с использованием пакета компьютерных программ статистического анализа.

Реализация результатов работы. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделений гнойной хирургии и амбулаторно-поликлинической хирургии Воронежской областной клинической больницы № 1; городского центра амбулаторной хирургии на базе ГКБСМП № 10 г. Воронежа; городской поликлиники № 1 г. Сочи; железнодорожной поликлиники № 2 на ст. Отрожка; хирургического отделения стационарного подразделения № 2 НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-I ОАО «РЖД»; хирургического кабинета поликлиники Видновской районной клинической больницы.

Материалы диссертации используются на лекциях и практических занятиях кафедры общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы. Основные положения и результаты исследования представлены: на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Воронеж, 2012); конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2014); IX научно-практической конференции «Актуальные вопросы организации, оказания первичной, специализированной медицинской помощи в условиях многопрофильного стационара и на догоспитальном этапе» (Воронеж, 2015); конференции «От функциональной разобщенности к разумной интеграции. Преимущество и взаимодействие при оказании амбулаторно-поликлинической и стационарной медицинской помощи» (Курск, 2015); XII съезде хирургов России (Ростов-на-Дону, 2015); конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2015); Международной научно-практической конференции «Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых» (Сочи, 2015); научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургической инфекции – особенности лечения трофических язв» (Санкт-Петербург, 2015); VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы» (Казань, 2016); научно-практической конференции «Информационные технологии в медицине» (Воронеж, 2016); III Международном конгрессе, посвященном 100-летию со дня рождения академика М.И. Кузина, «Раны и раневые инфекции» (Москва, 2016); X научно-практической конференции «Актуальные вопросы организации, оказания первичной, специализированной медицинской помощи в условиях многопрофильного стационара и на догоспитальном этапе» (Воронеж, 2016); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургической инфекции» (Воронеж, 2017); Международной научно-практической конференции, посвященной 140-летию со дня рождения профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых» (Симферополь, 2017); VII научно-практической конференции хирургов (Бурденковские чтения) «Актуальные вопросы хирургии» (Воронеж,

2017); первом съезде хирургов Центрального федерального округа (Рязань, 2017); IV научно-практической конференции «Инновационные технологии в регенерации биологических тканей» (Воронеж, 2018); IV Международной научной конференции «Постгеномные технологии: от теории к практике» (Воронеж, 2018), работа стала победителем на Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 2018).

Работа выполнялась в рамках гранта Президента РФ № МК-3494.2017.7 для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (Конкурс – МК-2017).

Личный вклад автора состоит в участии во всех этапах научного исследования: самостоятельно разработаны план и программа исследования, проведен аналитический обзор литературы по данной проблеме; осуществлено взятие материала для морфологического исследования; разработаны методы криогенного воздействия на раны и стимуляции регенерации в ранах, проведены клинические испытания разработанных методов; проведены экспериментальные исследования на животных; подготовлены публикации и материалы для практического внедрения; выполнены обобщение, анализ, статистическая обработка полученных данных.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 49 печатных работ, в том числе 14 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 5 – в журналах WoS, 3 – в журналах Scopus, монография, 2 методические рекомендации, отражающие основное содержание диссертационной работы, получены 3 патента на изобретения, 1 патент на полезную модель, свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ и базы данных.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, основной части, состоящей из 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, состоящего из 251 работы отечественных и 169 зарубежных авторов, 7 приложений. Основное содержание работы изложено на 310 (указывается без списка литературы) страницах машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 96 таблицами и 51 рисунком.

ГЛАВА 1. ТРОФИЧЕСКИЕ ЯЗВЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1.1. Основные нозологии, ведущие к формированию трофических язв

На основании литературных данных можно констатировать, что до настоящего времени нет четкого определения понятия «трофическая язва», не определен также временной фактор, указывающий на ее формирование [232]. Отечественные морфологи объединяют понятия «трофическая язва» и «длительно незаживающая рана», полагаясь на клинические проявления и процессы, происходящие на клеточном и субклеточном уровнях, характеризующиеся наличием хронического воспаления [74]. Среди российских клиницистов сложилось мнение, что «длительно незаживающая рана» и «трофическая язва» – стадии одного процесса, критерием выделения которых является временной фактор [44, 69, 77]. Встречается термин «длительно незаживающая венозная трофическая язва» [90]. По распространенному мнению, термин «трофическая язва» подразумевает трофические язвы нижних конечностей на фоне варикозной болезни, в остальных случаях используется термин «длительно незаживающая рана». Общеизвестны классификации трофических язв [44, 69, 166, 414]:

по глубине В.Н. Оболенский выделяет:

- поверхностную язву (эрозию) в пределах дермы (I степень);
- язву, достигающую подкожной клетчатки (II степень);
- язву, пенетрирующую до фасции или субфасциальных структур (мышцы, сухожилия, связки, кости), в полость суставной сумки или сустава (III степень);

по площади трофические раны делятся (Оболенский В.Н. и др., 2011):

- на малые – площадью до 5 см²;
- средние – от 5 до 20 см²;
- большие – от 20 до 50 см²;
- обширные (гигантские) – свыше 50 см².

Количество заболеваний, сопровождающихся развитием хронических ран, довольно велико [235, 294, 409]: хроническая венозная недостаточность нижних

конечностей; хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей; диабетическая периферическая полинейропатия; рожистое воспаление; заболевания и травмы нервной системы; повторяющаяся травма; ожоги; васкулиты; системные заболевания соединительной ткани; заболевания крови (полицитемия, лейкемия, тромбоцитопения, серповидно-клеточная анемия и т. д.); липоидный некробиоз; эмболии; болезнь Бюргера; злокачественные опухоли (саркома Капоши, меланома, базальноклеточная карцинома, метастазы и т. д.); микозы; лекарственные реакции; недостаток витамина В12 и пр.

Венозные трофические язвы

Ведущей причиной развития длительно незаживающих ран нижних конечностей является хроническая венозная недостаточность [242, 309, 310]. Варикозные трофические язвы возникают на фоне несостоятельности клапанов поверхностных или прободающих вен или после тромбоза глубоких вен [68, 113, 308, 383]. При этом патогенетические механизмы развития трофических расстройств при хронической венозной недостаточности являются общими и не зависят от причин ее возникновения. В основе патогенеза лежат нарушения макро- и микрогемодинамики; даже в горизонтальном положении увеличивается емкость венозной системы конечностей за счет повышения начальной растяжимости стенок венозных сосудов [22]. В ортостазе вследствие дисфункции мышечно-венозной помпы и динамической венозной гипертензии значительно возрастает емкость вен и происходит депонирование крови. Существенное значение в расстройстве макрогемодинамики играет нарушение функции мышечно-венозной помпы, которая является активным фактором венозного возврата во время физических нагрузок. Ее извращенная работа усугубляет венозную гипертензию и приводит к застою в капиллярном кровотоке. В результате включается юстакapиллярный кровоток, который в итоге становится причиной запустевания капилляров. Нарушаются обменные процессы, оксигенация тканей, становится возможным только мукополисахаридный метаболизм с очень низким энергетическим коэффициентом. Нарушаются окислительная и энергообразующая функции митохондрий. В этих условиях

формируется дефицит аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), который приводит к повреждению мембраны эритроцитов и снижению способности к деформации, что вызывает их стаз и агрегацию, одновременно с этим нарастает функциональная активность тромбоцитов. Вязкость крови повышается, терминальный кровоток ухудшается. При венозной гипертензии капилляры становятся извитыми, повышается их проницаемость для крупных молекул и в периваскулярном пространстве откладывается фибрин. Из-за этого нарушается диффузия кислорода и питательных веществ, что способствует ишемии и некрозу, а снижение коллоидно-осмотического давления в этой зоне на фоне внутрисосудистой гипертензии способствует возрастанию фильтрации жидкости из сосудов в ткани. Интерстициальный отек, в свою очередь, лимитирует артериальный приток. Функциональные расстройства микроциркуляции ухудшают реологические свойства крови, эндотелиальный метаболизм, в том числе и секрецию простациклина. Последний, являясь мощным противотромботическим веществом, принимает участие в предупреждении неадекватной активизации лейкоцитов. Уровень выработки простациклина прямо пропорционален интенсивности кровотока. В дистальной части опущенной вниз нижней конечности 30 % лейкоцитов «прилипают» к стенке сосуда уже через 1 час (преимущественно в посткапиллярных венулах и венах). Этот процесс при длительном его течении неизбежно приводит к повреждению эндотелия и становится одной из причин трофических расстройств. Нарушение микроциркуляции при хронической венозной недостаточности обусловлено и микротромбозами, возникшими вследствие секвестрации тромбоцитов и повышения уровня плазофибриногена [234, 242, 267, 323, 329, 378]. Есть мнение об участии свободнорадикальных процессов в патогенезе трофических расстройств на клеточном уровне. Нарушения структурных и функциональных свойств мембран определяются дефицитом природного антиоксиданта (витамина Е) и интенсификацией эндогенного процесса свободнорадикального окисления липидов [198, 328].

Пусковым моментом в образовании трофических язв являются мелкие травмы (ушибы и царапины) и контактный дерматит.

Артериальные (ишемические) трофические язвы

Заболевания артерий нижних конечностей являются причиной возникновения трофических язв в 8–12 % случаев [197]. Они возникают при декомпенсации артериального кровообращения, как правило, у мужчин пожилого возраста. При сборе анамнеза и клиническом осмотре определяются характерные признаки артериальной недостаточности: перемежающаяся хромота, онемение и похолодание конечности, атрофия мышц, обеднение волосяного покрова, дистрофическое или грибковое поражение кожи стоп и ногтей пластин, иногда выявляются признаки атеросклеротического поражения других органов и систем, чаще – ишемических болезней сердца и головного мозга. Провоцирующими моментами могут быть бытовые и производственные травмы, ношение узкой и неудобной обуви, переохлаждение. Язвы, как правило, локализуются в пяточной области, концевой фаланге большого пальца, на тыльной поверхности стопы, реже на подошве и переднебоковой поверхности нижней трети голени [158].

Ишемические язвы обычно небольших размеров, полукруглой формы, с вялыми грануляциями, плотными неровными краями, возвышающимися на фоне бледно-желтой кожи, часто с участками краевого некроза, который может распространяться вглубь с обнажением сухожилий и кости. В клинической картине заболевания превалирует болевой синдром, который в отличие от хронической венозной недостаточности (ХВН) провоцируется ходьбой и усиливается при придании пораженной конечности возвышенного положения [166, 299].

Отличить венозные трофические язвы от артериальных позволяет наличие пульсации на задней и передней большеберцовых артериях. При этом следует учитывать вариантную анатомию последней, когда в результате высокого деления передней большеберцовой артерии пульсацию ее ствола не удастся прощупать в типичном месте. При подозрении на хроническую артериальную недостаточность необходимо выполнить ультразвуковую доплерографию (определяя стеноз или окклюзию магистральных артерий) и измерить лодыжечно-плечевой индекс (показатель ниже 0,8 объективно свидетельствует о клинически значимом уменьшении артериального притока) [52, 157, 166].

Нейротрофические язвы

Нейротрофические язвы развиваются в денервированных участках у пациентов с поражением центральной или периферической нервной системы: при нейропатической форме синдрома диабетической стопы, травмах ЦНС и периферических нервов, заболеваниях, сопровождающихся сенсорной периферической нейропатией: миелодисплазии, миеломенингоцеле, синингомиелии, лепре, рассеянном склерозе, боковом амиотрофическом склерозе, спинной сухотке (третичном сифилисе) и др. В патогенезе нейротрофических язв лежит нарушение чувствительности и постоянное или длительное сдавление и травматизация тканей, приводящие к их деструкции [183]. В связи с этим наиболее часто язвы локализуются на опорных поверхностях конечности: подошвенной и боковой поверхности стоп, в пяточной области, на боковых поверхностях I и V плюснефаланговых сочленений, в области лодыжек. При относительно небольших размерах нейротрофические язвы отличаются значительной глубиной. Они имеют округлую форму, часто в виде кратера, дном которого могут быть мышцы, сухожилия и даже кости. Язвы покрыты плотными фибриновыми наложениями, вялыми грануляциями, окружены плотным кожным валиком с явлениями выраженного гиперкератоза. Нейротрофические язвы слабо экссудируют, отделяемое скудное, серозно-гнойное, с неприятным запахом. Такие раны из-за постоянного давления быстро инфицируются. Эпителизация протекает по дистрофическому типу, без замещения дефекта тканей в зоне нарушенной иннервации. Иногда в результате нарушения вазомоторных реакций возможны цианоз и отек, что наводит на мысль о наличии у больного с хронической венозной недостаточностью (ХВН). Проводя дифференциальный диагноз, следует учитывать, что в зоне образования нейротрофических язв резко снижены или полностью отсутствуют все виды чувствительности [166]. Окончательный диагноз ставят на основании данных и анамнеза (травма позвоночника, ранения нервов) и результатов неврологического обследования, электромиографии.

Нейротрофические язвы имеют слабую тенденцию к самостоятельному заживлению. Обязательным условием заживления является исключение

механической нагрузки на зону трофических нарушений, для чего используют полную или частичную разгрузку стопы за счет хождения на костылях, использования ортопедических стелек и обуви Total Contact Cast, наложения съемного гипсового сапожка с отверстием для ухода [222, 227, 228, 277]. Консервативное лечение нейротрофических язв более чем в 70 % случаев не приносит заметного результата, при этом частота их малигнизации достигает 10 %. Более эффективны различные методы пластики полнослойными кожными лоскутами: пластика ротационным кожным лоскутом, V-, Y-пластика, итальянская кожная пластика, свободная пересадка комплекса тканей на микрососудистых анастомозах и др. [74]. При сохранении нейропатии язвы часто рецидивируют.

Застойные язвы

Образуются в результате декомпенсации сердечно-сосудистой деятельности, чаще – в пожилом и старческом возрасте. Обычно развиваются на обеих конечностях, бывают множественными, обширными, имеют бледные, дряблые грануляции, обильно экссудируют, иногда напоминают студнеобразную сероватую слизь. Кожа в окружности такой язвы отечна, от надавливания на нее пальцем образуется след в виде ямки, который медленно исчезает. Оценить реальные перспективы заживления таких язв можно только после компенсации недостаточности кровообращения и ликвидации отеков. По мере улучшения сердечно-сосудистой деятельности и исчезновения отека язва сразу уменьшается в размерах, края ее выравниваются с дном, появляется краевая эпителизация. В таких случаях очень часто приходится наблюдать, как на различных участках поверхности язвы, очевидно, из оставшихся потовых или сальных желез появляются эпителиальные островки, которые, увеличиваясь в размере, постепенно сливаются с краевой эпидермальной зоной [17, 166].

Диабетические язвы

Язвенно-некротические поражения стоп возникают, как правило, у больных сахарным диабетом, осложненным тяжелой нейропатией с полной или частичной потерей чувствительности со стороны нижних конечностей, и являются наиболее частым проявлением синдрома диабетической стопы (СДС). В патогенезе

развития язвенно-некротических процессов важную роль играют также ишемия, инфекция, остеоартропатия, эндотоксикоз, иммунологические нарушения, нарушения гемостаза и микроциркуляции. Отсутствие боли в области язв, объясняемое нарушением иннервации, приводит к тому, что пациенты очень поздно обращаются к хирургу. Самым тяжелым осложнением в данной ситуации является присоединение инфекции с быстрым развитием влажной гангрены, требующей ампутации для спасения конечности [43, 57, 101, 129, 220, 277, 288, 292, 339, 413].

Смешанные трофические язвы

Трофические язвы, возникающие в результате нескольких этиологических факторов, составляют не менее 15 % всех язвенных дефектов нижних конечностей. Наиболее часто сочетается патология артерий и вен, артерий и диабетической нейропатии, патология вен и тяжелой недостаточности кровообращения. При наличии нескольких заболеваний, ведущих к язвообразованию, прежде всего необходимо определить роль каждого из этиологических факторов, выявить приоритетную патологию. При наличии артериальной патологии выявление степени артериальной недостаточности считают решающим фактором, определяющим хирургическую тактику ввиду реальной или потенциальной опасности потери конечности [221, 344].

Часто на фоне тяжелой недостаточности кровообращения в сочетании с хронической венозной или артериальной недостаточностью развиваются обширные трофические поражения тканей конечностей, перспективы заживления подобных язв чрезвычайно малы. Успехом следует считать ликвидацию воспалительного процесса, уменьшение экссудации, переход раневого процесса во II стадию и ликвидацию болевого синдрома [191, 221].

Наиболее часто встречаются смешанные трофические язвы артериально-венозной этиологии, представляющие определенные трудности для диагностики и лечения. В этом случае лечение должно быть направлено на коррекцию всех патогенетических звеньев, формирующих кожную язву.

Гипертензионно-ишемическая трофическая язва

Гипертензионная (гипертоническая) ишемическая язва впервые описана испанским кардиологом Мартореллом. Синдром Марторелла в «чистом» виде, как его описывал автор, встречается редко – не более 2 % всех язвенно-некротических поражений нижних конечностей [166]. Чаще возникает у женской части населения старшей возрастной группы (после 40 лет) с тяжелыми формами артериальной гипертензии. Длительная гипертензия приводит к гиалинозу мелких артериальных стволов в коже нижних конечностей, вследствие чего ослабевают кровотоки на данном участке кожи. При нарушениях микроциркуляции крови отмечают повышенную проницаемость сосудистой мембраны, формирование локальных микротромбов, приводящих к образованию некроза мягких тканей. Начало заболевания характеризуется появлением фиолетовых папул или областей красно-синюшного цвета с незначительной болезненностью, которые затем превращаются в геморрагические буллы. Первичные кожные элементы со временем подсыхают и трансформируются в сухой некротический струп с вовлечением в патологический процесс кожи и верхних слоев подкожной клетчатки. Перифокальное воспаление обычно не выражено. Провоцирующими моментами могут послужить расчесы, травма или другие причины, которые больной не всегда может восстановить в своей памяти. Язва Марторелла обычно расположена на наружной или задней поверхности голени, нередко на симметричных участках голеней. Для язв характерна резкая болезненность как в состоянии покоя, так и при пальпации. Гипертонические язвы, неглубокие, с вялыми грануляциями и скудным отделяемым, развиваются очень медленно, но при отсутствии адекватного лечения их размер прогрессивно увеличивается, часто присоединяется раневая инфекция. Трофическая язва Марторелла характеризуется длительным течением I фазы раневого процесса, стойкостью к различным способам и средствам местной и общей терапии. Описаны случаи малигнизации [115].

Нередко больные имеют сопутствующую патологию: варикозное расширение вен, облитерирующий атеросклероз, сахарный диабет, избыточный вес, что еще более затрудняет диагностику и лечение. Однако при трофической язве Марторелла

гемодинамически значимых расстройств магистрального артериального кровотока, патологических вено-венозных рефлюксов, определяемых клинически, при ультразвуковой доплерографии и дуплексном ангиосканировании, не отмечают. Для установления правильного диагноза необходимо исключить все другие причины, которые могут привести к развитию язвенного дефекта голени (сахарный диабет, облитерирующий тромбангиит и атеросклероз, хроническая венозная недостаточность и др.), за исключением гипертонической болезни. В основе диагноза гипертонических язв лежат следующие критерии: 1) тяжелая форма гипертонической болезни с изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы или других органов; 2) болевой синдром не соответствует патологическим изменениям в сосудах, обнаруженным при дуплексном обследовании. Иногда при доплерографии удается выявить характерные артериовенозные систолические шумы, это подтверждает смешанный (артериально-венозный) характер язвы. Клиническая картина болезни должна быть подтверждена данными гистологического исследования, во время которого находят явления эндоартериальной пролиферации и субэндотелиального гиалиноза.

Лечение, прежде всего, должно быть направлено на стабилизацию артериального давления (АД). В местной терапии при наличии сухого некротического струпа отдают предпочтение гидрогелевым повязкам. При обширных трофических язвах, находящихся во II стадии раневого процесса, рассматривают вопрос о возможности проведения аутодермопластики [78].

Пиогенные трофические язвы

Пиогенные трофические язвы возникают в основном у больных из социально неблагополучных групп населения на фоне неспецифических гнойных заболеваний мягких тканей, таких как пиодермии, инфицированные раны, кожные дефекты, возникшие после перенесенной осложненной рожи, карбункула, абсцесса и флегмоны. Пиогенные трофические язвы представляют собой множественные поверхностные гнойные очаги округлой формы, покрытые густым гнойным налетом с выраженной перифокальной воспалительной реакцией. Развитие трофических язв обычно вызывают грамположительные

кокки: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.*, значительно реже – *Pseudomonas aeruginosa* и другие грамотрицательные палочки. Важным диагностическим критерием считают синдром системной воспалительной реакции при отсутствии признаков поражения сосудистых систем конечности и других причин язвообразования. Пиогенные трофические язвы отличаются длительным и упорным течением. Основные методы лечения: хирургическая обработка гнойного очага, антибактериальная терапия, общеукрепляющая и местная терапия. При образовании обширных дефектов кожи проводят кожную пластику [76, 121, 122].

Посттравматические трофические язвы

Причины посттравматических трофических язв достаточно разнообразны: группа хронических кожных дефектов, возникающих после различных механических (ссадины, переломы, пролежни), термических (ожоги) и других повреждений кожи, в том числе оперативных вмешательств. Трофические язвы, вызванные тяжелым локальным нарушением микроциркуляции после достаточно сильного воздействия травматического агента, необходимо отличать от язвенных дефектов, развившихся на фоне венозной, артериальной, неврологической и другой патологии, где механическое повреждение явилось только толчком к развитию язвы [76].

Трофические язвы на фоне злокачественных новообразований

Трофические язвы, возникающие в результате распада и изъязвления опухолей кожи (меланома, базальноклеточный рак и др.), злокачественных опухолей мягких тканей и костей (аденокарциномы молочной железы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы и др.), метастазов различных опухолей в кожу и подкожные лимфатические узлы, составляют не более 1–1,5 % случаев всех язвенно-некротических поражений нижних конечностей. У ряда больных трофические язвы развиваются в результате язвенно-некротического васкулита, который также считают проявлением паранеопластического синдрома.

Трофические язвы на фоне онкологического процесса имеют неровные, подрытые края; глубокое, кратерообразное, инфильтрированное дно, иногда с

избыточными, возвышающимися над раной участками тканей, с очагами гнилостной деструкции тканей, некрозами, зловонным отделяемым [67].

Своевременная диагностика язв на фоне опухолей возможна только с применением цитологического исследования отделяемого и мазков-отпечатков, а также биопсии различных подозрительных участков краев и дна язвы с гистологическим исследованием.

Эта группа больных обширна и разнородна. Занимаются ей врачи-онкологи и дерматологи. Методы лечения зависят от стадии злокачественного заболевания. При отсутствии отдаленного метастазирования производят широкое иссечение пораженных тканей с кожной пластикой раневого дефекта или ампутацию (экзартикуляцию) конечности с регионарной лимфаденэктомией. Паллиативные вмешательства в виде частичного или полного удаления опухоли, ампутации конечности возможны в случае кровотечения, распада опухоли, сопровождающегося интоксикацией. Данные вмешательства позволяют продлить пациентам жизнь и улучшают качество жизни.

Прогноз онкологического заболевания зависит от стадии процесса и зачастую определяется возможностью проведения радикального вмешательства. Отсутствие онкологической настороженности врачей может приводить к длительному неадекватному лечению больных с трофическими язвами различного генеза. Изъязвления при злокачественных заболеваниях кожи и мягких тканей в большинстве случаев признак поздней стадии, свидетельствующий о неблагоприятном прогнозе не только для заживления трофической язвы, но и в отношении длительности и качества жизни [94, 251].

Трофические язвы на фоне системных заболеваний соединительной ткани

Трофические язвы на фоне болезней крови, обмена веществ, васкулитов, коллагенозов обычно не имеют специфических признаков. Для распознавания их природы большое значение имеет диагностика основного заболевания. При длительном атипичном течении язв, без тенденции к регенерации, а также в случае выявления синдромов, свидетельствующих о системном аутоиммунном поражении

органов и тканей (полиартриты, полисерозиты, поражение внутренних органов), целесообразно провести целенаправленное обследование пациентов на предмет диагностики системных заболеваний соединительной ткани. У больных с коллагенозами в той или иной степени присутствует кожный синдром. Трофические язвы начинаются с кожного дефекта, возникающего в результате некротического васкулита. Чаще трофические язвы при системных заболеваниях соединительной ткани поражают нижние конечности (голень, стопу), но возможна и атипичная локализация (бедро, ягодицы, туловище, верхние конечности, голова, слизистая ротовой полости) [67, 123, 173, 200, 376].

Лучевые язвы

Лучевые язвы возникают у пациентов, имевших контакт с проникающим излучением, ранее получавших лучевую терапию. Отличием лучевых поражений от ожогов является то, что им предшествует длительный скрытый период, который колеблется от 16 дней до 7 лет. Иногда у больных, получивших короткофокусную лучевую терапию, вскоре после облучения могут появляться пузыри, корки, застойная гиперемия. Как ранние, так и поздние изменения кожи – поверхностные и глубокие склерозы, атрофия кожи и подкожной клетчатки – являются тем фоном, на котором развивается язва. Сначала на коже появляется очаговая, крапчатая или сплошная пигментация, мелкие или крупные, ярко-красные телеангиэктазии, расположенные изолированно или группами. Кожные проявления сопровождаются выпадением волос. Острые лучевые кожные повреждения имеют длительное течение и плохо поддаются лечению. Лучевые язвы, независимо от их локализации, имеют большое внешнее сходство: округлую или овальную форму, плотные, неровные, обрывистые края, некротическое дно. Кожа вокруг язв изменена во всех случаях. Язвы проникают глубоко в подкожную клетчатку, в мышцы, а нередко поражают и кость [67, 251].

Трофические язвы на фоне других заболеваний

В некоторых случаях трофические язвы могут быть проявлением некоторых заболеваний. Приблизительно у 10 % пациентов, страдающих болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, отмечается гангренозная пиодермия.

Отличительными особенностями трофических язв, возникших на фоне гангренозной пиодермии, являются наличие множественных, резко болезненных гнойно-некротических дефектов кожи, постепенно увеличивающихся в размерах, синюшные изъеденные края и кольцо гиперемии. Локализуются трофические язвы в основном на стопах и голенях.

Трофические язвы на фоне системных заболеваний (коллагенозов, болезней крови, болезней обмена веществ, авитаминозов и т. д.) не имеют специфических признаков. Как правило, распознавание и лечение основного заболевания лежат в основе выбора метода топического лечения трофической язвы [230].

Фагеденические язвы

В литературе можно встретить несколько терминологических синонимов, применимых к этому виду язв: прогрессирующая эпифасциальная гангрена, прогрессирующая эпифасциальная флегмона, синергический подкожный целлюлит, некротическая форма рожистого воспаления [120]. В любом случае заболевание представляет собой быстро прогрессирующую инфекцию поверхностных фасциальных структур, с развитием некроза кожи и подкожной клетчатки над ними, без первичного вовлечения в патологический процесс подлежащих мышц, сопровождающегося выраженной интоксикацией и болевым синдромом. Воспалительный процесс прогрессирует в межфасциальной прослойке рыхлой соединительной ткани, нарастающее внутритканевое давление нарушает трофику нервных окончаний, вызывая интенсивную боль. В результате описанного процесса подкожная клетчатка и кожа отслаиваются от мышц [70, 253].

На начальных этапах развития болезни симптоматика мало отличается от таковой при флегмонах и абсцессах. Наиболее часто имеют место эритема, напряженный отек, изменение окраски кожи до серого с синюшным оттенком, наличие булл с геморрагическим содержимым, изъязвлений и некрозов кожи. При этом болевой синдром не соответствует прочим физикальным данным, пальпаторно определяется распространение его за пределы очага инфекции с тенденцией к уменьшению, вплоть до анестезии, по мере прогрессирования заболевания. Общее состояние больных крайне тяжелое: выраженная

интоксикация, высокая гипертермия. Наблюдается резко выраженная диспротеинемия на фоне гипопропротеинемии, СОЭ повышена до 35–50 мм в час, повышение уровня активности креатинфосфокиназы [244, 363].

Фагеденические язвы отличаются высокой летальностью, длительностью пребывания пациентов в стационаре, высоким процентом инвалидизации и необходимостью реконструктивных операций [244, 364].

Артифициальные язвы

Это искусственно нанесенные повреждения с целью симуляции, членовредительства. Локализуются на наиболее удобных для манипуляций участках человеческого тела, чаще на стопе и бедре. Распознавание их имеет судебно-медицинское значение [69].

Пиококковые язвы

Пиококковые язвы относятся к специфическим язвам. Внешне мало отличаются от язв другого генеза: округлой или овальной формы, неглубокая, диаметром не более 5 см. В первую фазу раневого процесса дно тестовато-отечной консистенции с ровной и гладкой поверхностью; грануляции единичные, крупнозернистые, синевато-красные. Отличает пиококковые язвы от других язв вегетирующая флора. В деструктивной фазе язва никогда не покрывается коркой, а в репаративной – в центре язвы остается небольшой участок, который длительно не эпителизируется. Края таких язв не бывают каллезными, они мягкие, тестообразные, закругленные, синюшно-красноватого цвета. Окружающие язву ткани воспалены. Воспаление в перифокальных тканях держится очень долго, часто до полного закрытия язвы [69, 218].

Редкие виды инфекционных язв

В литературе также встречается термин «болезнь Базена», или «индуративная эритема Базена». Язвы туберкулезного происхождения (туберкулиды), как следует из названия, имеют туберкулезную природу. Поэтому, приступая к обследованию и лечению больных с трофическими язвами, необходимо тщательнейшим образом собрать анамнез относительно перенесенных заболеваний, таких как туберкулез, сифилис, гонорея.

Начинается заболевание с появления на голени, чаще всего в средней и нижней ее трети, нескольких безболезненных узлов. Постепенно кожа над ними приобретает цианотичный оттенок. Некоторые узлы постепенно исчезают, оставляя на своем месте выраженную пигментацию кожи, ряд образований изъязвляется [96, 194].

Сифилитические язвы чаще всего расположены в верхней трети голени. Внешний вид, форма и размеры их могут быть самыми разнообразными: от неправильных очертаний до круглых, от поверхностных до глубоких. Специфическую особенность придают им края и дно. Края слегка утолщенные, плотные, дно гладкое, покрыто бледными, вялыми грануляциями. Отделяемое необильное, жидкой консистенции, гнойное, с неприятным резким запахом. Диагностика сифилитических язв по внешнему виду трудна, а порой и невозможна, особенно при наличии варикозного расширения вен или других местных изменений тканей. Указание больного на перенесенные заболевания или лабораторное подтверждение наличия сифилиса облегчает диагностику [132].

Диагностика **лепрозных язв** по внешнему виду (располагаются в средней и верхней трети голени и могут имитировать сифилитические язвы) весьма затруднительна, а порой и невозможна, особенно при наличии сопутствующей варикозной болезни или других местных изменений тканей. Сообщение больного о жизни в районах, где могут встречаться специфические заболевания, облегчает диагностику. Окончательно поставить диагноз можно с помощью гистологического исследования – биопсии краев и дна язвы (инфильтраты и гранулемы состоят из эпителиоидных клеток, в протоплазме которых при окраске по Цилю определяется обилие кислотоупорных бацилл Гансена), а также по рентгенологическим данным (наличие периоститов, экзостозов и диффузных утолщений наводит на мысль о лепре). Также может помочь применение с диагностической целью компрессов с йодистым калием, мазей и коллоидных пористых повязок, на месте нанесения которых при лепре отмечается выраженная реакция, чего не бывает при других заболеваниях [69].

Существуют очень редкие виды язв, которые встречаются в некоторых регионах: язва Бурули – инфекционная тропическая болезнь, вызываемая *Mycobacterium ulcerans*; тропическая язва, или язва Нага, – кожное заболевание, часто встречающееся в регионах с влажным тропическим климатом; характеризуется появлением большой открытой, покрытой струпьями язвы на месте недавно полученной раны или ссадины чаще всего на ногах; тропические фagedенические язвы; лейшманиоз, риккетсиоз; онхоцеркоз [69].

1.2. Основные механизмы течения раневого процесса

В течении раневого процесса выделяют три фазы: воспаление, пролиферация и контракция. Травма сопровождается разрушением эпителиального покрова, внеклеточного матрикса, эндотелия кровеносных сосудов, в результате запускается процесс тромбообразования. Кроме гемостатической функции, кровяной сгусток обеспечивает миграцию клеток в область повреждения. Первые полиморфно-ядерные лейкоциты появляются в ране уже через несколько минут после повреждения, достигая максимума через 24–48 часов, затем их количество постепенно снижается, но даже на поздних стадиях заживления они встречаются в воспалительном инфильтрате. Лейкоциты активируют систему комплемента, взаимодействуют с калликреин-кининовой системой, системами свертывания и фибринолиза, фактором Хагемана, производными арахидоновой кислоты. С помощью нейтрофилов и протеолитических ферментов происходит частичный лизис сгустка крови, тканевого детрита, инородных тел, бактериальной микрофлоры [11, 41]. В результате дегрануляции тромбоцитов высвобождается один из основных регуляторов репаративных процессов – трансформирующий фактор роста (ТФР- β), который усиливает экспрессию гена рецепторов в клетках-мишенях и влияет на продукцию ими цитокинов факторов роста – интерлейкина-1 (ИЛ-1), а также на фактор некроза опухоли (ФНО- α), фактор роста фибробластов (ФРФ), эпидермальный фактор роста (ЭФР), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), последний увеличивает пролиферацию фибробластов. ТФР- β является мощным хемоаттрактантом для моноцитов/макрофагов, которые являются

основным источником провоспалительных цитокинов и фиброгенных факторов роста [1, 2, 297, 411].

Моноциты и макрофаги взаимодействуют с межклеточным матриксом и другими клеточными популяциями посредством секретируемых ими медиаторов. Через интегриновые рецепторы макрофаги связываются с компонентами внеклеточного матрикса (ВКМ), активируя фагоцитоз. Макрофаги стимулируют синтез моноклеарными лейкоцитами ФНО- α (мощного фактора воспаления) и колониестимулирующего фактора 1 (необходимого для поддержания постоянного количества клеток в зоне повреждения), PDGF, ТФР- β , ИЛ-1, ФРФ, ЭФР. Инфильтрация моноцитами/макрофагами зоны повреждения вызывает дополнительную продукцию ТФР- β , накопление ВКМ, миграцию и пролиферацию фибробластов. ТФР- β параллельно блокирует процесс деградации ВКМ [1, 2, 192, 392].

В результате сложных межклеточных взаимодействий возникают миграция, ускоренная пролиферация и дифференцировка фибробластов, синтез и секреция коллагена, других компонентов матрикса. Образуется грануляционная ткань, которая заполняет раневое пространство. В норме начало данного процесса приходится на 4–5-е сутки после травмы [9].

В образованной строме (грануляционной ткани) активно происходит неоваскуляризация – сложный комплексный процесс, тесно связанный с ремоделированием ВКМ и митогенной активацией эндотелиальных клеток. Последние экспрессируют на поверхности фибронектиновые рецепторы. В результате расположенный периваскулярно фибронектин служит направляющим для растущих кровеносных сосудов. Для нормального ангиогенеза также необходимы синтез и активация протеиназ [10, 398].

Основными элементами соединительной ткани являются коллагены I и III типов. Микроокружение, изменение спектра синтезируемых субстратспецифичных протеиназ и их ингибиторов вызывают качественные и количественные изменения коллагенов, их соотношение. В индукции синтеза коллагена участвуют медиаторы эффекторных клеток [61].

На ход раневого процесса большое влияние оказывают прилегающие к области повреждения кератиноциты, синтезирующие различные изоформы ТФР- β , PDGF. Последние оказывают сложное регулирующее действие на миграцию, пролиферацию фибробластов, продукцию ВКМ. На пролиферацию самих кератиноцитов влияют инсулиноподобный фактор роста (ИФР), ЭФР, фактор роста кератиноцитов (ФРК). Уже через несколько часов после повреждения в клетках эпидермиса и дермы, окружающих рану, можно обнаружить ретракцию внутриклеточных тонофиламентов, разрыв большинства межклеточных десмосомальных контактов, обеспечивающих механическое соединение клеток. К повреждению тканей приводят ослабление межклеточных контактов, связи клеток с базальной мембраной, формирование периферических цитоплазматических актиновых филаментов, потеря на поверхности эпидермальных клеток интегриновых рецепторов [169].

В последнее время появилось много данных о роли тучных клеток (ТК) в аллергических, воспалительных и онкологических заболеваниях [348]. Очень рано активируясь после повреждения кожи, они активно участвуют во всех фазах раневого процесса, организуя иммунологические и воспалительные реакции, останавливают процесс активного повреждения и участвуют в процессе заживления раны [336, 354].

Считается, что привлечение тучных клеток в ткани происходит путем высвобождения незрелых предшественников ТК из костного мозга в периферическую кровь с последующей миграцией этих предшественников в ткань и дифференциацией в зрелые ТК. Было доказано, что во время репарации селектины и ICAM-1 регулируют рекрутирование тучных клеток в периферическую кровь. Существует альтернативный путь адгезии, независимый от всех селектинов и ICAM-1 – VLA-4 (Very Late Antigen-4, или интегрин $\alpha 4\beta 1$), являющийся преобладающим селектин-независимым механизмом миграции лейкоцитов в дерму в ответ на различные воспалительные стимулы. Ответ ТК на повреждение универсален и проявляется тотальной дегрануляцией биологически активных веществ. Наряду с процессами дегрануляции существует процесс

миграции, приводящий к перераспределению ТК. Репаративный гистогенез сопровождается сложными взаимодействиями между множественными типами клеток, растворимыми факторами и компонентами внеклеточного матрикса (ВКМ) [291, 301]. Эти взаимодействия находятся в состоянии постоянного движения, в результате микроокружение по мере регенерации постоянно меняется. При этом на любом этапе заживление кожной раны сопровождается выраженной реакцией тучных клеток [10].

Тучные клетки содержат обширный арсенал воспалительных медиаторов (TNF- α , IL-1), факторов роста (TGF- β 1, PDGF) и протеаз (главным образом, химаза и триптаза), которые высвобождаются при повреждении тканей в результате травм, воздействия тепла и облучения, иммуногенных стимулов (например, иммуноглобулином E), комплементарных белков, цитокинов и факторов роста, нейрогенных стимулов (например, фактора роста нервов) [293, 341, 366, 396, 418].

Тучные клетки – гетерогенная клеточная популяция, что проявляется в их способности экспрессировать химазу или триптазу [26, 278]. Химаза обладает свойствами химотрипсина, а триптаза обладает свойствами, подобными таковым у трипсина. Сериновые протеазы высвобождаются из тучных клеток на ранних стадиях воспаления. Химаза и триптаза вместе легко разрушают внеклеточный матрикс для подготовки к следующей стадии заживления раны, которая представляет собой пролиферацию фибробластов и эндотелиальных клеток, при этом не только обладают свойством воздействовать на межклеточное вещество, но также способны избирательно активировать матриксные металлопротеиназы (ММП), выделяемые другими клетками в неактивной форме. Оба фермента способны ремоделировать внеклеточный матрикс (ВКМ): химаза – через активацию ММП-9 и -2, и желатиназы А и В, а триптаза – через активацию ММП-3, чтобы облегчить перемещение эндотелиальных клеток при новообразовании сосудов [396].

В соответствии со своим многофункциональным характером ТК при активации высвобождают и провоспалительные медиаторы, противо-

воспалительные и иммуносупрессивные цитокины, такие как IL-4, IL-10 и TGF- β [67–70], что указывает на их способность как стимулировать, так и подавлять иммунную систему [319, 403, 404].

На разных этапах раневого процесса дегрануляцию тучных клеток и изменение численности данной популяции следует рассматривать как составную часть компенсаторно-приспособительной реакции на повреждение [10]. За последнее десятилетие был достигнут большой прогресс в определении функций ТК во время нормального процесса заживления, описаны их важные особенности, которые предполагают альтернативу ранее известной роли ТК в заживлении ран [275, 351].

Под влиянием ростовых факторов и повышенной экспрессии через 2 дня после травмы эпителиальные клетки, расположенные по краям раны, начинают активно пролиферировать и мигрировать, закрепляются на вновь образованной базальной мембране и формируют нормальные структурные связи с ней и с подлежащей дермой. Одновременно происходит процесс деградации и ремоделирования ВКМ, что облегчает реэпителизацию и играет ключевую роль в процессе перехода от грануляционной ткани к рубцовой.

Комплексное взаимодействие различных клеток, медиаторов и компонентов ВКМ приводит к контракции раны. С 7-х по 14-е сутки раневого процесса фибробласты приобретают фенотип миофибробластов, что свидетельствует о формировании полноценной соединительной ткани [10].

Кроме нормального процесса заживления ран, выделяют два варианта патологического заживления:

– избыточное накопление соединительной ткани и формирование рубца. Избыточной фиброплазии способствуют гиперпродукция фиброгенных цитокинов (в первую очередь TФР- β), недостаточность ферментных систем, ответственных за деградацию ВКМ (плазминоген/плазминовой, металлопротеиназ), избыточное действие тканевого ингибитора металлопротеиназ-s (ТИМПs), усиленная пролиферация фибробластов и гиперпродуцирование ими компонентов ВКМ. К развитию келоидного рубца может приводить нарушение нормальной экспрессии

продуктов генов-регуляторов апоптоза (bcl-2, p53, fas, bcl-x), что приводит к нарушению апоптоза фибробластов на стадии трансформации грануляционной ткани в зрелую соединительную;

– вторым вариантом нарушения нормального заживления являются длительно незаживающие раны.

1.3. Патофизиология длительно незаживающих ран

Как уже отмечалось, к длительно незаживающим ранам относятся трофические язвы нижних конечностей, диабетические язвы, пролежни; раны, развившиеся на месте травмы, оперативного вмешательства, термического или химического поражения кожных покровов и др. Если рассматривать эти совершенно разные по этиологии, патогенезу, клиническому течению процессы на клеточном и субклеточном уровнях, все они характеризуются наличием хронического воспаления [175, 293]. При этом в области раневого дефекта изменяются межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия [232]. В длительно незаживающих ранах снижена экспрессия дермальными фибробластами мРНК проколлагенов I и III типов в результате изменения их фенотипа. Следствием такого «старения» фибробластов является уменьшение их пролиферативной активности, снижение синтеза компонентов ВКМ. Есть данные о том, что угнетение синтеза проколлагена связано с накоплением в дерме частично разрушенных коллагеновых волокон. Для длительно незаживающей раны, в том числе и трофической язвы, характерно преобладание в воспалительном инфильтрате клеток моноцитарно/макрофагального ряда, повышение уровня плазматических клеток, Т- и В-лимфоцитов, при этом нарушается соотношение $CD4^+/CD8^+$ клеток (Т-хелперы/Т-супрессоры) за счет снижения количества Т-хелперов. Выявлена связь между уровнем эстрогенов, динамикой синтеза коллагена и реэпителизацией раневого дефекта. В постменопаузальном периоде обнаружено угнетение коллагенсинтетической функции фибробластов в результате снижения экспрессии $TG-\beta_1$ в области раны. К длительному незаживлению раны может приводить нарушение экспрессии

МВБ-1 α и МВБ-2 β (двух высокомолекулярных изоформ цитокина МВБ-1, регулирующего миграцию мононуклеарных лейкоцитов в очаг воспаления), оказывающих разные эффекты, а в некоторых случаях выступающих как антагонисты. Регулируют процессы ангиогенеза и реэпителизации ФИММ – фактор, ингибирующий миграцию моноцитов и макрофагов и СХС-хемокинов, мононуклеарные лейкоциты (основной источник провоспалительных агентов, большого числа цитокинов и факторов роста). Подтверждено, что к замедлению репарации могут приводить снижение экспрессии PDGF и рецепторов к нему, ростового фактора, повышенный уровень экспрессии ФНО- α , снижение уровня экспрессии ТФР- β , ТФР-ассоциированного фактора и их рецепторов. При этом снижается синтез компонентов ВКМ, нарушается образование α -ГМА, трансформация фибробластов в миофибробласты. В результате нарушается контракция раневого дефекта [74, 156, 203, 401].

Другими причинами нарушения действия цитокинов и факторов роста является увеличение их утилизации при нормальном или даже повышенном уровне синтеза, нарушение функционирования внутриклеточных ферментных систем и систем, ответственных за ремоделирование ВКМ. К молекулам последней проявляют субстрат-специфическую активность матриксные металлопротеиназы (ММПs), являясь эндопептидами, принимают участие в ремоделировании ВКМ, обеспечивают миграцию клеток. Регуляция экспрессии ММПs на этапе транскрипции осуществляется с помощью промоторов (AP-1/AP-2, PEA-3) и ингибиторов, на посттранскрипционном этапе при участии плазминоген/плазминовой системы и матриксных металлопротеиназ происходит активация ММПs из неактивной формы proMMPs. На функциональную активность ММПs влияют многие цитокины, факторы роста, адгезивные молекулы (интегрины и катгерины), некоторые компоненты ВКМ [74, 156, 203, 410].

В длительно незаживающих ранах, в зоне раневого дефекта и в прилегающих областях, нарушаются межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, происходит дисрегуляция систем, ответственных за ремоделирование матрикса, в результате увеличивается количество фибронектина, изменяется соотношение

протеогликанов, накапливается тенасцин во всех слоях раны, в ВКМ снижается содержание интерстициального коллагена. Тенасцин проявляет антиадгезивные свойства и препятствует ремоделированию ВКМ, формированию БМ, клеточной миграции и адгезии к субстрату. Причинами накопления тенасцина в ране являются недостаточная активность сериновых протеиназ, в норме обеспечивающих его деградацию, нарушение экспрессии ТФР- β , бФРФ и ИЛ-1. К нарушению организации и ремоделирования ВМК, замедлению реэпителизации приводит отклонение экспрессии тромбоспондина, который является эндогенным регулятором ангиогенеза, обеспечивает клеточную миграцию [77, 369].

Для длительно незаживающих ран характерны изменения со стороны внутриклеточных микрофиламентов и поверхностных адгезивных молекул, что сопровождается изменением спектра цитокератинов, появляющиеся СК-16 и СК-18 не характерны для нормального эпидермиса и могут использоваться как диагностический критерий. В миофибробластах уменьшается содержание α -ГМА, что вызывает снижение контракции раны. Изменение спектра адгезивных молекул, экспрессируемых на клеточной поверхности, влияет на ход воспалительно-репаративной реакции, снижая миграцию клеток воспалительного инфильтрата в зону повреждения, нарушая ангиогенез, ослабляя межклеточные и клеточно-матриксные контакты в процессе заживления раны [393, 400].

Осложнения трофических язв

Несмотря на то, что трофическая язва является проявлением или декомпенсацией основного заболевания, длительное существование язвенного дефекта может приводить к различным осложнениям. Последние приводят к ухудшению общего состояния и требуют экстренной госпитализации значительной части больных. К основным осложнениям относятся [18, 95, 108, 112, 138, 209]: периульцерозные осложнения – дерматит, экзема, целлюлит, пиодермия, рожистое воспаление, флегмона, анаэробная инфекция; тендинит, периостит, контактный остеомиелит; тромбофлебит; лимфангоит, регионарный лимфаденит, вторичная лимфедема; артрит, артроз; столбняк; кровотечение; малигнизация; заражение личинками насекомых (раневой миаз); формирование хронического компартмент-синдрома.

1.4. Современные подходы к лечению трофических язв нижних конечностей

Достигнуть положительного эффекта лечения пациента с длительно незаживающей раной возможно только, если разорвать цепь патологических изменений и ликвидировать причину появления раны. Не подлежит обсуждению, что радикальное лечение основного заболевания в большинстве случаев гарантирует заживление раневого дефекта [37, 90, 114, 207, 217, 390]. Однако зачастую радикальное лечение невозможно (ПТФБ, дистальное поражение артериального русла с хронической критической ишемией, нейротрофические язвы и т. п.) и местная терапия является единственным методом воздействия на рану [91, 172, 208, 224, 271, 332]. В любом случае подход к лечению трофической язвы должен быть мультидисциплинарным, включающим как консервативные, так и современные хирургические методы [81, 111, 124, 210, 239, 270].

Полноценный комплекс обследования и лечения пациента с длительно незаживающими ранами должен включать [110, 213, 312]:

- детализированный анамнез и осмотр, дополнительные методы исследования, предполагающие прогнозирование течения раневого процесса [29];
- стабилизацию состояния пациента, компенсацию сопутствующей раневому процессу соматической патологии (например, сердечная недостаточность, сахарный диабет, атеросклероз и пр.), общую терапию [6, 14, 92];
- адекватное воздействие непосредственно на рану [167].

Таким образом, комплексный подход к лечению трофических язв нижних конечностей включает:

- системную медикаментозную терапию, которая, в зависимости от основного заболевания, направлена на эрадикацию патогенной микрофлоры в ране и окружающих тканях, улучшение микроциркуляции и лимфооттока, купирование воспаления и обезболивание, подавление местных и системных аллергических реакций, иммуномодуляцию [34, 93, 99, 168, 282, 283];
- компрессионную терапию, которая является основой лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях венозной и лимфатической систем, способствуя купированию отека конечности [38, 49, 248, 357];

- подбор индивидуальной ортопедической обуви, особенно у пациентов с нейротрофическими язвами, сахарным диабетом [186, 386];
- физиотерапевтические методы воздействия на организм [195, 241];
- местное лечение, направленное на ликвидацию гнойно-некротического процесса и воспалительных изменений в ране; перифокального воспаления, санацию раны и защиту кожи вокруг длительно незаживающей раны; стимуляцию репаративных процессов в зоне раны;
- по показаниям применяют дерматопластику раневых дефектов [57, 105, 125, 170, 252, 342].

Местное лечение трофических язв

Несмотря на различные подходы патогенетической терапии, принципы местного лечения трофических язв нижних конечностей во многом схожи [326]. С исторических позиций соответственно появлению новых знаний о патогенезе этого процесса в местной терапии хронических язвенных дефектов выделяют три основных этапа. Первый этап начался в 60-х годах XX века, когда впервые была сформулирована теория влажного заживления ран, которая способствовала созданию новых перевязочных материалов, мазей на гидрофильной основе и снижению частоты применения липофильных субстанций, и по настоящее время определяет тактику разработки и практического применения перевязочных материалов [39, 203, 205, 300, 368]. Второй этап начался с появления фундаментальных знаний о хронобиологических динамических изменениях дифференцировки клеток фибробластического гистогенетического ряда, которые легли в основу дифференцированного метода лечения ран, основанного на верификации стадии раневого процесса. Применение продуктов генной инженерии определило переход на следующую ступень развития. Был сформулирован так называемый метод активной терапии хронических ран, который включает топическое применение факторов роста и биосинтетических аналогов кожи [37, 313, 327].

В начале 2000-х годов была сформулирована теория обработки основания раны «Wound Bed Preparation» с целью перевода хронической раны в острую и

удаления как некротического компонента, состоящего из некротической ткани, так и фенотипически измененных клеток края и основания раны и продуцируемого ими экссудата [314, 388, 419]. Хроническая рана как в биохимическом, морфологическом, физиологическом, так и в генетическом плане отличается от классической острой раны [295]. Избыточная выработка воспалительных цитокинов является основой персистирующего воспаления. Чрезмерная продукция протеаз ведет к деградации и инактивации факторов роста и матриксных белков, нарушению синтеза коллагена, что в сочетании с фенотипической несостоятельностью клеток краевой зоны ведет к нарушению заживления. Условно тактические действия соответствуют акрониму «TIME»: T – tissue management (обработка дна раны); I – inflammation and infection control (контроль инфекции и воспаления); M – moisture balance (контроль экссудации); E – epithelial (edge) advancement (контроль состояния краев раны, стимуляция эпителизации) [316].

Именно обработка дна раны способствует переводу хронической раны в состояние острой и лежит в основе активации эндогенных процессов регенерации тканей. Необходимость подобной агрессивной обработки диктуется целым рядом причин. Прежде всего наличие некротических тканей и пленки фибрина является потенциальным субстратом развития инфекционных осложнений. Кроме того, клеточные линии, находящиеся в крае хронической раны, претерпевают фенотипическую трансформацию, ведущую к нарушению процессов регенерации. В настоящее время появились новые высокотехнологичные перевязочные материалы, применение которых, без сомнения, способствует ускорению заживления хронических ран [107, 134, 285]. Однако применение этих средств без предварительной обработки раны малоэффективно. Преимущественно используются следующие способы обработки раны: хирургический, аутолитический, химический и физические [63, 64, 240]. Очень важным моментом остается не только выбор адекватного метода обработки, но и определение частоты/кратности обработок [51]. Известно, что более частая обработка раны ведет к более скорой эпителизации [302].

Хирургическая обработка ран с использованием скальпеля или ножниц является одним из важнейших аспектов местного лечения и включает поэтапное удаление некротических тканей, фибриновой пленки, иссечение краев раны, содержащих фенотипически измененные клетки. Хирургическая обработка выполняется с обезболиванием в стационаре с целью перевода хронической раны в острую, что сокращает экссудацию, время до эпителизации, снижается риск инфекционных осложнений [7, 20, 134, 245].

Основные варианты использования некрэктомии в лечении ран:

– дебридмент с одномоментной пластикой дефекта тканей, так называемая shave-therapy (липодермэктомия): дерматомом тонкими горизонтальными слоями срезают измененную кожу и подкожную клетчатку до исчезновения признаков склероза и появления диффузной кровоточивости раны. Фасцию голени не резецируют, дефект кожи закрывают перфорированным аутодермотрансплантатом толщиной 0,5–0,8 мм;

– дебридмент с пластикой дефекта вторым этапом (при невозможности выполнить радикальную хирургическую обработку, при вероятности повторной некрэктомии);

– дебридмент с заживлением раны вторичным натяжением (при небольшом размере раны, когда сроки вторичного заживления и сроки лечения с пластикой будут одинаковы).

Надо отметить, что проведение полноценной хирургической обработки невозможно при наличии мягкого некроза и при облитерирующих заболеваниях артерий, то есть при снижении лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) ниже 0,6. В этом случае первым этапом должна выполняться хирургическая реваскуляризация, в том числе рентгеноэндоваскулярная баллонная ангиопластика. Только через 2–4 недели возможно проведение некрэктомии.

Описанная хирургическая некрэктомия «острым» путем, то есть с применением режущих хирургических инструментов, выполняется наиболее часто, однако в ряде случаев осуществить такое вмешательство не представляется возможным (наличие мягкого некроза, огромная площадь раны, предлежание жизненно важных органов,

несогласие пациента, противопоказания к анестезиологическому пособию). В этих случаях используются альтернативные методы некрэктомии (физическая, биологическая, химическая, ферментная, аутолиз).

Аутолиз относится к естественному пассивному селективному процессу, генератором которого являются собственные нейтрофилы, продуцирующие эластазу, коллагеназу, миелопероксидазу, гиалуронидазу и лизосомные ферменты, лизирующие некротизированные ткани. Для ускорения процесса очищения ран используют гидрогели, которые поддерживают влажную среду в ране и эвакуируют экссудат. Метод еще называют гиперосмолярной некрэктомией (гель с 10% NaCl). Несмотря на высокую клиническую эффективность и высокую селективность аутолиза, следует отметить относительно низкую скорость очистки, требующую многократного применения геля. Кроме того, высок риск инфекционных осложнений и увеличения раны, усиления болевого синдрома. Методика требует достаточно много времени и в современных условиях применяется редко [235].

Местное применение протеолитических ферментов, коллагеназы в виде мазей, импрегнированных повязок диктует необходимость частых перевязок, использование дорогостоящих препаратов. Для полной некрэктомии необходимы высокие концентрации ферментов. При этом недопустимо попадание последних на здоровые ткани. Надо отметить малую доступность селективных протеаз при достаточно высокой частоте развития контактного дерматита и экземы. На практике метод занимает несколько дней и даже недель [65, 307].

К физическим методам обработки относится ультразвуковая кавитация, лазерная, плазменная некрэктомия, радиочастотная абляция, криодиструкция и диатермодеструкция. Это современные способы обработки ран, обладающие целым рядом очевидных преимуществ, но предполагающие наличие высокотехнологичного оборудования и подготовленного персонала. Часто требуется обезболивание, что ограничивает применение методов при каждодневной перевязке [82, 106, 127, 139, 140, 143, 144, 320, 330, 365, 408].

Некрэктомия с применением специализированных устройств типа VERSAJET, представляющих собой гидрохирургические системы для ударного

действия на некротическую ткань струи раствора со скоростью до 1000 мк/час с одномоментной эвакуацией раствора и некротических масс из раны. Однако система VERSAJET является дорогостоящим оборудованием, требует большого количества стерильного раствора.

Биологическая некрэктомия проводится с использованием стерильных личинок зеленых или синих падальных мух (*Lucilia caesar*, *Lucilia sericata*, *Calliphora erythrocephala*, *Phormia regina*) и обеспечивает высокоселективную некрэктомиию. Для полной очистки раны требуются несколько дней и повторные процедуры. Лечение можно проводить амбулаторно, хотя у пациентов возникают эстетические проблемы [145, 320].

Химический дебридмент основан на применении мазей с некролитическим эффектом (ихтиоловая, салициловая) и чаще используется в отношении некрозов большой площади на поверхности ран. Мазь требует длительной экспозиции (двое суток) или повторного применения. При этом может вызвать усиление болевого синдрома и гипертермию. Для 20% салициловой мази существует ограничение по максимальной площади применения [35].

Любая хроническая язва является как минимум контаминированной или поверхностно колонизированной. Критическая колонизация или явная инфекция – два состояния, требующие местного применения средств с антибактериальными свойствами. Критическая колонизация имеет очень большое клиническое значение, так как способствует замедлению процессов репарации и приводит к хронизации раны. Данное состояние можно заподозрить при появлении относительно неспецифических для явной инфекции признаков или наличии не ярко выраженных симптомов местного воспаления [161, 334, 379]: локальной боли, несмотря на изначальный сенсорный дефицит; эритемы; неприятного запаха; увеличения количества экссудата; локального отека; индурации мягких тканей; сине-черного окрашивания и геморрагического ореола; увеличения размера раны; нарастания некрозов; изменения цвета дна раны с розового на желтый или серый; задержки заживления раны, несмотря на адекватную разгрузку; разрыхления грануляционной ткани, ее легкая ранимость и кровоточивость; образования «карманов».

Если лечение системной инфекции предусматривает однозначное назначение антибиотиков в сочетании с местным лечением, то целесообразность и адекватность системной антибактериальной терапии при местных инфекциях и тем более в условиях критической колонизации остается довольно дискуссионным вопросом [19, 45, 136, 187, 272, 303, 420]. Обсуждая местные инфекционные осложнения, нельзя не коснуться проблемы биопленок. Биопленка – сообщество микроорганизмов разных видов, живущих в трехмерном мукополисахаридном матриксе [60, 280, 325]. Формирование биопленки в условиях раневого дефекта способствует развитию хронического воспаления и замедляет заживление [33, 98, 157, 268, 269, 315, 318].

Основной клинической проблемой является устойчивость бактерий биопленки к антибактериальным агентам, большая молекулярная масса антибиотиков затрудняет их проникновение через мукополисахаридный матрикс [73, 159, 289].

Важно отметить, что формированию биопленок при сахарном диабете способствуют иммунодефицит и ишемия. Таким образом, сахарный диабет следует рассматривать как состояние, предрасполагающее к формированию биопленок [184, 216].

Уже несколько десятилетий для очищения ран с успехом используется ультразвуковая кавитация. Клиническими эквивалентами успешной элиминации биопленок можно считать активацию заживления, уменьшение уровня экссудации и степени образования налета [82].

В последнее время большое внимание уделяется топическому применению продуктов, содержащих серебро. Антимикробное действие серебра известно с античных времен, механизм его действия сводится к разрушению клеточных мембран, инактивации бактериальных ДНК и РНК, связыванию и инактивации бактериальных цитозольных белков [193].

Серебро выступает в роли ингибитора тканевых металлопротеаз: ионы серебра тормозят высвобождение ионов цинка, которые необходимы для активации металлопротеаз, а также участвуют в окислении сульфидных связей в

металлопротеазах. Топическое применение продуктов, содержащих серебро, сопровождается снижением интенсивности боли за счет снижения выраженности воспаления, подавления инфекции и восстановления трансэпителиального потенциала. Также имеются данные о том, что ионы серебра обладают гемостатическими и противовоспалительными свойствами, усиливают реэпителизацию и ангиогенез. Топическое применение продуктов, содержащих серебро, сопровождается меньшей частотой и выраженностью образования рубцовой ткани [260].

Контроль экссудации и поддержание влажной среды в ране являются основополагающим моментом заживления любой хронической раны. Избыточная экссудация приводит к мацерации кожи вокруг раны и увеличивает риск инфекций, способствует увеличению размера язвы и замедляет заживление. Избыточное отведение экссудата может способствовать высыханию раны, гибели эпителия и замедлению заживления, развитию некроза. Выбор перевязочного материала должен обязательно учитывать степень экссудации раны и, при необходимости, отводить излишки экссудата (альгинаты, гидроволокна, гидроцеллюлярные повязки) или же дополнительно гидратировать раневую поверхность (гели, гидроколлоиды) [300, 347, 407].

Революционным подходом в местной терапии ран можно считать использование вакуумной терапии (VAC – vacuum assisted closure). В основе данной методики лежит применение специальных губчатых повязок и вакуумного генератора, что позволяет создать отрицательное давление в ране, следствием чего являются удаление излишков экссудата, уменьшение бактериальной обсемененности раны и стимуляция роста грануляционной ткани и эпителия [139, 259, 261, 286, 367, 382, 384, 395].

Неотъемлемым компонентом лечения ран является местное медикаментозное воздействие на рану. В I–II фазах раневого процесса основные патологические изменения обусловлены инфекцией и некрозом. Применение антисептических растворов направлено на ликвидацию инфекции и предупреждение вторичного инфицирования [150, 399]. Однако антимикробные свойства антисептиков могут

нивелироваться их отрицательным влиянием на развитие грануляций в ране. Это характерно для большинства традиционных препаратов. Общие рекомендации по использованию антисептиков:

- не использовать спиртовые растворы – могут вызвать ожог незрелых грануляций, болевой синдром;
- перекись водорода 3% использовать только в I фазе раневого процесса и при подозрении на анаэробную инфекцию (так как свободный кислород оказывает агрессивное действие не только на микроорганизмы, но и на очаги неэпителия);
- не использовать антисептики, окрашивающие ткани, так как затрудняется анализ ситуации в ране; к тому же большинство из них являются цитотоксичными;
- не использовать для лечения ран растворы перманганата калия, обладающего выраженным подсушивающим действием, вплоть до некроза эпидермиса, и окрашивающего ткани.

В настоящее время оптимальными антисептиками, наносящими тканям пациента минимальный ущерб, являются: 0,01% мирамистин, 1% повидон-йод, 0,02–0,05% хлоргексидин, полигексанид, комбинация октенидина дигидрохлорида с феноксиэтанолом. Выраженность воспаления и характер экссудата определяют кратность обработки. Как правило, в III фазе раневого процесса отсутствуют показания для применения антисептиков, за исключением обработки кожи вокруг раны с целью профилактики вторичного инфицирования [141].

Для повышения лечебного эффекта перевязочный материал сочетают с мазями. Согласно стратегии ведения ран во влажной среде большинство мазей изготавливают на гидрофильной основе. Применяют мази дифференцированно по стадиям раневого процесса: в I фазе раневого процесса допустимо 2–4-кратное использование мазей с антибактериальным действием, во II фазе – 1-, 2-кратное нанесение для защиты грануляций, в III фазе – 1–3-кратное – для стимуляции репаративных процессов [148, 151].

Длительное время в качестве перевязочного материала, накладываемого непосредственно на рану, использовались стерильные марлевые салфетки. Они либо прикрывали нанесенные на ткани мази и порошки, либо пропитывались

различными лечебными препаратами. Марля, как и другие текстильные материалы, хорошо поглощает, но плохо связывает экссудат и обладает высокими адгезивными свойствами. Поэтому недостатками таких повязок являются быстрое пропитывание их раневым отделяемым и значительная адгезия к раневой поверхности. Все это приводит к нарушению дренирования раны, болевым ощущениям и травматизации тканей при смене повязки, ухудшению условий для заживления, необходимости частых перевязок и обязательной дополнительной фиксации. Современным требованиям лечения раны удовлетворяют так называемые интерактивные повязки. Их действие на рану реализуется за счет механических и физических свойств самой повязки. Перевязочные средства, применяемые для закрытия язвенной поверхности, различают по составу, абсорбционному объему, регидратирующей способности, эластичности, адгезивным свойствам, паро- и влагоизоляции, удобству применения, стоимости и т. д. Грамотно подобранное раневое покрытие способно во многом предопределить успех лечения. Современные перевязочные материалы должны отвечать следующим требованиям [74, 204, 368]:

- смена повязки должна быть безболезненной и атравматичной для растущего эпителия, грануляций и интактной кожи по краю раны;
- обладать антибактериальным действием;
- обеспечивать влажную среду в ране;
- препятствовать вторичному инфицированию раны и контаминации окружающей среды;
- обеспечивать адекватное удаление экссудата в сочетании с предотвращением избыточной мацерации краев раны;
- создавать идеальный микроклимат для заживления раны (газообмен, термообмен, pH);
- иметь возможность анатомического моделирования, то есть адаптироваться к любой поверхности;
- быть гипоаллергенными;
- иметь механическую прочность;

- не быть токсичными;
- не требовать частой смены повязки;
- быть экономически обоснованными в производстве;
- не требовать приобретения дополнительных навыков у персонала;
- длительно храниться.

Количество перевязочных материалов растет с каждым годом. И тем не менее не может быть раневого покрытия, отвечающего всем перечисленным требованиям. Выбор перевязочного материала определяется типом раны, отсутствием или наличием местного воспаления, количеством экссудата и фазой раневого процесса, индивидуальными особенностями пациента и его финансовыми возможностями [107, 109, 206, 300, 412]. Основные группы интерактивных раневых покрытий следующие:

- альгинатные повязки представляют собой гидрофильный полимер в форме волокон, получаемый из бурых морских водорослей: *Fibroclear Ag*, *Aquacel Ag*, Альгипор®, *SeaSorb®*, *Suprasorb® A*, *Sorbalgon®*, *Kaltostat®*, *Tegagen®*, *Silvercel®*;

- гидрофибры – это гидроколлоидные волокна, которые при контакте с экссудатом переходят в форму геля и поглощают количество экссудата, в 30 раз превосходящее сухой вес повязки: *Aquacel®*;

- осмотически активные повязки абсорбируют выделения, бактерии и некротические ткани: *Mesalt®*, ТендерВет;

- гидроколлоидные раневые покрытия представляют собой самофиксирующиеся повязки с полупроницаемым верхним слоем, покрытым гидрофильным коллоидным гелем, распределенным в гидрофобной клеевой массе, что обеспечивает абсорбцию раневого экссудата и перевод его в желеобразное состояние: *Fibrocold Ag Basic*, *Fibrocold Ag Film*, *Fibrocold Ag Heel*, *Fibrocold Ag Sacrum*, *Comfeel®*, *Transparent*, *Hydrocoll®*, *Suprasorb® H*, *DuoDerm®*, *Granuflex®*, *Tegasorb®*;

- гидрогели представляют собой природные или синтетические «сшитые» полимеры, которые благодаря гидрофильным центрам абсорбируют и

удерживают в своей структуре значительное количество воды и набухают, но при этом не растворяются: Normgel®, Hypergel®, Гелепран, SILKOFIX GEL-Ag, SILKOFIX GEL-Ag COMFORT, Hydrosorb®, Suprasorb® G, Opragel®, Tegagel®, Comfeel®, Purilon Gel, Intrasite®, NU-Gel®;

– губчатые полиуретановые (гидроцеллюлярные) повязки представлены гидрофильной полимерной пеной, покрытой полупроницаемым полиэстером или силиконом: Suprasorb® P, Biatain®, PermaFoam®, Alevin®, Cavi-Care®, CombiDerm®, Mepilex®, Mepilex® Ag, Mepilex® Lite и Mepilex® Border (Mölnlycke Health Care), Альгимаф, Гешиспон, Дигистон, Сангвикол;

– атравматичные повязки представляют собой крупноячеистую хлопковую, хлопко-вискозную марлю или другой материал сетчатой структуры, импрегнированный гидрофобным материалом, чаще парафином или воском: Парапран, Воскопран, Jelonet™, Grassolind™ Neutral, Активтекс; с антисептиками: Branolind™, Vactigras™, Inadine™;

– пленочный перевязочный материал, или полупроницаемые пленки, состоят из прозрачного тонкого листка полиуретановой пленки, с нанесением с одной стороны гипоаллергенного клеевого покрытия: OpSite®, Hydrofilm®, Suprasorb® F, Tegaderm®, Bioclusive®;

– вторичные сорбционные повязки отводят экссудат из раны, обладают способностью удерживать его в глубине материала: салфетки «Медикомп», Mesorb®, «Цетувит», «Компригель».

Конечно, раневое покрытие не заменит весь лечебный процесс, но поможет активизировать его, сократить сроки лечения, защитить от инфекции, смоделировать формирование рубца. Существуют различные подходы к выбору повязок. Практически наиболее удобен выбор повязки по фазам раневого процесса.

В современной реконструктивной хирургии применяются методы замещения поврежденных структур с помощью биосовместимых препаратов. Для производства биопластических материалов используются биodeградируемые полимеры, отличительной особенностью которых является способность к

биодegradации и включению в метаболизм клеток продуктов распада: коллаген, желатин, альгинаты, хитозан и др. [247, 256, 264, 311, 331, 358, 380, 397, 415].

Широкое распространение получили коллагенсодержащие препараты, которые в виде пленок, губок, порошков, паст используются как самостоятельный фактор стимуляции регенерации тканей, так и в комбинации с различными лекарственными включениями. Широкое распространение получили Комбутек, Метуракол, Коллахит, Альгикол, Колоцил и др. В последние годы с успехом используется изготовленный на основе растворимого высокоочищенного коллагена кожи крупного рогатого скота материал «Коллост». Способ его получения позволяет сохранить трехспиральную структуру волокна, но при этом дает высокую степень очистки от балластных веществ. Максимально приближенный к коллагену человека, он является матрицей для направленной тканевой регенерации: когда имплант связывается с раной, фибробласты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна из окружающей здоровой ткани, внедряясь в коллагеновую решетку, распространяются строго по ней. Создается переходный матрикс, который стимулирует иммунную систему организма, улучшает перенос факторов роста, активизирует гранулоциты, макрофаги, фибробласты, усиливает миграцию последних и пролиферацию эпителиальных клеток. В процессе заживления биоматериал направленно замещается собственной соединительной тканью, исключается беспорядочный рост грануляционной ткани как ответной реакции организма на скорейшее закрытие раны. Коллаген является одним из наиболее перспективных биоматериалов, широко применяемых в мировой медицинской практике [16, 189, 255, 306, 359].

Известны клеточные технологии, направленные на стимуляцию регенераторных процессов, – методики культивирования кератиноцитов на коллагеновом геле, эпидермальных клеток на культуре фибробластов, создание «живого эквивалента кожи» и комбинированных субстратов (Apligraf – аллофибробласты на коллагеновом гелевом матриксе и культивированные кератиноциты), двухслойной «искусственной кожи» – силиконовой пленки и

биодegradирующей мембраны из коллагена и хондроитин-6-сульфата (Integra), «культивируемых эпидермальных аутотрансплантатов» (Epicell, Epidex, Myskin), суспензии культивируемых аутогенных кератиноцитов (ReCell), аллофибробластов на кремнийорганической основе, продуктов на основе бесклеточной аллогенной дермы (AlloDerm) и др. Увеличению скорости репаративных процессов, в том числе при лечении трофических язв, способствует использование дермального эквивалента, представляющего собой коллагеновый гель, содержащий аллогенные дермальные фибробласты человека [32, 54, 59, 103, 116, 117, 149, 257, 258, 262, 263, 274, 360, 372].

Большие перспективы для оптимизации заживления длительно незаживающих ран имеет технология использования культивированных *in vitro* аутогенных и аллогенных фибробластов. Использование культуры аллофибробластов сопровождается выраженными репаративными процессами с повышенным количеством пролиферирующих фибробластов. Доказано, что пролиферативная активность и морфофункциональные изменения клеток в зоне раневого дефекта могут быть целенаправленно модулированы с помощью специфического воздействия, например, ретиноидными препаратами или неспецифического воздействия углеродминеральными сорбентами [119, 128, 273, 287, 290, 298, 340, 385, 387].

За последние годы проведено много исследований по изучению эффективности генной терапии ишемических заболеваний. Терапевтический ангиогенез основан на эволюционно запрограммированном процессе образования и роста кровеносных сосудов. Препарат «Неоваскулген» представляет собой кольцевую ДНК (плазмиду), несущую человеческий ген VEGF 165, кодирующий синтез фактора роста эндотелия сосудов (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor). Последний стимулирует образование и рост коллатеральных сосудов, развитие микроциркуляторного русла в ишемизированной ткани нижней конечности, способствует насыщению тканей кислородом, заживлению язв, увеличивает дистанцию безболевого ходьбы. По данным клинических исследований, терапевтический эффект после курса Неоваскулгена® сохраняется до 3 лет [53, 55, 56, 176, 190, 284, 305, 378].

Перспективным направлением тканевой инженерии и клеточной терапии представляется использование различных хорошо изученных пептидных факторов роста, активирующих клеточный фибробластический дифференцион [62, 165, 236, 350, 373, 406].

Препараты ростковых факторов:

PDF – рекомбинантный человеческий тромбоцитарный фактор роста (Регранекс). Достоверно значимо улучшает и сокращает сроки заживления язвенных дефектов;

EGF – рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста. Выделен Stanley Cohen, Vanderbilt University (US). Белок, относящийся к эпидермально-эндотелиальным факторам роста. В отличие от других членов своего семейства имеет несколько клеток-мишеней: фибробласты, эндотелиальные клетки и кератиноциты. Вместе с трансформирующим фактором роста бета (TGF- β) EGF участвует в процессах репарации тканей, стимулируя пролиферацию и дифференцировку фибробластов, эндотелиальных клеток и кератиноцитов, активируя ангиогенез, формирование грануляционной ткани и последующую эпителизацию. В 2006 году был создан препарат Эберпрот П (Эбермин, Биоплен ЭФР), в 2014 году разрешено его применение на территории РФ. Местная инфильтрация EGF позволяет стимулировать пролиферацию и дифференцировку фибробластов, эндотелиальных клеток и кератиноцитов, введение препарата в ткани раны позволяет избежать воздействия протеаз, обеспечивает взаимодействие EGF с рецепторами;

FGF – фактор роста фибробластов (Trafermin*-spray, Fiblast-spray. Препараты не зарегистрированы в РФ).

Эффективность лечения трофических язв зависит от многих факторов, в том числе от площади раневого дефекта. Если размеры последнего не превышают 5 см в диаметре, вероятность эффективного лечения раны велика [223, 279, 281]. Глубокие раны, площадью более 50 см², считаются обширными и заживать только за счет краевой эпителизации и контракции раны не могут. Основным методом восстановления кожного покрова в данных случаях является кожная пластика [74, 124, 125, 165, 247].

Таким образом, на современном этапе по отношению к трофическим язвам применяется следующая тактика:

- устранение основной причины, вызвавшей образование трофической язвы (если возможно);
- хирургическая обработка – некрэктомия;
- адекватное дренирование;
- использование оптимальных антисептиков, но отказ от цитотоксических средств;
- использование современных перевязочных средств согласно стадиям раневого процесса;
- следование теории влажного заживления ран;
- насыщение раны необходимыми веществами с помощью мазей и перевязочного материала;
- использование дополнительных средств, стимулирующих заживление ран;
- при обширных ранах – кожная пластика.

Многочисленные современные технологии позволяют значительно улучшить результаты местного лечения трофических язв, однако они не лишены многочисленных недостатков [343]. В связи с этим актуальной представляется разработка и внедрение новых подходов и методик воздействия на раневой процесс.

1.5. Криометоды в лечении трофических язв

Целебные свойства холода на протяжении многих веков использовали для лечения различных заболеваний, обезболивания, закаливания. В последние десятилетия возрос интерес к криотерапии: изучено влияние холода на разные системы организма, раскрыт механизм адаптации человека к его действию, появились новые технические возможности генерации холода и современные крионосители. Криотерапия получила признание и распространение в самых различных областях медицины [42]. Установлено, что в коре головного мозга холодная рецепция отображена значительно сильнее, чем тепловая (на 1 см²

размещаются 10–15 холодových точек и только 1–2 тепловых). Организм здорового человека на острое охлаждение отвечает рядом стандартных реакций: сужением сосудов поверхностных тканей тела, активным выделением адреналина и норадреналина, нейрогуморальной активацией гипоталамуса с высвобождением гормонов аденогипофиза – АКТГ и ТТГ, пилоэрекцией, дрожью (с ростом энергетического обмена на 300 %), увеличением объема легочной вентиляции и в меньшей степени частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления, рефлексом Левиса – периодическим расширением периферических сосудов с ростом температуры кожи [28, 160].

В зависимости от степени воздействия методы криотерапии делят на два вида: использование умеренно низких температур от +20 до –30 °С; применение низких температур от –30 до –180 °С [42, 160].

Выделяют общую и локальную криотерапию.

Общая криотерапия – это метод физиотерапевтического воздействия на организм различными видами хладагентов для отведения тепла от всей поверхности тела человека до порога криоустойчивости и отсутствия значимых сдвигов терморегуляции организма. Общая криотерапия осуществляется с помощью специальных устройств, именуемых криосаунами (криокамерами), где необходимая минусовая температура (–130 °С) генерируется с помощью азотно-воздушной смеси или атмосферного воздуха. Это достаточно дорогая и сложная техника, которая обычно устанавливается в престижных или специализированных клиниках. Воздействие холодом осуществляется на весь организм одновременно, что приводит к активации всех адаптационных ресурсов [47, 48, 133, 237]. При локальной криотерапии предполагается физиотерапевтическое воздействие на конкретный участок тела для отведения от него тепла твердыми, жидкими или газообразными хладагентами, обеспечения местного эффекта, без активной внутренней реакции всего организма. Основные эффекты локальной криотерапии: уменьшение отека, воспаления, ликвидация мышечного спазма, снятие боли, а также гемостатическое (за счет сужения мелких капилляров и артериол кожи, замедления скорости кровотока),

антигипоксическое (замедление обменных процессов, снижение потребления кислорода), репаративное действие [145]. При криовоздействии первой защитной реакцией является сужение сосудов, направленное на сохранение тепла, за этим следует вторая защитная реакция – расширение просвета кровеносных сосудов для усиления теплообразования, в механизме которой играют роль образование комплекса сосудорасширяющих веществ, снижение мышечного тонуса, аксон-рефлексы. Локальное действие холода вызывает возбуждение кожных рецепторов, далее при длительном охлаждении происходит их торможение – эти процессы обуславливают субъективные ощущения: вначале чувство холода, затем жжения и покалывания, боль, которые сменяются анестезией и анальгезией. В результате «блокирования» болевых рецепторов кожи и аксон-рефлексов, нормализации возбудимости нейронов спинного мозга разрывается порочный круг «боль – мышечный спазм – боль» [42, 131, 356]. В зависимости от интенсивности, длительности, динамики выделяют несколько видов местного холодового воздействия:

- деструктивная криотерапия – воздействие холодом с температурными параметрами ниже порога криоустойчивости ткани, приводящее к некротизации охлаждаемых тканей [405];

- криохирургия (экстирпационная криотерапия) – циклическое воздействие холодом с температурными параметрами ниже порога криоустойчивости ткани, приводящее к разрушению или удалению охлаждаемых тканей;

- регенеративная криотерапия – кратковременное, дозированное холодовое воздействие, близкое к порогу криоустойчивости, на ткани и органы организма с целью улучшения в них процессов регенерации и восстановления функции.

При регенеративной криотерапии происходит реакция организма, связанная с местным раздражением ткани, устранением болезнетворной причины, регенерацией ткани и восстановлением ее функций. При этом в тканях организма происходят те же патофизиологические изменения, что и при процессе воспаления: 1-я фаза, обусловленная действием сосудисто-активных медиаторов; 2-я фаза – гиперемия, 3-я фаза – экссудация и отек, 4-я фаза – лейкоцитарная

инфильтрация, 5-я фаза – регенерация [102, 133, 145, 314]. Современная криохирургия является щадящим и экономным методом ликвидации патологических тканей в ране, вследствие чего многие специалисты считают ее наиболее совершенной хирургической технологией. Однако отличный результат криохирургического лечения во многом связан с адекватным техническим обеспечением операций [75].

При реализации метода регенеративной криотерапии очень важным моментом является контроль за параметрами охлаждения тканей, с чем связан тесным образом терапевтический эффект. Было проведено множество теоретических и экспериментальных работ, объясняющих механизмы действия низких температур на биологические ткани [135, 185]. Доказано, что именно внутриклеточное образование льда повреждает органеллы, мембраны, а при замерзании межклеточной жидкости клетка пересаливается [30]. Решающее значение при осуществлении разрушающих воздействий замораживанием имеет скорость охлаждения и оттаивания. В момент криовоздействия ярко-белый цвет тканей указывает на расположение границы зоны замораживания, которая постепенно увеличивается во все стороны от края криоаппликатора. Макроскопические изменения, следующие за криодеструкцией, идентичны при любой локализации очага: непосредственно после оттаивания отмечается умеренная гиперемия, сменяющаяся выраженной отечностью, а через 3–4 дня в центральной части замороженной зоны появляется некроз с грязно-серой, бурой окраской, который начинает отторгаться, и примерно через месяц весь объем крионекроза оказывается заменен грануляционной тканью [12, 179]. Микроскопически отмечаются диссоциация клеток, кровоизлияния, коагуляционный некроз; параллельно с отторжением девитализированных масс активизируется деятельность фибробластов, лейкоцитарная инфильтрация обуславливает асептичность некроза. Наконец, образуется нежный рубец, богатый эластичной соединительной тканью. При электронной микроскопии отмечаются разрыв митохондрий, разрушение эндоплазматических мембран, разбухание ядер [135].

Локальную криотерапию подразделяют на неаппаратную и аппаратную. Неаппаратная локальная криотерапия проводится с помощью водосодержащих криоагентов и представляет собой ледяные аппликации, массаж кубиками льда (+4...0 °С), аппликации синтетических криопакетов «Дельта-терма» (-10...-20 °С), Pino, Cryogel, Kryoberg.

Описан способ использования снега угольной кислоты для лечения трофических язв. Снег угольной кислоты формируют в виде цилиндра диаметром 0,5–0,7 см, основание которого устанавливают по периферии язвы поочередно в 4 точки. Экспозиция аппликации в каждой точке составляет 1,5–2 минуты. Способ позволяет обеспечить ускорение процесса заживления трофических язв без формирования грубых рубцов, за счет запуска механизма регенерации при кристаллизации воды в клетках, вследствие резкого замораживания и их последующего разрушения при медленном оттаивании [180, 201].

Аппаратная криотерапия может производиться с помощью устройств, использующих для охлаждения газы (хлорэтил, углекислый газ, жидкий азот) или генерирующих сухой холодный воздух до температуры -30...-60 °С (КриоДжет С50, С100, С200 и С600, КриоДжет MINI, CryoAir, Cryoflow 700, 100). Е.М. Липницкий применял распыление жидкого азота на некротические ткани дна язвы в течение 15–20 секунд до появления легкого белого налета. Длительность общего воздействия зависела от площади язвы, сеансы проводили через 2–3 дня до полного отторжения некроза и образования живых грануляций [145].

В любом случае криотерапия применяется в комплексном лечении со стандартными общими и местными препаратами. Местная криотерапия, усиливая экссудацию и разрыхляя мертвые ткани, способствует некролитическому действию протеолитических ферментов, стерилизует инфицированные ткани, при этом девитализируется патогенная микрофлора: вирусы, гноеродные микроорганизмы, грибки. Незначительная перифокальная реакция позволяет применять криогенное лечение у больных с сопутствующими заболеваниями и, что немаловажно, амбулаторно в условиях поликлиники. Для организма локальное охлаждение проходит без последствий, о чем свидетельствует

отсутствие заметной общей реакции на криовоздействие. Местная реакция вокруг очага поражения тканей минимальна. Образование некроза не вызывает ощутимого отрицательного воздействия на организм в целом. Это позволяет оценить криогенный метод как один из наиболее физиологичных среди применяемых в медицине [124, 137, 178, 207, 235, 239].

Важная положительная особенность криотерапии состоит в том, что организм восстанавливается самостоятельно, благодаря активизации внутренних резервов. При этом процедура занимает считанные минуты и не вызывает особого дискомфорта. Являясь бескровным методом, не требующим анестезии, криодеструкция легко переносится и позволяет получить хорошие результаты у больных сахарным диабетом, с обширными длительно незаживающими ранами, при лечении хронических очагов инфекций в пожилом и старческом возрасте. Криотерапия практически не имеет осложнений, а глубокие физиологические и иммунологические основы эффективности данного метода во многих ситуациях обуславливают его преимущества над традиционными приемами лечения [118, 219].

Криогенный метод лечения заслуживает того, чтобы применяться гораздо более широко, чем это имеет место в настоящее время. Полная абластичность при лечении злокачественных опухолей, естественный иммуностимулирующий эффект, гемостаз и обезболивание выгодно отличают криодеструкцию от большинства известных способов активного лечения. Характерной чертой всех методов медицинской криологии является успешное сочетание применения холода практически со всеми другими методами физического и медикаментозного лечения.

1.6. Применение обогащенной тромбоцитами донорской плазмы в клинической практике

Положительный эффект от применения аутогемотерапии известен давно. Выдающийся отечественный хирург В.Ф. Войно-Ясенецкий в своем знаменитом труде «Очерки гнойной хирургии» подробно описал применение аутогемотерапии во время работы в военном госпитале в 1904–1905 годах [50].

Первый эксперимент по использованию аутогемотерапии для лечения переломов провел хирург Август Бир в 1905 году. В дальнейшем аутогемотерапию широко использовали для стимуляции защитных реакций у больных с инфекционными заболеваниями, фурункулезом, хроническими воспалительными заболеваниями, для активизации репаративных процессов после травм и оперативных вмешательств. Эффективность и минимальная частота побочных эффектов на многие годы, вплоть до начала эры антибиотиков, сделали аутогемотерапию и аутосеротерапию часто используемыми вспомогательными методами лечения [370].

В 1965 г. в Калифорнийском университете разработана методика стимуляции остеогенеза дефектов костей лицевого скелета обогащенной тромбоцитами плазмой. Последняя способствовала увеличению количества остеоиндуктивного морфогенетического белка («BMP – bones morphogenetic protein»). В основу метода легли ранее полученные данные о сильно выраженной остеогенной и хондрогенной активности субстанции, содержащейся в альфа-гранулах тромбоцитов [100, 317, 337, 361]. Обогащенная тромбоцитами плазма используется в медицине с 1975 года: с ее помощью изначально проводили бесшовное сращение нервов, склеивание роговиц глаза. Уже тогда исследователи пришли к выводу о том, что тромбоциты усиливают синтез коллагена, который способствует быстрому заживлению дермальных тканей [265, 347, 370].

Десятилетие спустя началось широкое использование плазмы, обогащенной тромбоцитами, в том числе в хирургии. В 1989 г. французским медиком Наполеоном Феррара был выделен сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF), мультифункциональный цитокин, который представляет собой гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 45 кДа, который необходим для стабильности эндотелия и физиологического неоангиогенеза. Это открытие стало предпосылкой использования ОТП для лечения пародонтита, ускорения регенерации костей и ран лица. С 2005 года дерматологи начали применять ОТП в эстетической косметологии [199, 207, 258, 280, 304, 370].

Механизм действия обогащенной тромбоцитами плазмы

Тромбоциты (от греческих слов: $\Theta\rho\acute{o}\mu\beta\omicron\varsigma$ – сгусток и $\kappa\acute{\upsilon}\tau\omicron\varsigma$ – клетка; устаревшее название – кровяные пластинки) – это небольшие (2–4 мкм) безъядерные плоские бесцветные клетки крови, образующиеся из мегакариоцитов. Различают 5 форм тромбоцитов: юные (0–0,8 %); зрелые (90,3–95,1 %); старые (2,2–5,6 %); формы раздражения (0,8–2,3 %); дегенеративные формы (0–0,2 %) [147].

Функции тромбоцитов: формирование тромбоцитного агрегата, первичной пробки, закрывающей место повреждения сосуда и предоставляющей свою поверхность для ускорения ключевых реакций плазменного свертывания. Кроме того, тромбоциты играют важнейшую роль в заживлении и регенерации поврежденных тканей, выделяя из альфа-гранул в поврежденные ткани различные белки, цитокины и другие биоактивные факторы [147].

В норме количество тромбоцитов в крови находится в пределах 150 000 – 300 000 на микролитр цельной крови. Обогащенная тромбоцитами плазма – это плазма, содержащая около 1 000 000 тромбоцитов на 1 микролитр плазмы, то есть в 3–5 раз больше факторов роста, чем в цельной крови [87, 147].

Факторы роста, обнаруженные в обогащенной тромбоцитами плазме, и их физиологические эффекты [5, 258, 304]:

- эпидермальный фактор роста (PD-EGF). Клетками-мишенями являются клетки кровеносных сосудов, внешние клетки кожи, фибробласты и многие другие. Физиологические эффекты – клеточный рост, дифференциация, закрытие кожной раны, секреция цитокинов;

- васкулоэндотелиальные факторы роста (фактор роста эндотелия сосудов – vessels endothelium growth factor, VEGF, и фактор роста эндотелиальных клеток, ECGF). Точкой приложения являются клетки кровеносных сосудов. Обеспечивают клеточный рост, миграцию, рост новых кровеносных сосудов, антиапоптоз;

- тромбоцитарный фактор роста (platelet derivate growth factor, PDGF A+B) воздействует на фибробласты, гладкомышечные клетки, хондроциты,

остеобласты, стволовые мезенхимальные клетки. Функции: стимулирует клеточный рост, рекруитмент, рост кровеносных сосудов, грануляций, секрецию факторов роста, формирование матрикса коллагена и кости с участием костных морфогенетических белков (BMP);

– трансформирующий ростовой фактор бета (tissue growth factor, TGF- β_1 и - β_2). Воздействует на ткань кровеносных сосудов, внешние клетки кожи, фибробласты, моноциты, класс TGF, включая BMP, остеобласты – высший уровень TGF- β r. Обеспечивает регуляцию метаболизма костной ткани, образование кровеносных сосудов, синтез коллагена, апоптоз, синтез белков межклеточного матрикса;

– инсулиноподобные факторы роста (IGF-I, -II), воздействуя на костную ткань, кровеносные сосуды, фибробласты, кожу и другие ткани, стимулируют пролиферацию клеток костной и хрящевой тканей, активируют ангиогенез, стимулируют заживление мышечной ткани;

– основной фактор роста фибробластов (bFGF). Клетками-мишенями являются эндотелий кровеносных сосудов, гладкие мышцы, кожа, фибробласты и другие типы клеток. Физиологические эффекты: стимуляция ангиогенеза и пролиферации фибробластов, экспрессия в костной ткани, улучшение заживления мышечной ткани.

Внутриклеточное количество эндогенных факторов роста детерминировано на генетическом уровне и находится в определенном соотношении. Воздействуя на рецепторы мембран стволовых клеток, вызывают их пролиферацию. Факторы роста обладают олигопептидной структурой и воздействуют на мембранные клеточные рецепторы I и II типа, что способствует ускорению роста и дифференцировки здоровых клеток-предшественников [157, 188].

Тромбоцитарный фактор роста является основным митогеном для определенных групп клеток, главным его источником являются активированные тромбоциты, хотя синтез PDGF происходит в мегакариоцитах и запасается в α -гранулах. Этим объясняется его отсутствие в свободной от клеток плазме крови. При разрушении одного тромбоцита высвобождается порядка 1200 молекул

PDGF, общая концентрация всех изоформ PDGF в сыворотке крови составляет 50–60 нг/мл и поддерживается на постоянном уровне.

Кроме факторов роста, в тромбоцитах в альфа-гранулах содержатся:

- адгезивные белки: фибриноген, фибронектин, витронектин, тромбоспондин-1;
- факторы свертывания: фактор V, фактор XI, белок S, антитромбин;
- фибринолитические факторы: плазминоген, ингибитор урокиназы, α -2 антиплазмин;
- протеазы и антипротеазы: TIMP-4, металлопротеиназа-4, α -1 антитрипсин;
- основные белки: тромбоцитарный фактор 4, β -тромбоглобулин, эндостатины;
- мембранные гликопротеины: CD40-лиганд, P-селектин.

В плотных гранулах тромбоцитов содержатся:

- серотонин (обеспечивает вазоконстрикцию, увеличивает проницаемость капилляров, привлекает макрофагов);
- допамин (регулирует частоту сердечных сокращений и кровяного давления, нейромедиатор);
- гистамин (повышает проницаемость капилляров, привлекает и активирует макрофаги);
- АТФ, АДФ, Ca^{2+} , катехоламины.

Кроме того, тромбоциты хранят антибактериальные и фунгицидные белки, способные предотвращать инфекции, протеазы, такие как металлопротеаза-4 и факторы коагуляции.

Повреждение тромбоцитов является стартом для процесса заживления ран. В результате распада тромбоциты активируются, агрегируют и выделяют факторы роста, цитокины и гемостатические факторы, необходимые на ранних стадиях процессов свертывания. Тромбоцитарный фактор роста индуцирует направленное движение лейкоцитов, макрофагов, фибробластов и других клеточных типов, принимающих участие в процессе репарации. Гистамин и серотонин, выделенные тромбоцитами, повышают сосудистую проницаемость, открывая доступ к очагу воспаления. В процесс репарации раны вовлекаются клетки, находящиеся

непосредственно в зоне повреждения, поэтому местная концентрация факторов роста играет значимую роль в регуляции их пролиферации [6, 215].

Получение обогащенной тромбоцитами плазмы

Препараты ОТП получают разными способами. Называются они также по-разному, в зависимости от клеточной структуры. Согласно последней международной классификации все препараты PRP подразделяют на 4 категории, в зависимости от содержания в них лейкоцитов и фибрина [71, 296]:

- чистая обогащенная тромбоцитами плазма крови (PPRP – Pure Platelet Rich Plasma), которую получают с помощью сепаратора крови (separator PRP), например методом Vivostat PRF или Anitua's PRGF;

- обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови (LPRP – Leucocyte and Platelet Rich Plasma), методы получения – Curasan, Regen, Plateltex, SmartPReP, PCCS, Magellan и GPS PRP;

- чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (PPRF – Pure Platelet Rich Fibrin), метод получения – Fibrinet;

- обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (LPRF – Leucocyte and Platelet Rich Fibrin), метод получения – Choukroun's PRF.

В местном лечении ран используются препараты первой категории PRP.

Методики получения ОТП, описанные в известных источниках, разнятся (с двойным и одинарным центрифугированием), однако общий для всех алгоритм получения ОТП делится на два этапа: центрифугирование крови для отделения клеточной фракции от плазмы; активация тромбоцитарных факторов (RU2305563, A61M1/36, A61K35/16, 2007; RU2428995, A61K35/16, 2011). При этом полученный материал нельзя считать плазмой, более правильно говорить в этом случае о сыворотке, обогащенной тромбоцитами. В любом случае приготовление обогащенной тромбоцитами аутоплазмы требует наличия процедурного кабинета для забора крови, лаборатории, обученного медицинского персонала и времени для непосредственного получения обогащенной тромбоцитами плазмы. Более совершенным технически, удобным для персонала и безопасным для пациента с точки зрения инфекций может стать получение аутотромбоконтрата путем

аппаратного афереза или выделения тромбоцитов из цельной крови самого пациента (обогащенной тромбоцитами плазмы или лейкоцитарных слоев) в специализированных подразделениях (в отделении переливания крови, на станции переливания крови и т. п.) [85, 181, 182, 202, 266, 349, 374].

Надо отметить, что затраты на получение тромбоконцентрата из цельной крови значительно ниже, чем на аппаратный аферез. Расходятся мнения по поводу риска бактериальной контаминации при пулировании лейкотромбоцитарных слоев. Теоретически он выше. Тем не менее из-за нейтрализации бактерий фагоцитами с участием опсоинов (антитела, комплемент) плазмы он может быть и ниже. Время начала проведения лейкодеплеции: минимальное – от полутора часов и максимальное – до 24 часов согласно национальным нормативам [162].

Требования к пациенту для получения ауотромбоконцентрата и путем афереза, и из цельной крови схожи и предусматривают должную концентрацию тромбоцитов и надежный венозный доступ. Надо отметить, что аферез достаточно продолжителен, проводится, как правило, у небольшой группы специально отобранных доноров, не выполняется в выездных условиях, несет риск цитратной интоксикации и деминерализации костей. Перечисленные моменты ограничивают применение ауотромбоконцентрата у большинства пациентов с длительно незаживающими ранами в силу наличия у последних сопутствующих заболеваний. Основная нагрузка в лечении таких больных ложится на амбулаторно-поликлиническое звено, где имеет место значительный поток пациентов, отсутствуют условия для круглосуточного наблюдения за больными, ограничены объемы и виды хирургической помощи. В связи с этим для местного лечения пациентов с длительно незаживающими ранами представляется перспективным использование донорского тромбоконцентрата.

Иммунобиологическое обоснование применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы для регионального лечения ран

В последние годы благодаря расширению государственного контроля в организации службы крови, внедрению системы качества и технического

переоснащения значительно повысились инфекционная и иммунологическая безопасность компонентов аллогенной крови. Безопасность применения донорских тромбоцитов в местном лечении ран достигается следующими мерами: скринингом гемотрансмиссивных инфекций; уменьшением иммунологических рисков; поддержанием адекватного запаса концентрата тромбоцитов; своевременной доставкой соответствующих тромбоконцентратов для всех нуждающихся в них пациентов; мониторингом и профилактикой побочных эффектов. Кроме того, качество, безопасность и эффективность тромбоцитарного концентрата, независимо от способа получения (из цельной крови или аферезом), определяются конфигурацией контейнера и материалом, из которого он сделан, типом сепаратора, методом выделения из крови, типами лейкофильтров, взвешивающим раствором, способом инактивации патогенов, сроком хранения [72, 85, 97, 335].

Внедрение автоматического разделения крови на компоненты и гемоcontainers на «верх – низ» позволило значительно улучшить качество тромбоконцентрата из пула лейкотромбоцитарных слоев, обеспечить быстрое и точное получение любых необходимых компонентов крови; отказаться от ручного труда; максимально выделять тромбоциты (порядка 1×10^{11} клеток от одного донора) и минимизировать потерю гемоглобина и плазмы [163, 347].

Важное значение имеет срок хранения тромбоцитов, так как выброс провоспалительных цитокинов и других биологических веществ увеличивается уже после трех дней хранения. Каждое воздействие на тромбоконцентрат теоретически может привести к активации или апоптозу клеток. Поэтому чрезвычайно важно обеспечить регламентированный срок хранения (в России он не должен превышать 5 дней) и своевременную доставку препарата. Избыточная заготовка тромбоцитов может повлечь списание компонентов крови, что является необоснованным расходом средств. Длительное хранение или криоконсервирование трудоемко и ведет к потерям клеток и их функциональных свойств [97, 152, 229].

Основные составляющие безопасного использования донорского тромбоконцентрата в местном лечении ран – это минимальные риски передачи

гемотрансмиссивной инфекции, аллоиммунного воздействия и бактериальной контаминации ран. Надо отметить, что температура хранения тромбоцитов ($+22 \pm 2$ °C) позволяет расти практически всем видам микроорганизмов. При этом инфекционные осложнения и местная иммунная реакция могут перечеркнуть успехи нескольких месяцев лечения длительно незаживающих ран [163, 369].

Можно предположить, что риск инфицирования и аллогенного воздействия выше при использовании пула тромбоцитов, выделенных из нескольких (4–6) донаций, чем при применении аферезного концентрата тромбоцитов одного донора. Однако более чем 15-летний опыт европейского гемонадзора демонстрирует противоположные данные, так как велика вероятность, что в тромбоконцентрате от одного донора тромбоциты окажутся нежизнеспособными. Неблагоприятная реакция и «выход из строя» хранящихся тромбоцитов донора приведет к функциональной неполноценности 100 % клеток аферезного тромбоконцентрата, и лишь 15–25 % клеток пулированного тромбоконцентрата. Таким образом, использование пула тромбоцитов, полученных от нескольких доноров, повышает количество жизнеспособных клеток [163, 212].

Детекция микроорганизмов может быть как обязательной для выпуска продукции, так и использоваться для контроля качества. Наиболее распространенные в мире технологии – BactAlert (Biomérieux, Франция) и ВАСТЕС (Becton-Dickinson, США). Уже существуют и разрабатываются тесты, использующие различные типы лигандов для непосредственного определения наличия бактерий в тромбоконцентрате перед выдачей или перед переливанием: BacTх™ (Immunetics, США) и из поликлональных антител (PGD-Test, Verax, США). Эффективность этих методов нуждается в доказательствах. Общими проблемами культуральных систем детекции бактерий являются задержка выдачи препаратов на 24–48 часов, большое количество ложноотрицательных и ложноположительных результатов. В России бактериальное тестирование тромбоцитов предписано не проводить [58, 83, 88, 89, 154, 163, 174, 236, 246, 254].

С точки зрения практической безопасности пациента альтернативой бактериальной детекции является инактивация патогенов, которая обладает

существенными преимуществами: подавляет рост бактерий, паразитов и грибов, снижает уровень инфекционности вирусов.

С целью инактивации патогенов применяют два метода обработки тромбоконцентратов: Интерсепт (Cerus, США) – амотосален-НСI и облучение ультрафиолетом – А (УФ-А); Мирасол (Terumo BCT, США) – рибофлавин и облучение ультрафиолетом – В. Разрабатывается еще один метод – Терафлекс (Masorpha, Франция), без химических добавок, только облучение УФ-С и помешивание. В России технология Интерсепт используется с 2003 года [163, 381].

Большинство иммуномодулирующих эффектов трансфузий связано с наличием лейкоцитов в компонентах крови. Процесс лейкодеплеции (лейкоредукции) снижает содержание лейкоцитов в дозе менее 1×10^6 клеток (1 млн лейкоцитов) и, как следствие, минимизирует провоспалительные эффекты донорского тромбоконцентрата. В современные системы для аппаратного афереза встроены фильтры, удаляющие лейкоциты. Тромбоциты, полученные из пула лейкотромбоцитарных слоев, фильтруют обычно в течение 18–24 часов, при этом противовоспалительные эффекты значительно превосходят эффекты прикроватной лейкодеплеции, при которой лейкоциты начинают разрушаться и высвобождать провоспалительные факторы в течение 24 часов после заготовки [87].

Нежелательные компоненты, остающиеся в концентратах тромбоцитов (антитела, в основном анти-НLA, в результате аллоиммунизации доноров, и биологические вещества, как правило, с провоспалительным действием), могут вызывать аллергические реакции, бактериальные инфекции. Эти побочные эффекты можно минимизировать с помощью профилактических мер: скрининг анти-НLA антител, ограничение донаций женщин, использование добавочных растворов. Последние сокращают содержание плазмы в препаратах на 65–80 % [163].

Выбор тромбоконцентрата для местного лечения длительно незаживающих ран осуществляется по общим правилам: отсутствие примеси эритроцитов в препарате – он не должен быть красным; отсутствие агрегатов – при сдавливании дна контейнера должна быть ровная картина завихрения клеток (эффект «метели»); АВО-идентичность; контроль условий транспортировки [177].

Обогащенная тромбоцитами плазма – простой, дешевый и минимально инвазивный способ получить естественную концентрацию факторов роста. В процессе заготовки компонентов крови при разделении цельной крови на эритроциты и плазму тромбоциты фактически являются побочным продуктом, их себестоимость мала, лейкотромбоцитарные слои нередко выбрасывают – соответственно затраты на получение донорских тромбоцитов из цельной крови ниже, чем на аппаратный аферез. Удобство централизованной заготовки тромбоконцентрата позволяет более широко применять обогащенную тромбоцитами донорскую плазму для стимуляции репаративных процессов в длительно незаживающих ранах во многих ЛПУ.

Лечение больных с трофическими язвами является одной из актуальных и социально значимых проблем в современной медицине. Распространенность трофических язв, трудность заживления и склонность их к рецидивированию диктуют необходимость поиска новых способов общего и местного воздействия на раневую поверхность.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика объектов и методов исследования

Представленная работа включала два раздела исследований: экспериментальный и клинический.

Целью исследований экспериментального раздела явилось изучение и сравнительная оценка клинических и планиметрических изменений в ранах при применении обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и аутоплазмы. Исследование проведено на 63 белых крысах линии Wistar. У всех животных моделировали хронические раны. Животные разделены на три группы. В 1-ю опытную группу вошли животные с хроническими ранами, в которых стимулировали процессы регенерации посредством введения в рану обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (ОТАП). 2-ю опытную группу составили животные с хроническими ранами, дно и края которых для активации регенерации обкалывали обогащенной тромбоцитами донорской плазмой (ОТДП). В контрольную группу вошли животные, хронические раны у которых не подвергались никакому воздействию.

Клинический раздел работы состоит из морфологического и клинического модулей. Морфологический модуль представляет собой многоплановое исследование биопсийного материала трофических язв различной этиологии, клинический – изучение эффективности разработанных методов местного лечения венозных (I блок исследований), артериальных (II блок исследований) и нейротрофических (III блок исследований) язв.

Морфологический модуль

Морфологическому анализу подвергался биоматериал от пациентов с трофическими язвами различной этиологии, а также нормальной кожи нижних конечностей. После фиксации в нейтральном формалине образцы кожи подвергались стандартной процедуре пробоподготовки с изготовлением парафиновых срезов толщиной 5 мкм для гистохимического окрашивания и 2 мкм для иммуногистохимического анализа. Проводили окрашивание толуидиновым

синим или по Романовскому–Гимзе, иммуногистохимическое окрашивание триптазы – с помощью первичных мышинных антител Anti-Mast Cell Tryptase antibody (клон AA1, #ab2378, разведение 1:2000), химазы – моноклональными мышинными антителами Anti-Mast Cell Chymase antibody (клон CC1, #ab2377, 1:1000). Для оценки профиля экспрессии протеаз тучных клеток кожи проводилось двойное иммуномаркирование: первичными кроличьими моноклональными антителами Anti-Mast Cell Tryptase antibody [EPR9522] (ab151757, разведение 1:1000) и моноклональными мышинными антителами Anti-Mast Cell Chymase antibody (клон CC1, #ab2377, 1:1000). Вычислялась относительная частота встречаемости каждого пути секреции от общего количества ТК и выражалась в процентах. Для оценки внутриволюционного взаимодействия ТК кожи учитывалось их контактирование друг с другом и рассчитывалось в процентах от общей численности популяции.

Срезы кожи изучали на микроскопе ZEISS Axio Imager. A2 с системой документирования изображений, включающей цветную камеру Camera AxioCam 506 color и Camera AxioCam 503 mono. Полученные фотографии обрабатывали с помощью программы ZEN 2.3 (Carl Zeiss, Germany). Полученные результаты были адаптированы к площади кожи размером 1 мм².

Клинический модуль

Для местного лечения трофических язв разработаны методики дебридмента раневой поверхности с помощью различных режимов криовоздействия и методика стимуляции регенерации, включающая комплексное применение обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов коллагена. Изучение эффективности разработанных методов местного лечения трофических язв проводилось в трех блоках исследований.

В I блок исследований вошли пациенты с варикозной болезнью нижних конечностей, соответствующие 6-му классу согласно клинической части международной классификации CEAP. Критерием включения являлось отсутствие хирургических вмешательств на венах нижних конечностей. В рамках данной группы выделены А, Б, В части исследований. В I А блоке изучалась

клиническая эффективность применения разработанного способа контактной контролируемой криодеструкции патологически измененных тканей на поверхности трофических язв. Пациенты случайным образом разделены на основную (для очищения раны по разработанной методике) и контрольную (для хирургической обработки) группы. С целью изучения клинической эффективности применения разработанной методики стимулирования регенерации в трофических язвах путем использования комбинации обогащенной тромбоцитами донорской плазмы (ОТДП) и препаратов коллагена (ПК) проведены Б и В части I блока исследований. В I Б блок вошли пациенты с малыми и средними язвами (площадь раны не превышала 20 см^2). Для проведения сравнительного исследования с контролем в параллельных группах пациенты случайным образом разделены на одну основную, в которой использовался комплекс коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы, и три контрольные группы: в первой использовали только современные перевязочные средства, во второй – только ПК, в третьей – только ОТДП. В I В блок вошли пациенты с большими (более 20 см^2) и обширными (гигантскими) (более 50 см^2) язвами, восстановление кожных покровов у этой категории больных проводилось с помощью свободной пластики расщепленным перфорированным кожным лоскутом. Для проведения исследования клинической эффективности применения разработанной методики стимулирования регенерации в трофических язвах путем использования комбинации обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов коллагена как подготовительного этапа перед аутодермопластикой пациентов случайным образом разделили на одну основную (перед аутодермопластикой использовался комплекс ОТДП и ПК) и три контрольные группы: в первой произведена только аутодермопластика расщепленным кожным лоскутом, во второй – перед аутодермопластикой дно раны инфильтрировали коллагенсодержащими препаратами, в третьей – перед аутодермопластикой в дно раны вносилась обогащенная тромбоцитами донорская плазма.

Во II блок клинических исследований включены пациенты с нарушением артериального кровоснабжения нижних конечностей, у которых консервативное

лечение являлось единственным вариантом ввиду невозможности выполнить реконструктивно-восстановительные вмешательства на магистральных артериальных сосудах нижних конечностей. В рамках данной группы также выделены А и Б части исследований. В А части II блока исследований изучали эффективность дебридмента раневой поверхности с помощью криообдува. Пациенты случайным образом разделены на две группы: основную (обработка раны производилась по разработанной методике криообдува) и контрольную (производилась хирургическая обработка) группы. С целью изучения клинической эффективности применения разработанной методики стимулирования регенерации в трофических язвах проведен II Б блок исследований. Для проведения сравнительного анализа с контролем в параллельных группах пациенты случайным образом разделены на одну основную (использовался комплекс ОТДП и ПК) и три контрольные группы: в первой использовались только современные перевязочные средства, во второй – только коллагенсодержащие препараты, в третьей – только обогащенная тромбоцитами донорская плазма.

В III блок исследований вошли пациенты с нейротрофическими язвами. Также провели две части клинических исследований: в А части III блока изучали клиническую эффективность применения разработанного способа контактной контролируемой деструкции патологически измененных тканей на поверхности язвы с последующей гидропрессивной обработкой раны. Пациенты разделены на основную (очищение раны проводилось по разработанной методике) и контрольную (проводилась хирургическая обработка) группы. С целью изучения клинической эффективности применения разработанной методики стимулирования регенерации в трофических язвах проведен III Б блок исследований, в котором сформированы основная (использовался комплекс коллагенсодержащих препаратов и обогащенная тромбоцитами донорская плазма) и три контрольные группы: в первой использовались только современные перевязочные средства, во второй – только коллагенсодержащие препараты, в третьей – только обогащенная тромбоцитами донорская плазма.

2.2. Экспериментальный раздел работы

С целью изучения и сравнительной оценки структурно-функциональных изменений в ранах при использовании обогащенной тромбоцитами плазмы проведены экспериментальные исследования на базе научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Исследование проведено на 63 белых крысах-самцах Wistar в возрасте 10 месяцев и массой 230 ± 20 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария в отдельных клетках. Животные разделены на три группы по 21 животному в каждой: контрольную и две опытные.

В 1-ю опытную группу вошли животные с хроническими ранами, в которых стимулировали процессы регенерации посредством введения в рану обогащенной тромбоцитами аутоплазмы.

2-ю опытную группу составили животные с хроническими ранами, для активации регенерации дно и края которых обкалывали обогащенной тромбоцитами донорской плазмой.

В контрольную группу вошли животные, хронические раны у которых не подвергались никакому воздействию.

Моделирование хронической раны производили по методике Зинатуллина Р.М., Гизатуллина Т.Р., патент № 2510083. Для этого под наркозом (Севофлуран 5 мг/ 100 г) в асептических условиях у фиксированных животных на предварительно выбритом от шерсти участке в межлопаточной области иссекали кожу до поверхностной фасции в виде круга (рисунок 1). Диаметр раны – 12 мм, площадь $1,13 \text{ см}^2$. Предварительно произведен расчет площади поверхности тела крысы с учетом массы по формуле М. Lee (1929):

$$S = 12,4 * M^{0.66}, \quad (1)$$

где S – площадь поверхности тела, а M – масса животного.

У крыс массой 230 ± 20 г площадь поверхности тела составила 449–499 см². Моделированная в ходе эксперимента рана, площадью 1,13 см² составляет 0,25–0,4 % от площади поверхности тела, что является допустимым.



Рисунок 1 – Формирование раны в межлопаточной области

Локализация в межлопаточной области выбрана исходя из невозможности самотравмирования в процессе жизнедеятельности животного. Далее на края раны накладывали простой непрерывный обвивной шов с подшиванием кожных краев раны к фасции, с использованием моноволоконного синтетического нерассасывающегося стерильного хирургического шовного материала. Расстояние между витками нити – 3 мм (экспериментально подобранный максимальный шаг, при котором края раны бледнели). После первого вкола конец нити не завязывали, то есть не фиксировали к коже. После наложения шва нить натягивали за оба конца до побледнения подшитых слоев тканей, концы нити связывали между собой, удерживая натяжение. На дне раны надсекали поверхностную фасцию перпендикулярными разрезами с образованием ячеек размерами 5×5 мм. Перед забором материала для морфологического исследования нить удаляли путем срезания узелка и последующим вытягиванием лигатуры за любой конец. При данном способе наложения шва и использовании моноволоконного синтетического нерассасывающегося стерильного хирургического шовного материала, с расстоянием между витками нити 3 мм, нить легко и полностью удаляется. Через сутки в моделированную рану животным 1-й и 2-й опытных групп была введена обогащенная тромбоцитами плазма согласно условиям эксперимента.

Методика получения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) включала в себя забор 1,5–1,8 мл (7,5 % от ОЦК) крови из хвостовой вены крысы после предварительного согревания хвоста посредством погружения в теплую воду и надежной фиксации животного. На хвосте на расстоянии 2 см от конца делается разрез кожи по спирали вдоль оси хвоста, при этом кровь самотеком (что важно для профилактики разрушения тромбоцитов) стекает в пробирку, в которой содержится для предупреждения свертывания крови 0,2 мл консерванта (цитроглюкофосфат). На рану накладывается давящая повязка с 3% раствором перекиси водорода с целью гемостаза на 5 мин. После остановки кровотечения хвостовая рана обрабатывалась раствором бриллиантового зеленого.

На лабораторной медицинской центрифуге LMC-3000 (Biosan, Латвия) отобранную кровь центрифугировали в пробирке в течение 10 минут на скорости 1200 об/мин. Далее образовавшуюся плазму забирали в пустую пробирку и центрифугировали на 2700 об/мин в течение 10 мин. После забора супернатанта осадок представлял собой ОТП, количество тромбоцитов подтверждалось с помощью гематологического анализатора Swelab Alfa Basic (Boule Medical AB, Швеция) и составляло порядка 10^6 в 1 микролитре, примесь эритроцитов не превышала 10^4 [181].

Перед применением ОТП в ней инициировали процесс коагуляции 10% раствором хлорида кальция (CaCl_2) в присутствии воздуха. Воздух необходим для перемешивания в шприце ОТП и прокоагулянта. Шприц прокачивают 6–10 сек до начала свертывания (активации). После активации содержимое шприца инъекцией вводили в дно и края раны из расчета 0,1 мл полученной и активированной ОТП на 1 см^2 раневой площади при глубине вкола 0,3 см. Как говорилось выше, в 1-й опытной группе животным вводили в рану обогащенную тромбоцитами аутоплазму, во 2-й опытной группе – обогащенную тромбоцитами плазму от другого животного этой же группы.

Объем крови, взятой у животных, являлся допустимым и безопасным, так как не превышал 10 % от ОЦК, равного в среднем 13,75–17,50 мл. Исходя из рекомендаций по безопасному забору крови у мышей и крыс (утверждены

Национальным институтом здоровья США) для животных безопасен забор 10 % ОЦК каждые 2–4 недели, 7,5 % – каждые 7 дней, 1 % – каждые 24 часа.

Исследования на белых крысах проводились в строгом соответствии с Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986), приказом Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики», приказом Минздрава СССР № 755 от 12 августа 1977 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию форм работы с использованием лабораторных животных».

2.3. Клинический раздел работы

На современном этапе развития хирургии достичь успеха в лечении трофических язв невозможно без выявления морфологических особенностей ран. Непрерывно исследуются закономерности цито- и гистерогенеза, явления дивергенции, гетероморфии, гетерокинеза и гетерохронии как в норме, так и при патологии. Целью этих исследований является поиск структурных единиц или звеньев патологических процессов, которые могут являться фармакологической мишенью в лечении.

2.3.1. Морфологический модуль

Исследование проведено на базе научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для морфологического анализа использовался биоматериал от пациентов с венозными ($n = 30$), артериальными ($n = 21$) и нейротрофическими ($n = 18$) язвами, а также нормальной кожи нижних конечностей ($n = 21$). Объектом исследования выступили тучные клетки (ТК) кожи. После фиксации в нейтральном формалине образцы кожи подвергались стандартной процедуре пробоподготовки с изготовлением парафиновых срезов толщиной: 5 мкм – для

гистохимического окрашивания и 2 мкм – для иммуногистохимического анализа. Окрашивание толуидиновым синим или по Романовскому–Гимзе проводили в соответствии с используемыми протоколами [24]. Иммуногистохимическое окрашивание триптазы с соблюдением необходимых требований протокола [334] проводилось с помощью первичных мышинных антител Anti-Mast Cell Tryptase antibody (клон AA1, #ab2378, разведение 1:2000), химазы – моноклональными мышинными антителами Anti-Mast Cell Chymase antibody (клон CC1, #ab2377, 1:1000). В качестве вторичных антител использовались козы антимышинные антитела #AS-M1-HRP, визуализация которых проводилась реагентом ImmPACT™ DAB Peroxidase Substrat Kit (#SK-4105) согласно инструкции производителя. Ядра докрашивались гематоксилином Майера, и срезы заключались в постоянную монтажную среду.

Для оценки профиля экспрессии протеаз тучных клеток кожи проводилось двойное иммуномаркирование [334]. При этом использовались одновременное окрашивание первичными кроличьими моноклональными антителами Anti-Mast Cell Tryptase antibody [EPR9522] (ab151757, разведение 1:1000) и моноклональными мышинными антителами Anti-Mast Cell Chymase antibody (клон CC1, #ab2377, 1:1000) в соответствии со стандартным протоколом. Для детекции первичных антител использовались вторичные антитела Goat Anti-Mouse IgG H&L (ab97035) и Goat Anti-Rabbit IgG H&L (ab150077), конъюгированные с флюорохромами Cy3 и Alexa Fluor 488 соответственно. Далее ядра докрашивали DAPI (5 мкг/мл PBS; Sigma) в течение 15 сек, промывали PBS и заключали срезы в антифлуоресцирующую монтажную среду.

Активность выведения протеаз ТК в экстрацеллюлярное пространство оценивалась с помощью морфологических критериев секреторных путей триптазы и химазы, с учетом выведения отдельных гранул, смешанного экзоцитоза, пейсмекерной дегрануляции и формирования макровезикул [278]. При этом высчитывалась относительная частота встречаемости каждого пути секреции от общего количества ТК и выражалась в процентах. Кроме того, для оценки внутривнутрипопуляционного взаимодействия ТК кожи учитывалось их

контактирование друг с другом и рассчитывалось в процентах от общей численности популяции.

Срезы кожи изучали на микроскопе ZEISS Axio Imager.A2 с системой документирования изображений, включающей цветную камеру Camera Axioscam 506 color и Camera Axioscam 503 mono. Полученные фотографии обрабатывали с помощью программы ZEN 2.3 (Carl Zeiss, Germany). Определение объема популяции тучных клеток кожи проводилось на условном поле зрения размером 700×500 мкм, количество которых составляло не менее 50. В случае неполного заполнения исследуемой тканью поля зрения ТК подсчитывались на имеющемся участке с дальнейшим пересчетом на размер стандартной площади. После проведенного планиметрического анализа для облегчения восприятия цифрового массива полученные результаты были адаптированы к площади кожи в 1 мм^2 . Достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента в случае нормального распределения выборки, при ее отсутствии использовался непараметрический статистический U-критерий Манна–Уитни [171].

2.3.2. Клинический модуль

Клинический модуль исследований проведен на базе бюджетного учреждения здравоохранения «Воронежская областная клиническая больница № 1» с 2012 по 2018 г. Исследование включало 710 больных с трофическими язвами нижних конечностей различной этиологии.

Структура исследования у пациентов с хронической венозной недостаточностью (I блок исследований)

Наблюдали пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей с 6-м классом ХВН в соответствии с клинической частью международной классификации CEAP. Ни у одного больного хирургических вмешательств на венах нижних конечностей в анамнезе не было. 64 пациента готовились к хирургическому вмешательству, у 136 – консервативное лечение являлось единственным вариантом лечения ввиду невозможности выполнения радикальной операции.

Критерии включения в исследование следующие:

- мужчины и женщины в возрасте от 40 до 80 лет;
- поверхностные или парциальные венозные трофические язвы нижних конечностей.

Критерии исключения:

- глубокие трофические язвы, дном которых являются мышцы, фасции, кости;
- лодыжечно-плечевой индекс $\geq 0,7$;
- низкая комплаентность больных;
- сахарный диабет;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- системные заболевания соединительной ткани; наличие онкологического заболевания;
- прочие соматические заболевания в стадии декомпенсации; гормонотерапия;
- лимфедема;
- беременность.

В I блоке исследований выделены 3 части: А, Б и В (рисунок 2).

В части А I блока исследований изучали клиническую эффективность применения разработанного способа контактной контролируемой криодеструкции патологически измененных тканей на поверхности язвы с использованием криоаппарата КРИО-01 «Еламед». Для проведения исследования были отобраны 102 пациента с трофическими язвами нижних конечностей. Дополнительный критерий включения в исследование: рана должна клинически соответствовать I фазе раневого процесса. Пациенты случайным образом разделены на основную (очищение раны проводилось по разработанной методике) и контрольную (проводилась хирургическая обработка) группы, 54 и 48 пациентов соответственно. Группы пациентов сопоставимы по полу, возрасту, объему язвенного поражения нижних конечностей, длительности заболевания и сопутствующей патологии.



Рисунок 2 – Структура исследований у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей

Для изучения клинической эффективности применения разработанной методики стимулирования регенерации в трофических язвах путем использования комплекса обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов коллагена проведены Б и В части первого блока исследования.

В часть Б I блока исследований вошли 134 пациента с малыми и средними язвами (площадь раны не превышала 20 см²), клинически соответствующими

II фазе раневого процесса. Для проведения сравнительного исследования с контролем в параллельных группах пациенты случайным образом разделены на одну основную и три контрольные группы, также сопоставимые по возрасту, полу, площади язвенного поражения нижних конечностей, длительности заболевания и сопутствующей патологии. В основную группу вошли 42 пациента, в местном лечении которых использовался комплекс коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. В первой контрольной группе использовались современные перевязочные средства, группу составили 28 пациентов. Во вторую контрольную группу вошли 32 пациента, в региональном лечении которых применялись только коллагенсодержащие препараты. В третьей контрольной группе использовали только обогащенную тромбоцитами донорскую плазму, в группу также вошли 32 пациента.

В часть В I блока исследований вошли пациенты с большими (более 20 см²) и обширными, или гигантскими (более 50 см²), язвами во II фазе раневого процесса. Дефекты кожи таких размеров самостоятельно практически не заживают, поэтому центральное место в комплексе мероприятий, направленных на восстановление кожных покровов у этой категории больных, занимает свободная пластика расщепленным перфорированным кожным лоскутом. Пациенты случайным образом разделены на одну основную (перед аутодермопластикой использовался комплекс коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы) и три контрольные группы: в первой – производилась только аутодермопластика расщепленным кожным лоскутом, во второй – перед аутодермопластикой дно раны инфильтрировали коллагенсодержащими препаратами, в третьей – перед аутодермопластикой в дно раны вносили обогащенную тромбоцитами донорскую плазму. В основную группу вошли 18 пациентов, в первую контрольную – 19, во вторую – 15, в третью – 14.

Характеристика клинических групп больных с варикозной болезнью нижних конечностей

В I А блоке исследований анализированы результаты регионального лечения 102 пациентов с трофическими язвами нижних конечностей средних размеров на

фоне варикозной болезни (таблица 1), получавших амбулаторное и стационарное лечение в условиях хирургического кабинета областной консультативной поликлиники, дневного хирургического стационара и отделения гнойной хирургии БУЗ ВО Воронежской областной клинической больницы № 1.

Таблица 1 – Распределение больных в I А блоке исследований в зависимости от возраста и пола, абс (%)

Возраст	Мужчины	Женщины
До 40 лет	1 (1)	3 (3)
41–50	2 (2)	7 (6,8)
51–60	2 (2)	16 (15,6)
61–70	8 (8)	26 (25,3)
71–80	9 (9)	28 (27,4)
Всего	22 (22)	80 (78)

В основную группу I А блока исследований вошли 54 пациента, которым выполнялась криодеструкция по оригинальной методике контактной контролируемой криодеструкции патологически измененных тканей на поверхности трофической язвы. Средний возраст больных – 63,8 года (от 23 до 88 лет), 43 женщины и 11 мужчин. Срок существования трофических язв составил в среднем 5,3 года (от 4 мес до 20 лет). Промежуток времени, на протяжении которого язва не закрылась ни разу, составил от 3 мес до 6 лет, в среднем 1,8 года. Средняя площадь трофических язв составила 22,2 см² (от 3,4 до 68 см²). Во всех случаях на дне язвы были фибрин, детрит, гнойно-некротические массы. У 43 пациентов язвы располагались на одной нижней конечности, в 40 случаях были одиночными, в 14 – множественными. Локализация трофических язв: на передней поверхности нижней трети голени – у 9 пациентов, медиальная поверхность нижней трети голени – у 28 пациентов, на медиальной поверхности средней трети голени – у 4 пациентов, на латеральной поверхности нижней трети голени – у 1 пациента, у 12 пациентов язвы располагались на передневнутренней поверхности нижней трети голени.

В контрольную группу I А блока исследований вошли 48 пациентов, которым проводилась хирургическая обработка трофических язв, включавшая удаление некротических тканей, фибриновой пленки, иссечение краев раны, содержащих фенотипически измененные клетки. Цель хирургической обработки – перевести хроническую рану в острую, сократить время до эпителизации, уменьшить экссудацию, снизить риск инфекционных осложнений. Среди пациентов были 37 женщин и 11 мужчин. Средний возраст больных составил 65,6 года (от 39 до 84 лет). Срок существования трофических язв – от 4 мес до 5 лет, в среднем 4,2 года. Продолжительность безуспешного лечения (промежуток времени, на протяжении которого язва не закрылась ни разу) – 1,3 года (от 3 мес до 2 лет). Средняя площадь трофических язв составила 19,4 см² (от 4,0 до 28,5 см²). Во всех случаях состояние раны соответствовало I фазе раневого процесса, на дне язвы в большем или меньшем количестве были фибрин, гнойно-некротические массы. Локализация трофических язв: передняя поверхность нижней трети голени – 3 пациента, передняя поверхность средней трети голени – 2, медиальная поверхность нижней трети голени – 27 пациентов, медиальная поверхность средней трети голени – 6, латеральная поверхность нижней трети голени – 1 пациент, у 9 пациентов язвы были обширными и располагались на передневнутренней поверхности нижней и средней третей голени.

Клиническое состояние ран и окружающих тканей отражено в таблице 2. При микробиологическом анализе содержимого язвенных дефектов у всех пациентов, включенных в исследование, был выявлен рост аэробной микрофлоры с исходным уровнем бактериальной обсемененности 10⁵–10⁸ микробных клеток в 1 г ткани, чаще выделялись *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* и их различные комбинации (таблица 3). При цитологическом исследовании соскоба из язв преобладал дегенеративно-воспалительный тип цитограммы (таблица 4).

Таблица 2 – Клиническое состояние ран у больных в I А блоке исследований при поступлении

Выраженность признака		Основная группа n-54 (разработанная методика)	Контрольная группа n-48 (хирургическая обработка)
Болевой синдром			
3	сильный	–	–
2	выраженный	37 (68,5 %)	31 (65 %)
1	слабый	17 (31,5 %)	17 (35 %)
0	отсутствует	–	–
Количество раневого отделяемого			
3	обильное	26 (48 %)	23 (48 %)
2	умеренное	12 (22 %)	17 (35,4 %)
1	скудное	9 (17 %)	4 (8,3 %)
0	отсутствует	7 (13 %)	4 (8,3 %)
Отек тканей			
3	сильный	8 (15 %)	21 (44 %)
2	выраженный	19 (35 %)	13 (27 %)
1	пастозность	22 (41 %)	11 (23 %)
0	отсутствует	5 (9 %)	3 (6 %)
Гиперемия тканей			
3	сильная	2 (4 %)	6 (12 %)
2	выраженная	5 (9 %)	21 (44 %)
1	слабая	26 (48 %)	10 (21 %)
0	отсутствует	21 (39 %)	11 (23 %)
Грануляции			
0	отсутствуют	4 (7 %)	6 (13 %)
1	мелкозернистые (единичные)	50 (93 %)	39 (81 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	–	3 (6 %)
Краевая эпителизация			
0	отсутствует	8 (15 %)	12 (25 %)
1	мало выражена	46 (85 %)	36 (75 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	–	–

Таблица 3 – Результаты бактериологического исследования ран
в I А блоке исследований при поступлении

Вид микроорганизма	Количество бактерий в 1 мл материала, 10^x	Основная группа n-54 (разработанная методика)	Контрольная группа n-48 (хирургическая обработка)
<i>P. aeruginosa</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	4	2
	10^6 и более	19	13
<i>S. aureus</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	2	3
	10^6 и более	12	6
<i>S. epidermidis</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	3	1
	10^6 и более	–	4
<i>Klebsiella</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	2	2
	10^6 и более	3	8
<i>E. coli</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	2	3
	10^6 и более	–	2
<i>Acinetobacter sp.</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	–	–
	10^6 и более	1	–
Различные ассоциации		6	4

В I Б блок исследований для изучения эффективности комплекса коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы вошли 134 пациента (таблица 5). Дополнительные критерии включения в данный блок исследования – площадь ран не превышала 20 см^2 , состояние раны клинически соответствовало II фазе раневого процесса. Клиническое состояние

ран и окружающих тканей при поступлении у пациентов I Б блока отражено в таблице 6, тип цитогаммы – в таблице 7.

Таблица 4 – Результаты цитологического исследования ран в I А блоке при поступлении

Тип цитогаммы	Основная группа n-54 (разработанная методика)	Контрольная группа n-48 (хирургическая обработка)
Дегенеративно-воспалительный	51 (94 %)	38 (74 %)
Воспалительный	3 (6 %)	10 (26 %)
Воспалительно-регенераторный	–	–
Регенераторно-воспалительный	–	–
Регенераторный	–	–

Таблица 5 – Распределение больных в I Б блоке исследований в зависимости от возраста и пола, абс (%)

Возраст	Мужчины	Женщины
До 40 лет	1 (0,7)	4 (3)
41–50	–	11 (8,2)
51–60	2 (1,5)	22 (16,4)
61–70	5 (3,7)	41 (30,6)
71–80	5 (3,7)	43 (32,1)
Всего	13 (9,7)	121 (90,3)

В основную группу I Б блока исследований вошли 42 пациента, в местном лечении которых использовался комплекс коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. 39 женщин и трое мужчин, средний возраст которых составил 62,6 года (от 23 до 85 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 5 мес до 14 лет, в среднем 8,6 года. Продолжительность безуспешного лечения составила в среднем 0,2 года (от 2 мес до 1,5 года). Площадь трофических язв в среднем составила

$12,1 \pm 0,77 \text{ см}^2$ (от 3,4 до 19,5 см^2). У 37 пациентов язвы располагались на одной нижней конечности, у 5 – на обеих ногах. Одиночные язвы встретились у 35 больных, множественные – у 7. Локализация трофических язв: на передней поверхности нижней трети голени – у 4 пациентов, на медиальной поверхности нижней трети голени – у 28 пациентов, на латеральной поверхности нижней трети голени – у 2 пациентов, у 3 пациентов язвы располагались на передневнутренней поверхности средней трети голени, у 5 – на передневнутренней поверхности нижней трети голени.

Таблица 6 – Клиническое состояние ран у больных в I Б блоке исследований при поступлении

Выраженность признака		Группы			
		Основная n-42	Первая контрольная n-28	Вторая контрольная n-32	Третья контрольная n-32
Болевой синдром					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	4 (9 %)	5 (18 %)	4 (12 %)	6 (19 %)
1	слабый	38 (91 %)	23 (82 %)	28 (88 %)	26 (81 %)
0	отсутствует	–	–	–	–
Количество раневого отделяемого					
3	обильное	6 (14 %)	5 (18 %)	6 (19 %)	2 (6 %)
2	умеренное	12 (29 %)	7 (25 %)	19 (59 %)	30 (94 %)
1	скудное	16 (38 %)	11 (39 %)	5 (16 %)	–
0	отсутствует	8 (19 %)	5 (18 %)	2 (6 %)	–
Отек тканей					
3	сильный	4 (9 %)	4 (14 %)	–	1 (4 %)
2	выраженный	7 (17 %)	5 (18 %)	7 (22 %)	9 (28 %)
1	пастозность	24 (57 %)	17 (61 %)	12 (37 %)	20 (62 %)
0	отсутствует	7 (17 %)	2 (7 %)	13 (41 %)	2 (6 %)

Гиперемия тканей					
3	сильная	–	–	–	1 (4 %)
2	выраженная	11 (24,5 %)	10 (36 %)	7 (22 %)	10 (31 %)
1	слабая	21 (50 %)	13 (46 %)	18 (56 %)	19 (59 %)
0	отсутствует	11 (24,5 %)	5 (18 %)	7 (22 %)	2 (6 %)
Грануляции					
0	отсутствуют	1 (2,4 %)	5 (18 %)	2 (6 %)	3 (9 %)
1	мелкозернистые (единичные)	41 (97,6 %)	23 (82 %)	30 (94 %)	29 (91 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	–	–	–	–
Краевая эпителизация					
0	отсутствует	3 (7 %)	3 (11 %)	2 (6 %)	3 (9 %)
1	мало выражена	39 (93 %)	25 (89 %)	30 (94 %)	29 (91 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	–	–	–	–

Таблица 7 – Результаты цитологического исследования ран
в I Б блоке исследований при поступлении

Тип цитограммы	Группы			
	Основная n-42	Первая контрольная n-28	Вторая контрольная n-32	Третья контрольная n-32
Дегенеративно- воспалительный	5 (12 %)	8 (28,6 %)	7 (22 %)	4 (12,5 %)
Воспалительный	37 (88 %)	20 (71,4 %)	25 (78 %)	28 (87,5 %)
Воспалительно- регенераторный	–	–	–	–
Регенераторно- воспалительный	–	–	–	–
Регенераторный	–	–	–	–

На первой перевязке дно раны инфильтрировалось богатой тромбоцитами плазмой, а поверхность раны закрывалась мембраной «Коллост» – препаратом, изготовленным на основе растворимого высокоочищенного коллагена кожи крупного рогатого скота.

За несколько дней до применения препарата «Коллост»[®] проводились внутрикожные тест-пробы. Инъекцировали 0,1 мл геля внутрикожно в область предплечья, используя иглу 27 G 1/2. У всех пациентов аллергическая проба не вызвала каких-либо аномальных реакций.

Сверху мембрану покрывали раневой повязкой или стерильной марлевой салфеткой, обработанной 0,9% раствором NaCl. Повязку закрепляли на здоровой коже, окружающей повреждение, и увлажняли по мере подсыхания. В дальнейшем больному делали перевязки каждые пять-семь дней, пока не наступало полное заживление раны.

В первой контрольной группе в комплексном лечении пациентов использовали современные перевязочные средства: полиуретановые губчатые повязки; гидроколлоиды; гидрогели, альгинаты, сетчатые повязки. Выбор перевязочных средств находился в строгом соответствии с современной концепцией лечения хронических ран. На стадиях пролиферации и эпителизации задачами лечения являются создание оптимальных условий для регенерации, механическая защита незрелой соединительной ткани, ускорение формирования и ретракции соединительнотканного рубца. Основу современного местного лечения составляют средства, создающие и поддерживающие условия, близкие к физиологическим, то есть обеспечивающие заживление во влажной среде. Использовались полиуретановые губчатые повязки, гидрогели, альгинаты, гидроколлоидные и липидоколлоидные повязки, смена которых происходила каждые 2–4 дня, в некоторых случаях – каждые 7 дней. Надо отметить, что ни одному пациенту ранее не применялась методика заживления ран во влажной среде. Лечение проводилось на фоне компрессионной терапии, которая включала ношение эластического трикотажа второй степени компрессии.

В первую контрольную группу I Б блока исследований вошли 28 пациентов (22 женщины и 6 мужчин) с венозными трофическими язвами нижних

конечностей во II фазе раневого процесса. Средний возраст больных – 66 лет (от 40 до 84 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 2 месяцев до 11 лет, в среднем – 7,5 года. Продолжительность безуспешного лечения (промежуток времени, на протяжении которого язва не закрылась ни разу) составила в среднем 1,6 года (от 2 мес до 3 лет). Площадь трофических язв в среднем составила $14,05 \pm 0,81 \text{ см}^2$ (от 5,2 до 20,6 см^2). У 23 пациентов язвы располагались на одной нижней конечности, у 5 – на обеих ногах. Одиночные язвы встретились у 22 больных, множественные – у 6. Локализация трофических язв: на передней поверхности нижней трети голени – у 4 пациентов, на медиальной поверхности нижней трети голени – у 17 пациентов, у 7 пациентов язвы располагались на передневнутренней поверхности голени.

Вторую контрольную группу I Б блока исследований составили пациенты, у которых в комплексной региональной терапии применяли только коллагенсодержащие препараты. Последние в виде мембран использовались как фактор стимуляции регенерации тканей. Применяли препарат «Коллост», изготовленный на основе растворимого высокоочищенного коллагена кожи крупного рогатого скота.

Во вторую контрольную группу I Б блока исследований вошли 32 пациента с венозными трофическими язвами нижних конечностей во II фазе раневого процесса. В их числе 28 женщин и четверо мужчин, средний возраст которых составил 70,3 года (от 48 до 85 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 8 мес до 17 лет, в среднем 6,5 года. Продолжительность безуспешного лечения (промежуток времени, на протяжении которого язва не закрылась ни разу) составила в среднем 1,2 года (от 2 мес до 3 лет). Площадь трофических язв – $12,72 \pm 0,89 \text{ см}^2$ (от 3,4 до 20 см^2). У 27 пациентов язвы располагались на одной нижней конечности, у 5 – на обеих ногах. Одиночные язвы встретились у 25 больных, множественные – у 7. Локализация трофических язв: на передней поверхности нижней трети голени – у 4 пациентов, на медиальной поверхности нижней трети голени – у 19 пациентов, у 7 пациентов язвы располагались на передневнутренней поверхности голени, в 2 случаях – на латеральной стороне голени.

За несколько дней до применения препарата «Коллост»[®] пациентам, так же как в основной группе, проводились внутрикожные тест-пробы путем инъекции 0,1 мл геля внутрикожно в область предплечья иглой калибра 27 1/2 G. У всех пациентов констатирована отрицательная реакция на аллергическую пробу.

На раны препарат накладывался в виде мембраны. Перед применением мембрану «Коллост» замачивали в 0,9% растворе NaCl и обрезали по форме раневого дефекта. В нескольких случаях для закрытия раны потребовалось больше одной мембраны. Мембрану подшивали, чтобы она не смещалась. Обязательным условием является полное прилегание мембраны «Коллост» ко дну дефекта. Сверху рану покрывали материалом, обеспечивающим заживление во влажной среде (гидроколлоидными и липидоколлоидными повязками, затем стерильной марлевой салфеткой, обработанной 0,9% раствором NaCl). Повязку закрепляли на здоровой коже, окружающей повреждение, меняли или увлажняли по мере подсыхания. В дальнейшем больному делали перевязки каждые пять-семь дней, пока не наступало полное заживление раны.

В третью контрольную группу I Б блока исследований вошли пациенты, у которых в комплексной топической терапии использовали обогащенную тромбоцитами донорскую плазму в виде инъекций в дно и основание раны и аппликаций. Группу составили 32 пациента с венозными трофическими язвами нижних конечностей. Состояние ран соответствовало II фазе раневого процесса. Все пациенты – женщины, средний возраст которых составил 62,8 года (от 37 до 82 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 3 мес до 9 лет, в среднем – 7,5 года. Промежуток времени, на протяжении которого язва не закрылась ни разу, составил в среднем 1,5 года (от 2 мес до 2,5 года). Средняя площадь трофических язв составила $13,2 \pm 0,86 \text{ см}^2$ (от 4,0 до 20 см^2). У всех пациентов язвы располагались на одной нижней конечности. Одиночные язвы встретились у 14 больных, множественные – у 3. Локализация трофических язв: на передней поверхности нижней трети голени – у 5 пациентов, на медиальной поверхности нижней трети голени – у 9 пациентов, у трех пациентов язвы располагались на передне-внутренней поверхности голени.

В I В блок вошли 66 пациентов с трофическими язвами нижних конечностей на фоне хронической венозной недостаточности (таблица 8). Критерии включения в данный блок исследования: площадь ран более 20 см², состояние раны должно соответствовать II фазе раневого процесса. Клиническое состояние трофической язвы окружающих тканей отражено в таблице 9, результаты цитологических исследований – в таблице 10.

Таблица 8 – Распределение больных в I В блоке исследований в зависимости от возраста и пола, абс (%)

Возраст	Мужчины	Женщины
До 40 лет	–	1 (2)
41–50	1 (1,5)	4 (6)
51–60	–	18 (27)
61–70	–	16 (24)
71–80	4 (6)	22 (33)
Всего	5 (8)	61 (92)

В основную группу I В блока исследований вошли 18 пациентов, которым перед аутодермопластикой расщепленным кожным лоскутом применялась методика стимуляции регенерации с использованием комплекса обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратом коллагена. В группу вошли 18 женщин, средний возраст которых составил 65 лет (от 40 до 77 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 6 мес до 16 лет, в среднем – 9,6 года. Продолжительность периода, в течение которого рана не закрылась ни разу, составила от 4 мес до 2,5 года, в среднем – 1,3 года. Площадь трофических язв – от 21,4 до 64,4 см² (в среднем $31 \pm 2,58$ см²). У 12 пациентов язвы располагались на одной нижней конечности, у 6 – на обеих ногах. Локализация трофических язв: на переднемедиальной поверхности нижней и средней третей голени – у 14 пациентов, на переднелатеральной поверхности нижней и средней третей голени – у 3 пациентов, у 1 пациента раневая поверхность располагалась на задней поверхности средней и нижней третей голени.

Таблица 9 – Клиническое состояние ран у больных в I В блоке исследований при поступлении

Выраженность признака		Группы			
		Основная n-18	Первая контрольная n-19	Вторая контрольная n-15	Третья контрольная n-14
Болевой синдром					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	2 (11 %)	1 (5 %)	–	–
1	слабый	15 (83 %)	18 (95 %)	15 (100 %)	14 (100 %)
0	отсутствует	1 (6 %)	–	–	–
Количество раневого отделяемого					
3	обильное	1 (6 %)	–	–	–
2	умеренное	16 (88 %)	4 (21 %)	3 (20 %)	1 (7 %)
1	скудное	1 (6 %)	13 (68 %)	9 (60 %)	12 (86 %)
0	отсутствует	–	2 (11 %)	3 (20 %)	1 (7 %)
Отек тканей					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	5 (28 %)	–	4 (27 %)	7 (50 %)
1	пастозность	10 (55 %)	15 (79 %)	5 (33 %)	5 (36 %)
0	отсутствует	3 (17 %)	4 (21 %)	6 (40 %)	2 (14 %)
Гиперемия тканей					
3	сильная	–	–	–	–
2	выраженная	5 (28 %)	–	–	–
1	слабая	10 (55 %)	16 (84 %)	9 (60 %)	8 (57 %)
0	отсутствует	3 (17 %)	3 (16 %)	6 (40 %)	6 (43 %)
Грануляции					
0	отсутствуют	–	1 (5 %)	–	–
1	мелкозернистые (единичные)	18 (100 %)	18 (95 %)	15 (100 %)	14 (100 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	–	–	–	–
Краевая эпителизация					
0	отсутствует	1 (6 %)	1 (5 %)	3 (20 %)	1 (7 %)
1	мало выражена	12 (66 %)	15 (79 %)	10 (67 %)	11 (79 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	5 (28 %)	3 (16 %)	2 (13 %)	2 (14 %)

Перед операцией по аутодермопластике трофической язвы дно и края раны инфильтрировались гелевой формой коллагенсодержащего препарата «Коллост» 7% в количестве 1,5–3,0 мл в зависимости от размеров раны. На раневую поверхность тонким слоем наносилась обогащенная тромбоцитами донорская плазма. Далее на раневую поверхность укладывался перфорированный кожный лоскут.

Таблица 10 – Результаты цитологического исследования ран
в I В блоке исследований при поступлении

Тип цитограммы	Группы			
	Основная n-18	Первая контрольная n-19	Вторая контрольная n-15	Третья контрольная n-14
Дегенеративно-воспалительный	–	–	–	–
Воспалительный	16 (89 %)	14 (74 %)	15 (100 %)	8 (57 %)
Воспалительно-регенераторный	2 (11 %)	5 (26 %)	–	6 (43 %)
Регенераторно-воспалительный	–	–	–	–
Регенераторный	–	–	–	–

За несколько дней до применения препарата «Коллост»[®] проводились внутрикожные тест-пробы. Инъекцировали 0,1 мл геля внутрикожно в область предплечья, используя иглу 27 G 1/2 калибра. У всех пациентов аллергическая проба не вызвала каких-либо аномальных реакций.

В послеоперационном периоде рану вели стандартно: после аутодермопластики каждые 48 часов менялась наружная марлевая повязка, на ране оставалась сетчатая атравматическая повязка, которая позволяет легко контролировать состояние ран и окружающих тканей. Впервые сетчатую повязку меняли на 7-е сутки.

В первую контрольную группу I В блока исследований вошли 19 пациентов, которым производилась только аутодермопластика расщепленным кожным лоскутом, 14 женщин и пятеро мужчин, средний возраст которых составил 68 лет

(от 49 до 88 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 2 мес до 11 лет, в среднем – 7,5 года. Промежуток времени, на протяжении которого язва не закрылась ни разу, составил в среднем 1,6 года (от 2 мес до 3 лет). Площадь трофических язв в среднем составила $32,3 \pm 3,12 \text{ см}^2$ (от 21,4 до 68 см^2). У 13 пациентов язвы располагались на одной нижней конечности, у 6 – на обеих ногах. Одиночные язвы встретились у 13 больных, множественные – у 6. Локализация трофических язв: на переднемедиальной поверхности нижней и средней третей голени – у 14 пациентов, на заднелатеральной поверхности нижней и средней третей голени – у 17 пациентов, у 5 пациентов язвы располагались на передневнутренней поверхности голени.

Вторую контрольную группу I В блока исследований составили 15 пациентов, которым перед аутодермопластикой в дно раны вводили коллагенсодержащий препарат в виде 7% геля «Коллост». Все пациенты – женщины, средний возраст которых составил 62 года (от 47 до 82 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 6 мес до 17 лет, в среднем – 7,5 года. Продолжительность безуспешного лечения – 3,2 года (от 2 мес до 3 лет). Средняя площадь трофических язв – $29,53 \pm 1,61 \text{ см}^2$ (от 20,6 до 40,2 см^2). У 13 пациентов язвы располагались на одной нижней конечности, у 2 – на обеих ногах. Одиночные язвы встретились у 12 больных, множественные – у 3. Локализация трофических язв: на передневнутренней поверхности средней и нижней третей голени – у 12 пациентов, на передненаружной поверхности средней трети голени – у 3 пациентов. За несколько дней до применения препарата «Коллост» пациентам проводились внутрикожные тест-пробы. После выполнения обработки раневой поверхности в края раны внутрикожно по всей окружности вводили гель «Коллост». Затем проводилась аутодермопластика. Сверху рану покрывали атравматичным сетчатым материалом, обеспечивающим адекватный и полноценный дренаж из раны, исключающим частые перевязки. В дальнейшем больному делали перевязки через пять дней.

В третью контрольную группу I В блока исследований вошли 14 пациентов, у которых перед аутодермопластикой в ране стимулировали регенерацию с

помощью обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. Все пациенты – женщины, средний возраст которых 66,5 года (от 44 до 84 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 5 мес до 9 лет, в среднем 6,5 года. Промежуток времени, на протяжении которого язва не закрылась ни разу, составил в среднем 2,5 года (от 5 мес до 3 лет). Средняя площадь трофических язв составила $28,8 \pm 1,86 \text{ см}^2$ (от 20,9 до 41,4 см^2). У 12 пациентов язвы располагались на одной нижней конечности, в 2 случаях – на обеих ногах. Одиночные язвы встретились у 12 больных, множественные – у 2. Локализация трофических язв: на передневнутренней и передненааружной поверхности средней и нижней трети голени – у 3 пациентов, на внутреннепередней поверхности нижней и средней трети голени – у 10 пациентов, у 1 пациента язвы располагались на передненааружной поверхности голени.

Всем пациентам I блока в обязательном порядке проводилась компрессионная терапия. Предпочтение отдавалось многослойным компрессионным биндажам из бинтов короткой растяжимости или многокомпонентным биндажам, сочетающим бинты короткой и длинной растяжимости, с последующим переходом на специальный компрессионный трикотаж II–III класса.

Пациенты получали системную фармакотерапию, которая включала флеботропные, нестероидные противовоспалительные, антигистаминные и антибактериальные препараты. Выбор конкретных лечебных средств определялся фазой и особенностями раневого процесса, состоянием тканей, окружающих трофическую язву, конечности в целом. В качестве флеботропных препаратов мы назначали препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции в дозе 1000 мг/сут. Нестероидные противовоспалительные средства назначались (обычно внутрь) при венозных язвах, сопровождавшихся выраженным болевым синдромом, который свидетельствовал о поражении фасции, сухожилий и надкостницы. Антигистаминные препараты назначали при наличии зуда кожи и других признаков аллергического дерматита или экземы, вплоть до полного их исчезновения.

Структура исследования у пациентов с артериальной недостаточностью нижних конечностей

(II блок исследований)

В исследование включили пациентов с язвенно-некротическими изменениями тканей на фоне хронической критической ишемии нижних конечностей. Хроническая артериальная недостаточность соответствовала III и IV стадиям классификации Фонтейна–Покровского. 20 % больных были в трудоспособном возрасте – до 60 лет. У 48 пациентов в анамнезе были хирургические вмешательства на артериях нижних конечностей, у 92 – проводилось только консервативное лечение, так как выполнение радикальной операции невозможно ввиду характера поражения сосудов.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 20 до 90 лет; наличие поверхностных или парциальных ишемических язвенно-некротических поражений нижних конечностей. Критерии исключения: влажная или сухая гангрена нижних конечностей; глубокие трофические язвы, дном которых являются мышцы, фасции, кости; низкая комплаентность больных; декомпенсированная сердечная недостаточность; системные заболевания соединительной ткани; гормонотерапия; лимфедема; наличие онкологического заболевания; прочие соматические заболевания в стадии декомпенсации; беременность.

Проведены А и Б части II блока исследований (рисунок 3).

Во II А блоке исследований изучали клиническую эффективность применения разработанного способа криообдува раневой поверхности с использованием криоаппарата КРИО-01 «Еламед» с помощью оригинальной насадки. Для проведения исследования были отобраны 87 больных с язвенно-некротическими дефектами стоп, условием включения в данный блок исследования была I фаза раневого процесса. Пациенты случайным образом разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошел 41 пациент (очищение ран у них проводилось по разработанной методике), в контрольную – 46 больных,

которым проводилась хирургическая обработка. Группы пациентов сопоставимы по полу, возрасту, объему язвенного поражения нижних конечностей, длительности заболевания и сопутствующей патологии.



Рисунок 3 – Структура исследований у пациентов с артериальной недостаточностью нижних конечностей

С целью изучения клинической эффективности применения разработанной методики стимулирования регенерации в ишемических трофических язвах нижних конечностей путем использования комбинации обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и нативного нереконструированного коллагена проведен II Б блок исследований, в который вошли 116 пациентов с язвенными поражениями стоп на фоне критической ишемии нижних конечностей, клинически соответствующими II фазе раневого процесса. Для проведения сравнительного исследования с контролем в параллельных группах пациенты случайным образом разделены на одну основную и три контрольные группы,

сопоставимые по возрасту, полу, площади язвенного поражения нижних конечностей, длительности заболевания и сопутствующей патологии. В основную группу вошли 32 пациента, в местном лечении которых использовался комплекс коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. В первой контрольной группе использовались современные перевязочные средства, группу составили 27 пациентов. Во вторую контрольную группу вошли 30 пациентов, в местном лечении которых применялись только коллагенсодержащие препараты. В третьей контрольной группе использовали только обогащенную тромбоцитами донорскую плазму, в группу вошли 27 пациентов.

Характеристика клинических групп больных с хронической критической ишемией нижних конечностей при поступлении

Во II А блоке исследований были проанализированы результаты местного лечения пациентов с ишемическими трофическими язвами нижних конечностей, получавших амбулаторное и стационарное лечение.

В основную группу II А блока исследований вошел 41 пациент, в этой группе использовался метод дистанционного воздействия криоагентом – криообдув. Группу составили 30 мужчин и 11 женщин (таблица 11).

Таблица 11 – Распределение больных во II А блоке исследований
в зависимости от возраста и пола, абс (%)

Возраст	Женщины	Мужчины
До 40 лет	–	–
41–50	–	1 (1,1)
51–60	4 (4,6)	13 (14,9)
61–70	7 (8)	35 (40,2)
71–80	7 (8)	15 (17,2)
Старше 81	1 (1,1)	4 (4,6)
Всего	19 (22)	68 (78,6)

Средний возраст больных – 67,3 года. Средний срок существования трофических язв составил 1,2 года (от 4 мес до 3 лет). Промежуток времени, на протяжении которого язва не закрылась ни разу, составил от 3 до 9 мес, в среднем – 4,3 мес. Средняя площадь трофических язв составила $3,4 \pm 3,2 \text{ см}^2$ (от 0,6 до $9,5 \text{ см}^2$). Во всех случаях на дне язвы были фибрин, гнойно-некротические массы. У 37 (90 %) пациентов язвы располагались на одной стопе и были одиночными, в 4 (10 %) случаях – на обеих стопах. У 29 (70 %) пациентов трофические язвы располагались на пальцах стоп, в 11 (30 %) случаях – в пяточной области.

В контрольную группу II А блока исследований вошли 46 пациентов, которым в местном лечении использовали современные перевязочные средства. Среди пациентов было 8 женщин и 38 мужчин. Средний возраст больных составил 68,2 года (от 54 до 86 лет). Срок существования трофических язв – от 2 мес до 1,5 года, в среднем – 4,6 мес. Промежуток времени, на протяжении которого язва не закрылась ни разу, от 3 до 7 мес (в среднем – 3,6 мес). Средняя площадь трофических язв составила $4,4 \pm 1,1 \text{ см}^2$ (от 0,7 до $8,4 \text{ см}^2$). Во всех случаях состояние раны соответствовало I фазе раневого процесса, дно ран выполнено фибрином, некротическими массами. Локализация трофических язв: у 36 (78 %) пациентов трофические язвы располагались на пальцах стоп, в 5 (11 %) случаях в пяточной области, прочие локализации встретились в 5 (11 %) случаях. Клиническое состояние трофической язвы и окружающих тканей приведено в таблице 12, результаты бактериологического исследования – в таблице 13, цитологического исследования – в таблице 14.

Таблица 12 – Клиническое состояние ран у больных во II А блоке исследований при поступлении

Выраженность признака		Основная группа n-41 (разработанная методика деструкции криоорошением)	Контрольная группа n-46 (современные перевязочные средства)
Болевой синдром			
3	сильный	1 (2 %)	2 (4 %)
2	выраженный	36 (88 %)	43 (93 %)
1	слабый	4 (10 %)	1 (2 %)
0	отсутствует	–	–

Количество раневого отделяемого			
3	обильное	1 (2 %)	6 (13 %)
2	умеренное	10 (24 %)	19 (41 %)
1	скудное	22 (54 %)	15 (33 %)
0	отсутствует	8 (20 %)	6 (13 %)
Отек тканей			
3	сильный	–	–
2	выраженный	3 (7 %)	12 (26 %)
1	пастозность	32 (78 %)	29 (63 %)
0	отсутствует	6 (15 %)	5 (11 %)
Гиперемия тканей			
3	сильная	–	–
2	выраженная	3 (7 %)	10 (22 %)
1	слабая	32 (78 %)	12 (26 %)
0	отсутствует	6 (15 %)	24 (52 %)
Грануляции			
0	отсутствуют	34 (83 %)	43 (93 %)
1	мелкозернистые (единичные)	7 (17 %)	3 (7 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	–	–
Краевая эпителизация			
0	отсутствует	34 (83 %)	41 (89 %)
1	мало выражена	7 (17 %)	5 (11 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	–	–

Во II Б блок исследований для изучения эффективности комплекса коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы у пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей вошли 116 пациентов (таблица 15). Дополнительным критерием включения в данный блок исследования было клиническое состояние раны, соответствующее II фазе раневого процесса.

Таблица 13 – Результаты бактериологического исследования ран
во II А блоке исследований при поступлении

Вид микроорганизма	Количество бактерий в 1 мл материала, 10	Основная группа n-41 (разработанная методика деструкции криоорошением)	Контрольная группа n-46 (современные перевязочные средства)
<i>P. aeruginosa</i>	10^2	–	–
	10^3 – 10^5	1	2
	10^6 и более	1	1
<i>S. aureus</i>	10^2	–	–
	10^3 – 10^5	10	21
	10^6 и более	8	2
<i>S. epidermidis</i>	10^2	–	–
	10^3 – 10^5	5	5
	10^6 и более	4	2
<i>Klebsiella</i>	10^2	–	–
	10^3 – 10^5	1	2
	10^6 и более	2	–
<i>E. coli</i>	10^2	–	–
	10^3 – 10^5	2	3
	10^6 и более	2	7
<i>Acinetobacter sp.</i>	10^2	–	–
	10^3 – 10^5	–	–
	10^6 и более	–	–
Различные ассоциации		5	1

В основную группу II Б блока исследований вошли 32 пациента, в местном лечении которых использовался комплекс коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. 10 женщин и 22 мужчины, средний возраст которых составил 69,1 года (от 49 до 81 года). Срок

существования трофических язв варьировал от 2 до 13 мес, в среднем – 5,6 мес. Продолжительность безуспешного лечения была от 2 до 8 мес и составила в среднем 3,2 мес. Средняя площадь трофических язв – $3,3 \pm 0,32 \text{ см}^2$ (от 0,6 до 9,5 см^2). Одиночные язвы встретились у 28 больных, множественные – у 4. Локализация трофических язв: у 18 (56 %) пациентов трофические язвы располагались на пальцах стоп, в 7 (22 %) случаях – в пяточной области, у 1 (3 %) пациента – на тыле стопы, прочие локализации встретились в 6 случаях.

Таблица 14 – Результаты цитологического исследования ран во II А блоке исследований при поступлении

Тип цитограммы	Основная группа n-41 (разработанная методика деструкции криоорошением)	Контрольная группа n-46 (современные перевязочные средства)
Дегенеративно-воспалительный	36 (88 %)	43 (93 %)
Воспалительный	5 (12 %)	3 (7 %)
Воспалительно-регенераторный	–	–
Регенераторно-воспалительный	–	–
Регенераторный	–	–

Согласно разработанной методике дно раны инфильтрировали обогащенной тромбоцитами донорской плазмой, соответствующей группе крови реципиента, а поверхность раны закрывали коллагенсодержащим препаратом (мембраной «Коллост»). За несколько дней до применения препарата «Коллост»[®] проводились внутрикожные тест-пробы (инъектируется 0,1 мл геля внутрикожно в область предплечья). У всех пациентов аллергическая проба была отрицательной. Сверху мембрану покрывали раневой повязкой или стерильной марлевой салфеткой, обработанной 0,9% раствором NaCl. Повязку закрепляли на здоровой коже, окружающей повреждение, и увлажняли по мере подсыхания. В дальнейшем больному делали перевязки каждые пять-семь дней.

Таблица 15 – Распределение больных во II Б блоке исследований в зависимости от возраста и пола, абс (%)

Возраст	Мужчины	Женщины
До 40 лет	–	–
41–50	2 (2)	–
51–60	14 (12)	1 (1)
61–70	39 (34)	17 (15)
71–80	19 (16)	13 (11)
Всего	73 (64)	31 (27)

В первой контрольной группе II Б блока исследований в местном лечении пациентов использовали современные перевязочные средства, выбор которых находился в строгом соответствии с современной концепцией лечения ран, то есть создавались и поддерживались условия, обеспечивающие заживление во влажной среде. Во II фазе раневого процесса у пациентов с дефектами стоп на фоне хронической критической ишемии создавались физиологические условия для регенерации, механическая защита незрелой соединительной ткани, ускорение формирования и ретракции соединительнотканного рубца. Использовались полиуретановые губчатые повязки, гидрогели, альгинаты, гидроколлоидные и липидоколлоидные повязки, смена которых происходила ежедневно для контроля состояния раны и окружающих тканей.

В первую контрольную группу II Б блока исследований вошли 27 пациентов (10 женщин и 17 мужчин) с трофическими язвами нижних конечностей на фоне хронической критической ишемии во II фазе раневого процесса. Средний возраст больных – 68,4 года (от 51 до 84 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 2 мес до 1,5 года, в среднем – 0,5 года. Продолжительность безуспешного лечения составила в среднем 0,2 года (от 2 до 11 мес). Площадь трофических язв в среднем составила $2,97 \pm 0,24 \text{ см}^2$ (от 0,8 до 6,4 см^2). Одиночные язвы встретились у 19 больных, множественные – у 8. Локализация трофических язв: в 21 (78 %) случае трофические язвы располагались на пальцах стоп, в 4 (15 %) – в пяточной области, у 2 (7 %) пациентов – на тыле стопы.

Вторую контрольную группу II Б блока исследований составили пациенты, у которых в комплексной региональной терапии применяли только коллагенсодержащие препараты. Применялся препарат «Коллост»[®], изготовленный на основе растворимого высокоочищенного коллагена кожи крупного рогатого скота в форме мембраны. Данную группу составили 30 пациентов с язвенными дефектами стоп на фоне хронической критической ишемии нижних конечностей. Клиническое состояние ран соответствовало II фазе раневого процесса. В группу вошли 6 женщин и 24 мужчины. Средний возраст пациентов составил 65,7 года (от 45 до 71 года). Срок существования трофических язв варьировал от 1,5 мес до 7 лет, в среднем – 3,5 года. Продолжительность безуспешного лечения составила в среднем 7,2 мес (от 1 до 15 мес). Средняя площадь трофических язв – $2,68 \pm 0,20 \text{ см}^2$ (от 0,8 до $6,2 \text{ см}^2$). У всех пациентов язвы располагались на одной нижней конечности. Одиночные язвы встретились у 25 больных, множественные – у 5 пациентов. Локализация трофических язв: в 28 (93 %) случаях трофические язвы располагались на пальцах стоп, у 2 (7 %) пациентов – на тыле стопы.

За несколько дней до применения препарата «Коллост»[®] всем пациентам, так же как в основной группе, проводились внутрикожные тест-пробы. У всех пациентов констатирована отрицательная реакция на аллергическую пробу. На раны препарат накладывался в виде мембраны. Перед применением мембрану «Коллост» замачивали в 0,9% растворе NaCl, обрезали по форме раневого дефекта и помещали на раневую поверхность. Мембрану подшивали, чтобы избежать смещения, так как полное прилегание мембраны ко дну раны является обязательным условием. Сверху рану покрывали материалом, обеспечивающим заживление во влажной среде (гидроколлоидные и липидокolloидные повязки, стерильная марлевая салфетка, обработанная 0,9% раствором NaCl). Повязку закрепляли на здоровой коже, окружающей повреждение, меняли или увлажняли по мере подсыхания. В дальнейшем больному делали ежедневные перевязки, не затрагивая и не смещая мембрану, лишь оценивая состояние тканей вокруг раны.

В третью контрольную группу II Б блока исследований вошли 27 пациентов, у которых в комплексной локальной терапии использовали обкалывание ран

обогащенной тромбоцитами донорской плазмой. Группу составили 8 женщин и 19 мужчин с трофическими язвами на фоне хронической критической ишемии нижних конечностей. Состояние ран соответствовало II фазе раневого процесса. Средний возраст пациентов – 71,4 года (от 57 до 89 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 3 мес до 2,5 года, в среднем – 1,5 года. Промежуток времени, на протяжении которого язва не закрылась ни разу, составил в среднем 10 мес (от 2 мес до 2 лет). Средняя площадь трофических язв составила $2,51 \pm 0,21 \text{ см}^2$ (от 0,4 до 5,2 см^2). Одиночные язвы встретились у 18 больных, множественные – у 9. Локализация трофических язв: у 21 (78 %) пациента трофические язвы располагались на пальцах стоп, в 3 (11 %) случаях – в пяточной области, прочие локализации встретились в 3 (11 %) случаях.

Клиническое состояние трофических язв и окружающих тканей отражено в таблице 16, данные цитологического исследования приведены в таблице 17.

Таблица 16 – Клиническое состояние ран у больных во II Б блоке исследований при поступлении

Выраженность признака		Группы			
		Основная n-32	Первая контрольная n-27	Вторая контрольная n-30	Третья контрольная n-27
Болевой синдром					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	19 (59 %)	21 (78 %)	18 (60 %)	24 (89 %)
1	слабый	13 (41 %)	6 (22 %)	12 (40 %)	3 (11 %)
0	отсутствует	–	–	–	–
Количество раневого отделяемого					
3	выраженное	2 (6 %)	1 (4 %)	–	–
2	умеренное	9 (28 %)	3 (11 %)	11 (37 %)	4 (15 %)
1	скудное	18 (56 %)	21 (78 %)	15 (50 %)	19 (70 %)
0	отсутствует	3 (10 %)	2 (7 %)	4 (13 %)	4 (15 %)
Отек тканей					
3	сильный	–	1 (4 %)	3 (10 %)	–
2	выраженный	–	4 (15 %)	15 (50 %)	6 (22 %)
1	пастозность	24 (75 %)	15 (56 %)	6 (20 %)	18 (67 %)
0	отсутствует	8 (25 %)	7 (26 %)	6 (20 %)	3 (11 %)

Гиперемия тканей					
3	сильная	–	1 (4 %)	–	–
2	выраженная	4 (13 %)	2 (7 %)	13 (43 %)	9 (33 %)
1	слабая	18 (56 %)	15 (56 %)	11 (37 %)	11 (41 %)
0	отсутствует	10 (31 %)	9 (33 %)	6 (20 %)	7 (26 %)
Грануляции					
0	отсутствуют	25 (78 %)	24 (89 %)	19 (63 %)	25 (92 %)
1	мелкозернистые (единичные)	7 (22 %)	3 (11 %)	11 (37 %)	2 (8 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	–	–	–	–
Краевая эпителизация					
0	отсутствует	25 (78 %)	24 (89 %)	19 (63 %)	24 (92 %)
1	мало выражена	7 (22 %)	–	11 (37 %)	3 (8 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	–	3 (11 %)	–	–

Таблица 17 – Результаты цитологического исследования ран
во II Б блоке исследований при поступлении

Тип цитограммы	Группы			
	Основная n-32	Первая контрольная n-27	Вторая контрольная n-30	Третья контрольная n-27
Дегенеративно- воспалительный	5 (15,6 %)	2 (7,4 %)	3 (10 %)	3 (11,1 %)
Воспалительный	26 (81,3 %)	20 (74,1 %)	27 (90 %)	24 (88,9 %)
Воспалительно- регенераторный	1 (3,1 %)	5 (18,5 %)	–	–
Регенераторно- воспалительный	–	–	–	–
Регенераторный	–	–	–	–

В комплексном лечении больных с хронической артериальной непроходимостью, независимо от применяемой методики местного воздействия, проводилось и непрерывное консервативное лечение, включающее простагландины (Алпростадил), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогрель), липидоснижающую терапию (препараты группы статинов: липостабил, ловастатин (мевакор), липоболрид), активацию метаболических процессов (трентал, актовегин, солкосерил, витамины), антиоксидантную терапию (токоферол), по показаниям – системную энзимотерапию (вобэнзим, флогэнзим), иммунотерапию (Т-активин, полиоксидоний, виферон, роферон), противовирусную, антибактериальную терапию, а также дополнительные немедикаментозные методы: баротерапию, УФ-лучи, диадинамические токи (токи Бернара), лазеротерапию и т. д. Важное место отводилось работе с пациентами по устранению факторов риска (курение, нерациональное питание, артериальная гипертензия и пр.).

Структура исследования у пациентов с нейротрофическими язвами нижних конечностей (III блок исследований)

В исследование включили пациентов с язвенными дефектами тканей стоп на фоне нарушения иннервации нижних конечностей.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 20 до 90 лет; наличие язвенно-некротических поражений нижних конечностей, связанных с повреждением нервов, спинного мозга, нейропатиями. Критерии исключения: глубокие раны, дном которых являются фасции, мышцы, кости; низкая комплаентность больных; декомпенсированная сердечная недостаточность; системные заболевания соединительной ткани; наличие онкологического заболевания; прочие соматические заболевания в стадии декомпенсации; гормонотерапия; лимфедема; беременность.

Выделены также две части исследования: А и Б (рисунок 4).



Рисунок 4 – Структура исследования у пациентов с нейротрофическими язвами

В III А блоке исследований изучали клиническую эффективность применения разработанного способа контактной контролируемой деструкции патологически измененных тканей на поверхности язвы, с использованием криоаппарата КРИО-01 «Еламед», с последующей гидропрессивной обработкой раны с помощью специального устройства УГО-1. Для проведения исследований были отобраны 86 больных с язвенно-некротическими дефектами стоп, условием включения в данный блок исследования была I фаза раневого процесса (таблица 18). Пациенты случайным образом разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 44 пациента, очищение ран у которых проводилось по разработанной методике; в контрольную – 42 больных, которым проводилась классическая хирургическая обработка. Группы пациентов сопоставимы по полу, возрасту, объему язвенного поражения нижних конечностей, длительности заболевания и сопутствующей патологии.

Таблица 18 – Распределение больных в III А блоке исследований в зависимости от возраста и пола, абс (%)

Возраст	Женщины	Мужчины
До 40 лет	–	3 (3,5)
41–50	4 (4,6)	6 (7)
51–60	12 (13,9)	12 (13,9)
61–70	16 (18,6)	14 (16)
71–80	10 (11,6)	9 (10,5)
Всего	42 (49)	44 (51)

С целью изучения клинической эффективности применения разработанной методики стимулирования регенерации в нейротрофических язвах нижних конечностей путем использования комплексов обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и нативного нереконструированного коллагена проведен III Б блок исследований, в который вошли 98 пациентов с язвенными поражениями стоп на фоне нарушения иннервации нижних конечностей, клинически соответствующими II фазе раневого процесса. Для проведения сравнительного исследования с контролем в параллельных группах пациенты случайным образом разделены на одну основную и три контрольные группы, сопоставимые по возрасту, полу, площади язвенного поражения нижних конечностей, длительности заболевания и сопутствующей патологии. В основную группу вошли 25 пациентов, в местном лечении которых использовался комплекс коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. В первой контрольной группе использовались современные перевязочные средства, группу составили 26 пациентов. Во вторую контрольную группу вошли 24 пациента, в региональном лечении которых применялись только коллагенсодержащие препараты. В третьей контрольной группе использовали только обогащенную тромбоцитами донорскую плазму, в группу также вошли 23 пациента.

Характеристика блоков исследования и клинических групп больных с нейротрофическими язвами нижних конечностей при поступлении

Были проанализированы результаты местного лечения пациентов с нейротрофическими язвами нижних конечностей, получавших амбулаторное и стационарное лечение в БУЗ ВО Воронежская областная клиническая больница № 1. Образование данных язв было связано с поражениями нервной системы (травмы позвоночника, минно-взрывные и огнестрельные ранения, компрессия спинного мозга, травмы нервов, нейропатическая форма СДС и т. п.), язвенные поражения образуются в местах наибольшей нагрузки.

В основную группу III А блока исследований вошли 44 пациента, которым выполнялась криодеструкция по оригинальной методике контактной контролируемой криодеструкции раневой поверхности с целью деструкции патологически измененных тканей на поверхности трофической язвы, гипертрофированных краев раны, с последующей гидропрессивной обработкой раны. Группу составили 18 мужчин и 26 женщин. У 31 пациента были нейропатические диабетические язвы, в 13 случаях – травматические или компрессионные поражения нервов. Средний возраст больных – 62,5 года (от 33 до 80 лет). Срок существования трофических язв составил в среднем 8,2 года (от 4 мес до 15 лет). Средняя площадь трофических язв составила $3,8 \pm 1,5 \text{ см}^2$ (от 0,7 до $10,5 \text{ см}^2$), глубина – $1,5 \pm 1,2 \text{ см}$. В 7 случаях раны были неглубокими. У всех пациентов язвы располагались на одной ноге. У 21 пациента – на подошвенной поверхности стоп (под головками плюсневых костей), в 11 случаях – в пяточной области, прочие локализации встретились в 12 случаях. В 37 случаях язвы были глубокими и имели вид кратера, дном язв в этих случаях были сухожилия, мышцы, в двух случаях – кость (по данным фистулографии), без признаков остеомиелита. Отделяемое из ран было серозно-гнойным с неприятным запахом, в некоторых случаях на дне язвы были фибрин и гнойно-некротические массы. Кожа вокруг язв с утолщенным эпидермисом, края подрыты (таблица 19).

Таблица 19 – Клиническое состояние ран у больных в III А блоке исследований при поступлении

Выраженность признака		Основная группа n-44 (разработанная методика)	Контрольная группа n-42 (хирургическая обработка)
Болевой синдром			
3	сильный	–	–
2	выраженный	–	–
1	слабый	5 (11 %)	8 (19 %)
0	отсутствует	39 (89 %)	34 (81 %)
Количество раневого отделяемого			
3	обильное	–	–
2	умеренное	–	–
1	скудное	9 (20 %)	6 (14 %)
0	отсутствует	35 (80 %)	36 (86 %)
Отек тканей			
3	сильный	–	–
2	выраженный	–	–
1	пастозность	9 (20 %)	6 (14 %)
0	отсутствует	35 (80 %)	36 (86 %)
Гиперемия тканей			
3	сильная	–	–
2	выраженная	–	–
1	слабая	9 (20 %)	6 (14 %)
0	отсутствует	35 (80 %)	36 (86 %)
Грануляции			
0	отсутствуют	11 (25 %)	17 (40 %)
1	мелкозернистые (единичные)	33 (75 %)	25 (60 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	–	–
Краевая эпителизация			
0	отсутствует	11 (25 %)	2 (5 %)
1	мало выражена	–	6 (14 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	33 (75 %)	34 (81 %)

В контрольную группу III А блока исследований вошли 42 пациента, которым проводилась хирургическая обработка язвенно-некротических дефектов нижних конечностей, включавшая удаление гиперкератозов, некротических тканей, фибриновых наложений, вялых грануляций, патологических тканей. Группу составили 26 мужчин и 16 женщин. Средний возраст больных – 61,2 года (от 41 до 80 лет). Срок существования трофических язв составил в среднем 7,2 года (от 6 мес до 12 лет). Средняя площадь трофических язв составила $2,8 \pm 2,8 \text{ см}^2$ (от 0,5 до $7,4 \text{ см}^2$), глубина – $1,4 \pm 1,6 \text{ см}$. В 11 случаях раны были неглубокими. У всех пациентов язвы располагались на одной нижней конечности. В половине случаев (у 21 пациента) трофические язвы располагались на подошвенной поверхности стоп, в 10 случаях – в пяточной области, прочие локализации встретились в 11 случаях. В 16 случаях язвы были глубокими и имели вид кратера, дном язв в этих случаях были сухожилия, в трех случаях – кость (по данным фистулографии), на рентгенограммах без признаков остеомиелита. Отделяемое из ран серозно-гнойное с неприятным запахом, в единичных случаях с фибрином и гнойно-некротическими массами. Внешне раны имели типичные признаки нейротрофических язв: кожа вокруг язв – с утолщенным эпидермисом, края подрыты. Результаты цитологических исследований трофических язв у пациентов III А блока представлены в таблице 20, бактериологического – в таблице 21.

Таблица 20 – Результаты цитологического исследования ран
в III А блоке исследований при поступлении

Тип цитограммы	Основная группа n-44 (разработанная методика)	Контрольная группа n-42 (хирургическая обработка)
Дегенеративно-воспалительный	32 (73 %)	40 (95 %)
Воспалительный	12 (27 %)	2 (5 %)
Воспалительно-регенераторный	–	–
Регенераторно-воспалительный	–	–
Регенераторный	–	–

Таблица 21 – Результаты бактериологического исследования ран
в III А блоке исследований при поступлении

Вид микроорганизма	Количество бактерий в 1 мл материала, 10	Основная группа n-44 (разработанная методика)	Контрольная группа n-42 (хирургическая обработка)
<i>P. aeruginosa</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	1	–
	10^6 и более	–	–
<i>S. aureus</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	5	3
	10^6 и более	8	2
<i>S. epidermidis</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	11	7
	10^6 и более	2	4
<i>Klebsiella</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	1	–
	10^6 и более	–	–
<i>E. coli</i>	10^2	=	–
	10^3-10^5	9	13
	10^6 и более	7	9
<i>Acinetobacter sp.</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	–	–
	10^6 и более	–	–
Различные ассоциации		–	4

В III Б блок исследований для изучения эффективности комплекса коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы у пациентов с нейротрофическими язвами нижних конечностей вошли 98 пациентов (таблица 22). Клиническое состояние ран всех пациентов соответствовало II фазе раневого процесса (таблица 23), что подтверждают результаты цитологического исследования, приведенные в таблице 24.

Таблица 22 – Распределение больных в III Б блоке исследований
в зависимости от возраста и пола, абс (%)

Возраст	Мужчины	Женщины
До 40 лет	4 (4,1 %)	2 (2 %)
41–50	5 (5,1 %)	6 (6 %)
51–60	13 (13,3 %)	14 (14,3 %)
61–70	13 (13,3 %)	19 (19,4 %)
71–80	9 (9,2 %)	13 (13,3 %)
Всего	44 (45 %)	54 (55 %)

Таблица 23 – Клиническое состояние ран у больных в III Б блоке исследований
при поступлении

Выраженность признака		Группы			
		Основная n-25	Первая контрольная n-26	Вторая контрольная n-24	Третья контрольная n-23
Болевой синдром					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	–	–	–
1	слабый	2 (8 %)	6 (23 %)	4 (17 %)	8 (35 %)
0	отсутствует	23 (92 %)	20 (77 %)	20 (83 %)	15 (65 %)
Количество раневого отделяемого					
3	выраженное	–	–	–	–
2	умеренное	–	–	–	–
1	скудное	5 (20 %)	3 (12 %)	11 (46 %)	9 (39 %)
0	отсутствует	20 (80 %)	23 (88 %)	13 (54 %)	14 (61 %)
Отек тканей					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	–	–	–
1	пастозность	2 (8 %)	1 (4 %)	–	3 (13 %)
0	отсутствует	23 (92 %)	25 (96 %)	24 (100 %)	20 (87 %)

Гиперемия тканей					
3	сильная	–	–	–	–
2	выраженная	–	–	–	–
1	слабая	–	2 (8 %)	–	2 (9 %)
0	отсутствует	25 (100 %)	24 (92 %)	24 (100 %)	21 (91 %)
Грануляции					
0	отсутствуют	4 (16 %)	1 (4 %)	3 (12,5 %)	2 (9 %)
1	мелкозернистые (единичные)	21 (84 %)	25 (96 %)	21 (87,5 %)	21 (91 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	–	–	–	–
Краевая эпителизация					
0	отсутствует	–	–	3 (12,5 %)	–
1	мало выражена	4 (16 %)	13 (50 %)	19 (79,2 %)	9 (39 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	21 (84 %)	13 (50 %)	2 (8,3 %)	14 (61 %)

Таблица 24 – Результаты цитологического исследования ран
в III Б блоке исследований при поступлении

Тип цитограммы	Группы			
	Основная n-25	Первая контрольная n-26	Вторая контрольная n-24	Третья контрольная n-23
Дегенеративно- воспалительный	1 (4 %)	3 (11,5 %)	1 (4 %)	2 (8,7 %)
Воспалительный	17 (68 %)	19 (73,1 %)	17 (71 %)	14 (60,9 %)
Воспалительно- регенераторный	7 (28 %)	4 (15,4 %)	6 (25 %)	7 (30,4 %)
Регенераторно- воспалительный	–	–	–	–
Регенераторный	–	–	–	–

В основную группу III Б блока исследований вошли 25 больных, в местном лечении которых использовался комплекс коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. 17 женщин и 8 мужчин, средний возраст которых составил 59,5 года (от 34 до 79 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 2 мес до 12 лет, в среднем – 4,2 года. Площадь трофических язв составила в среднем $2,5 \pm 0,6 \text{ см}^2$ (от 0,5 до $6,5 \text{ см}^2$), глубина – от 0,5 до 1,3 см (в среднем – 0,9). У 24 пациентов язвы располагались на одной нижней конечности, у одного – на обеих стопах. Локализация трофических язв: у 17 (68 %) пациентов раневые дефекты располагались на подошвенной поверхности стоп в проекции головок плюсневых костей, в 5 (20 %) случаях – в пяточной области, в 3 (12 %) – на опорной поверхности дистальных фаланг.

Согласно разработанной методике дно раны инфильтрировалось обогащенной тромбоцитами донорской плазмой, соответствующей группе крови реципиента, а поверхность раны закрывалась коллагенсодержащим препаратом (мембраной «Коллост»). Как и во всех предыдущих исследованиях, за несколько дней до применения препарата «Коллост» проводились внутрикожные тест-пробы: у всех пациентов аллергические пробы были отрицательными. Сверху мембрану покрывали раневой повязкой или стерильной марлевой салфеткой, обработанной 0,9% раствором NaCl. Повязку закрепляли на здоровой коже, окружающей повреждение, и увлажняли по мере подсыхания. Следующую перевязку делали через 7 дней.

В первой контрольной группе III Б блока исследований в региональном лечении пациентов использовали современные перевязочные средства, выбор которых находился в строгом соответствии с современной концепцией лечения хронических ран – заживлением во влажной среде, которая является физиологичной для регенерации. Во II фазе раневого процесса также важными моментами являются механическая защита незрелой соединительной ткани, ускорение формирования и ретракции соединительнотканного рубца, с этой целью использовались полиуретановые губчатые повязки, гидрогели, гидроколлоидные и липидокolloидные повязки, смена которых происходила через 2–3 дня.

В первую контрольную группу III Б блока исследований вошли 19 мужчин и 7 женщин, всего 26 пациентов с нейротрофическими язвами нижних конечностей во II фазе раневого процесса. Средний возраст больных – 59,9 года (от 41 года до 80 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 2 мес до 6 лет, в среднем – $4,5 \pm 1,1$ года. Площадь трофических язв в среднем составила $3,2 \pm 0,8$ см² (от 0,8 до 7,4 см²), глубина – от 0,2 до 1,4 см (в среднем – 0,6 см). У всех пациентов язвы располагались на одной нижней конечности. Одиночные язвы встретились у 24 больных, несколько язвенных дефектов было у двух пациентов. Локализация трофических язв: у 12 (46 %) пациентов раневые дефекты располагались в проекции головок плюсневых костей на подошвенной поверхности стоп, в 5 (19 %) случаях – в пяточной области, в 3 (12 %) случаях – на опорной поверхности дистальных фаланг, прочие локализации – 6 (23 %) случаев.

Вторую контрольную группу III Б блока исследований составили 24 пациента с нейротрофическими язвами стоп во II фазе раневого процесса, у которых в региональной терапии применяли только коллагенсодержащие препараты. Применялся препарат «Коллост» в форме мембраны. В данную группу вошли 8 мужчин и 16 женщин, средний возраст которых составил 63,9 года (от 33 до 87 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 1,5 мес до 12 лет, в среднем – $6,8 \pm 5,7$ года. Средняя площадь трофических язв – $3,6 \pm 1,1$ см² (от 1,3 до 5,4 см²), глубина – от 1 до 2,3 см (в среднем – 1,3 см). Одиночные язвы встретились у 19 больных, множественные – у 5 пациентов. Локализация трофических язв: у 7 (29 %) пациентов трофические язвы располагались в проекции головок плюсневых костей на подошвенной поверхности стоп, в 8 (33 %) случаях – в пяточной области, в 4 (17 %) – на опорной поверхности дистальных фаланг, прочие локализации – 5 (21 %) случаев.

При проведении внутрикожной тест-пробы за несколько дней до применения препарата «Коллост» у всех пациентов констатирована отрицательная реакция. Препарат «Коллост» накладывался в виде мембраны.

Перед применением мембрану «Коллост» замачивали в 0,9% растворе NaCl, обрезали по форме раневого дефекта и помещали на раневую поверхность. Мембрану подшивали, чтобы избежать смещения, так как полное прилегание мембраны ко дну раны является обязательным условием. Сверху рану покрывали материалом, обеспечивающим заживление во влажной среде (гидроколлоидные и липидоколлоидные повязки, стерильная марлевая салфетка, обработанная 0,9% раствором NaCl). Повязку закрепляли на здоровой коже, окружающей повреждение, меняли или увлажняли по мере подсыхания. В дальнейшем больному делали ежедневные перевязки, не затрагивая и не смещая мембрану, лишь оценивая состояние тканей вокруг раны.

В третью контрольную группу III Б блока исследований вошли 23 пациента, у которых в местной терапии использовали обогащенную тромбоцитами донорскую плазму. Группу составили 14 женщин и 9 мужчин с трофическими язвами на фоне нарушенной иннервации нижних конечностей. Состояние ран соответствовало II фазе раневого процесса. Средний возраст пациентов – 60,9 года (от 34 до 90 лет). Срок существования трофических язв варьировал от 3 мес до 9,5 года, в среднем – 6,5 года. Площадь трофических язв составила в среднем $3,7 \pm 0,9 \text{ см}^2$ (от 0,8 до 10,5 см^2). У всех пациентов язвы располагались на одной нижней конечности. Одиночные язвы встретились у 22 больных, множественные – у одного пациента. Локализация трофических язв: у 13 (57 %) пациентов трофические язвы располагались в проекции головок плюсневых костей на подошвенной поверхности стоп, в 7 (30 %) случаях – в пяточных областях, прочие локализации – 3 (13 %).

Эффективность местного лечения оценивали через 7, 14, 30 и 60 суток от начала лечения по скорости очистки раны, клинической выраженности процессов регенерации в язве, субъективным ощущениям пациентов, результатам лабораторных методов исследований (бактериологического, цитологического анализов).

2.4. Техническое оснащение экспериментального и клинических исследований

Большинство криогенных аппаратов способны обеспечивать на поверхности рабочей части криоинструмента температуру не ниже -120°C , что вполне достаточно для проведения дебридмента ран по разработанной авторами методике и достижения терапевтического эффекта – стимуляции регенеративных процессов.

Необходимым условием для успешного и широкого применения методики является относительная простота эксплуатации аппаратуры, возможность использовать в амбулаторном звене и при этом иметь малое число осложнений.

В настоящее время разработаны различные медицинские современные криоустановки (рисунок 5).



Рисунок 5 – Современные криоустановки

Использовался криоаппарат КРИО-01 «Еламед» (рисунок 6).



Рисунок 6 –
Криоаппарат
КРИО-01
«Еламед»

Криоаппарат (криодеструктор) КРИО-01 «Еламед» предназначен для проведения оперативных криовмешательств (криодеструкции) на поверхностных патологических образованиях, в полостной, в том числе абдоминальной и торакальной, хирургии; операций с лапароскопическим доступом, а также выполнения криотерапевтических процедур (в том числе реабилитационная практика). Принцип действия аппарата заключается в следующем. Под действием избыточного давления паров криоагента (жидкого азота) в

криостате (сосуде Дьюара с присоединенным криогенным блоком) формируется регулируемый импульсный поток криоагента из криостата через трубопровод в криоинструмент. В зависимости от задаваемого вида воздействия, определяющего выбор присоединяемых сменных принадлежностей (аппликаторов, насадок или наконечников), с помощью криоинструмента происходит воздействие криоагента на биологическую ткань:

- при контактном и пенетрационном замораживании, а также при контактном охлаждении – непосредственном теплообмене между рабочей поверхностью аппликатора или насадки, в которые подается жидкий криоагент, и биотканью;

- при обдуве – охлаждении биоткани сухой низкотемпературной струей газообразного криоагента;

- при орошении – криоагент распыляется непосредственно на биоткань с последующим ее замораживанием.

Для проведения криовмешательств в наружной и полостной хирургической практике криоаппарат комплектуется двумя видами криоинструментов с диаметром дистальной части 14 мм и длиной 160 мм (общехирургический криоинструмент ГИКС.943139.105) или 250 мм (криоинструмент ГИКС.943139.105-02), с комплектами специализированных насадок. На криоинструментах размещена кнопка управления режимами работы криоаппарата, с помощью которой врач, не отрывая своего внимания от операционного поля, может осуществлять многоцикличное и многопозиционное криовоздействие на требуемую область.

В качестве хладагента используется жидкий азот, что обеспечивает гарантированное промораживание или охлаждение биологической ткани. Хотя криоаппарат относится к системам расходного типа, широкий набор видов криовоздействий позволяет эффективно и комплексно использовать функциональные возможности изделия в медицинских учреждениях любого уровня, в том числе для амбулаторной практики.

Криоаппарат представляет собой передвижную стойку. В его состав входят:

- пульт управления;
- емкость для хранения хладагента (промышленный сосуд Дьюара СК-16 емкостью 17,5 л);
- блок криогенный;
- криотрубопровод;
- общехирургический и специализированные криоинструменты с вакуумной теплоизоляцией и наборами сменных насадок.

Для очищения трофических язв от некротических масс, налета фибрина, биопленок, патологических тканей и стимуляции регенерации в криоаппарате предусмотрены следующие виды криовоздействий:

- контактная (аппликационная) криодеструкция: температура на рабочей поверхности контактной и пенетрационной насадок в диапазоне от +20 °С до –180 °С – скорость охлаждения и отогрева на рабочей поверхности в диапазоне от 10 до 190 °С/мин;
- бесконтактная деструкция сухой низкотемпературной газовой струей хладагента: температура струи на срезе сопла теплообменной насадки в диапазоне от –60 °С до –120 °С, период и длительность импульсов газовой струи при формировании прерывистой газовой струи в диапазоне от 2 до 30 сек.

Возможность регулирования в широких пределах температуры на рабочей поверхности насадок в криоинструменте позволяет осуществлять управляемую криодеструкцию. Аналогичная функция доступна и для газоструйного режима. Реализация предельно низких температур газовой струи (до –160 °С) со скоростью истечения до 3 м/сек обеспечивается благодаря преобразованию жидкого хладагента в теплообменной насадке криоинструмента.



Рисунок 7 – Лицевая панель блока управления

Выбор требуемого вида криовоздействия обеспечивается заданием соответствующего режима блока управления (рисунок 7) и присоединением необходимого криоинструмента или насадки.

Методика криовоздействия на венозные трофические язвы

Криоаппарат КРИО-01 «Еламед» используется в режиме «Деструкция» (рисунок 8), температура воздействия $-70...-180$ °С, время экспозиции не более 5 сек. Для воздействия на ткани выбираются аппликаторы с



Рисунок 8 – Экранная форма режима «Деструкция»

различными диаметрами плоской рабочей поверхности (выбирается оптимальная насадка в соответствии с размером раны). Важно подчеркнуть, что воздействие необходимо проводить максимально охлажденным аппликатором, так как тканевые клетки скорее гибнут при быстром охлаждении, чем при медленном, тогда как в процессе отогревания они быстрее гибнут при медленном оттаивании, чем при быстром [30, 178]. Кроме того, максимально охлажденный аппликатор



Рисунок 9 –
Криовоздействие

обеспечит небольшую глубину замораживания. Поверхность раны обрабатывается тампоном, смоченным физиологическим раствором. Если диаметр аппликатора полностью закрывает поверхность язвы, то контакт максимально охлажденного аппликатора с раной не должен превышать 5 сек. Если площадь язвы значительно превосходит поверхность аппликатора, то последний перемещается до охвата всей поверхности раны, не задерживаясь на каждом участке более 5 сек (рисунок 9).

Через трое суток после криовоздействия на поверхности раны формируется слой нежизнеспособных тканей, которые быстро и легко удаляются вместе с повязкой.

Методика криовоздействия на артериальные трофические язвы

Криоаппарат КРИО-01 «Еламед» используется в режиме «Обдув». Режим предназначен для воздействия на обширные участки биологической ткани

методом обдува бескапельной струей паров криоагента, при этом криоагент распыляется непосредственно на биоткань с последующим ее замораживанием. В момент криовоздействия ярко-белый цвет тканей указывает на расположение границы зоны замораживания, которая постепенно увеличивается во все стороны от края криоаппликатора. Терапевтический эффект криовоздействия обусловлен стрессовым влиянием на систему терморегуляции пациента. Ответная реакция организма заключается в выделении биологически активных веществ, интенсификации периферийного кровотока, в анальгезирующем, спазмолитическом, репаративном и противовоспалительном эффектах.

Непрерывная парокпельная струя криоагента формируется с помощью специальных насадок: насадка для обдува бескапельной струей паров криоагента с двумя сменными соплами; насадка для криоорошения с тремя отверстиями во фторопластовом колпачке (рисунок 10). При использовании стандартных насадок рабочее расстояние от сопла до раны менее 3 см, при этом зона замораживания получается слишком обширной, что неудобно при обработке раны небольшой площади, так как повреждаются окружающие ткани. При большем расстоянии температура и интенсивность струи хладагента снижаются настолько, что эффект «иней» не достигается или требует длительного времени, что значительно удлиняет процедуру. В результате длительного и низкоинтенсивного воздействия на поверхность раны охлаждение последней происходит медленно и постепенно, успевает произойти адаптация к холоду, что препятствует достижению эффекта.



Рисунок 10 – Работа в режиме «Обдув»

Для более точечного воздействия и соответственно большей управляемости, а также для минимизации потерь хладагента авторами разработана насадка, позволяющая работать в режиме «Обдув» (рисунок 11). Поверхность раны обрабатывается тампоном, смоченным физиологическим раствором. Расстояние



Рисунок 11 – Разработанная насадка

от среза криоинструмента до биоткани должно быть не менее 10 мм. После достижения устойчивого характера истечения струи (обычно не более 1 мин) воздействие осуществляется до появления белого «снежного» налета. Время воздействия на 1 единицу площади в среднем составляет 5 сек (от 3 до 6 сек). При этом температура на поверхности раны равна – 24 °С. Процедура повторяется 3 раза через день.

Через трое суток после криовоздействия на поверхности раны формируется слой нежизнеспособных тканей, удаляющийся у пациентов с ишемическими трофическими язвами с помощью ферментов или гидрогелей, эффективность которых после криообработки раневой поверхности возрастает.

Методика криовоздействия на нейротрофические язвы

Криоаппарат КРИО-01 «Еламед» используется в режиме «Деструкция», температура воздействия –130...–180 °С, время экспозиции – 5 сек. Для воздействия на ткани выбирается аппликатор с плоской рабочей поверхностью диаметром в соответствии с размером раны. Воздействие также необходимо проводить максимально охлажденным аппликатором, это обеспечит нужную глубину замораживания. Поверхность раны обрабатывается тампоном, смоченным физиологическим раствором. Если диаметр аппликатора полностью закрывает поверхность язвы, то контакт максимально охлажденного аппликатора с раной не должен превышать 5 сек. Если площадь язвы значительно превосходит поверхность аппликатора, то последний поступательно последовательно перемещается до охвата всей поверхности раны, не задерживаясь на каждом участке более 5 сек. При криообработке поверхности нейротрофических язв рекомендуем захватывать в зону промерзания каллезные края раны, это стимулирует краевую эпителизацию после отторжения обработанных тканей (рисунок 12).

Через 3–5 суток после криовоздействия на поверхности раны формируется слой нежизнеспособных тканей. Для их быстрого удаления использовали

гидропрессивную обработку ран с помощью специального устройства УГО-1: поверхность раны обрабатывается микродисперсным потоком с выходным давлением не менее 150 атм с расстояния 15–20 см от конца сопловой системы до поверхности раны под углом 40–45° по отношению к раневой поверхности.

В результате применения криодеструкции уменьшается экссудация, исчезает неприятный запах, уменьшается болезненность в ране. Режим «Обдув» относится к низкоинтенсивному воздействию, то есть не сопровождается болевыми ощущениями, что оптимально у пациентов с ишемическими язвами, язвами Марторелла и другими ранами, сопровождающимися выраженными болевыми ощущениями. Криовоздействие, разрыхляя патологические ткани на поверхности раны, способствует некролитическому воздействию протеолитических ферментов. Незначительная перифокальная реакция позволяет применять криогенное лечение у больных с сопутствующими заболеваниями и, что немаловажно, амбулаторно в условиях поликлиники. Важная положительная особенность бережной криотерапии (обдув) состоит в том, что активизируются внутренние резервы. При этом процедура занимает считанные минуты и не вызывает особого дискомфорта. Являясь бескровным методом, не требующим анестезии, криодеструкция легко переносится и позволяет получить хорошие результаты у больных с трофическими язвами нижних конечностей различной этиологии, а глубокие физиологические и иммунологические основы во многих ситуациях выгодно отличают ее от традиционных приемов лечения.



Рисунок 12 –
Криодеструкция
нейротрофических
язв

2.5. Разработанная методика стимуляции регенерации в трофических язвах

Для стимулирования регенераторных процессов в длительно незаживающих ранах разработана методика сочетанного применения обогащенной тромбоцитами

донорской плазмы (ОТДП) и нативного нереконструированного коллагена. Из цельной крови или с помощью аппаратного афереза получают обогащенную тромбоцитами плазму, последняя используется с учетом групповой принадлежности донора и реципиента. Непосредственно перед применением в обогащенную тромбоцитами донорскую плазму для активирования тромбоцитов добавляется 10% раствор хлористого кальция (из расчета 2 мл на 20 мл ОТДП). Аккуратно производится медленное перемешивание до образования густой однородной массы. Рана обкалывается полученной и активированной обогащенной тромбоцитами плазмой, затем на рану укладывается мембрана из нативного нереконструированного коллагена (мы использовали препарат «Коллост»). Поверхность раны закрывается перевязочным материалом, позволяющим поддерживать влажную, физиологичную для раны среду (мы используем гидроколлоидные повязки). Дальнейшее ведение раны заключается в перевязках в среднем 1 раз в 5 суток с применением атравматических повязок.

2.6. Методы исследований

2.6.1. Методы исследований в экспериментальном разделе

Сравнительный анализ применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и аутоплазмы проводили с помощью следующих методов: клинических (общее состояние животных, характер воспалительной реакции, состояния стенок и дна раны, сроки появления грануляций, характер грануляционной ткани, сроки и активность эпителизации), планиметрических, гистологического. Клинические и планиметрические данные течения раневого процесса фиксировали с первого дня воздействия ежедневно. Для измерения площади ран и скорости ее уменьшения использовалось мобильное приложение +WoundDesk, основанное на применении фотокамеры смартфона с операционной системой Android. При выполнении снимка использована индикаторная шкала «+WD» (предоставляется создателями приложения), с помощью которой распознаются контуры исследуемой раны. Забор тканей для гистологического метода исследования осуществляли на 1-е, 3-е, 5-е сутки после введения ОТДП у 7 животных из каждой группы.

2.6.2. Методы исследований в клиническом разделе

Исследование трофической язвы начинали с осмотра, при котором учитывали число, локализацию, глубину, величину и форму язв. Локализация, внешний вид раны позволяют сделать предположение о ее природе (Приложения 1 и 2).

Для оценки болевых ощущений использовалась 4-балльная вербальная шкала оценки боли (Ohnhaus E. E., Adler R., 1975): нет боли – 0, слабая боль – 1, боль средней интенсивности – 2, сильная боль – 3 (Приложение 3).

Количество раневого отделяемого оценивали от 0 до 3:

- 0 – отсутствует,
- 1 – скудное,
- 2 – умеренное,
- 3 – обильное.

Обращали внимание на особенности отделяемого: запах, консистенцию, цвет.

Клинические показатели регенерации включали количество грануляций и краевую эпителизацию:

- 0 – их отсутствие,
- 1 – мелкозернистые (единичные) грануляции и маловыраженная краевая эпителизация,
- 2 – крупнозернистые множественные грануляции и отчетливая кайма краевой эпителизации.

После осмотра язвенного дефекта оценивали состояние кожи вокруг язвы: пигментацию, подвижность, толщину, чувствительность, наличие индуративного целлюлита, перифокального дерматита, пиодермии, экземы, рожистого воспаления, то есть вторичного микробного поражения окружающей кожи. Отек и гиперемия окружающих тканей также оценивали по 4-балльной системе:

- 0 – нет отека,
- 1 – пастозность тканей,
- 2 – выраженный отек,
- 3 – сильный отек;

- 0 – нет гиперемии,
- 1 – слабая гиперемия,
- 2 – гиперемия умеренно выражена,
- 3 – сильная гиперемия.

При оценке приживления кожного лоскута использовали данные В.К. Гостищева, который считал хорошим результатом закрытие более 80 % раны, при этом в отдаленном периоде рана являлась закрытой полностью вторичным натяжением с небольшой выраженностью рубцового процесса. К удовлетворительным результатам были отнесены закрытые на 40–80 % со стойким заживлением раневого дефекта и умеренно выраженным рубцовым процессом без функциональных нарушений. Приживление менее 40 % с формированием в отдаленном периоде рубцовой контрактуры расценивалось как неудовлетворительный результат [205].

Перед воздействием на раневую поверхность криометодами с целью дебридмента и на 5-е сутки после последнего проводилось бактериологическое исследование раневого отделяемого: определение вида микроорганизмов, чаще всего с помощью дифференциально диагностических и хромогенных сред. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводилось диско-диффузионным методом. Идентификация возбудителя и получение антибиотикограммы позволяли провести адекватную антибактериальную терапию трофических язв, осложненных воспалительными процессами.

Состояние трофических язв и процесс заживления оценивали с помощью цитологического исследования. На предварительно обезжиренное стекло наносили несколько мазков-отпечатков, или брали материал путем легкого соскоба поверхностного слоя раны специальным шпателем, или ручкой хирургического скальпеля, полученный материал равномерно распределяли на стекле тонким слоем. В цитологической лаборатории мазки-отпечатки высушивали, фиксировали, окрашивали по методу Романовского–Гимзы и по Граму (для выявления микроорганизмов).

В зависимости от цитологической картины отпечатка с раневой поверхности подтверждали фазу раневого процесса.

Цитологические данные оценивались по общепринятым типам цитограмм, но в цифровых выражениях, где 1 – дегенеративно-воспалительный, 2 – воспалительный, 3 – воспалительно-регенераторный, 4 – регенераторно-воспалительный, 5 – регенераторный тип цитограмм.

Патолого-гистологическое исследование ткани трофической язвы проводилось БУЗ ВО «Воронежское областное патологоанатомическое бюро».

В диагностике заболеваний, приводящих к образованию трофических язв нижних конечностей, использовали целый ряд инструментальных методов исследований.

Среди инструментальных методов исследований по показаниям применялись ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС); ультразвуковая доплерография (УЗДГ) на аппаратах VOLUSON E, Ангиодин; УЗИ мягких тканей с помощью ультразвуковых сканеров LOGIC 7, VIVID I, VIVID E, PRO FOCUS; рентгеноконтрастная ангиография, компьютерная и магнитно-резонансная томография на мультисрезовом КТ-сканере Aquilion 64 производства Toshiba и высокопольном магнитно-резонансном томографе Signa HDx 1.5T производства General Electric; определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ); денситометрия; исследование вибрационной чувствительности (камертон, биотензиометр); измерение распределения плантарного давления; электромиография; холтеровское мониторирование АД; транскутанное определение напряжения кислорода в тканях.

2.6.3. Методы статистической обработки полученных данных

Расчет среднего значения показателей и стандартной ошибки

Для каждой анализируемой характеристики x_i в проводимом исследовании рассчитывали среднее в пределах группы значение x_i^{cp} . Для этого использовали общеизвестную формулу для среднего арифметического [15, 31, 196, 238, 243]:

$$x_i^{cp} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n x_{ij}, \quad (2)$$

где n – количество пациентов в группе; x_{ij} – i -я характеристика j -го пациента.

Также для каждого показателя рассчитывали стандартную ошибку среднего Δx_i , определяющую диапазон $x_i^{cp} \pm \Delta x_i$, в котором с определенным уровнем вероятности находится исследуемая характеристика x_i^{cp} . Для расчета Δx_i использовали формулу [6, 7, 46, 66, 130, 211]:

$$\Delta x_i = \sqrt{\frac{s^2}{n}}, \quad (3)$$

в данной формуле несмещенная оценка среднеквадратичного отклонения выборки s рассчитывалась следующим образом:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n (x_{ij} - x_i^{cp})^2}{n-1}}. \quad (4)$$

Оценка достоверности различия между группами по критерию Манна–Уитни

Для определения достоверности различия между основной и контрольной группами в исследовании использовался U -критерий Манна–Уитни [3, 4, 250]. С помощью критерия Манна–Уитни сравниваются значения характеристик P_{iA} в группе пациентов, получивших лечение по разработанной методике, и P_{iB} в группе получивших обычное лечение. Оценка по критерию Манна–Уитни производилась с помощью программы STATISTICA 10 [13, 233]. В результате для каждой характеристики P_i был рассчитан уровень статистической достоверности p_i , по значению которого в дальнейшем принималось решение о значимости того или иного фактора (в случае превышения уровня достоверности 95 % различие считается статистически значимым) [238].

Расчет величины различия между группами

Для того чтобы количественно охарактеризовать различие между группами по каждой характеристике, ниже использовался дифференциальный критерий D_i :

$$D_i = P_{iA} - P_{iB}, \quad (5)$$

где эффект D_i выражен либо в долях единицы, либо в процентах соответственно характеристикам P_{iA} и P_{iB} . P_{iA} и P_{iB} – встречаемость i -й характеристики для исследуемых групп пациентов.

Методика корреляционного анализа

Для анализа взаимосвязи между характеристиками пациентов и результатами применения разработанных методик выполнен корреляционный анализ. Для расчета коэффициентов корреляции Пирсона использовалась формула [3–8, 21, 79, 80, 142, 146]:

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^n [(x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})]}{(n-1) \cdot \sigma_x \cdot \sigma_y}, \quad (6)$$

где r_{xy} – коэффициент корреляции характеристик x и y (в дальнейшем используется сокращенное обозначение r); n – количество пациентов в данной группе; x_i и y_i – значения характеристик, между которыми определяется корреляция; \bar{x} и \bar{y} – средние значения характеристик; σ_x и σ_y – среднеквадратические отклонения характеристик. Матрица коэффициентов корреляции рассчитана с помощью программы STATISTICA 10 [13, 27, 40, 214, 231].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ДОНОРСКОЙ ПЛАЗМЫ И АУТОПЛАЗМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ

3.1. Исследование эффективности применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и аутоплазмы в эксперименте

К исходу первых суток после введения плазмы слабовыраженный отек перифокальных тканей отмечен у 6 (28,6 %) животных 1-й опытной группы, в 4 (19 %) случаях 2-й опытной группы. В контрольной группе у 2 (9,5 %) животных отмечен отек тканей с небольшим диффузным кровотечением (связанным, вероятнее всего, с самотравмированием). У животных всех групп раны покрыты сгустками крови и экссудата (рисунок 13).

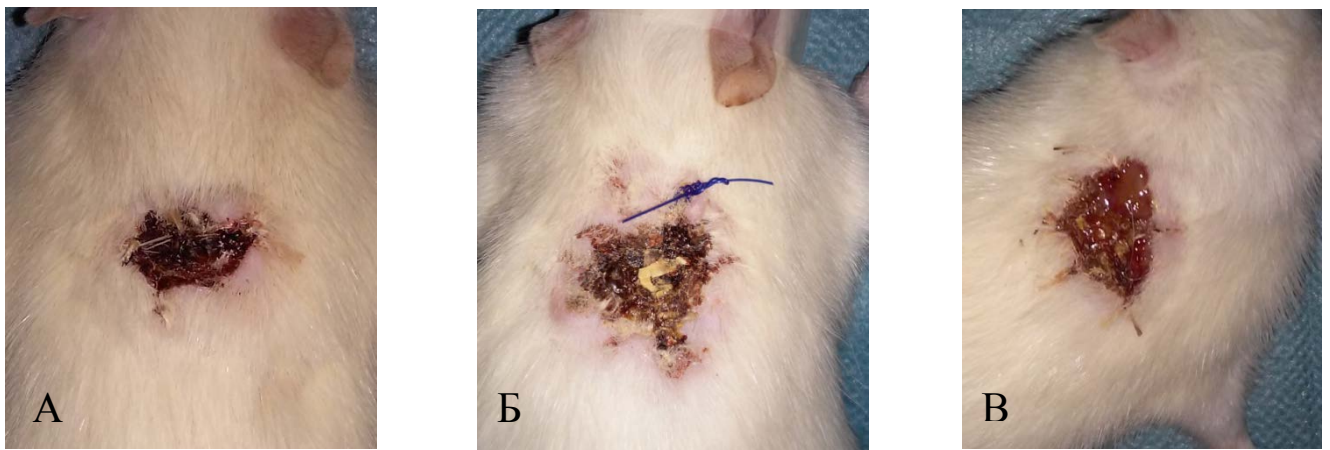


Рисунок 13 – Вид раны на 1-е сутки после введения обогащенной тромбоцитами плазмы:

А – 1-я опытная группа, Б – 2-я опытная группа, В – контрольная группа

На третьи сутки отека и гиперемии не наблюдалось ни в одной группе. Заживление проходило под тонкой пленкой струпа (рисунок 14). Средняя площадь ран в 1-й опытной группе – 0,79 см², во 2-й опытной группе – 0,63 см², в контрольной – 0,94 см².

На 5-е сутки у всех животных раны заживали вторичным натяжением, отека и гиперемии не отмечено (рисунок 15). Планиметрическое исследование: средняя площадь ран в 1-й опытной группе – 0,28 см², во 2-й опытной группе – 0,38 см², в контрольной – 0,64 см².

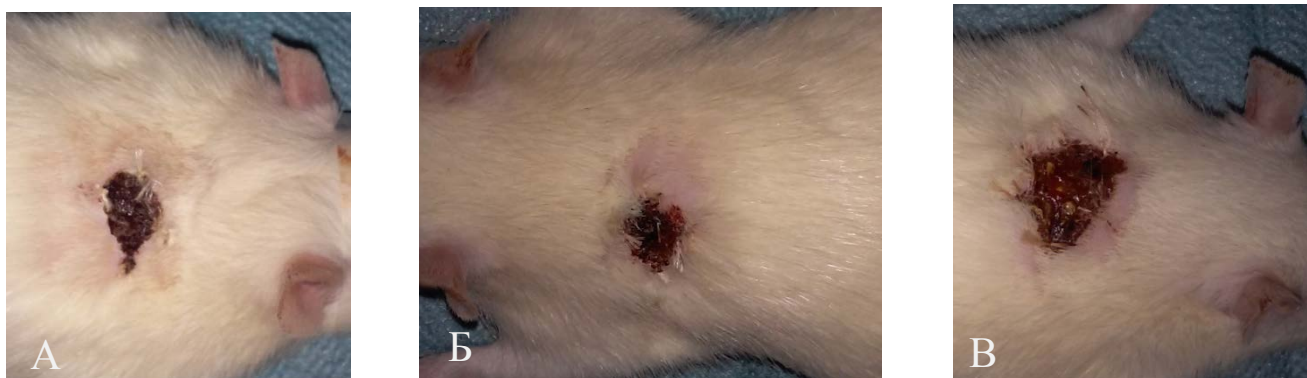


Рисунок 14 – Вид раны на третьи сутки после введения обогащенной тромбоцитами плазмы:
 А – 1-я опытная группа, Б – 2-я опытная группа, В – контрольная группа

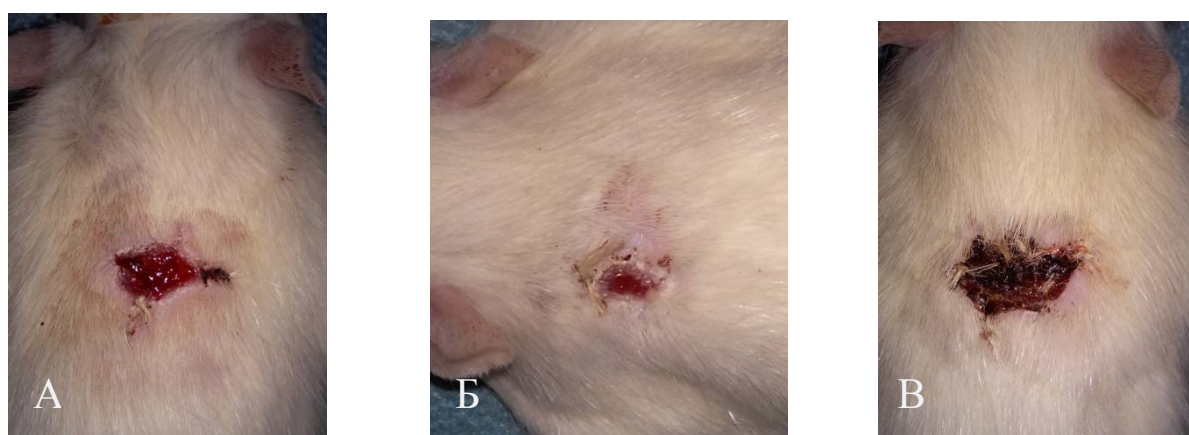


Рисунок 15 – Вид раны на 5-е сутки после введения обогащенной тромбоцитами плазмы:

А – 1-я опытная группа, Б – 2-я опытная группа, В – контрольная группа

По результатам исследования заживления ран животных рассчитаны средние значения площади ран S в трех группах через трое и пятеро суток, а также стандартная ошибка среднего (таблица 25).

Таблица 25 – Площадь ран животных исследуемых групп
 в контрольные периоды времени от начала наблюдения

Сутки от начала наблюдения	Группы		
	Первая опытная группа	Вторая опытная группа	Контрольная группа
через 3 суток	$0,791 \pm 0,025$	$0,634 \pm 0,019$	$0,940 \pm 0,018$
через 5 суток	$0,281 \pm 0,025$	$0,384 \pm 0,028$	$0,640 \pm 0,030$

Количество животных в группах оказалось достаточным, чтобы установить, что различия в показателе S между группами являются статистически значимыми с уровнем $p = 0,05$ как на третьи, так и на пятые сутки (таблица 26). Поэтому более быстрое заживление ран в первой и второй опытных группах по сравнению с контрольной является статистически достоверно установленным.

Таблица 26 – Уровень статистической достоверности (p) различий площади ран в исследуемых группах через трое и пятеро суток от начала наблюдения

Сравниваемые показатели		Величина различия ΔS , см ²	Уровень p статистической достоверности различия	Улучшение по сравнению с контрольной группой $(S_i - S_K)/S_K$, %
S_{A3}	S_{D3}	-0,157	0,000165	–
S_{A3}	S_{K3}	0,149	0,000237	15,9 %
S_{D3}	S_{K3}	0,306	0,000007	32,6 %
S_{A5}	S_{D5}	0,103	0,0352	–
S_{A5}	S_{K5}	0,359	0,0023	56,0 %
S_{D5}	S_{K5}	0,256	0,0021	40,0 %

Примечание 1: буквы в индексах A, D, K соответствуют группам: A – 1-я опытная, где использовалась обогащенная тромбоцитами аутоплазма, D – 2-я опытная, где применяли обогащенную тромбоцитами донорскую плазму, и K – контрольная группа; числа 3 и 5 в индексах означают показатели через трое и пятеро суток.

Примечание 2: все различия площади ран между группами оказались статистически значимыми с уровнем достоверности $p = 0,05$.

В 1-й основной группе (использовалась обогащенная тромбоцитами аутоплазма) через трое суток площадь ран в среднем уменьшилась на 37 %, на 5-е сутки от начала лечения – на 75 %. При использовании обогащенной тромбоцитами донорской плазмы (2-я опытная группа) через трое суток площадь раны уменьшилась на 44 % от исходной, через пятеро суток – на 66 %. В контрольной группе на третьи сутки площадь раны сократилась на 17 %, на 5-е сутки – на 43 %.

Таким образом, на третьи сутки от начала лечения максимальное сокращение площади ран отмечено при использовании обогащенной тромбоцитами донорской плазмы: на 7 % эффективнее, чем при использовании аутоплазмы, и на 27 % эффективнее, чем в контрольной группе. На 5-е сутки от начала лечения наибольшее сокращение площади ран отмечено при использовании обогащенной тромбоцитами аутоплазмы – на 9 % больше, чем при использовании донорской плазмы, обогащенной тромбоцитами, и на 32 % больше, чем в контрольной группе (рисунок 16). Полученные данные экспериментальных исследований указывают на достаточно высокую эффективность применения обогащенной тромбоцитами плазмы для стимуляции регенерации в хронических ранах.

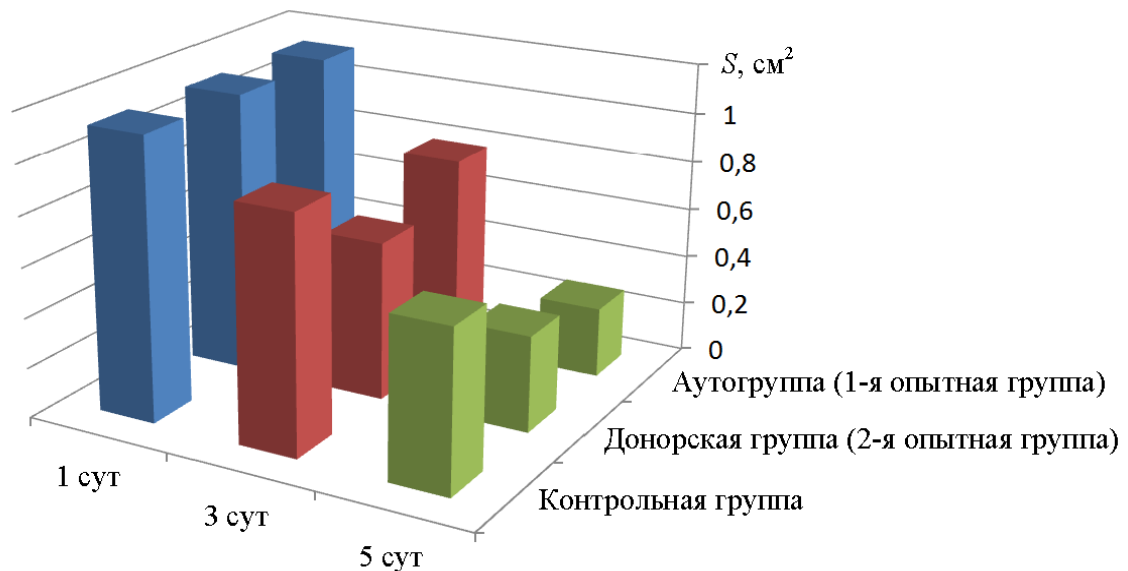


Рисунок 16 – Изменение площади раны в исследуемых группах с течением времени

3.2. Морфологические особенности течения раневого процесса при применении обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и аутоплазмы в эксперименте

Морфологическая картина во всех препаратах одинаковая: на поверхности широкий пласт фибрина с примесью частично гемолизированных эритроцитов и малого количества клеток лейкоцитарного ряда. Далее следует относительно широкий пласт тканевого детрита с густой лейкоцитарной инфильтрацией. Дерма с отеком, густой лейкоцитарной инфильтрацией, формирующей широкий демаркационный вал, и мелкоочаговыми кровоизлияниями. Среди «воспалительных»

клеток преобладают полиморфноядерные лейкоциты, что свидетельствует об острой фазе воспаления после нанесения травмы животным (рисунок 17).

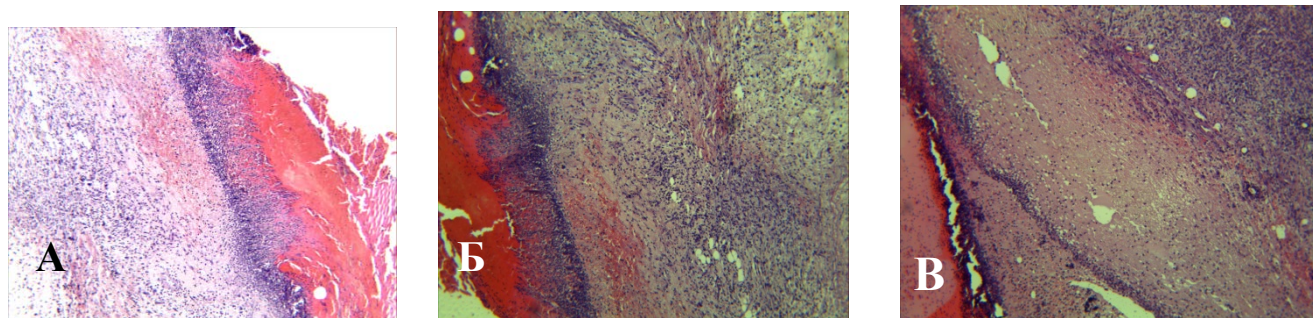


Рисунок 17 – Морфологическая картина на 1-е сутки. Микропрепарат. Увеличение 50. Окраска гематоксилин-эозином. А – 1-я опытная группа, Б – 2-я опытная группа, В – контрольная группа

При морфологическом исследовании материала, взятого на третьи сутки, в 1-й опытной группе (рисунок 18, А) видны признаки «наползания» эпителиального пласта на соединительнотканную подложку, состоящую из большого числа рыхлых и плотных коротких соединительнотканых волокон, расположенных вокруг полнокровных тонкостенных капилляров. Иными словами, имеет место разрастание грануляционной ткани с полости раны с началом ее эпителизации. В воспалительном инфильтрате преобладают клетки мононуклеарных лейкоцитов, что может говорить о «стихании» воспалительного процесса как в самой ране, так и в прилежащих к ней тканях. Во 2-й опытной группе (рисунок 18, Б) поверхность «наползающего» на «соединительнотканную подложку» эпителиального пласта более широкая, также по краю микропрепарата видны фрагменты «нерассасывающегося» шовного материала, описанного в разделе «материалы и методы исследования». Сама соединительнотканная подложка состоит из большого количества плотных коллагеновых волокон, сосудистые полости между описанными выше волокнами выглядят «вытянутыми», часть из них – запустевшие. Под «наползающим» эпителиальным пластом видны мелкоочаговые кровоизлияния. «Воспалительный» инфильтрат относительно скудный и представлен преимущественно лимфоцитами и гистиоцитами, что можно расценить как практически полностью «стихший» воспалительный процесс и в самой ране, и в прилежащих к ней тканях. На

микрофотографиях контрольной группы (рисунок 18, В) видны разрастания рыхлой волокнистой соединительной ткани, в толще которой располагается большое количество относительно полнокровных тонкостенных сосудов капиллярного типа – это «молодая» грануляционная ткань. Кроме того, в толще этой грануляционной ткани видны мелкоочаговые кровоизлияния и относительно большое количество лейкоцитов, среди которых также встречаются нейтрофилы – признаки выраженного и активного воспалительного процесса в самой ране.

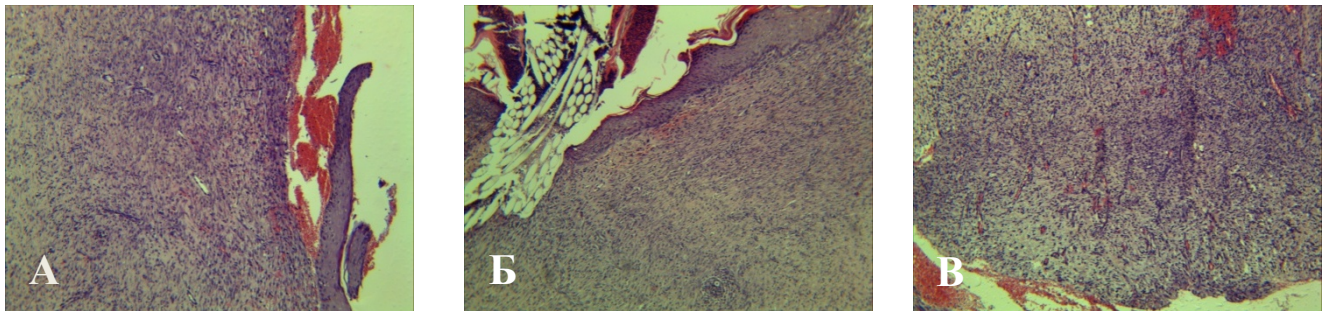


Рисунок 18 – Морфологическая картина на третьи сутки. Микропрепарат.
Увеличение 50. Окраска гематоксилин-эозином.

А – 1-я опытная группа, Б – 2-я опытная группа, В – контрольная группа

В микропрепаратах, сделанных из материала, взятого на 5-е сутки в 1-й опытной группе (рисунок 19, А), виден относительно широкий эпителиальный пласт с хорошо различимыми слоями, также можно наблюдать процесс равномерного формирования сосочков на всем протяжении пласта эпидермиса. Подлежащий слой плотной волокнистой соединительной ткани с большим количеством относительно длинных и параллельно расположенных коллагеновых волокон. Капилляры полнокровные, вокруг них очаговая лейкоцитарная инфильтрация из мононуклеаров. Также видны мелкие островки зрелой жировой ткани обычного гистологического строения. На микропрепаратах 2-й опытной группы (рисунок 19, Б) эпителиальный пласт также покрывает всю поверхность раны, однако он тонкий и в нем различимы лишь три слоя. Акантоз также выражен слабо в виде единичных формирующихся неглубоких сосочков, однако в исследуемых микропрепаратах видны единичные дериваты в виде формирующихся волосяных фолликулов. Дерма представлена большей частью

рыхлой волокнистой соединительной тканью с участками разрастания коллагеновых волокон. Полнокровные сосуды капиллярного типа большого диаметра видны лишь в глубоких слоях дермы, здесь же видна скудная периваскулярная инфильтрация из мононуклеарных лейкоцитов. В микропрепаратах контрольной группы (рисунок 19, В) видны признаки «наползания» эпителиального пласта на «соединительнотканную подложку», состоящую большей частью из рыхлой волокнистой соединительной ткани с участками, где видны плотные коллагеновые волокна, между которыми располагаются полнокровные капилляры. В толще соединительной ткани видна относительно густая инфильтрация из мононуклеарных лейкоцитов, что может свидетельствовать об относительно выраженных воспалительных изменениях в полости раны.

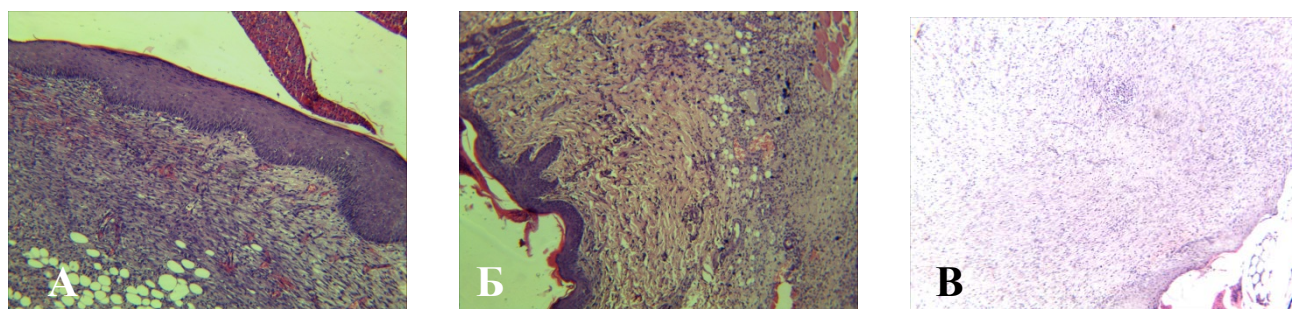


Рисунок 19 – Морфологическая картина на третьи сутки. Микропрепарат.

Увеличение 50. Окраска гематоксилин-эозином.

А – 1-я опытная группа, Б – 2-я опытная группа, В – контрольная группа

Надо отметить, что положительный эффект, полученный при использовании для стимуляции регенерации обогащенной тромбоцитами донорской и аутоплазмы, различается на статистически малозначимые величины – 0,16 см² (14 %) на третьи сутки и 0,1 (9 %) на 5-е сутки.

В 1-й опытной группе на 5-е сутки, где применялась аутоплазма, воспаление стихло полностью, процесс регенерации протекал наиболее активно: сформирован широкий эпителиальный пласт с хорошо различимыми слоями дермы. Во 2-й опытной группе эпителиальный пласт также покрывает всю поверхность раны, однако он тонкий и в нем различимы лишь три слоя. В микропрепаратах контрольной группы имеет место относительно густая

инфильтрация из мононуклеарных лейкоцитов, что свидетельствует о выраженных воспалительных процессах в полости раны, видны признаки «наползания» эпителиального пласта на «соединительнотканную подложку».

Таким образом, данные изучения и сравнительной оценки клинических и планиметрических изменений в ранах при применении обогащенной тромбоцитами донорской и аутоплазмы позволяют сделать вывод о высокой их эффективности и использовать в ряде случаев в клинической практике донорский тромбоконцентрат как альтернативу аулотромбоконцентрату.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

На современном этапе развития хирургии прогресс в лечении трофических язв невозможен без выявления морфологических особенностей ран, исследования молекулярных механизмов формирования патологических изменений и детекции состояния ключевых сигнальных путей формирования тяжести и распространенности очага поражения. Сегодня благодаря новым технологиям проведения молекулярно-морфологических исследований продолжают изучаться закономерности цито- и гистогенеза, дивергенции, гетероморфии, гетерокинеза и гетерохронии, лежащие в основе формирования как адаптивных изменений, так и патологических состояний тканей. С этих позиций обращают на себя внимание тучные клетки (ТК), обладающие широкими возможностями в регуляции местного гомеостаза [126, 226, 278, 345, 355]. В пределах специфического тканевого микроокружения кожи ТК обладают уникальными потенциями в формировании проницаемости сосудов, развитии аллергических и иммунных реакций, определении пролиферативной активности клеток, индукции апоптоза, фагоцитоза и т. д. ТК принимают непосредственное участие в генезе патологических состояний посредством многочисленных компонентов секретомы с высокой биологической активностью [417]. Учитывая известное селективное влияние триптазы ТК на главные патогенетические звенья реализации острого и хронического воспаления, исследование ее биологии в деятельности соединительной ткани кожи при имеющихся трофических нарушениях представляет особое значение в хирургии [225, 402]. Другая специфическая протеаза ТК – химаза – обладает собственными молекулярными мишенями в развитии воспаления и аллергии, реализации ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса соединительной ткани [25]. Наконец, протеазы ТК, как полифункциональные компоненты секретомы, представляют собой перспективную фармакологическую мишень [275, 352], обладающую высокой информативностью и важным диагностическим значением.

В коже без патологических изменений популяция ТК была неравномерно распределена. ТК, локализованные в сосочковом слое дермы, характеризовались

меньшими размерами и небольшим содержанием секреторных гранул в цитоплазме. ТК, сопровождающие сосуды, концевые отделы желез и волосяные луковицы, обладали большими размерами, большим количеством секреторного материала и преимущественно овальной формой (рисунок 20, А–В).

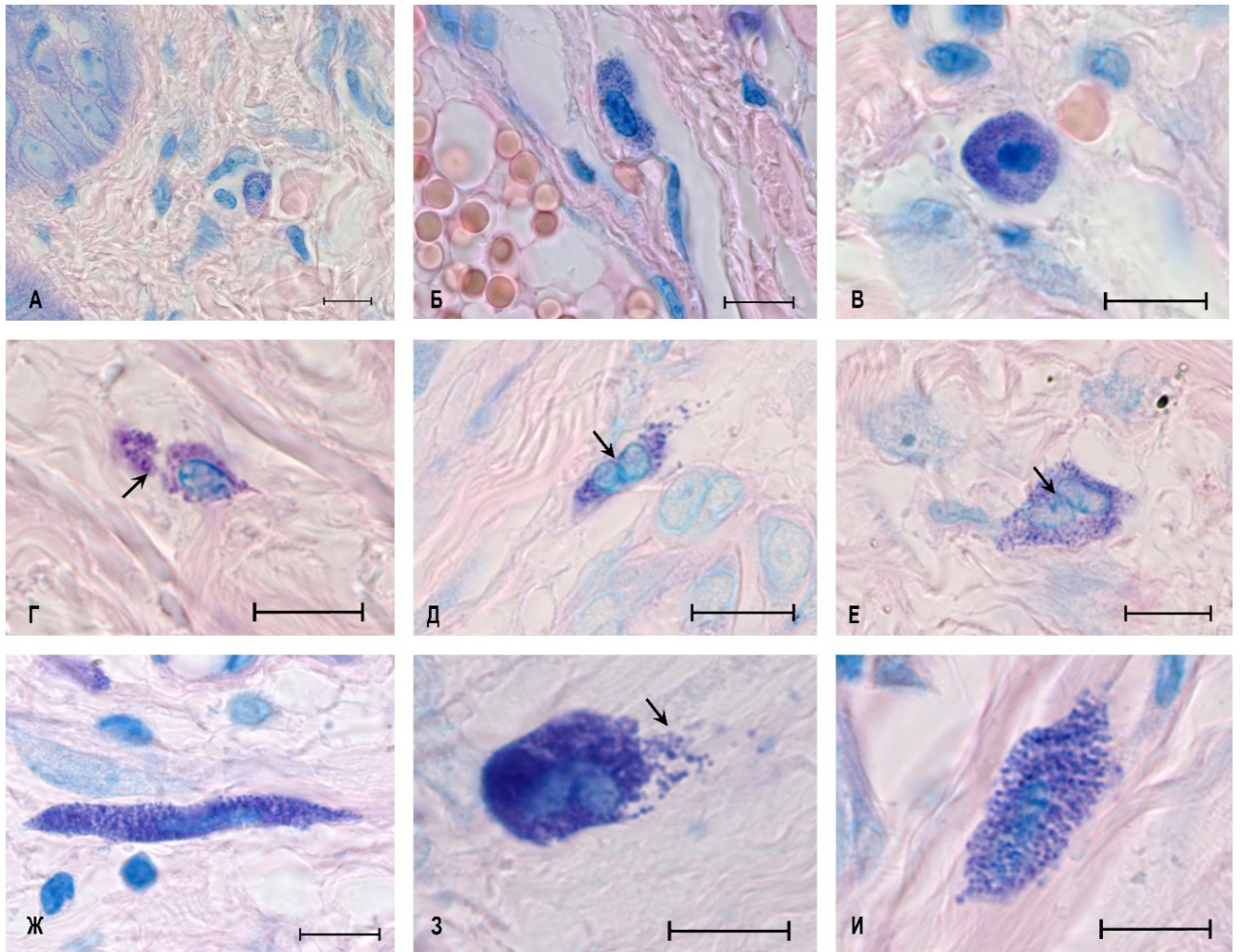


Рисунок 20 – Цитологические особенности тучных клеток кожи.

Фиксация: 10% нейтральный формалин. Методика: окрашивание по Романовскому–Гимзе. Шкала = 10 мкм

Обозначения. А–В – кожа без патологических изменений. Тучные клетки овальной формы, без видимых признаков секреторной деятельности, локализованы рядом с венозным отделом микроциркуляторного русла (Б) или капилляром (В). Г – хроническая артериальная недостаточность. ТК малого размера, отшнуровка макровезикулы (указано стрелкой). Д–Е – хроническая венозная недостаточность. Варианты контактирования ТК друг с другом, близкое расположение ядер (указано стрелкой). Ж–И – нейротрофические язвы. Крупные ТК веретеновидной (Ж) и овальной (И) формы, признаки дегрануляции контактирующих ТК (указано стрелкой) (З).

Часть ТК была солокализована с волокнистым компонентом внеклеточного матрикса дермы кожи. В коже преобладали ТК с одновременной экспрессией протеаз, меньший пул составляли ТК с изолированной секрецией триптазы либо химазы (таблица 27). Более половины протеаза-содержащих ТК морфологически представляли собой недегранулированные формы. Преобладающим механизмом выведения протеаз являлась постепенная дегрануляция, о чем свидетельствовало присутствие триптазы либо химазы в перичеллюлярном пространстве без видимых признаков секреции (таблица 28). Гораздо меньшее значение в секреторной активности ТК в норме составляло выведение отдельных протеаза-позитивных гранул ТК во внеклеточный матрикс, а также образование постклеточных компартментов, локализованных во внеклеточном матриксе (таблица 29).

Таблица 27 – объем популяции тучных клеток кожи (на 1 мм²)

Вид	Норма	ХВН	ХАН	НТЯ
Метахромазия	12,8 ± 1,3	25,5 ± 2,8*	14,4 ± 1,9	43,1 ± 3,5*
Химаза-позитивные	9,7 ± 3,9	45,8 ± 10,4*	30,6 ± 4,3*	75,6 ± 6,3*
Триптаза-позитивные	11,2 ± 3,8	51,6 ± 8,7*	36,8 ± 6,7*	66,4 ± 5,4*

* $p < 0,05$ по сравнению с группой «норма»

Таблица 28 – Профиль экспрессии протеаз в тучных клетках кожи

(по результатам множественного иммуномаркирования, в %)

Вид	Норма	ХВН	ХАН	НТЯ
Триптаза-позитивные	20,3 ± 2,4	9,4 ± 1,7*	13,7 ± 0,9*	7,3 ± 1,3*
Химаза-позитивные	15,7 ± 1,4	7,2 ± 0,9*	12,1 ± 1,1*	4,3 ± 0,9*
Одновременная экспрессия триптазы и химазы	67,0 ± 3,8	83,4 ± 10,2*	74,2 ± 7,1*	88,4 ± 7,2*

Условные обозначения: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой «норма»

Таблица 29 – Морфологические эквиваленты секреторных путей протеаз

в тучных клетках кожи (в %)

Формы секреторных путей	Норма	ХВН	ХАН	НТЯ
Триптаза-позитивные ТК				
Без признаков секреции	59,2 ± 5,4	21,2 ± 3,2*	18,4 ± 2,1*	8,4 ± 0,9*

Секреция отдельных гранул	13,0 ± 1,8	23,4 ± 2,8*	28,6 ± 1,9*	39,2 ± 4,7*
Смешанный экзоцитоз + постепенная дегрануляция	21,8 ± 3,3	41,2 ± 5,2*	40,7 ± 4,6*	36,0 ± 3,3*
Формирование макровезикул	6,0 ± 1,2	14,2 ± 2,3*	12,3 ± 1,8*	16,4 ± 1,4*
Химаза-позитивные ТК				
Без признаков секреции	60,3 ± 7,2	12,6 ± 1,1*	19,2 ± 1,5*	13,8 ± 0,8*
Секреция отдельных гранул	8,4 ± 0,9	15,4 ± 1,6*	21,3 ± 1,9*	33,4 ± 3,5*
Смешанный экзоцитоз + постепенная дегрануляция	25,1 ± 2,2	59,4 ± 4,1*	43,3 ± 3,8*	37,1 ± 3,4*
Формирование макровезикул	6,2 ± 0,5	12,6 ± 0,9*	16,2 ± 0,9*	15,7 ± 2,0*

* $p < 0,05$ по сравнению с группой «норма».

У пациентов с хронической артериальной недостаточностью после окрашивания толуидиновым синим не происходило достоверных изменений численности метакроматичных ТК в поле зрения. В то же время появлялись ТК небольших размеров (рисунок 20, Г). Однако обнаруживалось достоверное возрастание триптаза-позитивных ТК вместе с химаза-содержащими (таблица 28, рисунок 21, А; рисунок 22, А). Содержание триптаза-позитивных ТК в популяции кожи возрастало более чем в три раза, характеризуясь высокой достоверностью по сравнению с результатами обследования кожи без патологических изменений (таблица 27). При этом существенно возрастало количество ТК с одновременной экспрессией триптазы и химазы, тогда как пул ТК с содержанием исключительно триптазы либо химазы сокращался (таблица 28, рисунок 23, А). Обращало на себя внимание формирование групп ТК в определенных локусах специфического тканевого микроокружения дермы кожи. Однако частота контактирования ТК друг с другом снижалась, свидетельствуя о формировании тенденции к разобщению их внутривнутрипопуляционных взаимодействий. Активизация секреторных путей протеаз в тучных клетках проявлялась как за счет выведения отдельных триптаза- и химаза-позитивных гранул во внеклеточный матрикс, так и с помощью образования гранулосодержащих фрагментов цитоплазмы, с большой частотой локализующихся в дерме кожи по сравнению с группой сравнения (таблица 29, рисунок 20, Г; рисунок 21, Б; рисунок 22, Б, рисунок 23, В).

Одновременно следует отметить и активизацию механизма смешанного экзоцитоза и пейсмекерной дегрануляции, о чем свидетельствовала высокая иммунопозитивность внеклеточного матрикса на специфические протеазы тучных клеток в перицеллюлярном пространстве. Интересной находкой стали спазмированные артерии, адвентиция которых была подвержена выраженной инфильтрации триптаза-позитивными гранулами ТК (рисунок 23, Б).

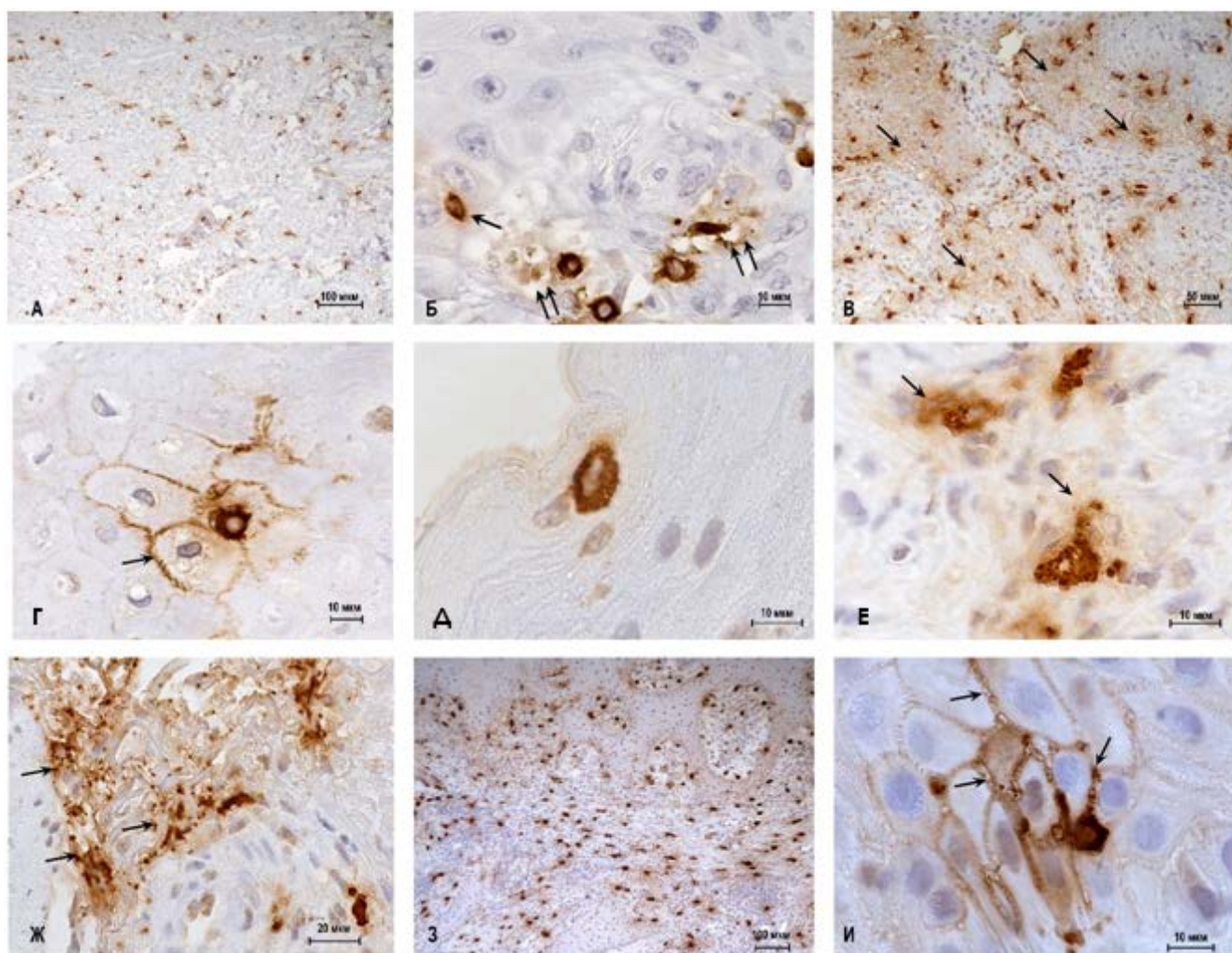


Рисунок 21 – Триптаза-позитивные ТК в коже с трофическими язвами различной этиологии. Фиксация: 10% нейтральный формалин.

Методика: иммуногистохимическое окрашивание на триптазу тучных клеток

Обозначения. А, Б – хроническая артериальная недостаточность: А – возрастание численности ТК в коже; Б – ремоделирование тучными клетками внеклеточного матрикса соединительной ткани сосочкового слоя кожи (указано стрелками), миграция в базальный слой эпидермиса (указано двойной стрелкой). В–Ж – хроническая венозная недостаточность. В – увеличение объема популяции тучных клеток, формирование обширных триптаза-позитивных территорий в сетчатом слое дермы (указано стрелками); Г – миграция ТК в шиповатый слой эпидермиса с активной секрецией триптазы во внеклеточное пространство (указано стрелкой); Д – проникновение ТК в поверхностные слои эпидермиса; Е – накопление триптазы в

экстрацеллюлярном матриксе с формированием протеаза-индуктивных зон (указано стрелками). Ж – дегрануляция ТК, в том числе механизмом экзоцитоза, высокое содержание триптаза-позитивных гранул во внеклеточном матриксе (указано стрелками), ремоделирование соединительной ткани дермы. З, И – нейротрофические язвы. Наиболее высокое количество ТК в коже (Ж), с активной миграцией в шиповатый слой эпидермиса и секрецией протеазы во внеклеточный матрикс (указано стрелками) (И).

При формировании хронической венозной недостаточности происходили более существенные изменения структуры популяции ТК по сравнению с группой контроля, размах которых превышал аналогичные показатели при артериальной недостаточности. В частности, в большей степени возрастала численность ТК. Достоверно увеличивалось содержание ТК не только после окрашивания толуидиновым синим, но и после иммуногистохимической идентификации протеаз, в несколько раз превышая объем популяции ТК в коже без патологических изменений (рисунок 21, В; рисунок 22, Г; рисунок 22, Ж). При этом обращало на себя внимание особенно высокое возрастание представительства химаза-позитивных ТК (таблица 29). В тканевом микроокружении при хронической венозной недостаточности часто выявлялась солокализация ТК с капиллярной сетью (рисунок 22, Д). Определение профиля экспрессии протеаз показало практически полное исчезновение ТК с изолированным содержанием триптазы или химазы, подавляющее число ТК экспрессировало обе протеазы (таблица 29, рисунок 23, В). Возрастало прилегание химаза-позитивных ТК друг к другу. При этом цитологическая характеристика соприкосновения ТК существенно менялась. Достаточно часто при солокализации ТК кариолеммы их ядер практически соприкасались, что наиболее хорошо визуализировалось при флуоресцентной микроскопии (рисунок 20, Д; рисунок 20, Е; рисунок 22, Е, рисунок 23, В).

Интенсифицировались секреторные пути продуктов биосинтеза ТК во внеклеточный матрикс, о чем свидетельствовало существенное сокращение представительства недегранулированных форм ТК (таблица 29). Отмечалось увеличение частоты выявления триптаза- и химаза-положительных макроvesикул в дерме, достигающих в ряде случаев крупных размеров. Иногда химаза- и триптаза-позитивные гранулы, свободно локализуясь во внеклеточном матриксе,

создавали крупные поля, формируя протеаза-позитивные территории с соответствующими индуктивными эффектами (рисунок 21, В; рисунок 21, Ж). ТК обнаруживались в базальном и шиповатом слое эпидермиса, с активной секрецией протеаз в межклеточное пространство (рисунок 21, Г). Кроме того, ТК мигрировали в верхние слои эпидермиса, что не наблюдалось в коже без патологических изменений или с хронической артериальной недостаточностью (рисунок 21, Д).

Группа пациентов с нейротрофическими язвами характеризовалась наиболее выраженным возрастанием объема популяции тучных клеток в коже (таблица 27), а также наиболее крупными размерами. Кроме того, ТК приобретали выраженный полиморфизм, встречались как овальные, так и резко вытянутые клетки (рисунок 20, Ж–И). ТК обильно инфильтрировали соединительную ткань дермы, что выявлялось при всех протоколах окрашивания (рисунок 21, З). Более того, триптаза-позитивные тучные клетки обнаруживались в эпидермальном пласте, локализуясь в межклеточном пространстве. Обращает на себя внимание не только локализация ТК в толще эпидермиса, но и интенсивная секреция протеаз (таблица 29, рисунок 21, И). Активная дегрануляция триптазы и химазы ТК приводила к разобщению клеток шиповатого слоя друг от друга, уменьшая барьерную функцию эпителиального пласта (рисунок 21, И; рисунок 22, З). Кроме того, ТК локализовались между недифференцированными клетками базального слоя эпидермиса, что не наблюдалось в группе контроля. Возрастала частота прилегания ТК к базальной мембране (рисунок 22, И). В дерме возрастала частота выявления отдельных протеаза-позитивных фрагментов ТК.

Вместе с изменением пула протеаза-содержащих ТК в дерме кожи происходил сдвиг профиля экспрессии протеаз в сторону возрастания одновременной продукции триптазы и химазы (таблица 28, рисунок 23, Г). Обращало на себя внимание увеличение частоты локализации химаза-позитивных и урежение триптаза-содержащих ТК по сравнению с другими группами пациентов. При этом обнаруживались контактирующие ТК, ядра которых прилежали друг к другу, практически соприкасаясь.

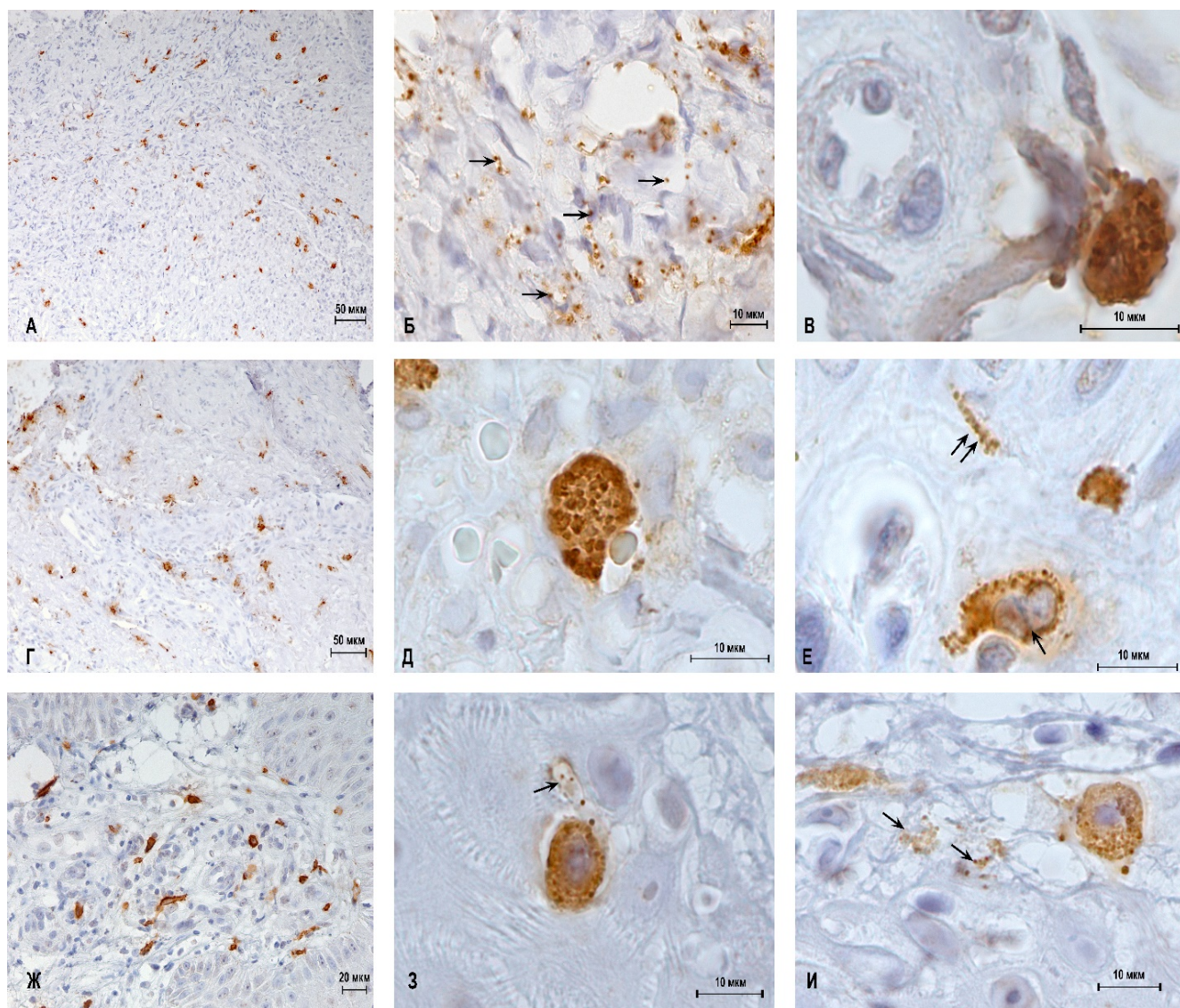


Рисунок 22 – Химаза-позитивные ТК в коже с трофическими язвами различной этиологии. Фиксация: 10% нейтральный формалин.

Методика: иммуногистохимическое окрашивание на химазу тучных клеток

Обозначения. А–В – хроническая артериальная недостаточность: А – возрастание численности химаза-позитивных ТК в дерме кожи; Б – активная секреция химазы во внеклеточный матрикс дермы кожи механизмом экзоцитоза, определяются свободно лежащие гранулы (указано стрелками); В – локализация секретирующей химазу ТК в области сосуда микроциркуляторного русла. Г–Ж – хроническая венозная недостаточность: Г – повышение количества химаза-позитивных ТК в коже; Д – перикапиллярная локализация ТК; Е – контактирование химаза-содержащих ТК с близким расположением ядер друг к другу (указано стрелками), химаза-позитивные гранулы и автономный протеаза-содержащий фрагмент ТК в области базальной мембраны эпидермиса (указано двойной стрелкой); Ж – высокое количество химаза-позитивных ТК в сосочковом слое дермы кожи, активно секретирующих протеазу. З, И – нейротрофические язвы: З – отмечают миграция ТК в шиповатый слой эпидермиса и активная секреция химазы (указано стрелкой); И – локализация ТК в области базальной мембраны эпидермиса, гранулы в межклеточном матриксе (указано стрелками).

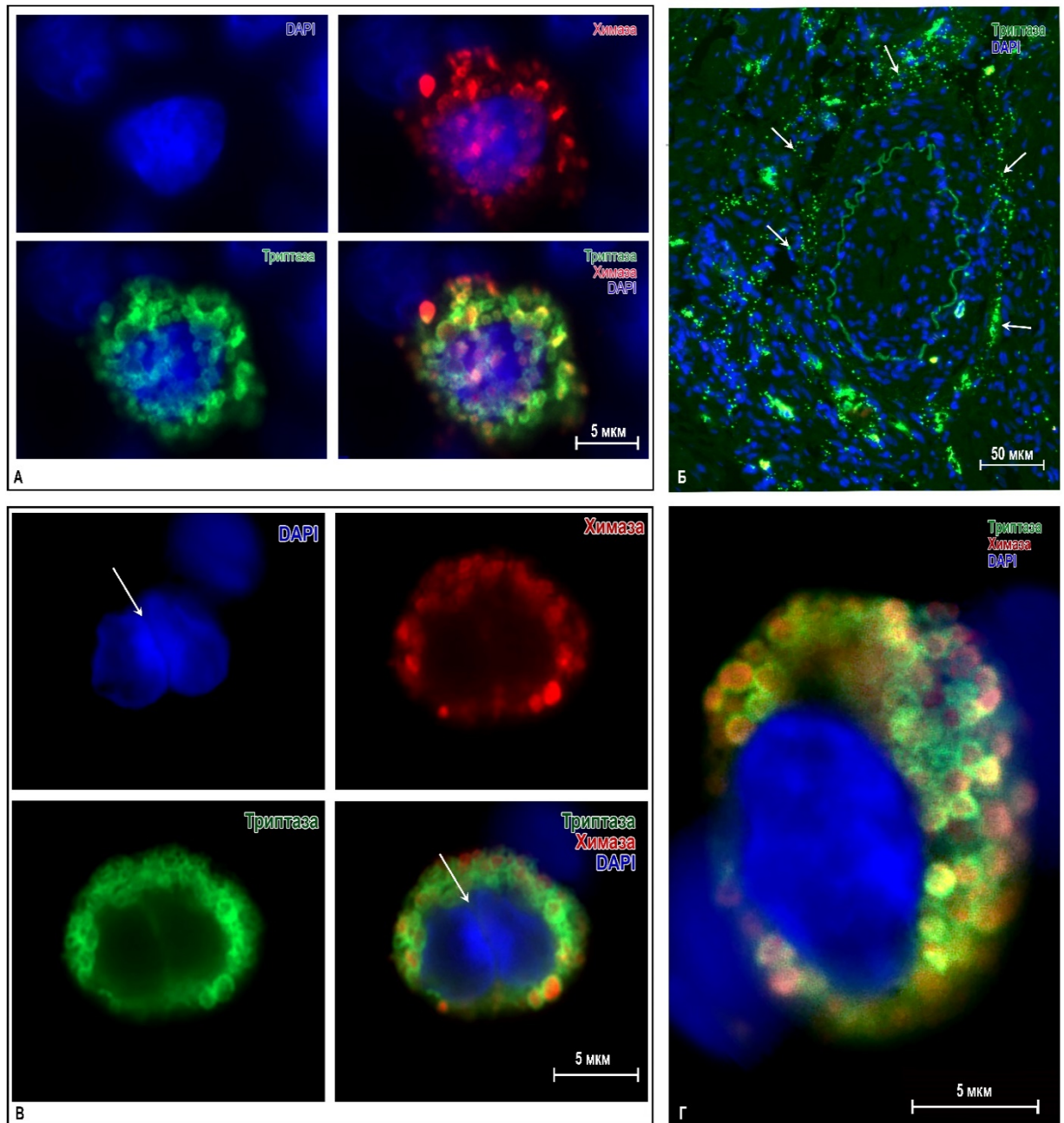


Рисунок 23 – Профиль экспрессии протеаз в ТК кожи с трофическими язвами различной этиологии. Фиксация: 10% нейтральный формалин

Методика: множественное иммуномаркирование на триптазу и химазу тучных клеток

Обозначения. А, Б – хроническая артериальная недостаточность: А – тучная клетка с одновременной экспрессией триптазы и химазы. Локализация протеаз может быть в разных гранулах, часто встречается сококализация триптазы и химазы в одних и тех же локусах гранул; Б – определяется секреция триптазы тучных клеток в периваскулярное пространство артерии, просвет которой практически отсутствует (указано стрелками). В – хроническая венозная недостаточность. Тесная сококализация тучных клеток с близким расположением ядер друг к другу (указано стрелкой). Г – нейротрофическая язва. Крупная тучная клетка с одновременной экспрессией триптазы и химазы. Обнаруживаются гранулы с химазой, триптазой, а также с одновременным содержанием двух протеаз.

Следует отметить характерное возрастание объема популяции тучных клеток в коже с трофическими нарушениями. С одной стороны, это может свидетельствовать о развитии адаптивных реакций при участии ТК с помощью секреции биологически активных веществ, в частности гепарина. Гепарин представляет собой высокомолекулярное соединение класса кислых гликозаминогликанов, продуцируемое в пределах тканевого микроокружения преимущественно тучными клетками [8, 126]. Полианионность молекул гепарина позволяет выступать ему в качестве уникального регулятора местного гомеостаза посредством образования комплексов с различными веществами. В частности, известны такие эффекты гепарина, как иммуномодулирующие, антигистаминные и, как следствие, антиаллергические, противовоспалительные, противоопухолевые, антитоксические, противомикробные, антивирусные, антикоагулянтные и др. [8, 126].

Однако, как следует из полученных результатов, эффективность детекции ТК по свойствам метахромазии, во многом обусловленной гепарином, в условиях патологии существенно снижается. Очевидно, при хронически текущих нарушениях кровообращения и длительной гипоксии формируется дефицит гепарина, ограничивая его адаптивный потенциал в дерме кожи, способствуя развитию антагонистических эффектов гистамина.

Кроме того, в рамках проведенной работы можно свидетельствовать об усилении биоэффектов специфических протеаз на структуры кожи. В частности, известна активность триптазы по инициации развития воспаления посредством повышения проницаемости стенки капилляров, возрастания направленной миграции эозинофилов, нейтрофилов, базофилов и моноцитов сквозь стенку элементов микроциркуляторного русла [345]. Триптаза провоцирует эндотелий к биогенезу кининов, ИЛ-1 и ИЛ-8, а также белка межклеточной адгезии ICAM-1. Активация триптазой секреции клетками тканевого микроокружения специфических цитокинов и хемокинов создает провоспалительные морфогенетические поля [353, 371, 375]. В данном аспекте важнейшее значение имеет тропность триптазы к рецепторам PAR-2, провоцирующая дальнейшее развитие воспалительной реакции

[323]. Рецепторы PAR-2 локализованы на разных клеточных типах специфического тканевого микроокружения кожи и вовлечены в сигнальные пути развития отека и зуда в местах секреции триптазы. Локализация рецепторов PAR-2 на телах и отростках афферентных нейронов делает триптазу мощным индуктором нейrogenного воспаления. При этом молекулярные провоспалительные механизмы триптазы не ограничиваются прямым воздействием на молекулы PAR-2, но усиливаются стимуляцией экспрессии данных рецепторных структур на других клетках, в том числе нейrogenного происхождения. Таким образом, триптаза может быть вовлечена в ключевые механизмы длительного персистирования условий формирования нейротрофических язв кожи, являясь мощным триггером в прогрессировании заболевания. В частности, известно, что увеличение экспрессии PAR-2 в клетках мягких тканей после хирургических манипуляций существенно утяжеляет течение послеоперационного периода [353, 371, 375].

Следует учитывать также формирование патогенетического круга с участием триптазы и гистамина. Триптаза приводит к стимуляции высвобождения гистамина из других клеток, что в свою очередь провоцирует дальнейшее усиление секреции сериновой протеазы. В результате под влиянием гистамина в процесс дегрануляции вовлекаются новые ТК, расширяя территории эффектов провоспалительного медиатора в коже [24, 371].

Одновременно возрастание триптаза-позитивных ТК можно в определенной степени интерпретировать с их влиянием на образование сосудов на определенных участках кожи при наличии тканевой гипоксии. Триптаза способствует новообразованию сосудов благодаря активному ремоделированию соединительной ткани с деградацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса [155, 276]. Вместе с этим триптаза приводит к усилению секреции клетками фибробластического дифферона факторов роста, хемокинов, цитокинов и матриксных металлопротеиназ (ММП). При этом триптаза обладает свойствами активировать в пределах тканевого микроокружения собственные ММП, а также синтезированные иными клетками соединительной ткани, включая ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9 и ММП-13 [324, 416].

Триптаза способна вызывать миграцию клеток фибробластического дифферона вместе с активизацией в них продукции коллагеновых белков, что может создавать предпосылки к избыточному образованию внеклеточного компонента соединительной ткани кожи [225, 348, 416]. Найденные у пациентов признаки повышенного содержания коллагеновых и ретикулярных волокон после использования селективных методик окрашивания подтверждают активность триптазы по отношению к усилению формирования внеклеточного матрикса и к фиброзным изменениям, показанным в ряде работ.

В выполненной работе убедительно продемонстрировано возрастание экспрессии химазы у пациентов с хроническими язвами кожи. С точки зрения модулируемых эффектов химазы также необходимо указать на ее выраженные провоспалительные эффекты. Специфические сериновые протеазы тучных клеток работают в эволюционно сложившейся паре, очевидно, взаимно дополняя друг друга в случае необходимости. Субстратами химазы являются компоненты внеклеточного матрикса, рецепторы, белки, включая рецепторные, цитокины и хемокины [352]. С одной стороны, химаза способна активировать ряд интерлейкинов: ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-18, а также нейтрофил-активирующий пептид 2, трансформирующий ростовой фактор β и др. Таким образом, химаза так же, как и триптаза, способствует рекрутингу гранулоцитов и агранулярных лейкоцитов в очаг ишемии.

С терапевтической точки зрения важна способность химазы человека весьма активно гидролизовать ангиотензин I до ангиотензина II, участвуя как в локальных, так и в системных механизмах регуляции артериального давления. Возможно, что усиление экспрессии и секреции химазы у больных с трофическими язвами вторично может отражаться на их уровне артериального давления. В свою очередь ангиотензин II обладает собственными эффектами по регуляции митотической активности, роста клеток, образования сосудов и ремоделирования тканей [338].

Химаза, по сравнению с триптазой, обладает более выраженным деструктивным потенциалом в отношении компонентов экстрацеллюлярного

матрикса, несмотря на меньшую устойчивость к внутритканевой нейтрализации с помощью соответствующих блокаторов пептидаз [352]. В частности, химаза способна к прямой деградации фибронектина, витронектина, ламинина и др. Кроме того, химаза способна активировать коллагеназу, ММП-2, ММП-9 и ингибировать ТИМР-1, что создает возможность деградации значительных количеств субстратов внеклеточного матрикса при повышении секреции тучными клетками. Химаза способна изменять состояние различных клеток специфического тканевого микроокружения кожи, в частности, усиливать биосинтетическую активность фибробластов и их митотическую активность. Вместе с потенцированием синтеза коллагеновых белков химаза обладает уникальным свойством выполнять ферментативную перестройку молекул проколлагена, что может ускорять процесс образования волокнистого компонента внеклеточного матрикса [23]. Таким образом, выявление высокого количества волокнистого компонента в дерме кожи в области трофических язв может быть вызвано повышенной секрецией химазы тучными клетками. Полученные в настоящей работе данные коррелируют с результатами исследования, показавшего значение химазы в образовании келоидных рубцов кожи [362].

С одной стороны, с точки зрения адаптивного эффекта в ишемически сформированных локусах тканей возрастание уровня химазы может быть объяснено ее активным участием в процессах ангиогенеза. Как и триптаза, химаза принимает активное участие в молекулярных механизмах образования новых структурных единиц микроциркуляторного русла, что может способствовать прогрессированию онкологических заболеваний [396]. С другой стороны, она может корректировать площадь ишемического очага, количество и гистоархитектонику интраорганных сосудов.

Длительное незаживление трофических ран и затруднение их эпителизации также может быть обусловлено деградирующими эффектами химазы на структуры, обеспечивающие прикрепление клеток эпидермиса друг к другу и базальной мембране, что уменьшает разграничительную и защитную функции эпителия [352, 391]. Повышение проницаемости микроциркуляторного русла в

коже может приводить к усилению отеков. При этом следует учесть, что химаза представляет собой мощный индуктор запуска механизма дегрануляции ТК, обеспечивая молекулярные механизмы активации поступления гистамина из внутриклеточного депо в межклеточный матрикс. Безусловно, этим химаза способна приводить к созданию условий для хронизации раневого процесса. Более того, положение может усугубляться еще и тем, что химаза ответственна за формирование «пенистых клеток» в связи с угнетением метаболизма холестерина в макрофагах [351]. В результате сериновая протеаза провоцирует прогрессирование атеросклероза, что будет еще более усугублять трофические аспекты кровоснабжения нижних конечностей.

Таким образом, выявленные молекулярно-биологические особенности тучных клеток при хронических язвах кожи нижних конечностей различной этиологии открывают новые возможности в диагностике степени прогрессирования воспаления, оценке масштаба развития патологического процесса, мониторинге эффективности проводимой терапии и свидетельствуют о перспективности использования специфических протеаз тучных клеток в качестве мишени для адресной терапии.

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

5.1. Оценка эффективности применения методики контактной контролируемой криодеструкции

(I A блок исследований)

Результаты применения оригинальной методики контактной контролируемой криодеструкции патологически измененных тканей на поверхности трофической язвы оценивали на 5-е сутки после начала лечения. Субъективные ощущения: все пациенты основной группы отмечали уменьшение чувства жжения в области раны, безболезненные перевязки, отсутствие или незначительные боли отметили 12 (22,2 %) пациентов, боль слабой интенсивности имела место у 39 (72,2 %) больных, трех (5,6 %) больных продолжают беспокоить выраженные боли в области ран. В контрольной группе на сильные боли в послеоперационном периоде пожаловались 11 (23 %) человек, слабые боли отметили 37 (77 %) пациентов, каждая перевязка приносит разной степени выраженности страдания пациентам. Обильное раневое отделяемое имело место у 7 (13 %) пациентов основной и у 17 (35,4 %) – контрольной групп, умеренное – у 15 (28 %) и у 14 (29 %) в основной и контрольной группах, соответственно скудное раневое отделяемое отмечено у 19 (35 %) пациентов основной и у 10 (21 %) больных контрольной групп, в 13 (24 %) случаях в основной и в 7 (14,6 %) – контрольной групп раневого отделяемого не было. На 5-е сутки состояние тканей вокруг ран следующее: у 7 (13 %) больных в основной группе был сильный отек, в 10 (18,5 %) случаях отек носил умеренный характер, у 34 (63 %) пациентов сохранялась пастозность нижних третей голеней и стоп, у 3 (5,6 %) пациентов отек практически отсутствовал. Пациентов с сильной гиперемией не было, выраженная была у 11 (20 %), у 30 (55,6 %) больных отмечалась слабая гиперемия, у 13 (24 %) – гиперемия практически отсутствовала. В контрольной группе сильные отек и гиперемия отмечены у 2 (4,2 %) больных, у 9 (18,8 %) – отсутствовали. Умеренный отек имел место в 11 (23 %) случаях, слабый –

в 26 (54 %), умеренная гиперемия отмечена у 13 (27 %) больных, слабая – у 24 (50 %). При объективной оценке состояния ран: у всех пациентов основной группы раны полностью очистились от струпа, наложений фибрина, у 52 (96,3 %) пациентов определялись грануляции и краевая эпителизация. В контрольной группе грануляции и краевая эпителизация на 7-е сутки появились у 44 (91,7 %) пациентов (таблица 30). Площадь трофических язв у пациентов обеих групп достоверно не изменилась.

Таблица 30 – Клиническое состояние ран у больных
в I А блоке исследований на 5-е сутки после начала лечения

Выраженность признака		Основная группа n-54 (разработанная методика)	Контрольная группа n-48 (хирургическая обработка)
Болевой синдром			
3	сильный	–	–
2	выраженный	3 (5,6 %)	11 (23 %)
1	слабый	39 (72,2 %)	37 (77 %)
0	отсутствует	12 (22,2 %)	–
Количество раневого отделяемого			
3	выраженное	7 (13 %)	17 (35,4 %)
2	умеренное	15 (28 %)	14 (29 %)
1	скудное	19 (35 %)	10 (21 %)
0	отсутствует	13 (24 %)	7 (14,6 %)
Отек тканей			
3	сильный	7 (13 %)	2 (4,2 %)
2	выраженный	10 (18,5 %)	11 (23 %)
1	пастозность	34 (63 %)	26 (54 %)
0	отсутствует	3 (5,5 %)	9 (18,8 %)
Гиперемия тканей			
3	сильная	–	2 (4,2 %)
2	выраженная	11 (20 %)	13 (27 %)
1	слабая	30 (56 %)	24 (50 %)
0	отсутствует	13 (24 %)	9 (18,8 %)

Грануляции			
0	отсутствуют	2 (3,7 %)	4 (8,3 %)
1	мелкозернистые (единичные)	52 (96,3 %)	40 (83,4 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	–	4 (8,3 %)
Краевая эпителизация			
0	отсутствует	2 (3,7 %)	4 (8,3 %)
1	мало выражена	52 (96,3 %)	44 (91,7 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	–	–

При цитологическом исследовании (таблица 31) в основной группе у 2 (3,7 %) больных с незажившими трофическими язвами наблюдался дегенеративно-воспалительный тип цитограммы, воспалительный – в 48 (88,9 %) случаях, воспалительно-регенераторный – у 4 (7,4 %) пациентов. В контрольной группе у 15 (31,2 %) больных отмечен дегенеративно-воспалительный тип цитограммы, воспалительный – в 31 (64,6 %) случае, воспалительно-регенераторный – у 2 (4,2 %) пациентов.

Таблица 31 – Результаты цитологического исследования ран в I А блоке исследований на 5-е сутки после начала лечения

Тип цитограммы	Основная группа n-54 (разработанная методика)	Контрольная группа n-48 (хирургическая обработка)
Дегенеративно-воспалительный	2 (3,7 %)	15 (31,2 %)
Воспалительный	48 (88,9 %)	31 (64,6 %)
Воспалительно-регенераторный	4 (7,4 %)	2 (4,2 %)
Регенераторно-воспалительный	–	–
Регенераторный	–	–

Характер течения раневого процесса оценивался также с помощью бактериологического исследования: в основной группе отсутствие роста микрофлоры отмечено у 6 (11 %) пациентов, в контрольной группе – в 2 (4 %) случаях, у всех пациентов обеих групп снизилась микробная контаминация ран (таблица 32).

Таблица 32 – Результаты бактериологического исследования ран в I А блоке исследований на 5-е сутки после начала лечения

Вид микроорганизма	Количество бактерий в 1 мл материала, 10^2	Основная группа n-54 (разработанная методика)	Контрольная группа n-48 (хирургическая обработка)
<i>P. aeruginosa</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	7	2
	10^6 и более	–	–
<i>S. aureus</i>	10^2	5	2
	10^3-10^5	2	8
	10^6 и более	–	–
<i>S. epidermidis</i>	10^2	10	4
	10^3-10^5	3	2
	10^6 и более	–	–
<i>Klebsiella</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	1	1
	10^6 и более	1	–
<i>E. coli</i>	10^2	14	13
	10^3-10^5	1	4
	10^6 и более	–	2
<i>Acinetobacter sp.</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	–	–
	10^6 и более	1	–
Различные ассоциации		3	8
Отсутствие роста		6 (11 %)	2 (4 %)

**5.2. Оценка эффективности применения комплекса
коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами
донорской плазмы у больных с малыми и средними трофическими язвами
нижних конечностей венозной этиологии**

(I Б блок исследований)

В основной группе I Б блока исследований в местном лечении трофических язв венозной этиологии для стимуляции репаративных процессов использовали комбинацию обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и нативного нереконструированного коллагена, раны были закрыты стерильными марлевыми салфетками, смоченными стерильным 0,9% раствором NaCl. Повязки увлажняли по мере высыхания и полностью снимали для оценки состояния раневой поверхности впервые на 7-е сутки. При описании субъективных ощущений 11 (26 %) пациентов отметили отсутствие неприятных ощущений в ранах, у 31 (71 %) пациента боли были малой интенсивности (в 22 случаях боли уменьшились, семь пациентов не заметили изменений). Один больной пожаловался на появление легкого жжения в ране, еще один пациент через три дня отметил тянущие боли. У 29 (69 %) пациентов раневое отделяемое было умеренным, в 10 (24 %) случаях – скудным, у трех (7 %) – практически отсутствовало. У девяти (21,4 %) пациентов после снятия повязки отмечался умеренный отек вокруг ран, в 13 (31 %) случаях – пастозность, у остальных 20 (48 %) больных основной группы отека не было. Легкая гиперемия перифокальных тканей наблюдалась у 14 (33 %) пациентов, в 28 (67 %) случаях кожа вокруг раны – без признаков воспаления. У 38 (90 %) пациентов коллагеновая мембрана была набухшей, рыхлой, плотно прилегала к поверхности раны. У трех (7 %) пациентов мембрана частично лизировалась, превратившись в гелеобразную массу, на ране остались фрагменты мембраны. У одного (2,4 %) пациента, который отметил тянущие боли, после снятия повязки кожа мацерирована с участками эксфолиации, признаков выраженного воспаления при этом не было, мембрана находилась на ране. Тактика ведения трофической язвы оставалась прежней: раны закрыты стерильными марлевыми салфетками,

смоченными стерильным 0,9% раствором NaCl. Через прозрачную коллагеновую мембрану у всех пациентов в разной степени отмечались яркие грануляции и краевая эпителизация (таблица 33). Цитологическое исследование поверхности ран провести было невозможно ввиду наличия коллагеновой мембраны на раневой поверхности. Площадь ран на данном этапе измерить было затруднительно.

Таблица 33 – Клиническое состояние ран у больных в I Б блоке исследований на 7-е сутки после применения методов стимуляции регенерации

Выраженность признака		Группы			
		Основная n-42	Первая контрольная n-28	Вторая контрольная n-32	Третья контрольная n-32
Болевой синдром					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	3 (10,7 %)	–	1 (3 %)
1	слабый	31 (74 %)	23 (82,2 %)	24 (75 %)	26 (81 %)
0	отсутствует	11 (26 %)	2 (7,1 %)	8 (25 %)	5 (16 %)
Количество раневого отделяемого					
3	выраженное	–	2 (7,1 %)	1 (3 %)	1 (3 %)
2	умеренное	29 (69 %)	15 (54 %)	5 (16 %)	18 (56 %)
1	скудное	10 (24 %)	7 (25 %)	17 (53 %)	12 (38 %)
0	отсутствует	3 (7 %)	4 (14,3 %)	9 (28 %)	1 (3 %)
Отек тканей					
3	сильный	–	–	–	1 (3 %)
2	выраженный	9 (21 %)	17 (61 %)	7 (22 %)	10 (31 %)
1	пастозность	13 (31 %)	5 (18 %)	7 (22 %)	18 (56 %)
0	отсутствует	20 (48 %)	6 (21 %)	18 (56 %)	3 (9 %)
Гиперемия тканей					
3	сильная	–	–	–	1 (3 %)
2	выраженная	–	8 (29 %)	7 (22 %)	10 (31 %)
1	слабая	14 (33 %)	14 (50 %)	7 (22 %)	18 (56 %)
0	отсутствует	28 (67 %)	6 (21,4 %)	18 (56 %)	3 (9 %)

Грануляции					
0	отсутствуют	*	4 (14,3 %)	*	2 (6,2 %)
1	мелкозернистые (единичные)	*	24 (85,7 %)	*	30 (93,8 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	*	–	*	–
Краевая эпителизация					
0	отсутствует	*	4 (14,3 %)	*	2 (6,2 %)
1	мало выражена	*	24 (85,7 %)	*	30 (93,8 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	*	–	*	–

* наличие коллагеновой мембраны на раневой поверхности не позволяет оценить активность регенераторных процессов на данном этапе.

В первой контрольной группе I Б блока в местном лечении трофических язв венозной этиологии использовали современные перевязочные средства. На 7-е сутки двое (7,1 %) пациентов отметили безболезненные перевязки и отсутствие неприятных ощущений в ранах, 23 (82,2 %) пациента – боли средней интенсивности, три (10,7 %) пациента пожаловались на сильные боли. У двух (7,1 %) больных было обильное раневое отделяемое, у 15 (54 %) пациентов было умеренное количество раневого отделяемого, в семи (25 %) случаях – скудное, у четырех (14,3 %) пациентов практически отсутствовало. У 17 (61 %) пациентов первой контрольной группы после снятия повязки наблюдался выраженный отек вокруг ран, у 8 (29 %) – гиперемия, пастозность отмечена у 5 (18 %) пациентов, слабая гиперемия – у 14 (50 %) больных. У остальных 6 (21,4 %) – отека и гиперемии не было. Грануляции и краевая эпителизация имели место у 24 (85,7 %) пациентов, отсутствие признаков регенерации – у 4 (14,3 %) (таблица 33). Цитологическое исследование: дегенеративно-воспалительный тип цитограммы получен у 2 (7,1 %) пациентов, воспалительный – у 25 (89,3 %), воспалительно-регенераторный – у 1 (3,6 %) пациента (таблица 34).

Таблица 34 – Результаты цитологического исследования ран в I Б блоке исследований на 7-е сутки после применения методов стимуляции регенерации

Тип цитограммы	Группы			
	Основная n-42	Первая контрольная n-28	Вторая контрольная n-32	Третья контрольная n-32
Дегенеративно-воспалительный	*	2 (7,1 %)	*	2(6,25 %)
Воспалительный	*	25 (89,3 %)	*	28(87,5 %)
Воспалительно-регенераторный	*	1 (3,6 %)	*	2(6,25 %)
Регенераторно-воспалительный	*	—	*	—
Регенераторный	*	—	*	—

* цитологическое исследование поверхности ран провести невозможно ввиду наличия коллагеновой мембраны на раневой поверхности.

Во второй контрольной группе I Б блока в местном лечении трофических язв венозной этиологии использовали препараты нативного нереконструированного коллагена. Раны были закрыты стерильными марлевыми салфетками, которые смачивались стерильным 0,9% раствором NaCl по мере высыхания. Первая перевязка выполнена на 7-е сутки. При описании субъективных ощущений у восьми (25 %) пациентов неприятные ощущения в ранах отсутствовали, 24 (75 %) пациента пожаловались на умеренные боли. Обильное раневое отделяемое было у одного (3,1 %) пациента, у 5 (16 %) – умеренное, у 17 (53 %) – скудное, у 9 (28 %) практически отсутствовало. У 7 (22 %) пациентов после снятия повязки отмечались умеренные отек и гиперемия вокруг ран, у 7 (22 %) – пастозность и незначительная гиперемия, у остальных 18 (56 %) больных данной группы отека и гиперемии не было (таблица 33). У всех пациентов коллагеновая мембрана набухшая, рыхлая, плотно прилегала к раневой поверхности. Тактика ведения оставалась прежней: раны закрыты стерильными марлевыми салфетками, смоченными стерильным 0,9% раствором NaCl. Цитологическое исследование поверхности ран провести было

невозможно ввиду наличия коллагеновой мембраны на раневой поверхности. Площадь ран на данном этапе измерить также было затруднительно.

В третьей контрольной группе I Б блока исследований в местном лечении трофических язв венозной этиологии для стимуляции репаративных процессов использовали ежедневную аппликацию обогащенной тромбоцитами донорской плазмы на поверхность трофической язвы. На 7-е сутки у одного (3,1 %) пациента сохранялись сильные боли в ране, значительная экссудация и отек вокруг раны. 5 (15,6 %) пациентов отметили отсутствие неприятных ощущений в ранах, у 26 (81,3 %) пациентов боли были средней интенсивности. Обильное раневое отделяемое отмечено у одного (3 %) пациента, умеренное – в 18 (56 %) случаях, у 12 (37,5 %) больных – скудное и в одном (3,1 %) случае отделяемое отсутствовало. Сильный отек вокруг ран после снятия повязки имел место у одного (3 %) пациента, умеренный – у 10 (31,3 %), у 18 (56 %) пациентов отмечена пастозность нижней трети голени и стопы, у трех (9,4 %) больных данной группы отека не было. Сильная гиперемия наблюдалась у двух (6 %) пациентов, умеренная – у 10 (31,3 %), пастозность имела место в 18 (56 %) случаях, у трех (9,4 %) женщин кожа вокруг раны была без признаков воспаления. У 30 (93,8 %) пациентов отмечены признаки регенерации: мелкозернистые единичные грануляции и островки краевой регенерации (таблица 33). Цитологическое исследование поверхности: дегенеративно-воспалительный тип цитограммы описан у двух (6,25 %) пациентов, воспалительный – у 28 (87,5 %), воспалительно-регенераторный – у двух (6,25 %) пациентов (таблица 34).

На 14-е сутки пациенты основной группы не отметили кардинальных изменений в ощущениях со стороны раны, у 15 (36 %) пациентов отсутствовали болевые ощущения, в том числе во время перевязок, 27 (64 %) пациентов жаловались на умеренные боли. Значительное количество раневого отделяемого отмечено у 13 (31 %) пациентов, в 18 (43 %) случаях отделяемое было скудным, в 11 (26 %) случаях – практически отсутствовало. Пастозность тканей вокруг ран наблюдалась у 8 (19 %) пациентов, в остальных случаях – отека не было. Легкая гиперемия имела место у 10 (24 %) пациентов, у остальных 32 (76 %) – гиперемии не

было. У всех пациентов коллагеновая мембрана набухшая, рыхлая, плотно прилегала к поверхности раны, кожа вокруг не изменена. У 4 (10 %) пациентов мембрана фрагментарно осталась на ране, последняя гранулировала, эпителизировала. В трех (7 %) случаях мембрана полностью лизировалась, площадь раны уменьшилась в среднем на 3,7 см², дно – с яркими сочными грануляциями, выражен валик краевой эпителизации. У всех пациентов в разной степени отмечались яркие грануляции и краевая эпителизация (таблица 35). Цитологическое исследование поверхности ран провести было невозможно ввиду наличия коллагеновой мембраны на раневой поверхности. Площадь ран в большинстве случаев измерить затруднительно. При бактериологическом исследовании в основной группе отсутствие роста микрофлоры отмечено у 15 (53,6 %) пациентов, в остальных случаях высеивались *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, напряженность бактериальной обсемененности не превышала 10² КОЕ.

В первой контрольной группе на 14-е сутки характер и интенсивность боли в области ран не изменились. У пяти (17,9 %) пациентов было обильное раневое отделяемое, умеренное количество раневого отделяемого отмечено у 17 (60,7%) пациентов, скудное – у двух (7 %), в остальных четырех (14 %) случаях отделяемое практически отсутствовало. Умеренный отек и слабая гиперемия вокруг ран наблюдались у 18 (64,3 %) пациентов. У 24 (85,7 %) пациентов появились единичные грануляции и местами краевая эпителизация (таблица 35). Цитологическое исследование мазков-отпечатков раневой поверхности: дегенеративно-воспалительный тип цитограммы получен у 2 (7,2 %) пациентов, воспалительный – у 24 (85,7 %), воспалительно-регенераторный – у 2 (7,3 %) пациентов (таблица 36). Площадь ран существенно не изменилась. При бактериологическом исследовании отсутствие роста микрофлоры отмечено у 11 (39,3 %) пациентов, в остальных 17 (60,7 %) случаях высеивались *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, напряженность бактериальной обсемененности которых не превышала 10³–10⁴ КОЕ.

Таблица 35 – Клиническое состояние ран у больных в I Б блоке исследований на 14-е сутки после применения методов стимуляции регенерации

Выраженность признака		Группы			
		Основная n-42	Первая контрольная n-28	Вторая контрольная n-32	Третья контрольная n-32
Болевой синдром					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	3 (10,7 %)	1 (3 %)	1 (3 %)
1	слабый	27 (64 %)	22 (78,6 %)	23 (71,9 %)	21 (66 %)
0	отсутствует	15 (36 %)	3 (10,7 %)	8 (25 %)	10 (31 %)
Количество раневого отделяемого					
3	выраженное	–	5 (17,9 %)	1 (3 %)	1 (3,1 %)
2	умеренное	13 (31 %)	17 (60,7 %)	11 (34,4 %)	14 (43,8 %)
1	скудное	18 (43 %)	2 (7 %)	15 (47 %)	9 (28 %)
0	отсутствует	11 (26 %)	4 (14 %)	5 (16 %)	8 (25 %)
Отек тканей					
3	сильный	–	–	1 (3 %)	–
2	выраженный	–	18 (64,3 %)	5 (16 %)	9 (28 %)
1	пастозность	8 (19 %)	7 (25 %)	9 (28 %)	15 (47 %)
0	отсутствует	34 (81 %)	3 (10,7 %)	17 (53 %)	8 (25 %)
Гиперемия тканей					
3	сильная	–	–	1 (3 %)	–
2	выраженная	–	18 (64,3 %)	6 (19 %)	9 (28 %)
1	слабая	10 (24 %)	11 (39 %)	4 (13 %)	15 (47 %)
0	отсутствует	32 (76 %)	–	21 (65 %)	8 (25 %)
Грануляции					
0	отсутствуют	*	4 (14,3 %)	*	–
1	мелкозернистые (единичные)	*	24 (85,7 %)	*	23 (72 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	*	–	*	9 (28 %)

Краевая эпителизация					
0	отсутствует	*	4 (14,3 %)	*	–
1	мало выражена	*	24 (85,7 %)	*	23 (72 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	*	–	*	9 (28 %)

* ввиду наличия фрагментов коллагеновой мембраны на раневой поверхности оценить активность регенераторных процессов на данном этапе не представляется возможным.

Во второй контрольной группе I Б блока на 14-е сутки у 8 (25 %) пациентов отсутствовали неприятные ощущения в ранах, у 23 (71,9 %) пациентов боли были средней интенсивности. Один (3,1 %) пациент пожаловался на тянущие боли в ране и обильное раневое отделяемое. При перевязке у него отмечены отек и гиперемия тканей вокруг раны, мацерация кожи, коллагеновая мембрана полностью лизировалась. У 11 (34,4 %) пациентов отмечено умеренное количество раневого отделяемого, в 15 (47 %) случаях отделяемое было скудным, в 5 (16 %) – практически отсутствовало. У 5 (16 %) пациентов после снятия повязки имелся умеренный отек вокруг ран, у 9 (28 %) – только пастозность, у остальных 17 (53 %) больных группы отека не было. Умеренная гиперемия перифокальных тканей отмечена у 6 (18,8 %) пациентов, у 4 (12,5 %) – легкая, в 21 (66 %) случае кожа вокруг ран без признаков воспаления. У 24 (75 %) пациентов коллагеновая мембрана набухшая, рыхлая, плотно прилипла к поверхности раны. У 8 (25 %) пациентов мембрана частично лизировалась, превратившись в гелеобразную массу, на ране остались фрагменты мембраны (таблица 35). Тактика ведения ран оставалась прежней: раны закрыты стерильными марлевыми салфетками, смоченными стерильным 0,9% раствором NaCl. Цитологическое исследование поверхности ран провести невозможно ввиду наличия коллагеновой мембраны на раневой поверхности. Площадь ран на данном этапе измерить затруднительно.

В третьей контрольной группе через 2 недели от начала лечения 10 (31,3 %) пациентов не отметили неприятных ощущений в ранах, 21 (66 %) пациент

расценил интенсивность боли как среднюю. По-прежнему 1 (3 %) пациент данной группы жаловался на жжение в ране и обильное раневое отделяемое, при этом отек и гиперемия значительно уменьшились. У 14 (43,8 %) пациентов отмечено умеренное количество раневого отделяемого, в 9 (28 %) случаях – скудное, у 8 (25 %) больных отделяемое практически отсутствовало. У 9 (28 %) пациентов после снятия повязки вокруг ран были умеренные отек и гиперемия, у 15 (47 %) – отек и гиперемия были незначительными, в 8 (25 %) случаях рассматриваемой группы признаков воспаления не было. В 9 (28 %) случаях имелись ярко-красные сочные грануляции, заполняющие всю раневую поверхность, и отчетливая кайма краевой эпителизации. У 23 (72 %) больных раневая поверхность фрагментами представлена мелкозернистыми грануляциями и несплошной полоской краевой эпителизации (таблица 35).

Таблица 36 – Результаты цитологического исследования ран в I Б блоке исследований на 14-е сутки после применения методов стимуляции регенерации

Тип цитограммы	Группы			
	Основная n-42	Первая контрольная n-28	Вторая контрольная n-32	Третья контрольная n-32
Дегенеративно-воспалительный	*	2 (7,15 %)	*	–
Воспалительный	*	24 (85,7 %)	*	2 (6,2 %)
Воспалительно-регенераторный	*	2 (7,15 %)	*	9 (28,1 %)
Регенераторно-воспалительный	*	–	*	18 (56,3 %)
Регенераторный	*	–	*	3 (9,4 %)

* цитологическое исследование поверхности ран провести невозможно ввиду наличия фрагментов коллагеновой мембраны на раневой поверхности.

Цитологическое исследование поверхности трофических язв: воспалительный тип цитограммы описан у 2 (6,2 %) пациентов, воспалительно-регенераторный – у 9 (28,1 %), регенераторно-воспалительный – в 18 (56,3 %) случаях,

регенераторный – у трех (9,1 %) пациентов (таблица 36). При бактериологическом исследовании отсутствие роста микрофлоры отмечено у 23 (72 %) больных, у остальных 9 (28 %) высеивались *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, напряженность бактериальной обсемененности которых не превышала 10^3 КОЕ.

Через месяц после использования комплекса методов стимуляции репаративных процессов все пациенты основной группы отметили в разной степени уменьшение боли, жжения в ранах, безболезненные перевязки. У большинства пациентов боль в ране отсутствует – 29 (69 %), в остальных случаях носит умеренный характер – 13 (31 %). Умеренное раневое отделяемое было у 9 (21 %) пациентов, скудное – у 12 (29 %), у половины больных отделяемое практически отсутствовало. Один пациент пожаловался на появление боли (в течение всего периода лечения боли не было), увеличение раневого отделяемого, при объективном осмотре отмечены выраженный отек и гиперемия тканей вокруг раны. Со слов пациента, обострению предшествовала длительная статическая нагрузка на ноги без компрессионного трикотажа. В 18 (43 %) случаях отека не отмечено, гиперемия отсутствовала у 17 (40 %) пациентов, умеренные отек и гиперемия имели место у 3 (7,1 %) пациентов. У 20 (48 %) пациентов сохранялась пастозность голени, у 21 (50 %) – легкая гиперемия. У 23 (55 %) пациентов данной группы удалось добиться полного рубцевания язвенного дефекта, у 15 (36 %) – площадь трофической язвы уменьшилась в среднем на $9,7 \text{ см}^2$ (60 %) за счет краевой и центральной эпителизации. У 4 пациентов, как отмечалось выше, процессы регенерации шли очень медленно. Обширные грануляции и выраженная краевая эпителизация отмечены у 15 (36 %) пациентов, в 4 (9,5 %) случаях грануляции были единичными, а краевая эпителизация выражена нечетко (таблица 37). Цитологическое исследование выявило в одном случае (2,4 %) воспалительный тип цитограммы, в 10 (24 %) – воспалительно-регенераторный, в 7 (17 %) – регенераторно-воспалительный, в одном (2,4 %) – регенераторный (таблица 38). Бактериологическое исследование в одном случае (где имело место обострение воспаления с отеком, гиперемией тканей, выраженной экссудацией) выявило ассоциацию микроорганизмов – *P. aeruginosa* и *S. aureus*, 10^5 и 10^6 КОЕ/г соответственно.

Таблица 37 – Клиническое состояние ран у больных в I Б блоке исследований на 30-е сутки после применения методов стимуляции регенерации

Выраженность признака		Группы			
		Основная n-42	Первая контрольная n-28	Вторая контрольная n-32	Третья контрольная n-32
Болевой синдром					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	2 (7 %)	–	–
1	слабый	13 (31 %)	19 (68 %)	21 (65,6 %)	16 (50 %)
0	отсутствует	29 (69 %)	7 (25 %)	11 (34,4 %)	16 (50 %)
Количество раневого отделяемого					
3	выраженное	–	5 (18 %)	2 (6,2 %)	1 (3 %)
2	умеренное	9 (21 %)	4 (14 %)	12 (37,5 %)	10 (31 %)
1	скудное	12 (29 %)	10 (36 %)	8 (25 %)	9 (28 %)
0	отсутствует	21 (50 %)	9 (32 %)	10 (31 %)	12 (38 %)
Отек тканей					
3	сильный	1 (2 %)	1 (4 %)	2 (6 %)	–
2	выраженный	3 (7 %)	7 (25 %)	6 (19 %)	4 (13 %)
1	пастозность	20 (48 %)	12 (42 %)	22 (69 %)	17 (53 %)
0	отсутствует	18 (43 %)	8 (29 %)	2 (6 %)	11 (34 %)
Гиперемия тканей					
3	сильная	1 (2 %)	1 (4 %)	2 (6 %)	1 (3 %)
2	выраженная	3 (7 %)	11 (39 %)	6 (19 %)	5 (16 %)
1	слабая	21 (50 %)	10 (36 %)	22 (69 %)	15 (47 %)
0	отсутствует	17 (40 %)	6 (21 %)	2 (6 %)	11 (34 %)
Грануляции					
0	отсутствуют	–	2 (7,15 %)	–	–
1	мелкозернистые (единичные)	4 (10 %)	24 (85,7 %)	8 (25 %)	7 (22 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	15 (36 %)	2 (7,15 %)	13 (41 %)	21 (66 %)

Краевая эпителизация					
0	отсутствует	–	2 (7 %)	–	–
1	мало выражена	4 (10 %)	24 (86 %)	8 (25 %)	7 (22 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	15 (36 %)	2 (7 %)	13 (41 %)	21 (66 %)

Таблица 38 – Результаты цитологического исследования ран в I Б блоке исследований на 30-е сутки

Тип цитограммы	Группы			
	Основная n-42	Первая контрольная n-28	Вторая контрольная n-32	Третья контрольная n-32
Дегенеративно-воспалительный	–	1 (4 %)	1 (3 %)	–
Воспалительный	1 (2,4 %)	13 (46 %)	4 (13 %)	2 (6,2 %)
Воспалительно-регенераторный	10 (24 %)	12 (43 %)	8 (25 %)	2 (6,2 %)
Регенераторно-воспалительный	7 (17 %)	2 (7 %)	7 (21 %)	17 (53 %)
Регенераторный	1 (2,4 %)	–	1 (3,1 %)	7 (21,8 %)

В первой контрольной группе через месяц после ведения ран с использованием интерактивных перевязочных средств все пациенты отметили в разной степени уменьшение болей при движениях и в покое, безболезненные перевязки; положительным психологическим моментом для пациентов явилось уменьшение их кратности. У 7 (25 %) пациентов боли в ранах отсутствовали, в 19 (68 %) случаях носили умеренный характер, у двух (7 %) пациентов интенсивность болевого синдрома сохранялась. Обильное раневое отделяемое было у 5 (18 %) больных, умеренное – у 4 (14 %) пациентов, скудное – в 10 (36 %) случаях, практически отсутствовало – у 9 (32 %) больных. В 8 (29 %) случаях

отека перифокальных тканей не отмечено, пастозность имела место у 12 (43 %) больных, у 8 (29 %) пациентов отек сохраняется. У 6 (21 %) пациентов гиперемии не отмечено, нерезко выраженная гиперемия тканей была у 10 (36 %) больных, умеренная – в 11 (39 %) случаях. В одном случае отечность и гиперемия тканей были сильно выражены. У 2 (7,15 %) пациентов вся поверхность ран занята крупнозернистыми грануляциями, отчетливо выражена краевая эпителизация. В большинстве случаев – 24 (86 %) грануляции были единичными, краевая эпителизация выражена нечетко. За счет краевой эпителизации площадь раневой поверхности уменьшилась в среднем по группе на 4,6 см². У двух (7,15 %) пациентов признаки регенерации отсутствовали (таблица 37). Цитологическое исследование выявило в одном случае (4 %) дегенеративно-воспалительный тип цитогаммы, в 13 (46,4 %) – воспалительный, в 12 (43 %) – воспалительно-регенераторный, в двух (7 %) – регенераторно-воспалительный (таблица 38). Бактериологическое исследование в одном случае (где имело место обострение воспаления с отеком и гиперемией тканей, выраженной экссудацией) выявило *P. aeruginosa* – 10⁶ КОЕ/г, в 15 (53,6 %) – посев роста не дал, в 12 (42,9 %) случаях высеивались *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, напряженность бактериальной обсемененности не превышала 10³–10⁴ КОЕ.

Во второй контрольной группе у 11 (34,4 %) пациентов отсутствовали боли в ранах, в 21 (65,6 %) случае боль носила умеренный характер. Умеренное раневое отделяемое отмечено у 12 (37,5 %) пациентов, скудное или практически отсутствовало у 18 (56,3 %) больных. В двух (6,2 %) случаях раневой экссудат был обильным, ткани вокруг раны отечные и гиперемированные. У 6 (19 %) пациентов отек и гиперемия носила умеренный характер. У 22 (66 %) пациента отмечались пастозность голеней, стоп и легкая гиперемия, в 2 (6 %) случаях отеков и гиперемии не было. У 11 (34 %) пациентов данной группы удалось добиться полного рубцевания язвенного дефекта, у 16 (50 %) – площадь трофической язвы уменьшилась в среднем на 6,8 см² (40 %) за счет краевой и центральной эпителизации. Обширные яркие сочные грануляции и выраженная краевая эпителизация отмечены у 13 (41 %) пациентов, в 8 (25 %) случаях

грануляции были единичными, а краевая эпителизация выражена нечетко. У 5 пациентов процессы регенерации шли очень медленно (таблица 37). Цитологическое исследование выявило в 1 случае (3 %) дегенеративно-воспалительный тип цитограммы, в 4 (13 %) случаях – воспалительный, в 8 (25 %) – воспалительно-регенераторный, в 7 (21 %) – регенераторно-воспалительный, в 1 (3,1 %) – регенераторный (таблица 38). Бактериологическое исследование в 2 случаях (где имело место обострение воспаления с отеком и гиперемией тканей, выраженной экссудацией) выявило *P. aeruginosa*, 10^6 КОЕ/г и *S. aureus* 10^6 КОЕ/г.

В третьей контрольной группе через месяц после местного применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы все пациенты отметили уменьшение болей при движениях и в состоянии покоя, безболезненные перевязки. У 16 (50 %) пациентов боли в ранах отсутствовали, у второй половины носили слабый характер. Обильное раневое отделяемое сохранялось у одного (3 %) пациента весь период лечения, умеренное – у 10 (31 %) пациентов, скудное или отсутствовало – у 21 (66 %) больного. В 11 (34 %) случаях отека и гиперемии перифокальных тканей не отмечено. У 17 (53 %) больных была пастозность голеней, умеренный отек сохранялся у 4 (13 %) женщин. Легкая гиперемия отмечена у 15 (47 %) больных, умеренно выраженная – у 5 (16 %) и в одном (3 %) случае гиперемия носила сильный характер. За счет краевой эпителизации площадь раневой поверхности уменьшилась в среднем по группе на $8,4 \text{ см}^2$, в 4 (13 %) – произошло полное рубцевание раны. У 21 (66 %) пациента вся раневая поверхность занята крупнозернистыми сочными яркими грануляциями, отчетливо выражена краевая эпителизация. В 7 (22 %) случаях грануляции были единичными, краевая эпителизация выражена нечетко (таблица 37). Цитологическое исследование выявило в двух случаях (6,2 %) воспалительный тип цитограммы, в двух (6,2 %) – воспалительно-регенераторный, в 17 (53 %) – регенераторно-воспалительный, в 7 (21,8 %) случаях – регенераторный (таблица 38). Бактериологическое исследование: в 21 (66 %) случае посев роста не дал, в 7 (22 %) случаях высеивались *Staphylococcus*

epidermidis и *E. coli*, напряженность бактериальной обсемененности не превышала 10^4 КОЕ/г.

К исходу 2-го месяца лечения в основной группе пациентов полного закрытия язвенного дефекта удалось добиться еще у 3 (7 %) пациентов. Количество пациентов с полностью зарубцевавшимися ранами стало 26 (62 %). Площадь язв у 12 (29 %) пациентов уменьшилась на $12,9 \text{ см}^2$, у 2 (4,7 %) пациентов существенной динамики в площади и состоянии ран не отмечено, грануляции вялые, эпителизация проходила медленно.

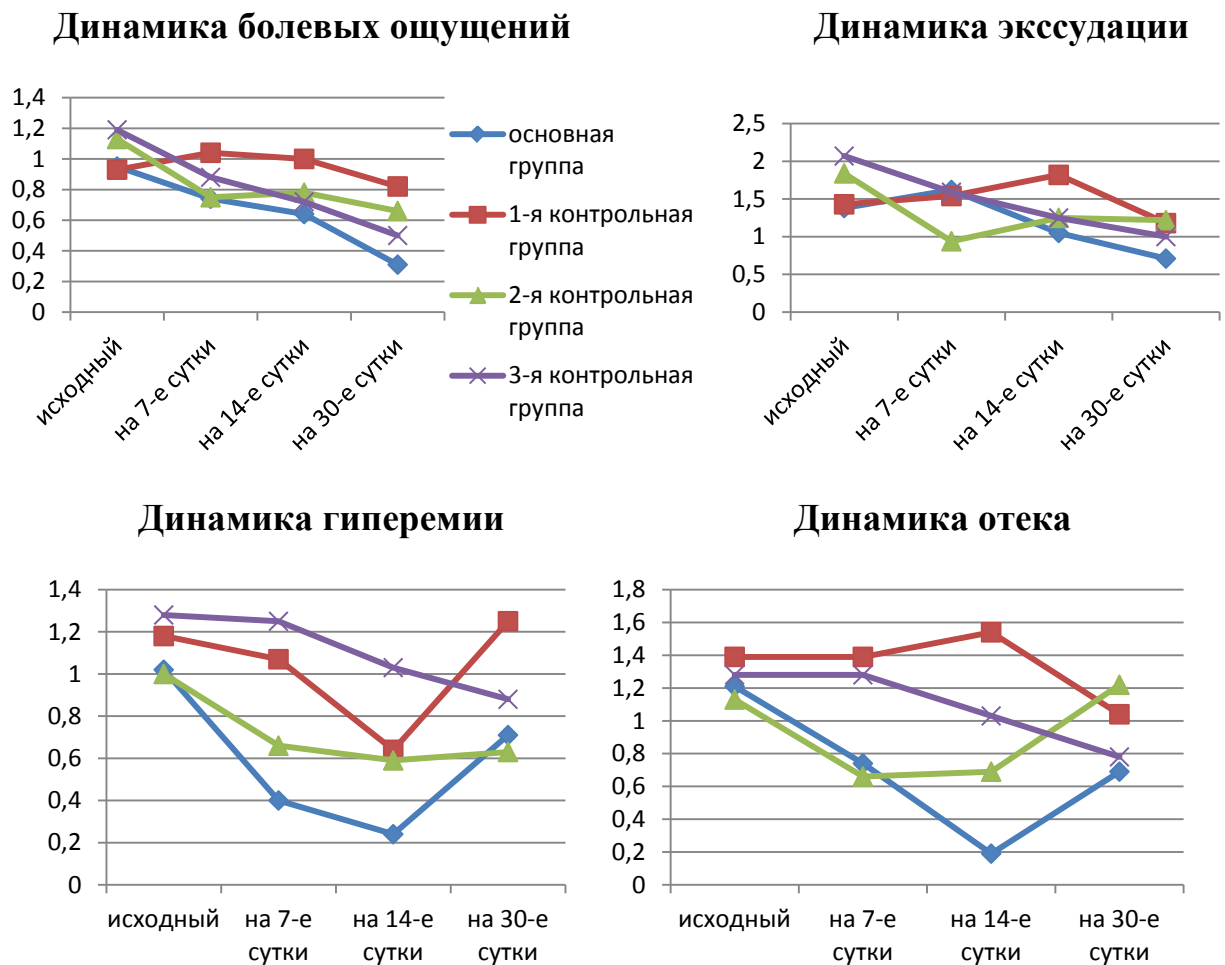


Рисунок 24 – Динамика основных показателей в I Б блоке

В первой контрольной группе к исходу 2-го месяца лечения полного закрытия язвенного дефекта удалось добиться у 2 (7,1 %) пациентов. Площадь трофических язв в среднем по группе уменьшилась на $5,7 \text{ см}^2$, у 2 (4,7 %) пациентов существенной динамики в площади и состоянии ран не отмечено, грануляции отсутствовали или были единичными и вялыми, эпителизация проходила медленно.

Во второй контрольной группе через 2 месяца от начала лечения полного закрытия язвенного дефекта удалось добиться еще у 2 пациентов. В результате количество пациентов с полностью зарубцевавшимися ранами стало 13 (40 %). Площадь язв у 17 пациентов уменьшилась в среднем на 9,4 см², у 2 (6,2 %) пациентов существенной динамики площади в состоянии ран не отмечено, грануляции вялые, эпителизация проходила медленно.

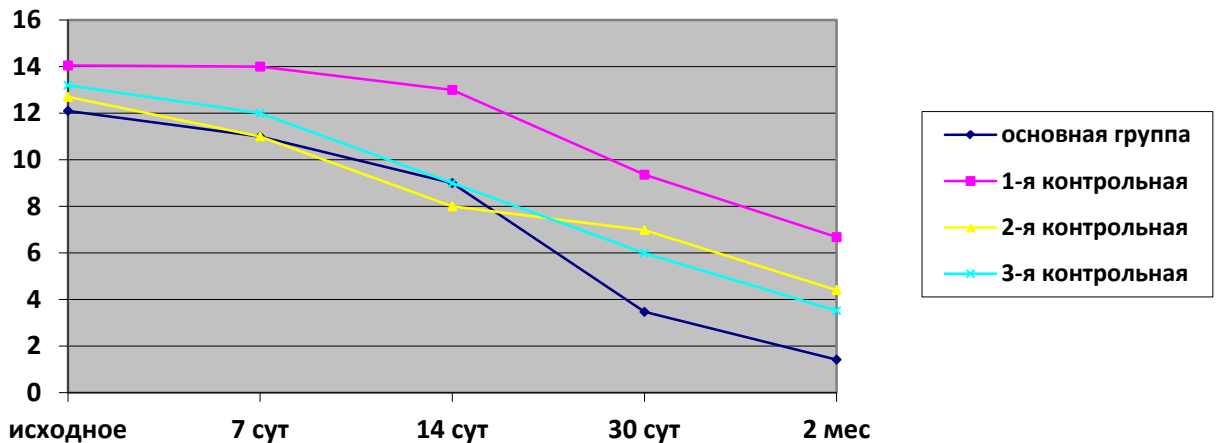


Рисунок 25 – Динамика площади ран у пациентов I Б блока

В третьей контрольной группе через 2 месяца от начала лечения полного закрытия язвенного дефекта удалось добиться у 8 (25 %) пациентов. Площадь язв у 24 (75 %) пациентов уменьшилась в среднем на 9,8 см² (57 %) ($p < 0,05$).

5.3. Оценка эффективности применения комплекса коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы у больных с большими и гигантскими трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии (I В блок исследований)

В основной группе I В блока перед аутодермопластикой применялась методика стимулирования регенерации с использованием комплекса обогащенной тромбоцитами плазмы и коллагенсодержащего препарата. На ране находилась атравматическая сетчатая повязка, покрытая сверху марлевой салфеткой. Последняя менялась каждые 2–3 дня, атравматическая повязка была снята полностью для оценки состояния раневой поверхности впервые на 7-е сутки. При

описании субъективных ощущений все пациенты отметили положительную динамику: у 6 (33 %) пациентов отсутствовали неприятные ощущения в ранах, у 12 (67 %) пациентов боли были незначительными. У всех пациентов существенно уменьшилось количество раневого экссудата: только у 4 (22 %) пациентов отмечено незначительное количество раневого отделяемого, в 14 (78 %) случаях отделяемое практически отсутствовало. У 3 (17 %) пациентов после снятия повязки сохранялся умеренный отек вокруг ран, у 10 (56 %) пациентов – пастозность голеней, у 5 (27 %) больных основной группы отека не было. Выраженная гиперемия отмечена у 2 (11 %) пациентов, слабая – у 10 (56 %), в 6 (33 %) случаях кожа вокруг раны – без признаков воспаления. Пересаженный кожный лоскут плотно прилегал к ранам у 15 (88 %) пациентов, в 3 (17 %) случаях – частично отставал от раневой поверхности. При этом отмечалось оживление грануляций и появление островков краевой эпителизации (таблица 39).

В первой контрольной группе I В блока производилась только аутодермопластика расщепленным кожным лоскутом. На 7-е сутки 13 (68 %) пациентов отметили небольшие боли, в 6 (32 %) случаях отсутствовали неприятные ощущения в ранах. У 2 (11 %) больных было скудное количество раневого отделяемого, в 17 (89 %) случаях отделяемое отсутствовало. У 2 (11 %) пациентов первой контрольной группы после снятия повязки отмечался незначительный отек вокруг раны, у остальных 17 (89 %) – отека не было. Гиперемии не отмечено ни в одном случае. Пересаженный кожный лоскут частично лизировался у 8 (42 %) пациентов, при этом появились грануляции и краевая эпителизация (таблица 39).

Во второй контрольной группе I В блока пациентам перед аутодермопластикой в дно раны вводили коллагенсодержащий препарат в виде 7% геля «Коллост». Раны были закрыты атравматичными сетчатыми повязками и стерильными марлевыми салфетками. Последние менялись каждые двое суток для контроля состояния раны и окружающих тканей. Первая перевязка с заменой сетчатой атравматической повязки выполнена на 7-е сутки. При описании субъективных ощущений 7 (47 %) пациентов отметили отсутствие неприятных ощущений в ранах, 8 (53 %) пациентов пожаловались на незначительные боли. Скудное раневое отделяемое было у 2 (13 %)

пациентов, в 13 (87 %) случаях отделяемое практически отсутствовало. У 2 (13 %) больных после снятия повязки отмечались умеренные отек и пастозность в 13 (87 %) случаях, в 2 (13 %) – отека не было. Умеренная гиперемия имела место у 3 (20 %) пациентов группы, у 10 (67 %) – незначительная, у 2 (13 %) – отсутствовала. Пересаженный кожный лоскут частично лизировался у 5 (33 %) пациентов, отмечены грануляции и краевая эпителизация (таблица 39).

Таблица 39 – Клиническое состояние ран у больных в I В блоке исследований на 7-е сутки после аутодермопластики

Выраженность признака		Группы			
		Основная n–18	Первая контрольная n–19	Вторая контрольная n–15	Третья контрольная n–14
Болевой синдром					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	–	–	–
1	слабый	12 (67 %)	13 (68 %)	8 (53 %)	5 (36 %)
0	отсутствует	6 (33 %)	6 (32 %)	7 (47 %)	9 (64 %)
Количество раневого отделяемого					
3	выраженное	–	–	–	–
2	умеренное	–	–	–	–
1	скудное	4 (22 %)	2 (11 %)	2 (13 %)	1 (7 %)
0	отсутствует	14 (78 %)	17 (89 %)	13 (87 %)	13 (93 %)
Отек тканей					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	3 (17 %)	–	2 (13 %)	2 (14 %)
1	пастозность	10 (56 %)	2 (11 %)	11 (73 %)	9 (64 %)
0	отсутствует	5 (27 %)	17 (89 %)	2 (13 %)	3 (21 %)
Гиперемия тканей					
3	сильная	–	–	–	–
2	выраженная	2 (11 %)	–	3 (20 %)	2 (14 %)
1	слабая	10 (56 %)	–	10 (67 %)	8 (57 %)
0	отсутствует	6 (33 %)	19 (100 %)	2 (13 %)	4 (29 %)

В третьей контрольной группе первого В блока исследований перед аутодермопластикой в ране стимулировали регенерацию с помощью обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. На 7-е сутки 9 (64 %) пациентов отметили отсутствие неприятных ощущений в ранах, у 5 (36 %) пациентов боли были средней интенсивности. У 1 (7 %) пациента раневое отделяемое было скудным, в 13 (93 %) случаях – отсутствовало. Умеренные отек и гиперемия вокруг ран после снятия повязки отмечены у 2 (14 %) пациентов. В 9 (65 %) случаях была пастозность, у 3 (21 %) больных данной группы отека не было. Легкая гиперемия имела место у 8 (57 %) пациентов, в 4 (29 %) случаях гиперемии не выявлено. Аутодермотрансплантат полностью лизировался в 1 (7 %) случае, частично – у 3 (21 %) пациентов, раны выстланы грануляциями с выраженной краевой эпителизацией (таблица 39).

На 14-е сутки в основной группе I В блока исследований у 14 (78 %) пациентов отсутствовали неприятные ощущения в ранах, у 4 (22 %) пациентов были незначительные боли. У 1 (6 %) пациента отмечено скудное количество раневого отделяемого, в 17 (94 %) случаях отделяемое было скудным или отсутствовало. Выраженные гиперемия и пастозность тканей отмечены у 1 (6 %) пациента, в 17 (94 %) случаях кожа вокруг раны – практически без признаков воспаления. Пересаженный кожный лоскут у 15 (83 %) пациентов жизнеспособен, плотно держится на раневой поверхности, у 2 (11 %) – аутодермотрансплантат частично и в 1 (6 %) случае полностью лизировался, но рана выполнена сочными яркими грануляциями, сокращение площади раны идет за счет островковой и краевой эпителизации (таблица 40).

В первой контрольной группе I В блока исследований на 14-е сутки у 12 (63 %) пациентов отсутствовали боли в ранах, 7 (37 %) пациентов отметили умеренные боли. У 17 (89 %) пациентов раневое отделяемое отсутствовало, в 2 (11 %) случаях было скудным. У 1 (5 %) пациента первой контрольной группы после снятия повязки отмечались пастозность и легкая гиперемия вокруг раны, у остальных 18 (95 %) – отека и гиперемии не было. У 11 (58 %) пациентов отмечалась выраженная краевая и островковая эпителизация, пересаженный

кожный лоскут полностью лизировался у 2 (11 %), частично – у 6 (31 %) пациентов (таблица 40).

Таблица 40 – Клиническое состояние ран у больных в I В блоке исследований на 14-е сутки после аутодермопластики

Выраженность признака		Группы			
		Основная n-18	Первая контрольная n-19	Вторая контрольная n-15	Третья контрольная n-14
Болевой синдром					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	–	–	–
1	слабый	4 (22 %)	7 (37 %)	8 (53 %)	3 (21 %)
0	отсутствует	1 (78 %)	12 (63 %)	7 (47 %)	11 (79 %)
Количество раневого отделяемого					
3	выраженное	–	–	–	–
2	умеренное	1 (6 %)	2 (11 %)	–	–
1	скудное	5 (27 %)	9 (47 %)	–	–
0	отсутствует	12 (67 %)	8 (42 %)	15 (100 %)	14 (100 %)
Отек тканей					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	1 (6 %)	–	–	–
1	пастозность	5 (27 %)	1 (5 %)	15 (100 %)	14 (100 %)
0	отсутствует	12 (67 %)	18 (95 %)	–	–
Гиперемия тканей					
3	сильная	–	–	–	–
2	выраженная	1 (6 %)	–	–	–
1	слабая	5 (27 %)	1 (5 %)	–	–
0	отсутствует	12 (67 %)	18 (95 %)	15 (100 %)	14 (100 %)
Жизнеспособность пересаженного лоскута					
0	неудовлетворительная (менее 40 %)	1 (6 %)	2 (11 %)	4 (27 %)	1 (7 %)
1	удовлетворительная (41–80 %)	2 (11 %)	6 (31 %)	2 (13 %)	5 (36 %)
2	хорошая (более 80 %)	15 (83 %)	11 (58 %)	9 (60 %)	8 (57 %)

Во второй контрольной группе I В блока исследований на 14-е сутки 7 (47 %) пациентов не отметили болевых ощущений в ранах, 8 (53 %) больных пожаловались на незначительные боли, при этом после снятия повязки отека и гиперемии перифокальных тканей не было, количество раневого отделяемого расценено как незначительное. У 9 (60 %) пациентов аутоотрансплантат полностью жизнеспособен. В 4 (27 %) случаях пересаженный кожный лоскут полностью лизировался, грануляции вялые, покрывают не всю поверхность раны, местами отмечен налет фибрина. Приняты меры для дебридмента раневой поверхности (ферментативное очищение ран). В 2 (13 %) случаях аутодермотрансплантат лизировался частично, при этом выражена краевая и островковая эпителизация (таблица 40).

В третьей контрольной группе I В блока на 14-е сутки у 11 (79 %) пациентов жалоб на боли не было, у 3 (21 %) пациентов боли носили умеренный характер. Раневого отделяемого, признаков воспаления в виде отека и гиперемии не было. У 8 (57 %) пациентов пересаженный лоскут жизнеспособен. Аутодермотрансплантат полностью лизировался в 1 (7 %) случае, на рану наложена повязка с химотрипсином, частично – у 5 (36 %) пациентов, раны выстланы грануляциями с выраженной краевой эпителизацией (таблица 40).

На 30-е сутки в основной группе первого В блока исследований полное приживление кожного лоскута произошло у 16 (89 %) пациентов, в 2 (11 %) случаях площади ран уменьшились на 21 см² (81 %) ($p < 0,05$) и 30 см² (73 %), за счет островковой и краевой эпителизации (таблица 41).

В первой контрольной группе за счет полного приживления пересаженного кожного лоскута раны закрылись у 11 (58 %) пациентов. Пересаженный кожный лоскут полностью лизировался у 2 (11 %) пациентов, произведена повторная пересадка кожи. Частичное отторжение кожного лоскута произошло у 6 (31 %) пациентов: у 2 (10,5 %) больных рана полностью закрылась за счет краевой и островковой эпителизации, в 4 (21 %) случаях площадь ран уменьшилась: на 61 см² (90 %), 13,7 см² (58 %), 20,3 см² (74 %) и 18,7 см² (63 %) (таблица 41).

Таблица 41 – Клиническое состояние ран у больных в I В блоке исследований на 30-е сутки после аутодермопластики

Выраженность признака		Группы			
		Основная n-18	Первая контрольная n-19	Вторая контрольная n-15	Третья контрольная n-14
Болевой синдром					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	–	–	–
1	слабый	2 (11 %)	2 (10,5 %)	1 (7 %)	3 (21 %)
0	отсутствует	16 (89 %)	17 (89,5 %)	14 (93 %)	11 (79 %)
Количество раневого отделяемого					
3	выраженное	–	–	–	–
2	умеренное	–	1 (5 %)	–	–
1	скудное	4 (22 %)	5 (27 %)	–	–
0	отсутствует	14 (78 %)	13 (68 %)	15 (100 %)	14 (100 %)
Отек тканей					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	–	–	–
1	пастозность	4 (22 %)	–	–	–
0	отсутствует	14 (78 %)	18 (95 %)	15 (100 %)	14 (100 %)
Гиперемия тканей					
3	сильная	–	–	–	–
2	выраженная	–	–	–	–
1	слабая	4 (22 %)	–	–	–
0	отсутствует	14 (78 %)	18 (95 %)	15 (100 %)	14 (100 %)
Удовлетворительные результаты аутодермопластики					
Прижилось более 80 % пересаженного лоскута		16 (89 %)	11 (58 %)	11 (73 %)	9 (64 %)

Во второй контрольной группе I В блока исследований на 30-е сутки в 11 (73 %) случаях кожные трансплантаты полностью прижились, 4 (27 %) пациентам произведена повторная аутодермопластика (таблица 41).

В третьей контрольной группе у 9 (64 %) пациентов раны полностью закрылись, одному пациенту произведена повторная пластика расщепленным кожным лоскутом. У 4 (36 %) пациентов площадь ран уменьшилась на 18 см² (73 %), 16 см² (77 %), 13 см² (60 %) и 12 см² (57 %) (таблица 41).

К исходу 2-го месяца лечения в основной группе пациентов еще у одного пациента язва полностью эпителизовалась. У одного пациента рана – 2 см² (то есть 5 % от исходной площади).

В первой контрольной группе к исходу 2-го месяца лечения полного закрытия язвенного дефекта также удалось добиться еще у одного пациента. В одном случае заживление шло очень медленно, за месяц площадь раны практически не уменьшилась, у остальных больных раны сократились на 2,5 см² (еще на 9 %) и 4,6 см² (на 15 %).

Во второй контрольной группе после повторной аутодермопластики расщепленным кожным лоскутом у двух пациентов трансплантаты полностью прижились, в одном случае рана эпителизовалась на 91 % и составляла 2,1 см², в другом – на 76 % и составила 8,5 см².

В третьей контрольной группе через 2 месяца от начала лечения оставшиеся раны уменьшились за счет эпителизации до 2,4 см², 3,2 см², 4,7 см² и 5,8 см², что составило 9,7 %, 15 %, 22 % и 24 % от исходной площади соответственно.

Таким образом, дебридмент разработанным способом контактной контролируемой криодеструкции на поверхности венозных трофических язв, в отличие от классической хирургической обработки, позволяет значительно снизить болевые ощущения, уменьшить экссудацию, ускоряет переход во II фазу раневого процесса.

Применение разработанной методики стимуляции регенерации в трофических язвах приводит к уменьшению площади ран через один и два месяца в два раза по сравнению с контрольными группами (рисунок 25). При этом в процессе заживления в большей степени, чем в контрольных группах, снижаются болевые ощущения, экссудация, гиперемия и отек (рисунок 24).

В процессе лечения трофических язв с площадью более 20 см² эффективность предложенной методики выше только перед аутодермопластикой (рисунок 26). Поэтому, что касается заживления раны, в отдаленной перспективе целесообразно использовать либо коллагенсодержащие препараты, либо донорскую плазму.

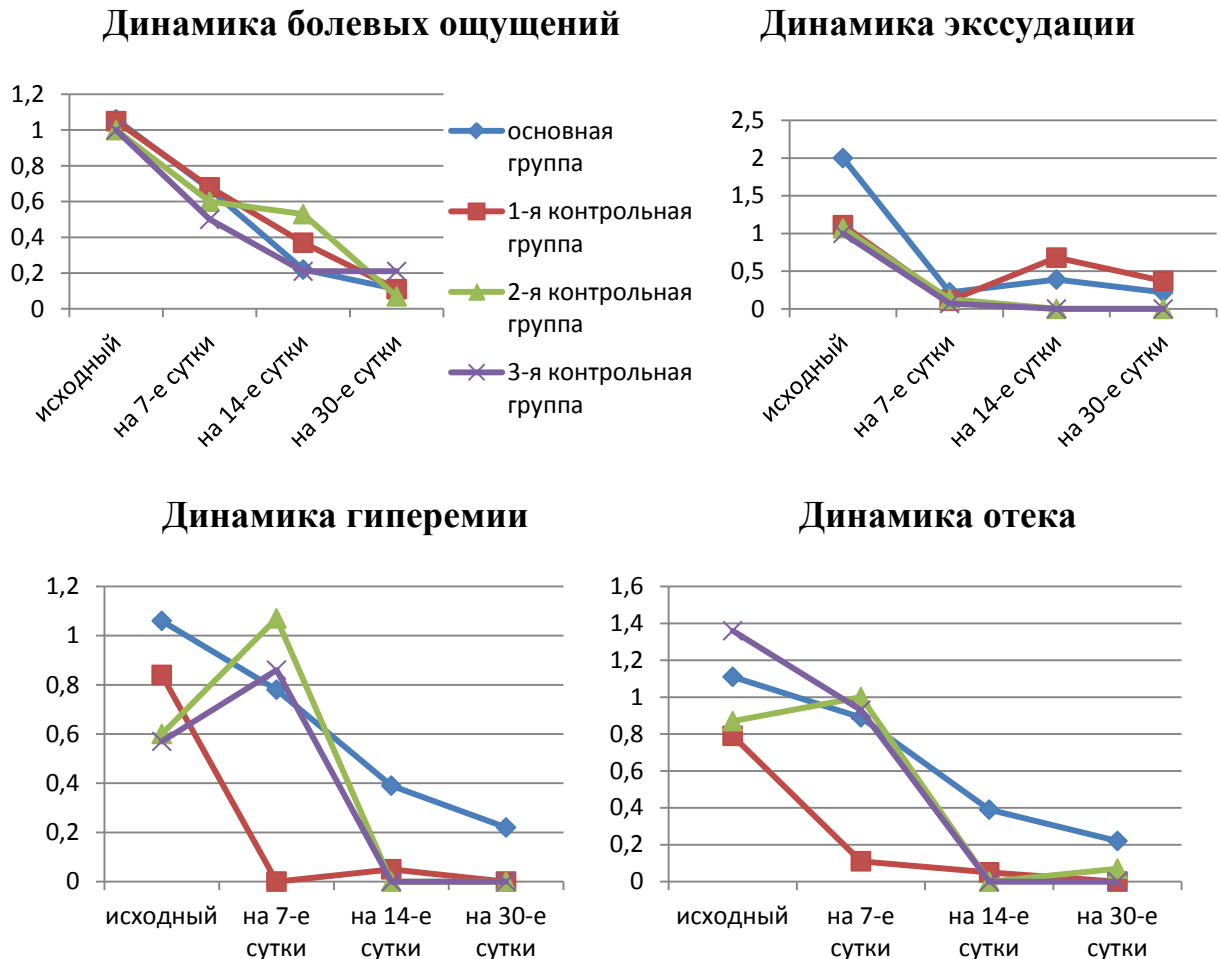


Рисунок 26 – Динамика показателей в I В блоке

Клинический пример

Больная К., 77 лет, поступила в отделение амбулаторно-поликлинической хирургии БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» с длительно незаживающей раной на передне-внутренней поверхности левой голени. Пациентка жаловалась на боли в ране, усиливающиеся при ходьбе и перевязках.

Рана впервые появилась 3 года назад, на фоне лечения в поликлинике по месту жительства полностью эпителизовалась через 2 мес.

Данная рана спровоцирована укусом насекомого и существует более 6 мес с медленной отрицательной динамикой (увеличение площади раны, усиление боли, отделяемого, покраснение и мокнутие перифокальной кожи). Лечилась амбулаторно в поликлинике по месту жительства, далее в хирургическом отделении районной больницы по месту жительства, язва на время стала менее болезненна, но размеры ее не изменились. Направлена на консультацию и лечение в областную клиническую больницу № 1.

В анамнезе – гипертоническая болезнь.

Общее состояние ближе к удовлетворительному. Сознание ясное. Температура 36,9°. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. ЧДД – 18 в минуту. При аускультации легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. Пульс – 74 удара в минуту, ритмичный. АД 145 и 85 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. Язык влажный, обложен серым налетом. Живот мягкий, равномерно участвует в акте дыхания, при пальпации безболезненный. Печень, желчный пузырь, селезенка не пальпируются. Симптомов раздражения брюшины нет. Перистальтика хорошая. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез без особенностей.



Рисунок 27 – Вид трофической язвы при поступлении

Status localis

По передне-внутренней поверхности левой голени обращают на себя внимание контурирующие утолщенные извитые тяжи и узлы. В нижней трети левой голени кожа темная, истончена. В нижней трети по внутренней поверхности левой голени имеется трофическая язва, размером 7,0 × 3,0 см, глубиной 0,3–0,6 см. Дно язвы покрыто фибрином, грануляции и эпителизация отсутствуют, отделяемое скудное (рисунок 27).

Лабораторные данные:

группа крови A(II) Rh(), RW(-), HCV(-), HBsAg (-).

Общий анализ крови: гемоглобин – 9,6, эритроциты – 3,5, лейкоциты – 7,0, тромбоциты – 246, СОЭ – 31.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,0, общий билирубин – 10, общий белок – 71, АСАТ – 19, АЛАТ – 24, амилаза – 34, креатинин – 87.

Общий анализ мочи: прозрачная, соломенно-желтая, реакция кислая, плотность 1017, белок – 0,033, немного плоского эпителия, лейкоциты – 6–8, эритроциты неизмененные 0–1, кристаллы мочевой кислоты.

ЭКГ: ритм синусовый. Горизонтальное положение ЭОС.

Ультразвуковое ангиосканирование с доплерографией и цветным картированием кровотока вен обеих нижних конечностей, заключение: нарушений проходимости в системе глубоких и подкожных вен нижних конечностей не выявлено. Признаки клапанной недостаточности общих бедренных вен, начальной клапанной недостаточности левой подколенной вены. Признаки умеренного варикозного расширения правой большой подкожной вены с сегментарной клапанной недостаточностью, варикозной трансформации в системе левой большой подкожной вены с клапанной недостаточностью на всем протяжении варикозного расширения левой малой подкожной вены с сегментарной клапанной недостаточностью. Несостоятельные перфорантные вены голеней.

Ультразвуковое ангиосканирование с доплерографией и цветным картированием кровотока артерий обеих нижних конечностей, заключение: УЗ-признаки начальных проявлений снижения эластичности артерий нижних конечностей, без значительного влияния на кровоток.

При бактериологическом исследовании выявлена *Pseudomonas aeruginosa* 10⁸ КОЕ/г, чувствительная к амикацину, ципрофлоксацину, цефоперазону/сульбактаму, имипенему/циластатину, меропенему; резистентная к пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, цефепиму.

Диагноз: ХВН II. Варикозная болезнь нижних конечностей. Трофическая язва левой голени.



Рисунок 28 – Вид трофической язвы на 16-й день после начала лечения

На первом этапе с целью очищения поверхности раны от некротических масс, налета фибрина, биопленок применили способ контактной управляемой криодеструкции. Через трое суток после криовоздействия нежизнеспособные ткани, налет фибрина удалялись вместе с повязкой. После очистки раны для ускорения регенерации применена разработанная методика стимуляции регенерации в ранах. Рана (дно и края) инъецирована обогащенной тромбоцитами донорской плазмой в объеме 12 мл. Затем на рану уложена мембрана «Коллост» из нативного нереконструированного коллагена толщиной 0,3 мм таким образом, чтобы было закрыто более 80 % раневой поверхности. Поверхность раны закрывалась гидроколлоидными повязками. Дальнейшее ведение раны заключалось в перевязках, в среднем 1 раз в трое суток, с применением атравматических повязок.

Вид раны на 16-е сутки показан на рисунке 28.

К концу 3-й недели на фоне проводимого лечения наступила практически полная эпителизация раневого дефекта нижней трети левой голени (рисунок 29). Больная выписана в удовлетворительном состоянии для амбулаторного наблюдения у хирурга поликлиники.

На первом этапе с целью очищения поверхности раны от некротических масс, налета фибрина, биопленок применили способ контактной управляемой криодеструкции. Через трое суток после криовоздействия нежизнеспособные ткани, налет фибрина удалялись вместе с повязкой. После очистки раны для ускорения регенерации применена разработанная методика стимуляции регенерации в ранах. Рана (дно и края) инъецирована обогащенной тромбоцитами донорской плазмой в объеме 12 мл. Затем на рану уложена мембрана «Коллост» из нативного нереконструированного

коллагена толщиной 0,3 мм



Рисунок 29 – Вид трофической язвы на 23-й день лечения

ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ

6.1. Оценка эффективности применения разработанного способа дебридмента у больных с трофическими язвами на фоне хронической критической ишемии нижних конечностей

(II А блок исследований)

Результаты применения оригинальной методики безконтактной контролируемой криодеструкции патологически измененных тканей на поверхности трофической язвы оценивали на 5-е сутки.

Положительную динамику по субъективным ощущениям отметили все пациенты основной группы, тем не менее сохранялись сильные боли у 10 (24 %) пациентов, боль слабой интенсивности отметил 31 (76 %) больной. В контрольной группе на сильные боли в послеоперационном периоде пожаловались 38 (83 %) человек, умеренные или слабые боли отметили 8 (17 %) пациентов. Обильное раневое отделяемое имело место у 3 (7 %) пациентов основной и у 5 (17,4 %) – контрольной групп, умеренное соответственно у 9 (22 %) и 18 (39 %), у 27 (66 %) больных основной и 16 (35,6 %) контрольной групп раневое отделяемое было незначительным. Оценка состояния тканей вокруг ран: во 2-й основной группе выраженный отек был у 1 (2 %) больного, в 22 случаях (54 %) отек носил умеренный характер, у 18 (44 %) пациентов – отсутствовал, умеренная гиперемия была у 7 (17 %), у 15 (37 %) – незначительная; практически отсутствовала – у 19 (46 %). В контрольной группе у 1 (2 %) пациента отек и гиперемия были сильными, в 5 (11 %) случаях отмечены умеренные отек и гиперемия, у 31 (67 %) пациента сохранялась пастозность, в 9 случаях (20 %) отек перифокальных тканей отсутствовал, в 10 (22 %) случаях сохранялась незначительная гиперемия тканей вокруг ран, у 30 (73 %) пациентов гиперемии не отмечено. У 37 (90 %) пациентов основной группы раны полностью очистились от струпа, наложений фибрина, в остальных случаях фибрин, нежизнеспособные ткани присутствовали фрагментарно в большей или меньшей степени, у 11 (27 %) пациентов появились

единичные грануляции. В контрольной группе, где в местном лечении использовались современные перевязочные средства, на 5-е сутки фрагментарный налет фибрина отмечен у 19 (41 %) пациентов, единичные грануляции появились у 12 (26 %) пациентов (таблица 42). Площадь трофических язв у пациентов обеих групп достоверно не изменилась.

Таблица 42 – Клиническое состояние ран у больных во II А блоке исследований на 5-е сутки после начала лечения

Выраженность признака		Основная группа n-41 (разработанная методика деструкции криоорошением)	Контрольная группа n-46 (современные перевязочные средства)
Болевой синдром			
3	сильный	–	38 (83 %)
2	выраженный	10 (24 %)	8 (17 %)
1	слабый	31 (76 %)	–
0	отсутствует	–	–
Количество раневого отделяемого			
3	обильное	3 (7 %)	5 (11 %)
2	умеренное	9 (22 %)	18 (39 %)
1	скудное	27 (66 %)	16 (35 %)
0	отсутствует	2 (5 %)	7 (15 %)
Отек тканей			
3	сильный	–	1 (2 %)
2	выраженный	1 (2 %)	5 (11 %)
1	пастозность	22 (54 %)	31 (67 %)
0	отсутствует	18 (44 %)	9 (20 %)
Гиперемия тканей			
3	сильная	–	1 (2 %)
2	выраженная	7 (17 %)	5 (11 %)
1	слабая	15 (37 %)	10 (22 %)
0	отсутствует	19 (46 %)	30 (65 %)

Грануляции			
0	отсутствуют	30 (73 %)	34 (74 %)
1	мелкозернистые (единичные)	11 (27 %)	12 (26 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	–	–
Краевая эпителизация			
0	отсутствует	30 (73 %)	46 (100 %)
1	мало выражена	11 (27 %)	–
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	–	–

Бактериологическое исследование раневой поверхности: во 2-й основной группе отсутствие роста микрофлоры отмечено у 13 (32 %) пациентов, в контрольной группе – в 6 (13,8 %) случаях; у всех пациентов обеих групп снизилась микробная контаминация ран (таблица 43).

Таблица 43 – Результаты бактериологического исследования ран во II А блоке исследований на 5-е сутки после начала лечения

Вид микроорганизма	Количество бактерий в 1 мл материала, 10^x	Основная группа n-41 (разработанная методика деструкции криоорошением)	Контрольная группа n-46 (современные перевязочные средства)
<i>P. aeruginosa</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	1	2
	10^6 и более	1	1
<i>S. aureus</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	10	21
	10^6 и более	8	2

<i>S. epidermidis</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	5	5
	10^6 и более	4	2
<i>Klebsiella</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	1	2
	10^6 и более	2	–
<i>E. coli</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	2	3
	10^6 и более	2	7
<i>Acinetobacter sp.</i>	10^2	–	–
	10^3-10^5	–	–
	10^6 и более	–	–
Различные ассоциации		–	1
Отсутствие роста		13 (32 %)	6 (13 %)

При цитологическом исследовании в основной группе дегенеративно-воспалительный тип цитограммы отмечен у 5 (12 %) больных, воспалительный – у 36 (88 %) пациентов, в контрольной группе у 29 (63 %) больных отмечен дегенеративно-воспалительный тип цитограммы, воспалительный – в 17 (37 %) случаях (таблица 44).

Таблица 44 – Результаты цитологического исследования ран во II А блоке исследований на 5-е сутки после начала лечения

Тип цитограммы	Основная группа n-41 (разработанная методика деструкции криоорошением)	Контрольная группа n-46 (современные перевязочные средства)
Дегенеративно-воспалительный	5 (12 %)	29 (63 %)
Воспалительный	36 (88 %)	17 (37 %)

Воспалительно-регенераторный	–	–
Регенераторно-воспалительный	–	–
Регенераторный	–	–

6.2. Оценка эффективности применения комплекса коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы в местном лечении трофических язв на фоне критической ишемии (II Б блок исследований)

В основной группе II Б блока в местном лечении трофических язв на фоне критической ишемии нижних конечностей для стимуляции репаративных процессов использовали комбинацию обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и нативного нереконструированного коллагена, раны были закрыты стерильными марлевыми салфетками, смоченными стерильным 0,9% раствором NaCl. Повязку увлажняли по мере высыхания. На 7-е сутки 4 (13 %) пациента отметили отсутствие неприятных ощущений в ранах, у 17 (53 %) пациентов боли имели малую интенсивность, 11 (34 %) пациентов пожаловались на выраженные боли в ранах. У 3 (9 %) пациентов отмечено умеренное количество раневого отделяемого, в 11 (34 %) случаях отделяемое было скудным, у 18 (56 %) больных – практически отсутствовало. У 8 (25 %) пациентов после снятия повязки отмечалась пастозность вокруг ран, у 24 (75 %) больных основной группы отека не было. Легкая гиперемия перифокальных тканей отмечена у 4 (12,5 %) пациентов, в 28 (87,5 %) случаях кожа была вокруг раны без признаков воспаления (таблица 45). У 28 (87 %) пациентов коллагеновая мембрана набухшая, рыхлая, плотно прилипла к поверхности раны. У 4 (13 %) пациентов мембрана частично лизировалась, превратившись в гелеобразную массу, на ране остались фрагменты мембраны.

Тактика ведения раны оставалась прежней: раны закрыты стерильными марлевыми салфетками, смоченными стерильным 0,9% раствором NaCl. Цитологическое исследование поверхности ран провести невозможно ввиду наличия коллагеновой мембраны на раневой поверхности. Площадь ран на данном этапе измерить затруднительно.

В первой контрольной группе II Б блока исследований в местном лечении трофических язв на фоне хронической артериальной недостаточности использовались современные перевязочные средства. На 7-е сутки 16 (59 %) пациентов пожаловались на выраженные боли, 11 (41 %) пациентов – на боли средней интенсивности. Обильное раневое отделяемое отмечено у 1 (4 %) больного, у 2 (7 %) – умеренное, у 22 (81 %) пациентов количество раневого отделяемого расценено как скудное, в 2 (7 %) случаях его не было. Выраженный отек имел место у 3 (11 %) больных, пастозность тканей – у 11 (41 %) пациентов, у 13 (48 %) – отека не было. Умеренная гиперемия наблюдалась у 6 (22 %) пациентов, у 21 (78 %) – гиперемии не отмечено или она расценена как слабая. Единичные мелкие грануляции имели место у 19 (70 %) пациентов, фрагменты краевой эпителизации отмечены у 16 (59 %) больных (таблица 45). Цитологическое исследование: дегенеративно-воспалительный тип цитограммы получен у 1 (4 %) пациента, воспалительный – у 13 (48 %), воспалительно-регенераторный – у 13 (48 %) (таблица 46).

Во второй контрольной группе II Б блока исследований в местном лечении трофических язв артериальной этиологии использовали препараты нативного нереконструированного коллагена. Раны были закрыты стерильными марлевыми салфетками, которые смачивались стерильным 0,9% раствором NaCl по мере высыхания. Оценивали результаты на 7-е сутки. При описании субъективных ощущений 1 (3 %) пациент не отметил болевых ощущений в ране, у 15 (50 %) пациентов боли носили умеренный характер, 14 (47 %) больных по-прежнему жаловались на выраженные дергающие боли. Умеренное раневое отделяемое было у 5 (17 %) больных, скудное – у 20 (66 %), в 5 (17 %) случаях отделяемое

отсутствовало. У 4 (13 %) пациентов после снятия повязки отмечался умеренный отек вокруг ран, у 15 (56 %) пациентов отмечена пастозность вокруг раны, у 11 (37 %) больных данной группы отека не было. Умеренная гиперемия отмечена только у 1 (3 %) пациента данной группы. У 24 (80 %) пациентов коллагеновая мембрана набухшая, рыхлая, плотно прилипла к поверхности раны, частичный лизис мембраны произошел у 6 (20 %) больных. Тактика ведения раны оставалась прежней: раны закрыты стерильными марлевыми салфетками, смоченными стерильным 0,9% раствором NaCl (таблица 45). Цитологическое исследование поверхности ран провести невозможно из-за наличия коллагеновой мембраны на раневой поверхности. Площадь ран на данном этапе измерить затруднительно.

В третьей контрольной группе II Б блока исследований в местном лечении артериальных трофических язв для стимуляции репаративных процессов использовали обогащенную тромбоцитами донорскую плазму. На 7-е сутки выраженные боли в ране сохранялись у 12 (44,5 %) пациентов, 12 (44,5 %) пациентов расценивали боли как средней интенсивности, лишь 3 (11 %) пациента отметили отсутствие неприятных ощущений со стороны ран. Обильное раневое отделяемое имело место у 2 (7 %) пациентов, умеренное – у 6 (22 %) пациентов, в 16 (59 %) случаях – скудное, у 3 (11 %) больных раневого экссудата не было. Умеренные отек и гиперемия вокруг ран после снятия повязки отмечены у 7 (26 %) больных, у остальных 20 (74 %) больных данной группы отека и гиперемии не было или они были выражены незначительно. У 18 (67 %) больных отмечены признаки регенерации: мелкозернистые единичные грануляции и островки краевой регенерации (таблица 45). Цитологическое исследование раневой поверхности: воспалительный тип цитограммы описан у 15 (55,6 %) пациентов, воспалительно-регенераторный – у 12 (44,4 %) пациентов (таблица 46).

Таблица 45 – Клиническое состояние ран у больных
во II Б блоке исследований на 7-е сутки после стимуляции регенерации

Выраженность признака		Группы			
		Основная n-32	Первая контрольная n-27	Вторая контрольная n-30	Третья контрольная n-27
Болевой синдром					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	11 (34 %)	16 (59 %)	14 (47 %)	12 (45 %)
1	слабый	17 (53 %)	11 (41 %)	15 (50 %)	12 (44 %)
0	отсутствует	4 (13 %)	–	1 (3 %)	3 (11 %)
Количество раневого отделяемого					
3	обильное	–	1 (4 %)	–	2 (8 %)
2	умеренное	3 (9 %)	2 (7 %)	5 (17 %)	6 (22 %)
1	скудное	11 (34 %)	22 (81 %)	20 (66 %)	16 (59 %)
0	отсутствует	18 (56 %)	2 (7 %)	5 (17 %)	3 (11 %)
Отек тканей					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	3 (11 %)	4 (13 %)	7 (26 %)
1	пастозность	8 (25 %)	11 (41 %)	15 (50 %)	10 (37 %)
0	отсутствует	24 (75 %)	13 (48 %)	11 (37 %)	10 (37 %)
Гиперемия тканей					
3	сильная	–	–	–	–
2	выраженная	–	6 (22 %)	1 (3 %)	7 (26 %)
1	слабая	4 (13 %)	2 (7 %)	18 (60 %)	10 (37 %)
0	отсутствует	28 (87 %)	19 (70 %)	11 (37 %)	10 (37 %)
Грануляции					
0	отсутствуют	*	8 (30 %)	*	9 (33 %)
1	мелкозернистые (единичные)	*	19 (70 %)	*	18 (67 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	*	–	*	–

Краевая эпителизация					
0	отсутствует	*	11 (41 %)	*	9 (33 %)
1	мало выражена	*	–	*	18 (67 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	*	16 (59 %)	*	–

* из-за наличия коллагеновой мембраны на раневой поверхности оценить активность регенераторных процессов на данном этапе не представляется возможным.

Таблица 46 – Результаты цитологического исследования ран
во II Б блоке исследований на 7-е сутки после стимуляции регенерации

Тип цитограммы	Группы			
	Основная n-32	Первая контрольная n-27	Вторая контрольная n-30	Третья контрольная n-27
Дегенеративно- воспалительный	*	1 (4 %)	*	–
Воспалительный	*	13 (48 %)	*	15 (55,6 %)
Воспалительно- регенераторный	*	13 (48 %)	*	12 (44,4 %)
Регенераторно- воспалительный	*	–	*	–
Регенераторный	*	–	*	–

* цитологическое исследование поверхности ран провести невозможно ввиду наличия коллагеновой мембраны на раневой поверхности.

На 14-е сутки в основной группе 1 (3 %) пациент пожаловался на боли в ране, 10 (31 %) пациентов не отметили болевых ощущений, у 21 (66 %) – имели место умеренные боли. Умеренное количество раневого отделяемого отмечено у 2 (6 %) пациентов, скудное – у 6 (19 %), в остальных 24 (75 %) случаях отделяемое отсутствовало. Выраженные отек и гиперемия тканей вокруг раны наблюдались в

1 (3 %) случае, умеренные – у 5 (16 %) пациентов, у большинства больных – 26 (81 %) – признаков воспаления не было. У 28 (87,5 %) пациентов коллагеновая мембрана практически полностью подверглась биодеградации, на раневой поверхности отмечены остаточные рыхлые белые массы. У 4 (12,5 %) пациентов остатков мембраны на ране нет, последняя вяло гранулирует, валик краевой эпителизации едва заметен. У 19 (59 %) пациентов в разной степени отмечались единичные грануляции и фрагментарная краевая эпителизация (таблица 47). Цитологическое исследование поверхности ран провести невозможно, так как ее покрывает гидролизат мембраны.

Таблица 47 – Клиническое состояние ран у больных во II Б блоке исследований на 14-е сутки после стимуляции регенерации

Выраженность признака		Группы			
		Основная n-32	Первая контрольная n-27	Вторая контрольная n-30	Третья контрольная n-32
Болевой синдром					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	1 (3 %)	11 (41 %)	4 (13 %)	6 (22 %)
1	слабый	21 (66 %)	16 (59 %)	21 (70 %)	18 (67 %)
0	отсутствует	10 (31 %)	–	5 (17 %)	3 (11 %)
Количество раневого отделяемого					
3	выраженное	–	–	–	–
2	умеренное	2 (6 %)	9 (33 %)	3 (10 %)	5 (19 %)
1	скудное	6 (19 %)	11 (41 %)	15 (50 %)	14 (52 %)
0	отсутствует	24 (75 %)	7 (26 %)	12 (40 %)	8 (30 %)
Отек тканей					
3	сильный	–	–	–	1 (4 %)
2	выраженный	1 (3 %)	3 (11 %)	2 (7 %)	3 (11 %)
1	пастозность	5 (16 %)	6 (22 %)	18 (60 %)	13 (48 %)
0	отсутствует	26 (81 %)	18 (67 %)	10 (33 %)	10 (37 %)

Гиперемия тканей					
3	сильная	–	–	–	–
2	выраженная	1 (3 %)	2 (7 %)	1 (3 %)	4 (15 %)
1	слабая	5 (16 %)	5 (19 %)	18 (60 %)	13 (48 %)
0	отсутствует	26 (81 %)	20 (74 %)	11 (37 %)	10 (37 %)
Грануляции					
0	отсутствуют	*	4 (15 %)	*	–
1	мелкозернистые (единичные)	*	23 (85 %)	*	18 (67 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	*	–	*	9 (28 %)
Краевая эпителизация					
0	отсутствует	13 (41 %)	4 (14,3 %)	8 (27 %)	10 (37 %)
1	мало выражена	19 (59 %)	24 (85,7 %)	22 (73 %)	17 (63 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	–	–	–	–

* ввиду наличия фрагментов коллагеновой мембраны на раневой поверхности оценить активность регенераторных процессов на данном этапе не представляется возможным.

В первой контрольной группе на 14-е сутки выраженные боли в области ран отметили 11 (41 %) пациентов, остальные 16 (59 %) жаловались на умеренные боли (таблица 47). Умеренное количество раневого отделяемого было у 9 (33 %) пациентов, в 11 (41 %) случаях отделяемое скудное, в остальных 7 (26 %) – практически отсутствовало. Выраженный отек был у 3 (11 %) пациентов, пастозность вокруг раны имела место у 6 (22 %) больных, в остальных 18 (67 %) случаях отечности не отмечено. Выраженная гиперемия перифокальных тканей наблюдалась у 2 (7 %) больных, умеренная – у 5 (19 %), в подавляющем большинстве случаев – 20 (74 %) – гиперемии не отмечено. У 23 (85 %) пациентов наблюдались единичные грануляции и местами краевая эпителизация

(таблица 47). Цитологическое исследование мазков-отпечатков раневой поверхности: воспалительный тип цитограммы получен у 7 (26 %) пациентов, воспалительно-регенераторный – у 20 (74 %) пациентов (таблица 48). Площадь ран существенно не изменилась.

Во второй контрольной группе II Б блока исследований на 14-е сутки у 5 (17 %) пациентов отсутствовали болевые ощущения в трофических язвах, 21 (70 %) пациент расценивал боль как умеренную, 4 (13 %) пациента пожаловались на выраженные боли. Умеренное количество раневого отделяемого отмечено у 3 (10 %) больных, скудное – у половины пациентов, в 12 (40 %) случаях отделяемое отсутствовало. У 2 (7 %) пациентов после снятия повязки был умеренный отек вокруг ран, у 18 (60 %) – наблюдалась пастозность, в остальных 10 (33 %) случаях – отека не было. Выраженная гиперемия перифокальных тканей отмечена у 1 (3 %) пациента, умеренная – у 18 (60 %) пациентов, в 11 (37 %) случаях кожа вокруг ран была без признаков воспаления. У 26 (87 %) пациентов коллагеновая мембрана полностью лизировалась, превратившись в гелеобразную массу. В 4 (13 %) случаях на ране остались фрагменты рыхлой мембраны (таблица 47). Тактика ведения ран оставалась прежней: раны закрыты стерильными марлевыми салфетками, смоченными стерильным 0,9% раствором NaCl. В 22 (73 %) случаях отмечался валик краевой эпителизации. Цитологическое исследование поверхности ран провести невозможно ввиду наличия гидролизата мембраны.

В третьей контрольной группе через 2 недели от начала лечения 3 (11 %) пациента не отметили болезненных ощущений в ранах, у 18 (67 %) – сохранялись умеренные боли, 6 (22 %) пациентов жаловались на выраженные боли в ране. У 5 (19 %) пациентов отмечено умеренное количество раневого отделяемого, у 14 (52 %) – скудное, в остальных 8 (30 %) случаях отделяемое отсутствовало. У 10 (37 %) больных признаков воспаления не отмечено. Выраженный отек тканей имел место у 1 (4 %) пациента, у 3 (11 %) – был умеренным, умеренная гиперемия отмечена у 4 (15 %) пациентов. В 13 (48 %) случаях сохранялись пастозность и легкая гиперемия. В 9 (33 %) случаях имеются яркие крупные сочные грануляции, заполняющие всю раневую поверхность. У 18 (72 %)

пациентов раневая поверхность фрагментами представлена мелкозернистыми грануляциями. Фрагментарно краевая эпителизация появилась у 17 (63 %) пациентов, в 10 (37 %) случаях – отсутствовала (таблица 47). Цитологическое исследование поверхности трофических язв: воспалительный тип цитограммы описан у 9 (28 %) пациентов, воспалительно-регенераторный – у 23 (72 %) (таблица 48).

Таблица 48 – Результаты цитологического исследования ран во II Б блоке исследований на 14-е сутки после стимуляции регенерации

Тип цитограммы	Группы			
	Основная n-32	Первая контрольная n-27	Вторая контрольная n-30	Третья контрольная n-32
Дегенеративно-воспалительный	–	–	–	–
Воспалительный	11 (34 %)	7 (26 %)	6 (20 %)	9 (28 %)
Воспалительно-регенераторный	21 (66 %)	20 (74 %)	24 (80 %)	23 (72 %)
Регенераторно-воспалительный	–	–	–	–
Регенераторный	–	–	–	–

Через месяц у 14 (44 %) пациентов основной группы боли в ране отсутствовали, 17 (53 %) больных расценивали боли как умеренные. В 1 (3 %) случае сохранялись жалобы на сильные боли в ране, вокруг раны выражены отек и гиперемия тканей. Умеренное раневое отделяемое было у 4 (12,5 %) больных, незначительные отек и гиперемия кожи – у 3 (9,4 %). У 28 (87,5 %) пациентов отделяемого из ран, отека и гиперемии перифокальных тканей не было. Крупные грануляции наблюдались у 11 (34 %) пациентов, выраженная краевая эпителизация – у 12 (37,5 %) пациентов, в 21 (66 %) случае грануляции были единичными, у 20 (62,5 %) пациентов краевая эпителизация определялась фрагментами (таблица 49). В среднем по группе площадь трофических язв составила $1,71 \pm 0,29$, то есть на $1,59 \text{ см}^2$ (48 %) меньше исходной за счет краевой

эпителизации (рисунок 31). Цитологическое исследование выявило в 1 случае (3 %) воспалительный тип цитограммы, в 27 (85 %) – воспалительно-регенераторный, в 3 (9 %) – регенераторно-воспалительный, в 1 (3 %) – регенераторный (таблица 50).

В первой контрольной группе через месяц после ведения ран с использованием интерактивных перевязочных средств 8 (30 %) пациентов жаловались на сильные боли в ранах, 19 (70 %) больных – на умеренные. Тем не менее пациенты отметили безболезненные перевязки и уменьшение их кратности. У 2 (7,4 %) пациентов было обильное раневое отделяемое, сильные отек и гиперемия. У 10 (37 %) пациентов экссудация практически отсутствовала. В 18 (66,6 %) случаях отека перифокальных тканей не отмечено, у 7 (26 %) пациентов сохранялся выраженный отек. У 14 (52 %) пациентов гиперемии не отмечено, выраженная гиперемия тканей была у 3 (11 %) больных, легкая степень гиперемии – у 8 (30 %). В большинстве случаев – 24 (89 %) – грануляции были единичными, в 3 (11 %) – отсутствовали. В 22 (81,5 %) случаях краевая эпителизация выражена мало, в 5 (18,5 %) – отсутствует (таблица 49). За счет краевой эпителизации площадь раневой поверхности уменьшилась в среднем по группе на 0,58 см² (19 %) (рисунок 31). Цитологическое исследование выявило в 2 случаях (7,4 %) воспалительный тип цитограммы, в 24 (88,9 %) – воспалительно-регенераторный, в 1 (3,7 %) – регенераторно-воспалительный (таблица 50). Бактериологическое исследование: в 18 (67 %) случаях посев роста не дал, в 9 (33 %) случаях высеивались *Staphylococcus epidermidis* и *E. coli*, напряженность бактериальной обсемененности не превышала 10⁵ КОЕ/г.

Во второй контрольной группе на 30-е сутки 3 (10 %) пациента жаловались на сильные боли в ранах, в 18 (60 %) случаях боль носила умеренный характер, у 9 (30 %) пациентов болей не было. Скудное раневое отделяемое отмечено у 10 (33 %) пациентов, у 20 (67 %) больных – практически отсутствовало. В 29 (97 %) случаях отека и гиперемии не отмечено, у 1 (3 %) больного последние были слабо выражены. Обширные яркие сочные грануляции и выраженная краевая эпителизация отмечены у 4 (13 %) пациентов, в 24 (80 %) случаях

грануляции были единичными, краевая эпителизация выражена нечетко у 23 (77 %) пациентов. Грануляции отсутствовали у 2 (7 %) пациентов, краевая эпителизация – у 3 (10 %) (таблица 49). За счет краевой эпителизации площадь раневой поверхности уменьшилась в среднем по группе на 0,5 см² (19 %) (рисунок 31). Цитологическое исследование выявило в 1 случае (3,3 %) воспалительный тип цитограммы, в 25 (83,4 %) – воспалительно-регенераторный, в 4 (13,3 %) – регенераторно-воспалительный (таблица 50). Бактериологическое исследование: в 24 (80 %) случаях посев роста не дал, в 6 (20 %) случаях высевались сапрофитные формы микроорганизмов, напряженность бактериальной обсемененности которых не превышала 10⁴ КОЕ/г.

В третьей контрольной группе II Б блока исследований через месяц после местного применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы у 6 (19 %) пациентов боли в ранах отсутствовали, у 21 (65 %) – носили умеренный характер, 5 (16 %) больных жаловались на сильные боли. Умеренное раневое отделяемое было у 2 (7 %) пациентов, скудное – у 11 (34,4 %), отсутствовало – у 19 (59,4 %). В 22 (69 %) случаях отека и гиперемии перифокальных тканей не отмечено, в 7 (22 %) – сохранялась пастозность, у 3 (11 %) – отек был умеренно выражен. Умеренно выраженная гиперемия тканей была у 3 (11 %) больных. У 9 (28 %) пациентов вся раневая поверхность занята крупнозернистыми сочными яркими грануляциями. В 23 (72 %) случаях грануляции были единичными, краевая эпителизация выражена слабо, фрагментами. У 5 (16 %) пациентов признаков эпителизации не было, в 4 (12 %) случаях была хорошо выраженная кайма краевой эпителизации (таблица 49). За счет краевой эпителизации площадь раневой поверхности уменьшилась в среднем по группе на 0,9 см² (17 %) (рисунок 31). Цитологическое исследование выявило в 1 случае (3,1 %) воспалительный тип цитограммы, в 28 (87,5 %) – воспалительно-регенераторный, в 3 (9,4 %) – регенераторно-воспалительный (таблица 50). Бактериологическое исследование: в 23 (85 %) случаях посев роста не дал, в 3 (11 %) случаях высевались *S. aureus*, в 2 (7 %) – *Staphylococcus epidermidis*, в 4 (15 %) – *E. coli*, во всех случаях напряженность бактериальной обсемененности не превышала 10³ КОЕ/г.

Таблица 49 – Клиническое состояние ран у больных во II Б блоке исследований на 30-е сутки после стимуляции регенерации

Выраженность признака		Группы			
		Основная n-32	Первая контрольная n-27	Вторая контрольная n-30	Третья контрольная n-32
Болевой синдром					
3	сильный	1 (3 %)	8 (30 %)	3 (10 %)	5 (16 %)
2	выраженный	–	19 (70 %)	–	3 (9 %)
1	слабый	17 (53 %)	–	18 (60 %)	18 (56 %)
0	отсутствует	14 (44 %)	–	9 (30 %)	6 (19 %)
Количество раневого отделяемого					
3	выраженное	–	2 (7,4 %)	–	–
2	умеренное	4 (12,5 %)	10 (37 %)	–	2 (6,2 %)
1	скудное	28 (87,5 %)	5 (18,6 %)	10 (33,3 %)	11 (34,4 %)
0	отсутствует	–	10 (37 %)	20 (66,7 %)	19 (59,4 %)
Отек тканей					
3	сильный	1 (3,1 %)	2 (7,4 %)	–	–
2	выраженный	–	5 (18,6 %)	–	3 (9 %)
1	пастозность	3 (9,4 %)	2 (7,4 %)	1 (3,3 %)	7 (22 %)
0	отсутствует	28 (87,5 %)	18 (66,6 %)	29 (96,7 %)	22 (69 %)
Гиперемия тканей					
3	сильная	1 (3,1 %)	2 (7,4 %)	–	–
2	выраженная	–	3 (11 %)	–	3 (9 %)
1	слабая	3 (9,4 %)	8 (29,6 %)	1 (3,3 %)	7 (22 %)
0	отсутствует	28 (87,5 %)	14 (52 %)	29 (96,7 %)	22 (87,5 %)
Грануляции					
0	отсутствуют	–	3 (11 %)	2 (7 %)	–
1	мелкозернистые (единичные)	21 (66 %)	24 (89 %)	24 (80 %)	23 (72 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	11 (34 %)	–	4 (13 %)	9 (28 %)

Краевая эпителизация					
0	отсутствует	–	5 (18,5 %)	3 (10 %)	5 (16 %)
1	мало выражена	20 (62,5 %)	22 (81,5 %)	23 (77 %)	23 (72 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	12 (37,5 %)	–	4 (13 %)	4 (12 %)

К исходу 2-го месяца лечения в основной группе пациентов полного закрытия язвенного дефекта удалось добиться у 14 (44 %) пациентов. В среднем по группе площадь язв уменьшилась на 2,41 см² (73 %) (рисунок 31).

Таблица 50 – Результаты цитологического исследования ран во II Б блоке исследований на 30-е сутки после стимуляции регенерации

Тип цитограммы	Группы			
	Основная n-32	Первая контрольная n-27	Вторая контрольная n-30	Третья контрольная n-32
Дегенеративно- воспалительный	–	–	–	–
Воспалительный	1 (3 %)	2 (7,4 %)	1 (3,3 %)	1 (3,1 %)
Воспалительно- регенераторный	27 (85 %)	24 (88,9 %)	25 (83,4 %)	28 (87,5 %)
Регенераторно- воспалительный	3 (9 %)	1 (3,7 %)	4 (13,3 %)	3 (9,4 %)
Регенераторный	1 (3 %)	–	–	–

В результате применения разработанной методики дебридмента ишемических трофических язв снижается интенсивность боли, бактериальная элиминация, в большем количестве случаев на 5-е сутки состояние раны соответствует II фазе раневого процесса.

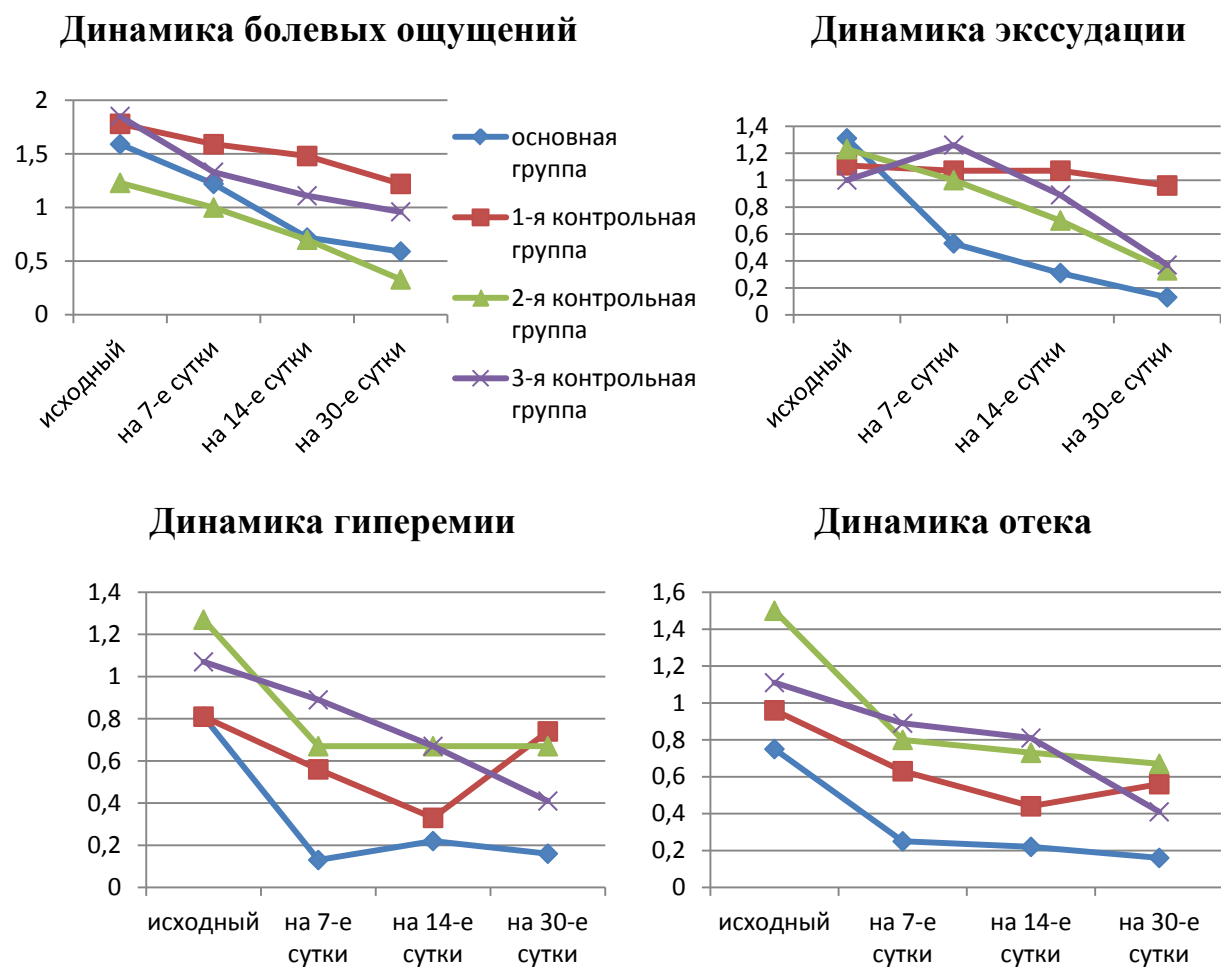


Рисунок 30 – Динамика показателей во II Б блоке исследований

В первой контрольной группе к исходу 2-го месяца лечения площадь трофических язв в среднем по группе уменьшилась на $1,16 \text{ см}^2$ (39 %), при этом в 2 (7 %) случаях раны эпителизовались полностью, у 3 (11 %) пациентов существенной динамики в площади и состоянии ран не отмечено, грануляций и краевой эпителизации нет.

Во второй контрольной группе через 2 месяца от начала лечения средняя площадь язв уменьшилась на $1,61 \text{ см}^2$ (60 %) ($p < 0,05$) и составила $1,07 \text{ см}^2$.

В третьей контрольной группе II Б блока исследований к исходу 2-го месяца от начала лечения площадь язв в среднем составила $0,77 \text{ см}^2$, то есть уменьшилась на $1,74 \text{ см}^2$ (69 %).

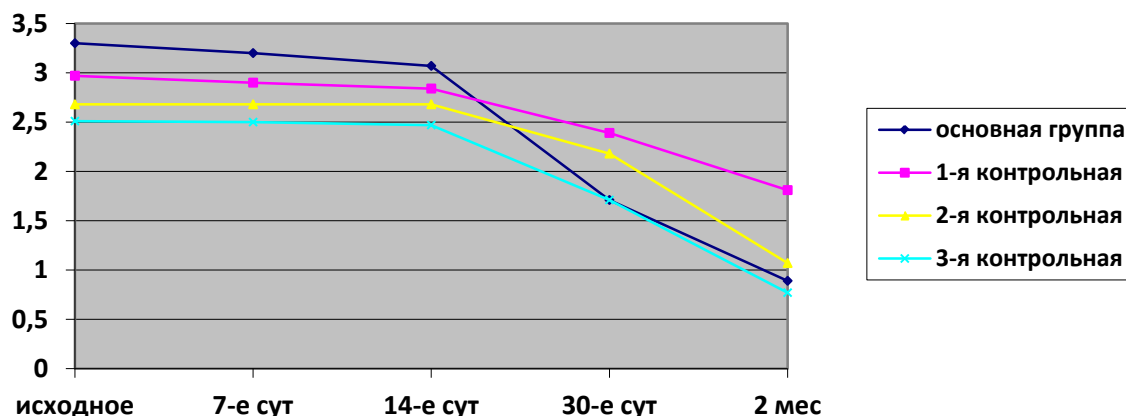


Рисунок 31 – Динамика площади ран у пациентов II Б блока исследований через 2 месяца после начала лечения

Разработанная методика стимулирования регенерации в трофических язвах имеет существенное преимущество перед изолированным применением препаратов коллагена и современных перевязочных средств по таким показателям, как боль, экссудация, гиперемия, отек (рисунок 30). Комплекс коллагенсодержащих препаратов и донорской плазмы обеспечивает более быструю микробную элиминацию по сравнению с отдельным применением данных препаратов и по сравнению с использованием современных перевязочных средств. К 30-м суткам количество грануляционной ткани и эпителизация наиболее выражены в основной группе, где применялся комплекс препаратов, по сравнению со всеми контрольными.

Таким образом, эффективность предлагаемой методики существенно выше современных перевязочных средств и отдельного применения коллагенсодержащих препаратов и донорской плазмы.

Клинический пример

Больная М., 64 года, поступила в отделение амбулаторно-поликлинической хирургии БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» с жалобами на сильные боли в области трофической язвы правой нижней конечности, резко усиливающиеся при ходьбе и перевязках.

Считает себя больной около 2 месяцев, когда впервые заметила язвочки на правой нижней конечности. Лечилась в стационаре и амбулаторно в ЛПУ по месту жительства, без эффекта. Направлена на консультацию и лечение в областную клиническую больницу № 1.

В анамнезе: в 2008 году перенесла бедренно-бедренное шунтирование справа.

Общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Температура 36,6 °С. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. ЧДД – 18 в минуту. При аускультации в легких дыхание жесткое, хрипов нет. Пульс 78 ударов в минуту, ритмичный. АД 130 и 80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, равномерно участвует в акте дыхания, при пальпации безболезненный. Печень, желчный пузырь, селезенка не пальпируются. Симптомов раздражения брюшины нет. Перистальтика хорошая. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Газы отходят. Стул со склонностью к запорам, диурез без особенностей.

Status localis:

Правая нижняя конечность бледнее левой, кожа атрофичная, сухая, волосяного покрова нет, ногтевые пластины утолщены и деформированы. Пульсация сосудов в паховых областях, подколенных ямках резко снижена, на тыле стопы не определяется. В средней трети по внутренней поверхности правой голени и стопы имеется трофическая язва, размером 4,5 × 4,5 см, глубиной 0,2–0,5 см. Дно язвы с участками некроза, местами покрыто фибрином, грануляции и эпителизация отсутствуют, отделяемого нет (рисунок 32).

Левая нижняя конечность обычной окраски, кожа сухая, волосяного покрова нет, ногтевые пластины утолщены, деформированы. Пульсация сосудов в паховых областях, подколенных ямках снижена, на тыле стопы не определяется.



Рисунок 32 – Трофическая язва на фоне критической ишемии нижней конечности при поступлении

Лабораторные данные:

группа крови А (II) Rh (-), RW (-), HCV (-), HBsAg (-).

Общий анализ крови: гемоглобин – 9,6, эритроциты – 3,5, лейкоциты – 7,0, тромбоциты – 246, СОЭ – 31.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,0, общий билирубин – 10, общий белок – 71, АСАТ – 19, АЛАТ – 24, амилаза – 34, креатинин – 87.

Общий анализ мочи: прозрачная, соломенно-желтая, реакция кислая, плотность – 1017, белок – 0,033, немного плоского эпителия, лейкоциты – 40–45, эритроциты неизмененные 0–1.

ЭКГ: Ритм синусовый. Горизонтальное положение ЭОС.

Ультразвуковое ангиосканирование с доплерографией и цветным картированием кровотока вен обеих нижних конечностей, заключение: эхо-признаков патологии вен нижних конечностей не выявлено.

Ультразвуковое ангиосканирование с доплерографией и цветным картированием кровотока вен обеих нижних конечностей, заключение: эхо-признаки функционирующего бедренно-бедренного артериального шунта левого бедра, окклюзия правой ПБА на уровне нижней трети бедра, ПКА, ЗББА, ПББА.

При бактериологическом исследовании выявлен *Enterococcus faecalis* 10³ КОЕ/г, чувствительный к ампициллину, ванкомицину, фузидину, тигециклину и резистентный к гентамицину, левофлоксацину.

Патолого-гистологическое исследование, микроскопическое описание: кожа покрыта стратифицированным эпидермисом с гиперкератозом, участком изъязвления с напластыванием гнойно-некротического детрита, в подлежащей дерме – грануляции, густая смешанная воспалительная инфильтрация с обилием нейтрофилов. Заключение: язва кожи с хроническим гнойным воспалением.

Диагноз: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, состояние после бедренно-



Рисунок 33 – Вид трофической язвы после криовоздействия

бедренного шунтирования в 2008 году в ВОКБ № 1. Окклюзия артерий голени справа. Ишемические язвы правой нижней конечности.

Для очистки раневой поверхности от патологических тканей применили способ дистанционного криовоздействия на раневую поверхность – обдув раневой поверхности струей криоагента. На рану наложена альгинатная повязка. Первая перевязка произведена на третьи сутки – на удаленной повязке остались частично удаленные ткани раны. На следующей перевязке раневая поверхность полностью очистилась от фибрина, в целом рана соответствовала II фазе раневого процесса (рисунок 33). После очистки раны для ускорения регенерации применена разработанная методика. Рана (дно и края) инъецирована активированной обогащенной тромбоцитами донорской плазмой в объеме 2 мл. Затем на рану уложена мембрана «Коллост» из нативного нереконструированного коллагена толщиной 0,3 мм. Поверхность раны закрывалась гидроколлоидными повязками. Дальнейшее ведение раны заключалось в перевязках в среднем 1 раз в 3 суток с применением атравматических повязок.

К концу 3-й недели на фоне проводимого лечения трофическая язва правой голени уменьшилась на 60 % от исходной площади (рисунок 34).



Рисунок 34 –
Трофическая язва
к концу 3-й недели
лечения

ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ

7.1. Оценка эффективности применения разработанного способа дебридмента у больных с нейротрофическими язвами нижних конечностей

(Ш А блок исследований)

На 5-е сутки после применения разработанной методики контактной контролируемой криодеструкции патологически измененных тканей трофических язв с последующей гидропрессивной обработкой раны все пациенты основной группы отметили изменения субъективных ощущений: незначительные боли отметили 7 (16 %) больных, у остальных 37 (84 %) болей не было. В контрольной группе на умеренные или слабые боли пожаловались 19 (45 %) пациентов, у остальных 23 (55 %) – отсутствовали неприятные ощущения. Скudное раневое отделяемое имело место у 17 (39 %) пациентов основной и у 20 (48 %) пациентов контрольной групп, у большинства больных обеих групп, 27 (61 %) и 22 (52 %), раневое отделяемое практически отсутствовало. Оценка состояния тканей вокруг ран: в основной группе слабый отек и гиперемия были у 13 (30 %) больных, в 31 (70 %) случае отек и гиперемия отсутствовали. В контрольной группе у 14 (33 %) пациентов был незначительный отек, у 28 (67 %) пациентов отек отсутствовал. Незначительная гиперемия отмечена в 8 (19 %) случаях, у 34 (81 %) пациентов гиперемии не отмечено. У 37 (84 %) пациентов основной группы раны полностью очистились от струпа, наложений фибрина, в остальных случаях фибрин, нежизнеспособные ткани присутствовали фрагментарно в большей или меньшей степени, у 34 (77 %) пациентов появились единичные грануляции, у 20 (45 %) пациентов – местами определяется краевая эпителизация. В контрольной группе, где удаление некротических тканей, налета фибрина, патологических тканей происходило во время хирургической обработки язвенно-некротических дефектов, на 5-е сутки фрагментарный налет фибрина отмечен у 12 (29 %) пациентов, единичные грануляции появились у 27 (64 %) пациентов, очаги краевой эпителизации заметны у 3 (7 %) пациентов (таблица 51).

При цитологическом исследовании в основной группе у 4 (9 %) больных с незажившими трофическими язвами наблюдался дегенеративно-воспалительный тип цитограммы, воспалительный – в 35 (79 %) случаях, в 5 (11 %) – воспалительно-регенераторный; в контрольной группе у 6 (14 %) больных отмечен дегенеративно-воспалительный тип цитограммы, воспалительный – в 36 (86 %) случаях (таблица 52).

Бактериологическое исследование раневой поверхности: в основной группе отсутствие роста микрофлоры отмечено у 6 (14 %) пациентов, в контрольной группе – в 3 (7 %) случаях, в целом, по обеим группам отмечено снижение микробной контаминации ран (таблица 53).

Таблица 51 – Клиническое состояние ран у больных в III А блоке исследований на 5-е сутки после начала лечения

Выраженность признака		Основная группа n-44 (разработанная методика)	Контрольная группа n-42 (хирургическая обработка)
Болевой синдром			
3	сильный	–	–
2	выраженный	–	–
1	слабый	7 (16 %)	19 (45 %)
0	отсутствует	37 (84 %)	23 (55 %)
Количество раневого отделяемого			
3	выраженное	–	–
2	умеренное	–	–
1	скудное	17 (39 %)	20 (48 %)
0	отсутствует	27 (61 %)	22 (52 %)
Отек тканей			
3	сильный	–	–
2	выраженный	–	–
1	пастозность	13 (30 %)	14 (33 %)
0	отсутствует	31 (70 %)	28 (67 %)

Гиперемия тканей			
3	сильная	–	–
2	выраженная	–	–
1	слабая	13 (30 %)	8 (19 %)
0	отсутствует	31 (70 %)	34 (81 %)
Грануляции			
0	отсутствуют	10 (23 %)	39 (93 %)
1	мелкозернистые (единичные)	34 (77 %)	3 (7 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	–	–
Краевая эпителизация			
0	отсутствует	24 (55 %)	15 (34 %)
1	мало выражена	20 (45 %)	27 (64 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	–	–

Таблица 52 – Результаты цитологического исследования ран
в III А блоке исследований на 5-е сутки после начала лечения

Тип цитограммы	Основная группа n-44 (разработанная методика)	Контрольная группа n-42 (хирургическая обработка)
Дегенеративно- воспалительный	4 (9 %)	6 (14 %)
Воспалительный	35 (79 %)	36 (86 %)
Воспалительно- регенераторный	5 (11 %)	–
Регенераторно- воспалительный	–	–
Регенераторный	–	–

Таблица 53 – Результаты бактериологического исследования ран
в III А блоке исследований на 5-е сутки после начала лечения

Вид микроорганизма	Количество бактерий в 1 мл материала, 10	Основная группа n-44 (разработанная методика)	Контрольная группа n-42 (хирургическая обработка)
<i>P. aeruginosa</i>	10^2	3	1
	10^3-10^5	–	1
	10^6 и более	–	–
<i>S. aureus</i>	10^2	4	11
	10^3-10^5	5	3
	10^6 и более	–	–
<i>S. epidermidis</i>	10^2	8	7
	10^3-10^5	2	1
	10^6 и более	–	–
<i>Klebsiella</i>	10^2	–	2
	10^3-10^5	–	–
	10^6 и более	–	–
<i>E. coli</i>	10^2	8	4
	10^3-10^5	3	1
	10^6 и более	–	–
<i>Acinetobacter sp.</i>	10^2	–	1
	10^3-10^5	–	–
	10^6 и более	–	–
Различные ассоциации		5	7
Отсутствие роста		6	3

**7.2. Оценка эффективности применения комплекса
коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами
донорской плазмы у больных с нейротрофическими
язвами нижних конечностей**

(Ш Б блок исследований)

В основной группе Ш Б блока исследований в комплексной терапии нейротрофических язв для стимуляции репаративных процессов в местном лечении использовали комплекс обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и нативного нереконструированного коллагена. Повязку увлажняли по мере высыхания и полностью сняли для оценки состояния раневой поверхности впервые на 7-е сутки. При описании субъективных ощущений 24 (96 %) пациента отметили отсутствие болей в ранах, у 1 (4 %) пациента боли были незначительными. У 3 (12 %) пациентов раневое отделяемое расценено как скудное, в 22 (88 %) случаях практически отсутствовало. У 1 (4 %) пациента после снятия повязки отмечались пастозность и легкая гиперемия вокруг раны, у остальных 24 (96 %) – реакции перифокальных тканей не отмечено (таблица 54). У всех пациентов коллагеновая мембрана набухшая, рыхлая, плотно прилегала к поверхности раны. Тактика местного лечения оставалась прежней – раны закрыты повязками, обеспечивающими влажную среду в ране. Цитологическое исследование поверхности ран провести невозможно ввиду наличия коллагеновой мембраны на раневой поверхности.

В первой контрольной группе Ш Б блока исследований в местном лечении нейротрофических язв использовались современные перевязочные средства. На 7-е сутки 21 (81 %) пациент отметил безболезненные перевязки и отсутствие неприятных ощущений в ранах, 5 (19 %) пациентов – невыраженные боли. У 4 (15 %) пациентов было скудное количество раневого отделяемого, в 22 (85 %) случаях оно отсутствовало. Реакции перифокальных тканей в виде отека и гиперемии ни в одном случае не отмечено. Грануляции имели место у 25 (96 %) пациентов, отсутствие признаков регенерации – у 1 (4 %). Фрагментарная

маловыраженная эпителизация была у 12 (46 %) пациентов, выраженная эпителизация – у 14 (54 %) больных (таблица 54). Цитологическое исследование: дегенеративно-воспалительный тип цитограммы получен у 2 (8 %) пациентов, воспалительный – у 23 (88 %), воспалительно-регенераторный – у 1 (4 %) пациента (таблица 55).

Во второй контрольной группе III Б блока исследований использовали препараты нативного нереконструированного коллагена. Первая перевязка выполнена на 7-е сутки. При описании субъективных ощущений 22 (92 %) пациента отметили отсутствие неприятных ощущений в ранах, у 2 (8 %) пациентов были умеренные боли. Скудное раневое отделяемое было у 1 (4 %) пациента, у 23 (96 %) – отсутствовало. У больных данной группы отека и гиперемии окружающих тканей не было (таблица 54). У всех пациентов коллагеновая мембрана плотно прилипла к поверхности раны. Рану закрывали повязкой, поддерживающей влажную среду. Цитологическое исследование поверхности ран провести невозможно ввиду наличия коллагеновой мембраны на раневой поверхности.

В третьей контрольной группе III Б блока исследований для стимуляции репаративных процессов использовали инъекции обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. На 7-е сутки у 6 (26 %) пациентов болевых ощущений не было, 17 (74 %) пациентов отметили незначительные болевые ощущения. У 5 (22 %) пациентов было скудное раневое отделяемое, в 18 (78 %) случаях оно отсутствовало. Умеренные отек и гиперемия вокруг ран после снятия повязки отмечены у 3 (13 %) пациентов, у остальных 20 (87 %) больных данной группы отека и гиперемии не было. В 19 (83 %) случаях отмечены мелкозернистые единичные грануляции, в 18 (78 %) – островки краевой регенерации. Крупнозернистые, заполняющие всю раневую поверхность грануляции имели место у 2 (9 %) больных, выраженная краевая эпителизация – у 3 (13 %) пациентов. У 2 (9 %) больных грануляции и эпителизация отсутствовали (таблица 54). Цитологическое исследование раневой поверхности: воспалительный тип цитограммы описан у 21 (91 %) больного, воспалительно-регенераторный – у 2 (9 %) пациентов (таблица 55).

Таблица 54 – Клиническое состояние ран у больных в III Б блоке исследований на 7-е сутки

Выраженность признака		Группы			
		Основная n-25	Первая контрольная n-26	Вторая контрольная n-24	Третья контрольная n-23
Болевой синдром					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	–	–	–
1	слабый	1 (4 %)	5 (19 %)	2 (8 %)	6 (26 %)
0	отсутствует	24 (96 %)	21 (81 %)	22 (92 %)	17 (74 %)
Количество раневого отделяемого					
3	выраженное	–	–	–	–
2	умеренное	–	–	–	–
1	скудное	3 (12 %)	4 (15 %)	1 (4 %)	5 (22 %)
0	отсутствует	22 (88 %)	22 (85 %)	23 (96 %)	18 (78 %)
Отек тканей					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	–	–	–
1	пастозность	1 (4 %)	–	–	3 (13 %)
0	отсутствует	24 (96 %)	26 (100 %)	24 (100 %)	20 (87 %)
Гиперемия тканей					
3	сильная	–	–	–	–
2	выраженная	–	–	–	–
1	слабая	1 (4 %)	–	–	3 (13 %)
0	отсутствует	24 (96 %)	26 (100 %)	24 (100 %)	20 (87 %)
Грануляции					
0	отсутствуют	*	1 (4 %)	*	2 (9 %)
1	мелкозернистые (единичные)	*	25 (96 %)	*	19 (82 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	*	–	*	2 (9 %)
Краевая эпителизация					
0	отсутствует	*	–	*	2 (9 %)
1	мало выражена	*	12 (46 %)	*	18 (78 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	*	14 (54 %)	*	3 (13 %)

* ввиду наличия коллагеновой мембраны на раневой поверхности оценить активность регенераторных процессов на данном этапе не представляется возможным

Таблица 55 – Результаты цитологического исследования ран
в III Б блоке исследований на 7-е сутки

Тип цитограммы	Группы			
	Основная n-25	Первая контрольная n-26	Вторая контрольная n-24	Третья контрольная n-23
Дегенеративно-воспалительный	*	2 (8 %)	*	–
Воспалительный	*	23 (88 %)	*	21 (91 %)
Воспалительно-регенераторный	*	1 (4 %)	*	2 (9 %)
Регенераторно-воспалительный	*	–	*	–
Регенераторный	*	–	*	–

* цитологическое исследование поверхности ран провести невозможно ввиду наличия коллагеновой мембраны на раневой поверхности

На 14-е сутки пациенты основной группы не отметили болевых ощущений со стороны ран. Скудное количество раневого отделяемого наблюдалось у 1 (4 %) пациента, в остальных случаях отделяемое отсутствовало. После снятия повязки признаков воспаления в виде отека и гиперемии у пациентов основной группы не отмечено. У 19 (76 %) пациентов мембрана фрагментарно осталась на ране, последняя гранулирует, эпителизируется. В 6 (24 %) случаях мембрана полностью лизировалась, дно выстлано яркими сочными грануляциями, выражен валик краевой эпителизации, площадь ран уменьшилась в среднем на $0,8 \pm 0,7$ см². У всех пациентов в разной степени отмечались яркие грануляции и краевая эпителизация (таблица 56). Цитологическое исследование поверхности ран провести затруднительно ввиду наличия фрагментов коллагеновой мембраны на раневой поверхности. При бактериологическом исследовании в основной группе отсутствие роста микрофлоры отмечено у 21 (84 %) пациента, в остальных случаях высевались *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, напряженность бактериальной обсемененности которых не превышала 10² КОЕ/г.

В первой контрольной группе на 14-е сутки характер и интенсивность болей в области ран существенно не изменились: умеренные боли отметили 4 (15 %) пациента, в 22 (85 %) случаях неприятных ощущений не было. У 1 (4 %) больного было скудное количество раневого отделяемого, в 25 (96 %) случаях отделяемое практически отсутствовало. Отека и гиперемии вокруг ран у пациентов данной группы не отмечено. У 24 (92 %) пациентов наблюдались единичные грануляции и местами краевая эпителизация. В 2 (8 %) случаях – грануляции яркие сочные, отчетливая кайма краевой эпителизации (таблица 56). Цитологическое исследование мазков-отпечатков раневой поверхности: воспалительный тип цитограммы получен у 15 (58 %) пациентов, воспалительно-регенераторный – у 7 (27 %), регенераторно-воспалительный – в 4 (15 %) случаях (таблица 57). Площадь ран в среднем по группе уменьшилась на $0,2 \pm 0,4 \text{ см}^2$ (рисунок 36). При бактериологическом исследовании отсутствие роста микрофлоры отмечено у 14 (54 %) пациентов, в 7 (27 %) случаях высеивались *Staphylococcus epidermidis* и *E. coli*, обсемененность не превышала 10^3 – 10^4 КОЕ/г, в 3 случаях – *Staphylococcus aureus* (10^3 – 10^5 КОЕ/г), у 2 пациентов – *Pseudomonas aeruginosa* (10^4 КОЕ/г).

Во второй контрольной группе III Б блока на 14-е сутки болевых ощущений со стороны ран не отмечено. Перифокальные ткани – без гиперемии и отека, экссудации не было (таблица 56). У 21 (87,5 %) пациента мембрана частично лизировалась, превратившись в гелеобразную массу и фрагменты мембраны, дно раны покрыто отдельными единичными грануляциями по всей поверхности раны, выражен валик краевой эпителизации. В 3 (12,5 %) случаях мембрана биодеградировала полностью, на ране появились яркие сочные грануляции, выражена краевая эпителизация (таблица 56). Цитологическое исследование поверхности ран провести невозможно ввиду наличия коллагеновой мембраны на раневой поверхности (таблица 55). Площадь ран уменьшилась в среднем на $0,6 \pm 0,5 \text{ см}^2$ (рисунок 36).

В третьей контрольной группе III Б блока через 2 недели у 21 (91 %) пациента болей не было, у 2 (9 %) пациентов сохранялись боли средней интенсивности и

скудное количество раневого отделяемого. У 1 (4 %) пациента после снятия повязки отмечался умеренный отек, у 3 (13 %) – гиперемия вокруг ран. Яркие красные сочные грануляции, заполняющие почти всю рану, отмечены у 8 (35 %) пациентов, у 14 (61 %) отчетливо выражена краевая эпителизация. В 14 (61 %) случаях раневая поверхность фрагментами представлена мелкозернистыми грануляциями, в 9 (39 %) – несплошной полоской краевой эпителизации (таблица 56). Площадь раневой поверхности в среднем уменьшилась на 0,5 см² (рисунок 59). Цитологическое исследование поверхности трофических язв: воспалительный тип цитогаммы описан у 16 (69 %) пациентов, воспалительно-регенераторный – у 2 (9 %), регенераторно-воспалительный – в 5 (22 %) случаях (таблица 57). При бактериологическом исследовании отсутствие роста микрофлоры отмечено у 16 (79,5 %) больных, в 2 (8,5 %) случаях высеивались *Pseudomonas aeruginosa* (10⁴ КОЕ/г), в 5 (22 %) – *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, напряженность бактериальной обсемененности не превышала 10³ КОЕ/г.

Таблица 56 – Клиническое состояние ран у больных в III Б блоке исследований на 14-е сутки

Выраженность признака		Группы			
		Основная n-25	Первая контрольная n-26	Вторая контрольная n-24	Третья контрольная n-23
Болевой синдром					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	–	–	–
1	слабый	–	4 (15 %)	–	2 (9 %)
0	отсутствует	25 (100 %)	22 (85 %)	24 (100 %)	21 (91 %)
Количество раневого отделяемого					
3	выраженное	–	–	–	–
2	умеренное	–	–	–	–
1	скудное	1 (4 %)	1 (4 %)	–	2 (9 %)
0	отсутствует	29 (69 %)	25 (96 %)	24 (100 %)	21 (91 %)

Отек тканей					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	–	–	–
1	пастозность	–	–	–	1 (4 %)
0	отсутствует	34 (81 %)	26 (100 %)	24 (100 %)	22 (96 %)
Гиперемия тканей					
3	сильная	–	–	–	–
2	выраженная	–	–	–	–
1	слабая	–	–	–	3 (13 %)
0	отсутствует	32 (76 %)	26 (100 %)	24 (100 %)	20 (87 %)
Грануляции					
0	отсутствуют	–	–	*	1 (4 %)
1	мелкозернистые (единичные)	19 (76 %)	24 (92 %)	21 (87,5 %)	14 (61 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	6 (24 %)	2 (8 %)	3 (12,5 %)	8 (35 %)
Краевая эпителизация					
0	отсутствует	*	–	*	–
1	мало выражена	19 (76 %)	24 (92 %)	*	9 (39 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	6 (24 %)	2 (8 %)	24 (100 %)	14 (61 %)

* ввиду наличия фрагментов коллагеновой мембраны на раневой поверхности оценить активность регенераторных процессов на данном этапе не представляется возможным.

Таблица 57 – Результаты цитологического исследования ран в III Б блоке исследований на 14-е сутки

Тип цитограммы	Группы			
	Основная n-25	Первая контрольная n-26	Вторая контрольная n-24	Третья контрольная n-23
Дегенеративно-воспалительный	*	–	*	–
Воспалительный	*	15 (58 %)	*	16 (69 %)
Воспалительно-регенераторный	*	7 (27 %)	*	2 (9 %)
Регенераторно-воспалительный	*	4 (15 %)	*	5 (22 %)
Регенераторный	*	–	*	–

* цитологическое исследование поверхности ран провести невозможно ввиду наличия фрагментов коллагеновой мембраны на раневой поверхности.

Через месяц у пациентов основной группы боли в ране отсутствовали. Скudное раневое отделяемое, незначительные отечность и гиперемия отмечались у 2 (8 %) пациентов, в остальных 23 (92 %) случаях отсутствовали. Обширные, занимающие всю раневую поверхность яркие грануляции имели место у 18 (72 %) пациентов, выраженная краевая эпителизация – у 20 (80 %). В 4 (16 %) случаях грануляции были единичными, в 2 (8 %) – краевая эпителизация выражена нечетко. У 3 (12 %) пациентов данной группы удалось добиться полного рубцевания раневого дефекта, у 18 (16 %) больных площадь трофической язвы уменьшилась в среднем на 1,7 см² (60 %) за счет краевой и центральной эпителизации. У 4 пациентов, как отмечалось выше, процессы регенерации шли очень медленно (таблица 58). Цитологическое исследование выявило в 2 (6,2 %) случаях воспалительный тип цитограммы, в 2 (6,2 %) – воспалительно-регенераторный, в 9 (36 %) – регенераторно-воспалительный, в 9 (36 %) случаях – регенераторный (таблица 59). У 3 (12 %) пациентов в результате полной эпителизации цитологическое исследование не проводилось. Бактериологическое

исследование: в 21 (84 %) случае посев роста не дал, в 4 (16 %) случаях высеивались *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. coli*, напряженность бактериальной обсемененности не превышала 10^3 КОЕ/г.

В первой контрольной группе через месяц после ведения ран с использованием интерактивных перевязочных средств 4 (15 %) пациента отметили незначительные периодические боли, у 22 (85 %) пациентов боли в ранах отсутствовали. Скудное раневое отделяемое, отек и гиперемия были у 2 (7,7 %) больных, у 24 (92,3 %) пациентов все вышеперечисленное отсутствовало. У 5 (19 %) пациентов были хорошо выражены признаки регенерации: вся раневая поверхность занята крупнозернистыми грануляциями, в 17 (65 %) случаях отчетливо выражена краевая эпителизация. У 21 (81 %) пациента – грануляции единичные, у 9 (35 %) – краевая эпителизация выражена нечетко (таблица 59). За счет краевой эпителизации площадь раневой поверхности уменьшилась в среднем по группе на $0,8 \text{ см}^2$ (рисунок 36). Цитологическое исследование выявило в 9 (15 %) случаях воспалительный тип цитограммы, в 13 (50 %) – воспалительно-регенераторный, в 4 (15 %) – регенераторно-воспалительный (таблица 57). Бактериологическое исследование в 2 случаях (где имело место обострение воспаления с отеком и гиперемией тканей, экссудацией) выявило *P. aeruginosa* – 10^5 КОЕ/г, в 17 (65 %) – посев роста не дал, в 7 (27 %) случаях высеивались *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, напряженность бактериальной обсемененности не превышала 10^3 – 10^4 КОЕ/г.

Во второй контрольной группе у большинства пациентов – 23 (96 %) – отсутствовали боли в ранах, в 1 (4 %) случае боль носила умеренный характер. Скудное раневое отделяемое отмечено у 1 (4 %) пациента, у 23 (96 %) больных – практически отсутствовало. В 23 (96 %) случаях отека и гиперемии не отмечено, у 1 (4 %) больного последние были умеренно выражены. Обширные яркие сочные грануляции отмечены у 13 (54 %) пациентов, в 10 (42 %) случаях грануляции были единичными. В 2 (8 %) случаях краевая эпителизация выражена плохо, в остальных – 21 (88 %) – значительный валик краевого эпителия (таблица 58). У 1 (4 %) пациента данной группы удалось добиться полного рубцевания язвенного

дефекта, у 21 (88 %) – площадь трофической язвы уменьшилась в среднем на 1,2 см² (38 %) за счет краевой и центральной эпителизации (рисунок 36). Цитологическое исследование выявило в 1 (4 %) случае воспалительный тип цитограммы, в 12 (50 %) – воспалительно-регенераторный, в 5 (21 %) – регенераторно-воспалительный, в 5 (21 %) – регенераторный (таблица 59). Бактериологическое исследование в 1 случае (где имело место обострение воспаления с отеком и гиперемией тканей, выраженной экссудацией) выявило *P. aeruginosa* (10⁵ КОЕ/г), в остальных случаях посев роста не дал.

Пациенты третьей контрольной группы через месяц после местного применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы не отметили болевых ощущений. Скудное раневое отделяемое сохранялось у 3 (13 %) пациентов и практически отсутствовало у 20 (87 %) больных. В 22 (96 %) случаях отека и гиперемии перифокальных тканей не отмечено, в 1 (4 %) – последние были умеренными. У 12 (52 %) пациентов раневая поверхность заполнена крупнозернистыми сочными яркими грануляциями, в 11 (48 %) случаях грануляции мелкие и единичные. У 19 (83 %) пациентов выражена краевая эпителизация (таблица 58). За счет краевой эпителизации площадь раневой поверхности уменьшилась в среднем по группе на 1,0 см² (рисунок 36). Цитологическое исследование выявило у 1 пациента (4 %) воспалительный тип цитограммы, в 14 (61 %) – воспалительно-регенераторный, в 3 (13 %) – регенераторно-воспалительный, в 5 (22 %) случаях – регенераторный (таблица 59). Бактериологическое исследование: в 18 (78 %) случаях посев роста не дал, в остальных случаях высеивались *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, напряженность бактериальной обсемененности не превышала 10³ КОЕ/г.

К исходу 2-го месяца лечения в основной группе пациентов полного закрытия язвенного дефекта удалось добиться еще у 11 (44 %) пациентов. У 12 (48 %) пациентов площадь раневой поверхности уменьшилась на 1,9 см² (90 %) ($p < 0,05$), у 2 (8 %) пациентов существенной динамики в площади и состоянии ран не отмечено, грануляции вялые, эпителизация проходит медленно.

Таблица 58 – Клиническое состояние ран у больных в III Б блоке исследований на 30-е сутки

Выраженность признака		Группы			
		Основная n-25	Первая контрольная n-26	Вторая контрольная n-24	Третья контрольная n-23
Болевой синдром					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	–	–	–
1	слабый	–	4 (15 %)	1 (4 %)	–
0	отсутствует	25 (100 %)	22 (85 %)	23 (96 %)	23 (100 %)
Количество раневого отделяемого					
3	выраженное	–	–	–	–
2	умеренное	–	–	–	–
1	скудное	2 (8 %)	2 (7,7 %)	1 (4 %)	3 (13 %)
0	отсутствует	23 (92 %)	24 (92,3 %)	23 (96 %)	20 (87 %)
Отек тканей					
3	сильный	–	–	–	–
2	выраженный	–	–	–	–
1	пастозность	2 (8 %)	2 (7,7 %)	1 (4 %)	1 (4 %)
0	отсутствует	23 (92 %)	24 (92,3 %)	23 (96 %)	22 (96 %)
Гиперемия тканей					
3	сильная	–	–	–	–
2	выраженная	–	–	–	–
1	слабая	2 (8 %)	2 (7,7 %)	1 (4 %)	1 (4 %)
0	отсутствует	23 (92 %)	24 (92,3 %)	23 (96 %)	22 (96 %)
Грануляции					
0	отсутствуют	–	–	–	–
1	мелкозернистые (единичные)	4 (16 %)	21 (81 %)	10 (42 %)	12 (52 %)
2	крупнозернистые (вся рана)	18 (72 %)	5 (19 %)	13 (54 %)	11 (48 %)
Краевая эпителизация					
0	отсутствует	–	–	–	–
1	мало выражена	2 (8 %)	9 (35 %)	2 (8 %)	4 (17 %)
2	отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)	20 (92 %)	17 (65 %)	21 (88 %)	19 (83 %)

Таблица 59 – Результаты цитологического исследования ран
в III Б блоке исследований на 30-е сутки

Тип цитограммы	Группы			
	Основная n-25	Первая контрольная n-26	Вторая контрольная n-24	Третья контрольная n-23
Дегенеративно-воспалительный	–	–	–	–
Воспалительный	2 (8 %)	9 (35 %)	1 (4 %)	1 (4 %)
Воспалительно-регенераторный	2 (8 %)	13 (50 %)	12 (50 %)	14 (61 %)
Регенераторно-воспалительный	9 (36 %)	4 (15 %)	5 (21 %)	3 (13 %)
Регенераторный	9 (36 %)	–	6 (25 %)	5 (22 %)

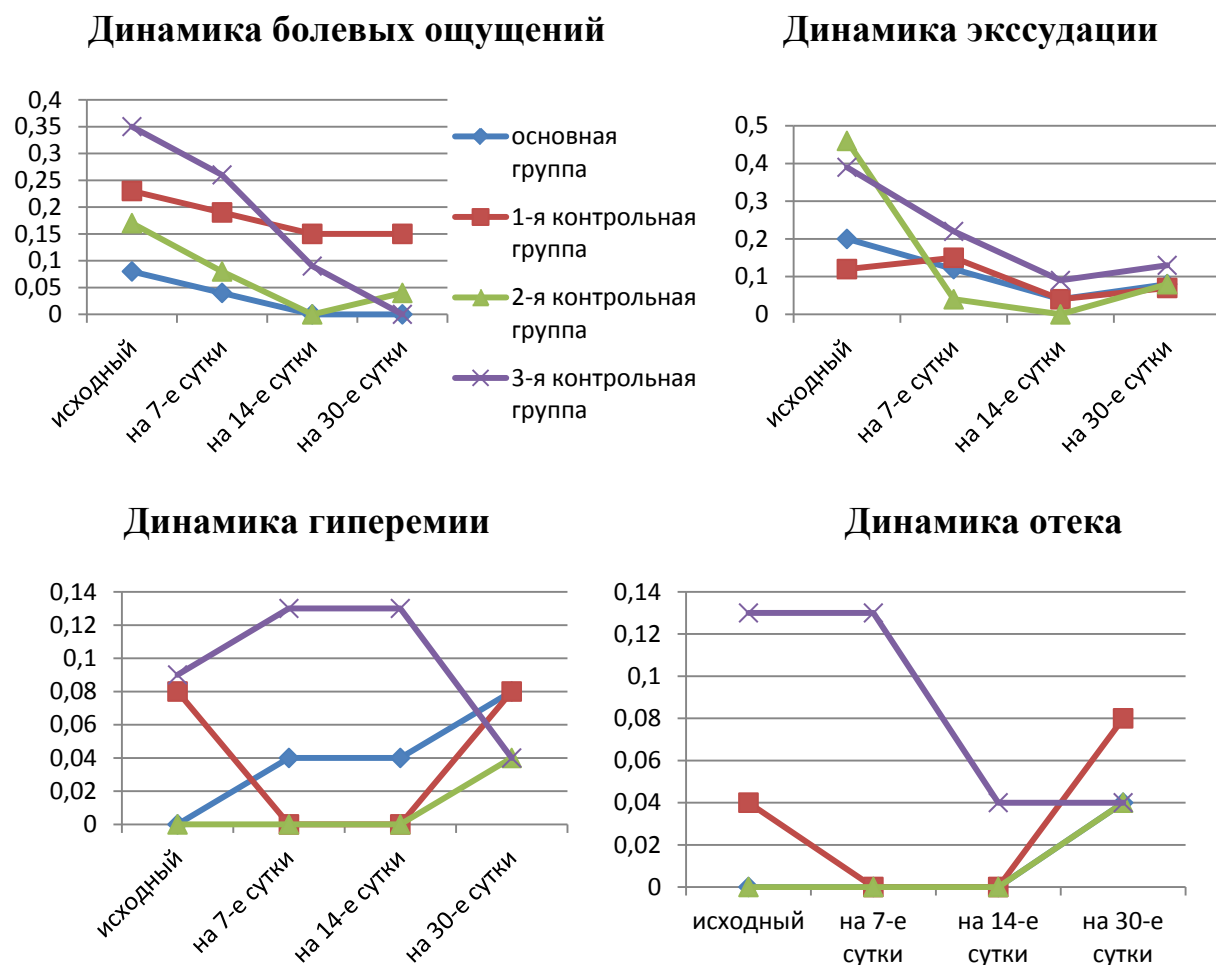


Рисунок 35 – Динамика показателей в III Б блоке исследований

В первой контрольной группе к исходу 2-го месяца лечения полного закрытия язвенного дефекта удалось добиться у 3 (11,5 %) пациентов. У 19 больных площадь трофических язв в среднем уменьшилась на 1,2 см² (39 %) ($p < 0,05$), у 4 (15 %) пациентов существенной динамики в площади и состоянии ран не отмечено.

Во второй контрольной группе через 2 месяца от начала лечения полного закрытия язвенного дефекта удалось добиться у 6 (25 %) пациентов. Площадь язв у 17 (71 %) пациентов уменьшилась на 1,5 см² (47 %) ($p < 0,05$), у 1 (4 %) пациента произошла полная биодеградация мембраны, при этом существенной динамики в площади и состоянии ран не отмечено.

В третьей контрольной группе через 2 месяца от начала лечения полного закрытия язвенного дефекта удалось добиться у 5 (22 %) пациентов. В 16 (70 %) случаях площадь ран уменьшилась в среднем на 1,3 см² (46 %) ($p < 0,05$). У 2 (8 %) пациентов отмечена отрицательная динамика: появились боли и признаки перифокального воспаления.

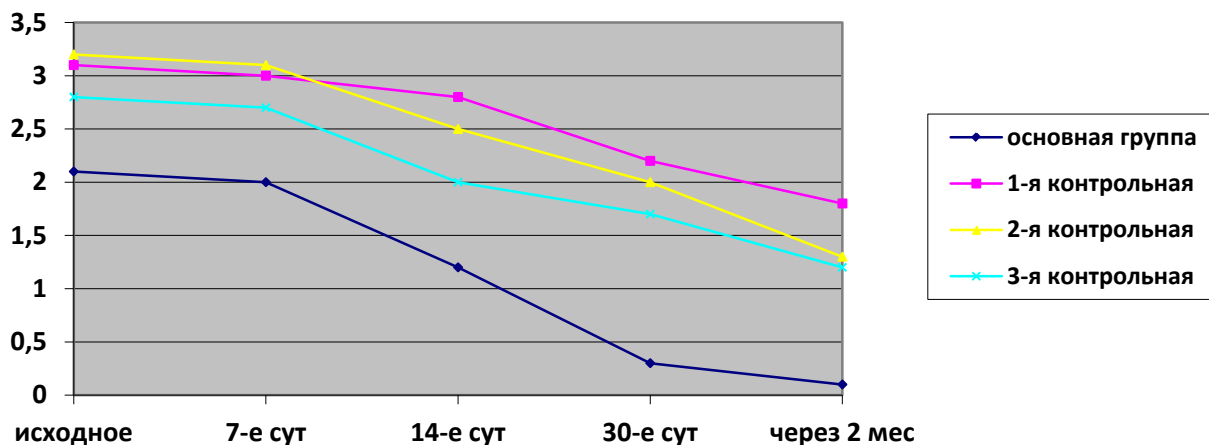


Рисунок 36 – Динамика площади ран у больных в III Б блоке исследований

Данные, полученные в ходе исследования, демонстрируют, что использование криодеструкции для очищения поверхности нейротрофических язв по большинству показателей имеет преимущество перед классической хирургической обработкой.

Использование комплекса коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы имеет преимущество по наиболее важным показателям перед отдельным использованием препаратов и перед использованием современных перевязочных средств (рисунок 35). Площадь раны через 30 и 60 суток значительно уменьшилась при использовании разработанной методики по сравнению со всеми контрольными группами.

Клинический пример

Больная Д., 74 лет, поступила в отделение амбулаторно-поликлинической хирургии БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» с раной в нижней трети правой голени.

Из анамнеза: 7 лет назад перенесла эндопротезирование правого тазобедренного сустава. Через год появилась маленькая язва голени. Самолечение без эффекта. Размеры язвы увеличились. Лечилась в поликлинике по месту жительства, без эффекта. Направлена на консультацию и лечение в областную клиническую больницу № 1.

Общее состояние ближе к удовлетворительному. Сознание ясное. Температура 36,6°. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. ЧДД – 16 в минуту. При аускультации в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Пульс 68 ударов в минуту, ритмичный. АД 120/80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. Язык влажный, обложен серым налетом. Живот мягкий, равномерно участвует в акте дыхания, при пальпации безболезненный. Печень, желчный пузырь, селезенка не пальпируются. Симптомов раздражения брюшины нет. Перистальтика хорошая. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез без особенностей.

Status localis: на наружной поверхности нижней трети правой стопы имеется трофическая язва, размером 7 × 4 см, глубиной 0,2–0,5 см, овальной формы в виде кратера, на дне вялые грануляции, вокруг плотный кожный валик с явлениями выраженного гиперкератоза, отделяемое скудное, серозное с неприятным запахом (рисунок 37).



Рисунок 37 –
Нейротрофическая
язва
при поступлении

Лабораторные данные: группа крови А(II) Rh(+), RW(-), HCV(-), HBsAg (-).

Общий анализ крови: гемоглобин – 143, эритроциты – 4,2, лейкоциты – 7,0, тромбоциты – 274, СОЭ – 8.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 3,2, общий билирубин – 17, общий белок – 81, АСАТ – 23, АЛАТ – 19, амилаза – 54, креатинин – 69.

Общий анализ мочи: прозрачная, соломенно-желтая, реакция кислая, плотность – 1014, белок – 0,033, немного плоского эпителия, лейкоциты – 1–2, эритроциты неизмененные 0–1.

ЭКГ: ритм синусовый. ЭОС не отклонена.

Ультразвуковое ангиосканирование с доплерографией и цветным картированием кровотока вен обеих нижних конечностей, заключение: патологии в системе глубоких и подкожных вен нижних конечностей не выявлено.

Ультразвуковое ангиосканирование с доплерографией и цветным картированием кровотока артерий обеих нижних конечностей, заключение: УЗ патологии не выявлено.

Протокол электронейромиографии, заключение: признаки глубокого поражения сенсорных волокон и в меньшей степени аксонально-демиелинизирующего поражения моторных волокон нервов нижних конечностей по полиневритическому типу.

При бактериологическом исследовании выявлен *Enterobacter sp.* 10^8 КОЕ/г, чувствительный к пиперациллину/Тазобактаму, Амикацину, Цефоперазону/сульбактамам, Имипенемам/циластатину, Меропенему. Резистентный к Цефтазидиму, Цефепиму. Обнаружены штаммы грамотрицательных палочек, продуцирующих БЛРС.



Рисунок 38 –
Вид трофической
язвы после
криодеструкции

Патолого-гистологическое исследование № 29457, микроскопическое описание: в препарате кожа с язвенным дефектом, на поверхности гнойно-некротические массы, дно представлено фиброзно-грануляционной тканью с воспалительной смешанной инфильтрацией, с гемосидерофагами. Заключение: хроническая язва.

На первом этапе как альтернативу классической хирургической обработке для очищения поверхности раны от фибрина, биопленок, патологического гипертрофического кератоза применили способ контактной управляемой криодеструкции. Через трое суток после криовоздействия произвели гидропрессивную обработку трофической язвы для удаления слоя нежизнеспособных тканей (рисунок 38). После очистки раны для ускорения регенерации применена разработанная методика. Трофическая язва (дно и края)



Рисунок 39 – Состояние трофической язвы к концу 2-й недели после стимуляции регенерации

инъецирована обогащенной тромбоцитами донорской плазмой в объеме 4 мл. Затем на рану уложена мембрана «Коллост» из нативного нереконструированного коллагена толщиной 0,3 мм, в мембране сделаны отверстия для отведения раневого экссудата. Поверхность трофической язвы закрывалась гидроколлоидными повязками. Дальнейшее ведение заключалось в перевязках в среднем 1 раз в 5 суток с применением атравматических повязок.

К концу 2-й недели на фоне проводимого лечения трофическая язва выполнена грануляциями, имеет выраженную краевую эпителизацию раневого дефекта (рисунок 39).

ГЛАВА 8. СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Оценка клинической эффективности разработанного способа дебридмента венозных трофических язв

(I A блок)

Анализируя статистически значимые отличия основной группы от контрольной на 5-е сутки, можно отметить следующее (таблица 60):

– разработанный способ дебридмента, в отличие от классической хирургической обработки, позволяет значительно снизить болевые ощущения: с 1,23 до 0,83 балла;

– статистически значимые изменения в лучшую сторону отмечены по показателям экссудации (снижается с 1,85 до 1,30 балла) и гиперемии (снижается с 1,19 до 0,96 балла);

– при использовании криодеструкции увеличивается отек (с 1,17 до 1,39 балла).

Таблица 60 – Результаты лечения в группах I A блока

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	исходный	через 5 сут	исходный	через 5 сут
Боль	1,67 ± 0,06	0,83 ± 0,07*	1,65 ± 0,07	1,23 ± 0,06
Экссудация	2,06 ± 0,15	1,30 ± 0,13*	2,23 ± 0,13	1,85 ± 0,15
Гиперемия	0,78 ± 0,10	0,96 ± 0,09*	1,46 ± 0,14	1,19 ± 0,11
Отек	1,56 ± 0,12	1,39 ± 0,11*	2,08 ± 0,14	1,17 ± 0,11
Вид цитогаммы	1,17 ± 0,05	2,04 ± 0,05*	1,21 ± 0,06	1,73 ± 0,08
Ig (КОЕ/г)	6,39 ± 0,19	2,61 ± 0,18	6,35 ± 0,22	2,92 ± 0,19
Фаза раневого процесса	1,00 ± 0,00	1,89 ± 0,04*	1,00 ± 0,00	1,65 ± 0,07

* статистически достоверное с уровнем $p = 0,05$ отличие показателя в основной группе по сравнению с контрольной.

При использовании разработанного способа цитограммы приобретают регенераторный тип уже к 5-м суткам.

При бактериологическом исследовании статистически значимого различия не обнаружено.

Преимущество разработанного способа проявляется также в более быстром переходе во II фазу раневого процесса (с 1,65 до 1,89).

**Оценка клинической эффективности разработанной
методики стимулирования регенерации в венозных трофических язвах
малого и среднего размера**

(I Б блок)

Результаты статистической обработки данных пациентов I Б блока представлены в таблицах 61–64.

Таблица 61 – Результаты лечения в основной группе I Б блока исследований

Показатель	Сроки исследования				
	исходный	через 7 сут.	через 14 сут.	через 30 сут.	через 60 сут.
$S, \text{ см}^2$	$12,10 \pm 0,77$	–	–	$3,47 \pm 0,72$	$1,42 \pm 0,49$
Боль	$0,95 \pm 0,08$	$0,74 \pm 0,07$	$0,64 \pm 0,07$	$0,31 \pm 0,07$	–
Экссудация	$1,38 \pm 0,15$	$1,62 \pm 0,10$	$1,05 \pm 0,12$	$0,71 \pm 0,12$	–
Гиперемия	$1,02 \pm 0,11$	$0,40 \pm 0,10$	$0,24 \pm 0,07$	$0,71 \pm 0,11$	–
Отек	$1,21 \pm 0,13$	$0,74 \pm 0,12$	$0,19 \pm 0,06$	$0,69 \pm 0,11$	–
Вид цитограммы	$1,98 \pm 0,05$	–	–	$4,31 \pm 0,13$	–
Эпителизация	–	–	–	$1,90 \pm 0,05$	–
Грануляции	–	–	–	$1,90 \pm 0,05$	–
Ig (КОЕ/г)	$2,45 \pm 0,21$	–	–	$0,80 \pm 0,27$	–
Фаза раневого процесса	$1,86 \pm 0,05$	–	–	–	–

Таблица 62 – Результаты лечения в первой контрольной группе I Б блока исследований

Показатель	Сроки исследования				
	исходный	через 7 сут.	через 14 сут.	через 30 сут.	через 60 сут.
$S, \text{см}^2$	$14,05 \pm 0,81$	–	–	$9,36 \pm 0,80$	$6,68 \pm 0,81$
Боль	$0,93 \pm 0,11$	$1,04 \pm 0,08$	$1,00 \pm 0,09$	$0,82 \pm 0,10$	–
Экссудация	$1,43 \pm 0,19$	$1,54 \pm 0,16$	$1,82 \pm 0,17$	$1,18 \pm 0,21$	–
Гиперемия	$1,18 \pm 0,14$	$1,07 \pm 0,14$	$0,64 \pm 0,09$	$1,25 \pm 0,16$	–
Отек	$1,39 \pm 0,16$	$1,39 \pm 0,16$	$1,54 \pm 0,13$	$1,04 \pm 0,16$	–
Вид цитогаммы	$1,96 \pm 0,06$	$1,96 \pm 0,06$	$2,04 \pm 0,06$	$2,29 \pm 0,19$	–
Эпителизация	–	$0,86 \pm 0,07$	$0,86 \pm 0,07$	$1,00 \pm 0,07$	–
Грануляции	–	$0,86 \pm 0,07$	$0,86 \pm 0,07$	$1,07 \pm 0,10$	–
Ig (КОЕ/г)	$2,43 \pm 0,28$	$1,54 \pm 0,23$	$2,25 \pm 0,27$	$2,46 \pm 0,13$	–
Фаза раневого процесса	$1,82 \pm 0,07$	–	–	–	–

Таблица 63 – Результаты лечения во второй контрольной группе I Б блока исследований

Показатель	Сроки исследования				
	исходный	через 7 сут.	через 14 сут.	через 30 сут.	через 60 сут.
$S, \text{см}^2$	$12,72 \pm 0,89$	–	–	$6,98 \pm 1,01$	$4,41 \pm 0,78$
Боль	$1,13 \pm 0,06$	$0,75 \pm 0,08$	$0,78 \pm 0,09$	$0,66 \pm 0,09$	–
Экссудация	$1,84 \pm 0,15$	$0,94 \pm 0,13$	$1,25 \pm 0,13$	$1,22 \pm 0,17$	–
Гиперемия	$1,00 \pm 0,12$	$0,66 \pm 0,15$	$0,59 \pm 0,16$	$0,63 \pm 0,18$	–
Отек	$1,13 \pm 0,09$	$0,66 \pm 0,15$	$0,69 \pm 0,15$	$1,22 \pm 0,12$	–
Вид цитогаммы	$1,77 \pm 0,08$	–	–	$3,25 \pm 0,15$	–
Эпителизация	$0,94 \pm 0,04$	–	–	$1,75 \pm 0,08$	–
Грануляции	$0,94 \pm 0,04$	–	–	$1,75 \pm 0,08$	–
Ig (КОЕ/г)	$1,66 \pm 0,23$	–	–	$1,84 \pm 0,25$	–
Фаза раневого процесса	$2,00 \pm 0,00$	–	–	–	–

Таблица 64 – Результаты лечения в третьей контрольной группе I Б блока исследований

Показатель	Сроки исследования				
	исходный	через 7 сут.	через 14 сут.	через 30 сут.	через 60 сут.
$S, \text{ см}^2$	$13,20 \pm 0,86$	–	$12,12 \pm 0,83$	$5,99 \pm 0,73$	$3,52 \pm 0,64$
Боль	$1,19 \pm 0,07$	$0,88 \pm 0,07$	$0,72 \pm 0,09$	$0,50 \pm 0,09$	–
Экссудация	$2,07 \pm 0,04$	$1,59 \pm 0,11$	$1,25 \pm 0,16$	$1,00 \pm 0,16$	–
Гиперемия	$1,28 \pm 0,11$	$1,25 \pm 0,13$	$1,03 \pm 0,13$	$0,88 \pm 0,14$	–
Отек	$1,28 \pm 0,11$	$1,28 \pm 0,12$	$1,03 \pm 0,13$	$0,78 \pm 0,12$	–
Вид цитогаммы	$1,88 \pm 0,06$	$1,94 \pm 0,06$	$3,66 \pm 0,14$	$4,03 \pm 0,13$	–
Эпителизация	$0,91 \pm 0,05$	$0,94 \pm 0,04$	$1,28 \pm 0,08$	$1,78 \pm 0,07$	–
Грануляции	$0,91 \pm 0,05$	$0,94 \pm 0,04$	$1,28 \pm 0,08$	$1,78 \pm 0,07$	–
Ig (КОЕ/г)	$1,28 \pm 0,23$	$1,16 \pm 0,20$	$1,16 \pm 0,20$	$0,97 \pm 0,23$	–
Фаза раневого процесса	$2,00 \pm 0,00$	–	–	–	–

Таблица 65 – Статистическая значимость отличий показателей основной и контрольных групп в I Б блоке исследований

Показатель	Сроки исследования				
	исходный	через 7 сут.	через 14 сут.	через 30 сут.	через 60 сут.
$S, \text{ см}^2$	–	–	–	1, 2, 3	1, 2, 3
Боль	–	1	1	1, 2, 3	–
Экссудация	–	2	1	1, 2, 3	–
Гиперемия	–	1, 3	1, 2, 3	1	–
Отек	–	1, 3	1, 2, 3	1, 2	–
Вид цитогаммы	–	–	–	1, 2	–
Эпителизация	–	–	–	1, 2	–
Грануляции	–	–	–	1, 2	–
Ig (КОЕ/г)	–	–	–	1, 2	–
Фаза раневого процесса	–	–	–	–	–

Примечание. В ячейках таблицы указаны номера контрольных групп, по сравнению с которыми основная группа имеет статистически значимое с уровнем 0,05 отличие показателя.

В результате статистической обработки отмечены следующие преимущества разработанной методики (таблица 65):

– при использовании разработанной методики площадь раны сокращается через один и два месяца в два раза по сравнению с контрольными группами;

– установлено уменьшение болевых ощущений в основной группе через 7 и 14 суток по сравнению с 1-й контрольной, где использовали современные перевязочные средства, и значительное снижение болевых ощущений по сравнению со всеми контрольными группами через 30 суток;

– экссудация в течение первых 7 суток в основной группе была выше по сравнению с контрольными группами, однако в дальнейшем экссудация в основной группе существенно уменьшается и оказывается ниже на 14-е сутки, чем при использовании современных перевязочных средств, и на 30-е сутки, чем при использовании всех контрольных методик;

– гиперемия и отек в процессе заживления раны, в целом, ниже по сравнению с контрольными методиками. По данным показателям преимущество разработанной методики статистически выражено по сравнению с методикой применения современных перевязочных средств в течение всего процесса заживления; по сравнению с методикой использования только коллагенсодержащих препаратов – преимущество особенно выражено в середине процесса заживления (на 14-е сутки); по сравнению с методикой использования обогащенной тромбоцитами донорской плазмы – преимущество выражено на начальных этапах заживления (на 7-е и 14-е сутки);

– по четырем показателям – вид цитограммы, эпителизация, грануляция, бактериальная обсемененность – разработанная методика имеет статистически значимое преимущество перед первой и второй контрольными группами на 30-е сутки.

**Оценка клинической эффективности разработанной методики
стимулирования регенерации в венозных трофических язвах
больших и гигантских размеров
(I B блок)**

Результаты статистической обработки данных пациентов I B блока отображены в таблицах 66–69.

Таблица 66 – Результаты лечения в основной группе I B блока исследований

Показатель	Сроки исследования				
	исходный	через 7 сут.	через 14 сут.	через 30 сут.	через 60 сут.
$S, \text{ см}^2$	$31,93 \pm 2,58$	–	–	$5,04 \pm 1,31$	$0,97 \pm 0,59$
Боль	$1,06 \pm 0,10$	$0,67 \pm 0,11$	$0,22 \pm 0,10$	$0,11 \pm 0,08$	–
Экссудация	$2,00 \pm 0,08$	$0,22 \pm 0,10$	$0,39 \pm 0,14$	$0,22 \pm 0,10$	–
Гиперемия	$1,06 \pm 0,17$	$0,78 \pm 0,15$	$0,39 \pm 0,14$	$0,22 \pm 0,10$	–
Отек	$1,11 \pm 0,16$	$0,89 \pm 0,16$	$0,39 \pm 0,14$	$0,22 \pm 0,10$	–
Вид цитограммы	$2,00 \pm 0,00$	–	–	–	–
Эпителизация	$1,00 \pm 0,00$	–	–	$1,94 \pm 0,06$	–
Грануляции	$1,22 \pm 0,13$	–	–	–	–
lg (КОЕ/г)	–	–	–	–	–
Фаза раневого процесса	–	–	–	–	–
Приживляемость, см^2	–	–	–	$90,2 \pm 3,6$	–

Таблица 67 – Результаты лечения в 1-й контрольной группе
I B блока исследований

Показатель	Сроки исследования				
	исходный	через 7 сут.	через 14 сут.	через 30 сут.	через 60 сут.
$S, \text{ см}^2$	$32,37 \pm 3,12$	–	–	$10,44 \pm 4,07$	$7,39 \pm 3,40$
Боль	$1,05 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,11$	$0,37 \pm 0,11$	$0,11 \pm 0,07$	–
Экссудация	$1,11 \pm 0,13$	$0,11 \pm 0,07$	$0,68 \pm 0,15$	$0,37 \pm 0,14$	–
Гиперемия	$0,84 \pm 0,09$	$0,00 \pm 0,00$	$0,05 \pm 0,05$	$0,00 \pm 0,00$	–
Отек	$0,79 \pm 0,10$	$0,11 \pm 0,07$	$0,05 \pm 0,05$	$0,00 \pm 0,00$	–

Вид цитограммы	2,26 ± 0,10	–	–	–	–
Эпителизация	–	–	–	1,74 ± 0,10	–
Грануляции	–	–	–	–	–
Ig (КОЕ/г)	0,11 ± 0,11	–	–	–	–
Фаза раневого процесса	1,89 ± 0,07	–	–	–	–
Приживляемость, см ²	–	–	–	76,8 ± 7,7	–

Таблица 68 – Результаты лечения во 2-й контрольной группе I В блока исследований

Показатель	Сроки исследования				
	исходный	через 7 сут	через 14 сут	через 30 сут	через 60 сут
S, см ²	29,53 ± 1,61	–	–	3,61 ± 1,48	0,71 ± 0,57
Боль	1,00 ± 0,00	0,60 ± 0,13	0,53 ± 0,13	0,07 ± 0,07	–
Экссудация	1,07 ± 0,15	0,13 ± 0,09	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	–
Гиперемия	0,60 ± 0,13	1,07 ± 0,15	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	–
Отек	0,87 ± 0,22	1,00 ± 0,14	0,00 ± 0,00	0,07 ± 0,07	–
Вид цитограммы	2,00 ± 0,00	–	–	–	–
Эпителизация	1,07 ± 0,15	–	–	1,80 ± 0,11	–
Грануляции	1,00 ± 0,00	–	–	–	–
Ig (КОЕ/г)	1,00 ± 0,34	–	–	–	–
Фаза раневого процесса	2,00 ± 0,00	–	–	–	–
Приживляемость, см ²	–	–	–	88,8 ± 4,4	–

Таблица 69 – Результаты лечения в 3-й контрольной группе I В блока исследований

Показатель	Сроки исследования				
	исходный	через 7 сут	через 14 сут	через 30 сут	через 60 сут
$S, \text{см}^2$	$28,8 \pm 1,86$	–	–	$2,04 \pm 0,92$	$1,10 \pm 0,51$
Боль	$1,00 \pm 0,00$	$0,50 \pm 0,14$	$0,21 \pm 0,11$	$0,21 \pm 0,11$	–
Экссудация	$1,00 \pm 0,10$	$0,07 \pm 0,07$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	–
Гиперемия	$0,57 \pm 0,14$	$0,86 \pm 0,18$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	–
Отек	$1,36 \pm 0,20$	$0,93 \pm 0,16$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	–
Вид цитогаммы	$2,43 \pm 0,14$	–	–	–	–
Эпителизация	$1,00 \pm 0,13$	–	$1,57 \pm 0,14$	$1,71 \pm 0,13$	–
Грануляции	$1,00 \pm 0,00$	–	–	–	–
lg (КОЕ/г)	$1,00 \pm 0,33$	–	–	–	–
Фаза раневого процесса	$2,00 \pm 0,00$	–	–	–	–
Приживляемость, см^2	–	–	–	$91,5 \pm 4,1$	–

Таблица 70 – Статистическая значимость отличий показателей основной группы от контрольных в I В блоке исследований

Показатель	Сроки исследования				
	исходный	через 7 сут	через 14 сут	через 30 сут	через 60 сут
$S, \text{см}^2$	–	–	–	1, 3	1
Боль	–	–	2	–	–
Экссудация	–	–	1, 2, 3	2, 3	–
Гиперемия	–	1, 2,	1, 2, 3	1, 2, 3	–
Отек	–	1	1, 2, 3	1, 3	–
Вид цитогаммы	–	–	–	–	–
Эпителизация	–	–	–	1, 3	–
Грануляции	–	–	–	–	–

lg (КОЕ/г)	–	–	–	–	–
Фаза раневого процесса	–	–	–	–	–
Приживляемость, см ²	–	–	–	1	–

Примечание. В ячейках таблицы указаны номера контрольных групп, по сравнению с которыми основная группа имеет статистически значимое с уровнем 0,05 отличие показателя.

В результате сравнительного анализа методик лечения трофических язв с площадью более 20 см² можно сделать следующие заключения:

– предложенная методика статистически достоверно приводит к лучшей приживляемости пересаженного лоскута и, как следствие, к уменьшению площади раны через 30 суток, по сравнению с только аутодермопластикой (первая контрольная группа) и аутодермопластикой после применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы (третья контрольная группа). Но так как отсутствует статистически значимое отличие от контрольной группы, где аутодермопластика сопровождалась использованием коллагенсодержащих препаратов, по-видимому, именно коллагенсодержащие препараты играют решающее значение в темпе уменьшения площади раны. Через 60 суток статистически значимое различие наблюдается только с группой, в которой использовали аутодермопластику без дополнительных препаратов. Поэтому с точки зрения заживления раны в двухмесячной перспективе целесообразно использовать либо коллагенсодержащие препараты, либо обогащенную тромбоцитами донорскую плазму (таблица 70);

– сочетанное применение перед аутодермопластикой коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы позволяет статистически достоверно уменьшить боль через 14 суток, по сравнению с использованием перед аутодермопластикой только коллагенсодержащих препаратов или обогащенной тромбоцитами донорской плазмы (таблица 70);

– предложенная методика позволяет снизить экссудацию через 14 и 30 суток по сравнению с аутодермопластикой без дополнительных препаратов. Однако при этом экссудация через 14 и 30 суток выше при комбинировании коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы, чем при отдельном использовании либо коллагенсодержащих препаратов, либо обогащенной тромбоцитами донорской плазмы (таблица 70);

– неблагоприятным последствием применения разработанной методики является усиление отека по сравнению с другими исследуемыми методиками, что особенно выражено через 14 суток (таблица 66);

– разработанная методика обеспечивает лучшую приживляемость пересаженного кожного лоскута по сравнению с аутодермопластикой без препаратов и аутодермопластикой только с обогащенной тромбоцитами донорской плазмой, что максимально выражено через 30 суток. Так как отсутствует статистически значимое различие со второй контрольной группой, по-видимому, основная причина улучшения эпителизации – использование коллагенсодержащих препаратов;

– приживляемость пересаженного кожного лоскута через 30 суток увеличивается, если для стимуляции регенерации перед аутодермопластикой использовать коллагенсодержащие препараты, либо обогащенную тромбоцитами донорскую плазму, либо их комбинацию.

Оценка клинической эффективности разработанного способа дебридмента ишемических трофических язв

(II А блок исследований)

Разработанный способ дебридмента имеет преимущества перед классической хирургической обработкой ран через 5 суток (таблица 71):

- в снижении боли;
- улучшении цитограммы;
- уменьшении бактериальной обсемененности раны.

Если при хирургической обработке ран боль за первые 5 суток увеличивается с 2,02 до 2,83 балла, то при использовании разработанного способа боль снижается с 1,93 до 1,24 балла. Таким образом, применение криообдува раневой поверхности позволяет снизить боль на пятые сутки примерно на 1,5 балла.

Таблица 71 – Результаты лечения в группах II А блока исследований

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	исходный	через 5 сут.	исходный	через 5 сут.
Боль	1,93 ± 0,05	1,24 ± 0,07*	2,02 ± 0,04	2,83 ± 0,06
Экссудация	1,10 ± 0,11	1,32 ± 0,11	1,54 ± 0,13	1,50 ± 0,13
Гиперемия	0,93 ± 0,07	0,71 ± 0,12	0,70 ± 0,12	0,59 ± 0,12
Отек	0,93 ± 0,07	1,46 ± 0,08*	1,15 ± 0,09	0,93 ± 0,10
Вид цитограммы	1,12 ± 0,05	1,85 ± 0,06*	1,07 ± 0,04	1,37 ± 0,07
Эпителизация	–	–	0,15 ± 0,05	0,00 ± 0,00
Грануляции	–	–	0,15 ± 0,05	0,26 ± 0,07
Ig (КОЕ/г)	5,15 ± 0,23	2,41 ± 0,25*	5,52 ± 0,26	3,39 ± 0,19
Фаза раневого процесса	1,00 ± 0,00	1,80 ± 0,06*	1,00 ± 0,00	1,37 ± 0,07

* статистически достоверное с уровнем $p = 0,05$ отличие показателя в основной группе по сравнению с контрольной.

При использовании разработанного способа дебридмента цитограмма за первые 5 суток существенно улучшается в сторону регенерации: с 1,12 до 1,85. При классической же хирургической обработке цитограмма улучшается незначительно: с 1,07 до 1,37.

Разработанный способ позволяет быстрее добиться бактериальной элиминации в ране: за первые 5 суток показатель КОЕ 10^x /г снижается с 5,15 до 2,41, в то время как при классической хирургической обработке данный показатель за 5 суток снижается с 5,52 до 3,39.

Отрицательным эффектом применения разработанного способа дебридмента является увеличение отека с 0,93 до 1,46 балла за 5 суток, тогда как при классической хирургической обработке отек, наоборот, снижается с 1,15 до 0,93 балла.

**Оценка клинической эффективности разработанной методики
стимулирования регенерации в трофических язвах
на фоне критической ишемии
(II Б блок исследований)**

Результаты статистической обработки данных пациентов II Б блока представлены в таблицах 72–75.

Таблица 72 – Результаты лечения в основной группе II Б блока
исследований

Показатель	Сроки исследований				
	исходный	через 7 сут	через 14 сут	через 30 сут	через 60 сут
$S, \text{ см}^2$	$3,30 \pm 0,32$	–	$3,07 \pm 0,32$	$1,71 \pm 0,29$	$0,89 \pm 0,25$
Боль	$1,59 \pm 0,09$	$1,22 \pm 0,12$	$0,72 \pm 0,09$	$0,59 \pm 0,10$	–
Экссудация	$1,31 \pm 0,13$	$0,53 \pm 0,12$	$0,31 \pm 0,10$	$0,13 \pm 0,06$	–
Гиперемия	$0,81 \pm 0,11$	$0,13 \pm 0,06$	$0,22 \pm 0,09$	$0,16 \pm 0,08$	–
Отек	$0,75 \pm 0,08$	$0,25 \pm 0,08$	$0,22 \pm 0,09$	$0,16 \pm 0,08$	–
Вид цитогаммы	$1,91 \pm 0,08$	–	$2,66 \pm 0,09$	$3,16 \pm 0,08$	–
Эпителизация	–	–	$0,59 \pm 0,09$	$1,38 \pm 0,09$	–
Грануляции	–	–	–	$1,34 \pm 0,09$	–
Ig (КОЕ/г)	$2,72 \pm 0,33$	–	–	$0,84 \pm 0,26$	–
Фаза раневого процесса	$2,00 \pm 0,00$	–	–	–	–

Таблица 73 – Результаты лечения в 1-й контрольной группе II Б блока исследований

Показатель	Сроки исследований				
	исходный	через 7 сут	через 14 сут	через 30 сут	через 60 сут
$S, \text{ см}^2$	$2,97 \pm 0,24$	–	$2,84 \pm 0,24$	$2,39 \pm 0,23$	$1,81 \pm 0,21$
Боль	$1,78 \pm 0,08$	$1,59 \pm 0,10$	$1,48 \pm 0,10$	$1,22 \pm 0,08$	–
Экссудация	$1,11 \pm 0,11$	$1,07 \pm 0,11$	$1,07 \pm 0,15$	$0,96 \pm 0,18$	–
Гиперемия	$0,81 \pm 0,14$	$0,56 \pm 0,16$	$0,33 \pm 0,12$	$0,74 \pm 0,18$	–
Отек	$0,96 \pm 0,15$	$0,63 \pm 0,13$	$0,44 \pm 0,13$	$0,56 \pm 0,18$	–
Вид цитогаммы	$1,93 \pm 0,07$	$2,52 \pm 0,11$	$2,74 \pm 0,09$	$2,96 \pm 0,06$	–
Эпителизация	–	$0,70 \pm 0,09$	$0,85 \pm 0,07$	$0,81 \pm 0,08$	–
Грануляции	–	$0,59 \pm 0,10$	$0,85 \pm 0,07$	$0,89 \pm 0,06$	–
lg (КОЕ/г)	$1,15 \pm 0,28$	$2,07 \pm 0,29$	$2,19 \pm 0,27$	$1,56 \pm 0,27$	–
Фаза раневого процесса	$2,00 \pm 0,00$	–	–	–	–

Таблица 74 – Результаты лечения во 2-й контрольной группе II Б блока исследований

Показатель	Сроки исследований				
	исходный	через 7 сут	через 14 сут	через 30 сут	через 60 сут
$S, \text{ см}^2$	$2,68 \pm 0,20$	–	$2,68 \pm 0,20$	$2,18 \pm 0,21$	$1,07 \pm 0,17$
Боль	$1,60 \pm 0,09$	$1,43 \pm 0,10$	$0,97 \pm 0,10$	$0,80 \pm 0,11$	–
Экссудация	$1,23 \pm 0,12$	–	$0,70 \pm 0,12$	$0,33 \pm 0,09$	–
Гиперемия	$1,27 \pm 0,14$	$0,67 \pm 0,10$	$0,67 \pm 0,10$	$0,67 \pm 0,10$	–
Отек	$1,50 \pm 0,17$	$0,80 \pm 0,12$	$0,73 \pm 0,11$	$0,67 \pm 0,10$	–
Вид цитогаммы	$1,90 \pm 0,06$	–	–	$3,10 \pm 0,07$	–
Эпителизация	$0,37 \pm 0,09$	–	$0,73 \pm 0,08$	$0,77 \pm 0,08$	–
Грануляции	$0,37 \pm 0,09$	–	–	$0,80 \pm 0,07$	–
lg (КОЕ/г)	$1,60 \pm 0,24$	–	$1,43 \pm 0,25$	$1,70 \pm 0,27$	–
Фаза раневого процесса	$2,00 \pm 0,00$	–	–	–	–

Таблица 75 – Результаты лечения в 3-й контрольной группе II Б блока исследований

Показатель	Сроки исследований				
	исходный	через 7 сут	через 14 сут	через 30 сут	через 60 сут
$S, \text{ см}^2$	$2,51 \pm 0,21$	–	$2,47 \pm 0,21$	$1,71 \pm 0,21$	$0,77 \pm 0,21$
Боль	$1,85 \pm 0,07$	$1,33 \pm 0,13$	$1,11 \pm 0,11$	$0,96 \pm 0,12$	–
Экссудация	$1,00 \pm 0,11$	$1,26 \pm 0,15$	$0,89 \pm 0,13$	$0,37 \pm 0,12$	–
Гиперемия	$1,07 \pm 0,15$	$0,89 \pm 0,15$	$0,67 \pm 0,14$	$0,41 \pm 0,13$	–
Отек	$1,11 \pm 0,11$	$0,89 \pm 0,15$	$0,81 \pm 0,15$	$0,41 \pm 0,13$	–
Вид цитограммы	$1,89 \pm 0,06$	$2,44 \pm 0,10$	$2,67 \pm 0,09$	$2,96 \pm 0,04$	–
Эпителизация	$0,07 \pm 0,05$	$0,67 \pm 0,09$	$0,63 \pm 0,09$	$0,96 \pm 0,11$	–
Грануляции	$0,11 \pm 0,06$	$0,67 \pm 0,09$	$1,30 \pm 0,09$	$1,30 \pm 0,09$	–
Ig (КОЕ/г)	$1,07 \pm 0,26$	$1,35 \pm 0,31$	$1,15 \pm 0,27$	$1,63 \pm 0,30$	–
Фаза раневого процесса	$2,00 \pm 0,00$	–	–	–	–

Таблица 76 – Статистическая значимость отличий показателей основной группы от контрольных во II Б блоке исследований

Показатель	Сроки исследований				
	исходный	через 7 сут	через 14 сут	через 30 сут	через 60 сут
$S, \text{ см}^2$	–	–	3	1	1
Боль	–	1	1, 2, 3	1, 2, 3	–
Экссудация	–	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3	–
Гиперемия	–	1, 2, 3	2, 3	1, 2, 3	–
Отек	–	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3	–
Вид цитограммы	–	–		1, 3	–
Эпителизация	–	–	1	1, 2, 3	–
Грануляции	–	–	–	1, 2	–
Ig (КОЕ/г)	–	–	–	1, 2, 3	–
Фаза раневого процесса	–	–	–	–	–

Примечание. В ячейках таблицы указаны номера контрольных групп, по сравнению с которыми основная группа имеет статистически значимое с уровнем 0,05 отличие показателя.

Сравнительный статистический анализ показал, что разработанная методика стимулирования регенерации имеет преимущества по многим исследуемым показателям перед контрольными методиками (таблица 76).

Установлено, что использование либо коллагенсодержащих препаратов, либо обогащенной тромбоцитами донорской плазмы, либо их в комплексе позволяет статистически достоверно снизить площадь раны уже на 30-е сутки. При этом через 14 суток наибольший эффект в снижении площади раны дает использование только обогащенной тромбоцитами донорской плазмы, без коллагенсодержащих препаратов.

Комплексное применение коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы имеет существенное преимущество перед изолированным применением препаратов коллагена и современных перевязочных средств по четырем показателям: по боли, экссудации, гиперемии, отеку – через 7, 14, 30 суток. Исключение составляет только боль через 7 суток, где отдельное применение коллагенсодержащих препаратов либо обогащенной тромбоцитами донорской плазмы дает такой же эффект, как и их комплексное использование. Также исключением является гиперемия на 14-е сутки: предложенный способ обеспечивает меньшую гиперемию по сравнению с отдельным использованием коллагенсодержащих препаратов либо обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. Данные цитологических исследований при использовании комплекса препаратов указывают на регенераторные процессы в ранах уже к 30-м суткам, что менее выражено при использовании современных перевязочных средств и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. Однако использование коллагенсодержащих препаратов без обогащенной тромбоцитами донорской плазмы позволяет добиться примерно такого же улучшения цитограммы к данному сроку.

Использование коллагенсодержащих препаратов, обогащенной тромбоцитами донорской плазмы либо их комплекса не ускоряет эпителизацию к 14-м суткам по сравнению с современными перевязочными средствами. Однако уже к 30-м суткам по показателю эпителизации наблюдается устойчивое преимущество разработанной методики перед всеми контрольными.

Грануляции через 30 суток значительно выраженнее при использовании комплекса препаратов, чем при изолированном использовании препаратов или только современных перевязочных средств.

Комплекс коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы обеспечивает более быструю микробную элиминацию по сравнению с отдельным применением данных препаратов и по сравнению с использованием современных перевязочных средств.

Таким образом, эффективность предлагаемой методики существенно выше современных перевязочных средств и отдельного применения коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы.

Оценка клинической эффективности разработанного способа дебридмента нейротрофических язв

(III А блок исследований)

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, показала, что предлагаемый способ по большинству показателей имеет преимущества перед классической хирургической обработкой (таблица 77).

Таблица 77 – Результаты лечения в группах III А блока исследований

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	исходный	через 5 суток	исходный	через 5 суток
Боль	0,11 ± 0,05	0,16 ± 0,06*	0,19 ± 0,06	0,45 ± 0,08
Экссудация	0,23 ± 0,06	0,36 ± 0,07	0,14 ± 0,05	0,48 ± 0,08
Гиперемия	0,23 ± 0,06	0,30 ± 0,07*	0,14 ± 0,05	0,19 ± 0,06
Отек	0,23 ± 0,06	0,30 ± 0,07	0,14 ± 0,05	0,33 ± 0,07
Вид цитогаммы	1,27 ± 0,07	2,02 ± 0,07*	1,07 ± 0,04	1,86 ± 0,05
Эпителизация	1,75 ± 0,07	0,45 ± 0,08*	1,76 ± 0,08	0,64 ± 0,07
Грануляции	0,75 ± 0,07	0,77 ± 0,06*	0,60 ± 0,08	0,07 ± 0,04
Ig (КОЕ/г)	6,27 ± 0,19	2,75 ± 0,26	5,83 ± 0,25	2,50 ± 0,26
Фаза раневого процесса	1,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00*	1,00 ± 0,00	1,67 ± 0,07

* статистически достоверное с уровнем $p = 0,05$ отличие показателя в основной группе по сравнению с контрольной.

Если при классической хирургической обработке ран боль за первые 5 суток заметно возросла – с 0,19 до 0,45 балла, то при использовании нового способа боль остается практически на том же уровне: с 0,11 увеличилась лишь до 0,16.

По двум показателям разработанный способ приводит к негативным результатам. Через пять суток гиперемия в основной группе оказывается выше, чем в контрольной, а эпителизация – ниже. Однако данные ухудшения составляют незначительные величины: гиперемия выше на 0,11 балла, а эпителизация ниже на 0,19 балла.

Разработанный способ позволяет существенно ускорить появление грануляций уже на 5-е сутки: до 0,77 балла против 0,07 балла при использовании классической хирургической обработки. Тем самым значительно быстрее рана переходит во II фазу раневого процесса, в числовом выражении: с 1,00 до 2,00 за 5 суток, в то же время при использовании классической хирургической обработки фаза изменяется с 1,00 только до 1,67. При цитологическом исследовании на 5-е сутки у большего числа пациентов отмечен сдвиг цитограммы в сторону регенерации, в числовом выражении: 2,02 вместо 1,86.

В целом можно сделать вывод, что предлагаемый способ очищения ран более эффективен, чем классическая хирургическая обработка.

Оценка клинической эффективности разработанной методики стимулирования регенерации в нейротрофических язвах

(III Б блок исследований)

Результаты статистической обработки в III Б блоке представлены в таблицах 78–82.

Использование комплекса коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы имеет преимущество по наиболее важным показателям перед отдельным использованием препаратов и перед использованием современных перевязочных средств (таблица 82).

Таблица 78 – Результаты лечения в основной группе III Б блока исследований

Показатель	Сроки исследований				
	исходный	через 7 суток	через 14 суток	через 30 суток	через 60 суток
$S, \text{ см}^2$	$2,48 \pm 0,28$	–	$1,84 \pm 0,25$	$1,33 \pm 0,24$	$0,74 \pm 0,22$
Боль	$0,08 \pm 0,06$	$0,04 \pm 0,04$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	–
Экссудация	$0,20 \pm 0,08$	$0,12 \pm 0,07$	$0,04 \pm 0,04$	$0,08 \pm 0,06$	–
Гиперемия	$0,00 \pm 0,00$	$0,04 \pm 0,04$	$0,04 \pm 0,04$	$0,08 \pm 0,06$	–
Отек	$0,08 \pm 0,06$	$0,04 \pm 0,04$	$0,04 \pm 0,04$	$0,08 \pm 0,06$	–
Вид цитограммы	$0,84 \pm 0,07$	–	–	$4,24 \pm 0,19$	–
Эпителизация	$0,84 \pm 0,07$	–	$1,24 \pm 0,09$	$1,92 \pm 0,06$	–
Грануляции	$2,04 \pm 0,04$	–	$1,24 \pm 0,09$	$1,84 \pm 0,07$	–
Ig (КОЕ/г)	$1,04 \pm 0,23$	–	–	$0,76 \pm 0,22$	–
Фаза раневого процесса	$2,00 \pm 0,00$	–	–	–	–

Таблица 79 – Результаты лечения в 1-й контрольной группе
III Б блока исследований

Показатель	Сроки исследований				
	исходный	через 7 суток	через 14 суток	через 30 суток	через 60 суток
$S, \text{ см}^2$	$3,16 \pm 0,32$	–	$3,10 \pm 0,32$	$2,54 \pm 0,31$	$2,13 \pm 0,29$
Боль	$0,23 \pm 0,08$	$0,19 \pm 0,07$	$0,15 \pm 0,07$	$0,15 \pm 0,07$	–
Экссудация	$0,12 \pm 0,06$	$0,15 \pm 0,07$	$0,04 \pm 0,04$	$0,07 \pm 0,05$	–
Гиперемия	$0,08 \pm 0,05$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,08 \pm 0,05$	–
Отек	$0,04 \pm 0,04$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,08 \pm 0,05$	–
Вид цитограммы	$2,0 \pm 0,10$	$1,96 \pm 0,07$	$2,54 \pm 0,16$	$2,81 \pm 0,14$	–
Эпителизация	$1,50 \pm 0,10$	$1,54 \pm 0,10$	$1,08 \pm 0,05$	$1,69 \pm 0,09$	–
Грануляции	$0,96 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,04$	$1,08 \pm 0,05$	$1,19 \pm 0,08$	–
Ig (КОЕ/г)	$1,58 \pm 0,30$	$1,77 \pm 0,30$	$1,77 \pm 0,28$	$2,38 \pm 0,25$	–
Фаза раневого процесса	$2,00 \pm 0,00$	–	–	–	–

Таблица 80 – Результаты лечения во 2-й контрольной группе III Б блока исследований

Показатель	Сроки исследований				
	исходный	через 7 суток	через 14 суток	через 30 суток	через 60 суток
$S, \text{ см}^2$	$3,59 \pm 0,26$	–	$3,03 \pm 0,27$	$2,38 \pm 0,31$	$2,05 \pm 0,30$
Боль	$0,17 \pm 0,08$	$0,08 \pm 0,06$	$0,00 \pm 0,00$	$0,04 \pm 0,04$	–
Экссудация	$0,46 \pm 0,10$	$0,04 \pm 0,04$	$0,00 \pm 0,00$	$0,08 \pm 0,06$	–
Гиперемия	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,04 \pm 0,04$	–
Отек	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,04 \pm 0,04$	–
Вид цитограммы	$2,21 \pm 0,10$	–	–	$3,71 \pm 0,19$	–
Эпителизация	$0,96 \pm 0,09$	–	$2,00 \pm 0,00$	$1,92 \pm 0,06$	–
Грануляции	$0,88 \pm 0,07$	–	$1,13 \pm 0,07$	$1,54 \pm 0,10$	–
Ig (КОЕ/г)	$1,33 \pm 0,27$	–	–	$1,42 \pm 0,40$	–
Фаза раневого процесса	$2,00 \pm 0,00$	–	–	–	–

Таблица 81 – Результаты лечения в 3-й контрольной группе III Б блока исследований

Показатель	Сроки исследований				
	исходный	через 7 суток	через 14 суток	через 30 суток	через 60 суток
$S, \text{ см}^2$	$3,73 \pm 0,46$	–	$2,31 \pm 0,27$	$1,95 \pm 0,26$	$1,61 \pm 0,27$
Боль	$0,35 \pm 0,10$	$0,26 \pm 0,09$	$0,09 \pm 0,06$	$0,00 \pm 0,00$	–
Экссудация	$0,39 \pm 0,10$	$0,22 \pm 0,09$	$0,09 \pm 0,06$	$0,13 \pm 0,07$	–
Гиперемия	$0,09 \pm 0,06$	$0,13 \pm 0,07$	$0,13 \pm 0,07$	$0,04 \pm 0,04$	–
Отек	$0,13 \pm 0,07$	$0,13 \pm 0,07$	$0,04 \pm 0,04$	$0,04 \pm 0,04$	–
Вид цитограммы	$2,22 \pm 0,13$	$2,09 \pm 0,06$	$2,43 \pm 0,16$	$3,52 \pm 0,19$	–
Эпителизация	$1,65 \pm 0,10$	$1,74 \pm 0,09$	$1,61 \pm 0,10$	$1,83 \pm 0,08$	–
Грануляции	$0,91 \pm 0,06$	$1,00 \pm 0,09$	$1,09 \pm 0,09$	$1,48 \pm 0,11$	–
Ig (КОЕ/г)	$1,52 \pm 0,34$	$0,91 \pm 0,29$	$1,00 \pm 0,31$	$0,96 \pm 0,29$	–
Фаза раневого процесса	$2,00 \pm 0,00$	–	–	–	–

Таблица 82 – Статистическая значимость отличий показателей основной группы от контрольных в III Б блоке исследований

Показатель	Сроки исследований				
	исходный	через 7 суток	через 14 суток	через 30 суток	через 60 суток
$S, \text{ см}^2$	–	–	1, 2	1, 2, 3	1, 2, 3
Боль	–	1, 3	1, 3	1, 2	–
Экссудация	–	–	2	–	–
Гиперемия	–	1, 2	1, 2	–	–
Отек	–	1, 2	1, 2	–	–
Вид цитогаммы	–	–	–	1, 2, 3	–
Эпителизация	–	–	1, 2, 3	1	–
Грануляции	–	–	1	1, 2, 3	–
Ig (КОЕ/г)	–	–	–	1, 2	–
Фаза раневого процесса	–	–	–	–	–

Примечание. В ячейках таблицы указаны номера контрольных групп, по сравнению с которыми основная группа имеет статистически значимое с уровнем 0,05 отличие показателя.

Площадь раны через 14 суток значительно ниже при использовании комплекса препаратов и отдельно обогащенной тромбоцитами донорской плазмы по сравнению с современными перевязочными средствами или использованием только коллагенсодержащих препаратов. Площадь раны через 30 и 60 суток значительно меньше при использовании разработанной методики по сравнению со всеми контрольными группами.

Использование комплекса обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов коллагена обеспечивает меньшую боль во все контрольные сроки исследования. Чтобы достичь через 7 и 14 суток меньшей боли, можно использовать вместо комплекса только коллагенсодержащие препараты, однако через 30 суток боль при такой методике лечения остается достаточно высокой, на уровне использования перевязочных средств. Использование вместо комплекса обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов коллагена только

обогащенной тромбоцитами донорской плазмы позволяет также через 30 суток существенно уменьшить боль, однако до этого срока уменьшение боли протекает так же медленно, как и при использовании перевязочных средств.

Анализируя эффекты по показателям экссудации, гиперемии, отека, можно сделать вывод о том, что использование комплекса препаратов и отдельно обогащенной тромбоцитами донорской плазмы не ухудшает их, а использование только коллагенсодержащих препаратов и современных перевязочных средств вызывает больше негативных результатов. Разработанная методика позволяет добиться выраженной эпителизации уже с 14-х суток по сравнению с современными перевязочными средствами. Однако через 14 суток лучшая эпителизация достигается при использовании чего-то одного: либо коллагенсодержащих препаратов, либо обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. Грануляции при использовании комплекса препаратов существенно выше, чем при использовании современных перевязочных средств через 14 и 30 суток, и выше, чем при раздельном использовании коллагенсодержащих препаратов либо обогащенной тромбоцитами донорской плазмы через 30 суток. Цитологическое исследование подтверждает более выраженные регенераторные процессы в основной группе через 30 суток по сравнению с контрольными методиками.

Предлагаемая методика позволяет достичь меньших значений КОЕ через 30 суток по сравнению с современными перевязочными средствами и использованием только коллагенсодержащих препаратов. По-видимому, решающую роль в снижении КОЕ играет использование обогащенной тромбоцитами донорской плазмы.

Анализ взаимосвязей первичных показателей пациентов с результатами лечения

Одним из наиболее эффективных статистических методов, позволяющих установить взаимосвязь медицинских показателей, является корреляционный

анализ. В результате обработки показателей группы пациентов заполняются таблицы с коэффициентами корреляции между показателями (таблицы 83–92).

Коэффициент корреляции может принимать значение от -1 до 1 . Чем больше абсолютная величина коэффициента корреляции, тем более выражена взаимосвязь между характеристиками. Знак коэффициента корреляции указывает на характер взаимосвязи: при $r > 0$ статистическая связь является прямой (с увеличением x также увеличивается y), при $r < 0$ связь является обратной (с увеличением x – уменьшается y). В процессе расчета коэффициентов корреляции параллельно производится оценка их статистической значимости (достаточности исходных данных для установления корреляции с достоверностью 95 %). В дальнейшем анализируются только статистически значимые корреляции, которые в корреляционных таблицах выделены полужирным шрифтом и затемнением ячеек.

Корреляционный анализ позволяет не только выявить взаимосвязь исходных и конечных показателей в пределах одной группы. Сравнивая корреляционные таблицы основной и контрольной групп, можно установить, как применение разработанной методики приводит к изменению закономерностей влияния исходных на конечные показатели.

В целом применение разработанного способа дебридмента приводит к уменьшению количества корреляций, то есть к снижению влияния первичных показателей на конечные. Этот положительный эффект свидетельствует о повышении надежности лечения: чем меньше результат лечения зависит от исходных показателей пациента, тем с большей вероятностью исход лечения будет одинаково хорошим для произвольно выбранного пациента.

Сравнение способов лечения трофических язв нижних конечностей (основная и контрольная группы I А блока исследований) позволило установить, что использование разработанного способа дебридмента позволяет снизить количество статистически значимых закономерностей с 35 (таблица 84) до 14 (таблица 83). Если при классической хирургической обработке такие исходные показатели, как боль, гиперемия и вид цитограммы, существенно влияют на результаты лечения через 5 суток (почти на все показатели), то при

использовании разработанного способа дебридмента достигаются хорошие результаты лечения почти независимо от исходных показателей.

При использовании разработанного способа дебридмента трофических язв выявлены следующие закономерности между исходными и конечными показателями:

- чем выше показатель первоначальной боли, тем выше показатели боли, экссудации и гиперемии на 5-е сутки;
- чем выше первоначальная экссудация, тем выше конечные показатели боли, экссудации, гиперемии, отека и тем ниже фаза раневого процесса;
- чем выше первоначальный отек, тем выше конечные экссудация и отек;
- чем выше начальный показатель вида цитограммы, тем ниже конечные боль, отек и тем выше конечный показатель вида цитограммы.
- чем выше первоначальный КОЕ пациента, тем ниже КОЕ на 5-е сутки лечения. Данная корреляция несвойственна классической хирургической обработке.

Для разработанной методики стимулирования регенерации в трофических язвах, малого, среднего, большого и гигантского размеров количество корреляций между показателями также незначительно, что свидетельствует о высоком качестве лечения почти независимо от исходных показателей пациента. Так, для язв малого и среднего размеров обнаружено 5 статистически значимых корреляций (таблица 85). Чем больше возраст пациента, тем большим будет показатель вида цитограммы и тем меньшей будет площадь раны через 30 суток. Чем больше начальная площадь раны, тем выше будут боль и гиперемия на 30-е сутки. Чем выше начальная гиперемия, тем ниже боль к концу рассматриваемого периода.

При применении разработанной методики к обширным и гигантским трофическим язвам выявлено 8 статистически значимых закономерностей (таблица 85). Чем выше начальный показатель боли, тем ниже эпителизация на 30-е сутки. Чем выше начальная экссудация, тем выше конечная боль и площадь раны и тем ниже эпителизация. Чем выше начальная эпителизация, тем ниже конечная боль и площадь раны и тем выше конечная эпителизация и приживаемость.

Таблица 83 – Коэффициенты корреляции между исходными показателями пациента и результатами применения разработанного способа дебридмента трофических язв нижних конечностей
I A блок исследований, основная группа

Исходный показатель	Показатель на 5-е сутки								
	Боль	Экссудация	Гиперемия	Отек	Вид цитогаммы	Эпителизация	Грануляции	КОЕ	Фаза раневого процесса
Пол	0,08	-0,01	-0,04	0,04	-0,06	-	-	-0,06	0,03
Возраст	-0,03	-0,10	-0,08	-0,21	-0,14	-	-	-0,09	-0,04
S	-0,04	-0,15	-0,06	-0,15	-0,01	-	-	-0,14	0,23
Боль	0,47	0,34	0,20	0,30	-0,04	-	-	-0,06	-0,13
Экссудация	0,50	0,62	0,44	0,50	-0,06	-	-	-0,21	-0,31
Гиперемия	0,24	0,26	0,02	0,21	0,11	-	-	-0,14	-0,10
Отек	0,26	0,47	0,17	0,29	0,06	-	-	-0,09	-0,12
Вид цитогаммы	-0,35	-0,19	-0,12	-0,35	0,55	-	-	0,13	0,16
Эпителизация	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Грануляции	-	-	-	-	-	-	-	-	-
КОЕ	0,10	0,17	0,10	0,21	-0,11	-	-	-0,28	-0,12
Фаза раневого процесса	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание. Полужирным шрифтом выделены показатели, соответствующие статистически значимым корреляциям.

Таблица 84 – Коэффициенты корреляции между исходными показателями пациента и результатами применения классической хирургической обработки трофических язв нижних конечностей

I A блок исследований, контрольная группа

Исходный показатель	Показатель на 5-е сутки								
	Боль	Экссудация	Гиперемия	Отек	Вид цитогаммы	Эпителизация	Грануляции	КОЕ	Фаза раневого процесса
Пол	0,17	– 0,25	0,12	0,08	0,19	–	–	– 0,12	– 0,01
Возраст	0,07	0,12	0,19	0,13	– 0,04	–	–	0,08	– 0,12
<i>S</i>	0,41	0,71	0,75	0,72	– 0,60	–	–	0,56	– 0,63
Боль	0,20	0,31	0,40	0,46	– 0,46	–	–	0,39	– 0,46
Экссудация	0,35	0,63	0,52	0,49	– 0,47	–	–	0,40	– 0,38
Гиперемия	0,25	0,51	0,38	0,35	– 0,32	–	–	0,26	– 0,28
Отек	0,32	0,77	0,54	0,48	– 0,45	–	–	0,41	– 0,39
Вид цитогаммы	– 0,28	– 0,41	– 0,39	– 0,32	0,26	–	–	– 0,33	0,17
Эпителизация	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Грануляции	–	–	–	–	–	–	–	–	–
КОЕ	– 0,23	– 0,03	– 0,04	– 0,02	– 0,09	–	–	0,06	0,12
Фаза раневого процесса	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. Полужирным шрифтом выделены показатели, соответствующие статистически значимым корреляциям.

Таблица 85 – Коэффициенты корреляции между исходными показателями пациента и результатами применения разработанной методики стимулирования регенерации в трофических язвах малого и среднего размеров

I Б блок исследований, основная группа

Исходный показатель	Показатель на 30-е сутки								
	Боль	Экссудация	Гиперемия	Отек	Вид цитограммы	Эпителизация	Грануляции	КОЕ	S
Пол	0,21	-0,13	0,11	-0,01	0,01	0,09	0,09	-0,09	-0,09
Возраст	-0,10	-0,02	0,03	0,21	0,41	-0,24	-0,24	0,12	-0,34
S	0,32	0,22	0,33	0,03	-0,12	0,00	0,00	0,18	-0,02
Боль	-0,04	0,15	0,03	-0,18	0,04	-0,03	-0,03	0,18	0,01
Экссудация	-0,21	0,05	0,09	-0,11	0,18	-0,04	-0,04	0,01	-0,05
Гиперемия	-0,31	-0,07	0,01	-0,22	0,11	-0,10	-0,10	-0,20	-0,01
Отек	-0,18	-0,24	0,07	-0,01	-0,03	-0,12	-0,12	0,09	0,09
Вид цитограммы	0,05	-0,11	0,17	0,07	0,02	-0,26	-0,26	-	-0,01
Эпителизация	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Грануляции	-	-	-	-	-	-	-	-	-
КОЕ	0,00	-0,04	0,06	0,18	0,26	0,24	0,24	0,10	-0,22
Фаза раневого процесса	0,13	0,11	-0,17	-0,08	-0,17	-0,13	-0,13	-0,20	0,10

Примечание. Полужирным шрифтом выделены показатели, соответствующие статистически значимым корреляциям.

При использовании разработанного способа дебридмента ишемических трофических язв боль, экссудация, гиперемия, отек на 5-е сутки тем больше, чем больше начальная площадь раны, гиперемия, отек (таблица 86). Чем больше начальная экссудация, тем больше экссудация и гиперемия на 5-е сутки. Чем больше начальная гиперемия, тем ниже показатель раневого процесса на 5-е сутки. Чем выше начальный показатель вида цитограммы, тем ниже гиперемия и отек на 5-е сутки. Чем выше начальный КОЕ, тем выше КОЕ через 5 суток.

Таблица 86 – Коэффициенты корреляции между исходными показателями пациента и результатами применения разработанной методики стимулирования регенерации в обширных и гигантских трофических язвах
I В блок исследований, основная группа

Исходный показатель	Показатель на 30-е сутки								
	Боль	Экссудация	Гиперемия	Отек	Вид цитогаммы	Эпителизация	Приживляемость	КОЕ	S
Пол	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Возраст	–0,17	–0,12	–0,12	–0,12	–	0,18	0,19	–	–0,26
S	0,31	0,08	0,08	0,08	–	–0,21	–0,13	–	0,26
Боль	0,39	0,26	0,26	0,26	–	–0,57	–0,28	–	0,17
Экссудация	0,53	0,40	0,40	0,40	–	–0,73	–0,46	–	0,52
Гиперемия	0,22	0,15	0,15	0,15	–	–0,32	–0,05	–	0,27
Отек	0,21	0,11	0,11	0,11	–	–0,33	0,00	–	0,21
Вид цитогаммы	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Эпителизация	–0,48	0,03	0,03	0,03	–	0,56	0,28	–	–0,37
Грануляции	–	–	–	–	–	–	–	–	–
КОЕ	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Фаза раневого процесса	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. Полужирным шрифтом выделены показатели, соответствующие статистически значимым корреляциям.

При применении разработанного способа дебридмента начальная боль не оказывает влияния на показатели на 5-е сутки, в то время как при классической хирургической обработке начальная боль прямо коррелирует с экссудацией, гиперемией и отеком на 5-е сутки (таблица 88).

Таблица 87 – Коэффициенты корреляции между исходными показателями пациента и результатами применения разработанного способа дебридмента для ишемических трофических язв нижних конечностей

II А блок исследований, основная группа

Исходный показатель	Показатель на 5-е сутки								
	Боль	Экссудация	Гиперемия	Отек	Вид цитогаммы	Эпителизация	Грануляции	КОЕ	Фаза раневого процесса
Пол	0,09	-0,20	0,13	0,23	0,06	–	–	0,12	-0,02
Возраст	0,20	0,10	0,17	0,02	-0,11	–	–	0,23	-0,23
S	0,33	0,65	0,69	0,39	-0,06	–	–	0,12	-0,09
Боль	-0,04	0,21	0,30	0,06	-0,29	–	–	0,23	-0,29
Экссудация	0,24	0,58	0,55	0,28	-0,04	–	–	-0,16	-0,19
Гиперемия	0,34	0,46	0,51	0,36	-0,21	–	–	-0,06	-0,34
Отек	0,34	0,38	0,51	0,36	-0,07	–	–	0,07	-0,08
Вид цитогаммы	-0,21	-0,17	-0,36	-0,35	0,15	–	–	0,14	0,18
Эпителизация	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Грануляции	–	–	–	–	–	–	–	–	–
КОЕ	-0,06	0,15	0,26	0,14	-0,29	–	–	0,78	-0,29
Фаза раневого процесса	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. Полужирным шрифтом выделены показатели, соответствующие статистически значимым корреляциям.

Таблица 88 – Коэффициенты корреляции между исходными показателями пациента и результатами применения классической хирургической обработки ишемических трофических язв нижних конечностей
(II А блок исследований, контрольная группа)

Исходный показатель	Показатель на 5-е сутки								
	Боль	Экссудация	Гиперемия	Отек	Вид цитогаммы	Эпителизация	Грануляции	КОЕ	Фаза раневого процесса
Пол	-0,21	-0,07	0,19	0,13	-0,12	–	0,01	0,28	-0,12
Возраст	0,09	0,02	0,05	0,07	0,22	–	-0,18	0,06	0,22
S	0,60	0,81	0,66	0,74	-0,06	–	-0,63	0,04	-0,06
Боль	0,26	0,44	0,35	0,41	-0,07	–	-0,25	-0,03	-0,07
Экссудация	0,61	0,97	0,58	0,64	-0,06	–	-0,65	0,08	-0,06
Гиперемия	0,40	0,80	0,66	0,47	-0,16	–	-0,51	0,05	-0,16
Отек	0,51	0,74	0,62	0,72	-0,12	–	-0,49	0,04	-0,12
Вид цитогаммы	0,12	0,45	0,45	0,30	0,34	–	-0,16	-0,22	0,34
Эпителизация	-0,44	-0,38	-0,30	-0,43	0,05	–	0,71	-0,32	0,05
Грануляции	-0,44	-0,38	-0,30	-0,43	0,05	–	0,71	-0,32	0,05
КОЕ	0,24	0,00	0,09	0,23	0,11	–	-0,21	0,47	0,11
Фаза раневого процесса	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. Полужирным шрифтом выделены показатели, соответствующие статистически значимым корреляциям.

Таблица 89 – Коэффициенты корреляции между исходными показателями пациента и результатами применения разработанной методики стимулирования регенерации в ишемических трофических язвах нижних конечностей

(П Б блок исследований, основная группа)

Исходный показатель	Показатель на 30-е сутки								
	Боль	Экссудация	Гиперемия	Отек	Вид цитогаммы	Эпителизация	Грануляции	КОЕ	S
Пол	-0,01	-0,15	0,09	0,09	0,24	-0,03	-0,08	0,16	-0,19
Возраст	0,04	0,20	-0,01	-0,01	-0,19	-0,10	-0,19	-0,25	0,03
S	0,80	0,53	0,72	0,72	-0,47	-0,44	-0,42	0,50	0,95
Боль	0,54	0,12	0,29	0,29	-0,28	-0,28	-0,34	0,30	0,28
Экссудация	0,63	0,36	0,43	0,43	-0,35	-0,42	-0,40	0,49	0,63
Гиперемия	0,59	0,11	0,44	0,44	-0,45	-0,18	-0,10	0,51	0,60
Отек	0,62	0,00	0,20	0,20	-0,29	-0,15	-0,19	0,33	0,45
Вид цитогаммы	-0,27	-0,34	-0,39	-0,39	0,23	0,30	0,29	-0,30	-0,50
Эпителизация	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Грануляции	–	–	–	–	–	–	–	–	–
КОЕ	-0,05	-0,04	0,05	0,05	-0,02	0,12	0,15	0,02	0,06
Фаза раневого процесса	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. Полужирным шрифтом выделены показатели, соответствующие статистически значимым корреляциям.

При использовании разработанной методики стимулирования регенерации в ишемических трофических язвах обнаружены следующие закономерности между начальными и конечными показателями пациентов (таблица 89). Чем больше начальная площадь раны, тем больше боль, экссудация, гиперемия,

отек, бактериальная обсемененность и площадь раны на 30-е сутки и тем меньше (деструктивнее) показатель вида цитограммы, эпителизация и грануляции на 30-е сутки. Начальная боль оказывает влияние среди всех показателей только на боль через 30 суток, и корреляция прямая: чем больше начальная боль, тем больше боль через 30 суток. Чем больше начальная экссудация, тем больше боль, экссудация, гиперемия, отек, бактериальная обсемененность и площадь раны через 30 суток и тем меньше эпителизация и грануляции через 30 суток. Чем более выражена начальная гиперемия, тем больше боль, гиперемия, отек, бактериальная обсемененность и площадь раны через 30 суток и тем деструктивнее вид цитограммы через 30 суток. Чем выше показатель вида цитограммы, тем ниже гиперемия, отек и площадь раны через 30 суток.

При применении разработанного способа дебридмента для нейротрофических язв выявлены следующие закономерности (таблица 90). Чем выше начальная площадь раны, тем ниже показатель вида цитограммы через 5 суток. Чем выше начальные боль, экссудация, гиперемия и отек, тем выше через 5 суток боль, экссудация, гиперемия и отек. Чем выше начальная бактериальная обсемененность, тем выше через 5 суток боль, экссудация, гиперемия, отек.

При применении классической хирургической обработки (таблица 91) наблюдаются два основных отличия в корреляциях от разработанного способа дебридмента: во-первых, при классической хирургической обработке вид цитограммы и эпителизация через 5 суток зависят от большего количества начальных показателей (боль, экссудация, гиперемия, отек); во-вторых, чем выраженнее начальные эпителизация и грануляции, тем меньше боль, экссудация, гиперемия и отек.

Таблица 90 – Коэффициенты корреляции между исходными показателями пациента и результатами применения разработанного способа дебридмента для нейротрофических язв нижних конечностей
(III А блок исследований, основная группа)

Исходный показатель	Показатель на 5-е сутки								
	Боль	Экссудация	Гиперемия	Отек	Вид цитогаммы	Эпителизация	Грануляции	КОЕ	Фаза раневого процесса
Пол	-0,05	-0,14	-0,26	-0,26	-0,04	0,21	0,05	-0,12	-
Возраст	-0,02	0,11	-0,01	-0,01	0,07	0,07	-0,06	-0,19	-
S	0,08	0,17	0,24	0,24	-0,32	-0,13	-0,16	0,16	-
Боль	0,63	0,47	0,40	0,40	-0,02	-0,18	-0,15	0,09	-
Экссудация	0,80	0,72	0,72	0,72	-0,15	-0,17	-0,09	-0,02	-
Гиперемия	0,80	0,72	0,72	0,72	-0,15	-0,17	-0,09	-0,02	-
Отек	0,80	0,72	0,72	0,72	-0,15	-0,17	-0,09	-0,02	-
Вид цитогаммы	0,01	-0,14	-0,17	-0,17	-0,37	-0,25	-0,76	0,12	-
Эпителизация	-0,04	0,00	0,03	0,03	0,38	0,32	0,94	-0,05	-
Грануляции	-0,04	0,00	0,03	0,03	0,38	0,32	0,94	-0,05	-
КОЕ	0,31	0,37	0,34	0,34	-0,09	0,13	0,25	-0,09	-
Фаза раневого процесса	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание. Полужирным шрифтом выделены показатели, соответствующие статистически значимым корреляциям.

Корреляционный анализ позволил выявить статистические взаимосвязи между начальными и конечными показателями применения разработанной методики стимулирования регенерации в нейротрофических язвах нижних конечностей (таблица 92). Экссудация, гиперемия и отек через 30 суток тем больше, чем больше начальная площадь раны, боль, экссудация, отек и чем меньше начальные показатели вида цитогаммы и эпителизации. Эпителизация через 30 суток тем

больше, чем меньше начальные площадь раны, боль, экссудация, отек, и чем больше начальные показатели вида цитограммы и эпителизации. Грануляции через 30 суток тем больше, чем меньше начальная площадь раны и чем больше начальные показатели вида цитограммы и эпителизации. Площадь раны через 30 суток тем больше, чем больше начальные площадь раны и экссудация.

Таблица 91 – Коэффициенты корреляции между исходными показателями пациента и результатами применения классической хирургической обработки нейротрофических язв нижних конечностей
(III А блок исследований, контрольная группа)

Исходный показатель	Показатель на 5-е сутки								
	Боль	Экссудация	Гиперемия	Отек	Вид цитограммы	Эпителизация	Грануляции	КОЕ	Фаза раневого процесса
Пол	-0,08	-0,14	0,01	-0,07	-0,04	0,23	0,03	-0,09	0,17
Возраст	0,12	0,02	0,26	0,17	0,16	-0,13	0,21	-0,08	-0,08
<i>S</i>	-0,16	-0,21	0,15	-0,01	-0,09	0,11	0,41	0,03	0,01
Боль	0,53	0,51	0,23	0,43	-0,32	-0,40	-0,13	0,30	-0,30
Экссудация	0,45	0,43	0,32	0,29	-0,42	-0,41	-0,11	0,25	-0,14
Гиперемия	0,45	0,43	0,32	0,29	-0,42	-0,41	-0,11	0,25	-0,14
Отек	0,45	0,43	0,32	0,29	-0,42	-0,41	-0,11	0,25	-0,14
Вид цитограммы	-0,25	-0,26	-0,13	-0,20	0,11	0,21	-0,08	0,20	-0,20
Эпителизация	-0,32	-0,29	-0,47	-0,26	-0,06	0,42	0,13	0,17	-0,03
Грануляции	-0,81	-0,77	-0,59	-0,75	0,36	0,60	0,23	-0,01	0,24
КОЕ	-0,17	-0,23	-0,18	-0,43	0,21	0,29	0,03	0,11	-0,01
Фаза раневого процесса	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены показатели, соответствующие статистически значимым корреляциям.

Таблица 92 – Коэффициенты корреляции между исходными показателями пациента и результатами применения разработанной методики стимулирования регенерации в нейротрофических язвах нижних конечностей

(Ш Б блок исследований, основная группа)

Исходный показатель	Показатель на 30-е сутки								
	Боль	Экссудация	Гиперемия	Отек	Вид цитогаммы	Эпителизация	Грануляции	КОЕ	S
Пол	–	0,11	0,11	0,11	0,01	–0,11	–0,17	0,07	0,13
Возраст	–	–0,17	–0,17	–0,17	–0,01	0,17	0,09	0,30	–0,33
S	–	0,40	0,40	0,40	–0,30	–0,40	–0,50	–0,16	0,87
Боль	–	0,46	0,46	0,46	–0,24	–0,46	–0,27	0,07	0,26
Экссудация	–	0,59	0,59	0,59	–0,24	–0,59	–0,33	–0,17	0,41
Гиперемия	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Отек	–	0,46	0,46	0,46	–0,24	–0,46	–0,27	0,07	0,26
Вид цитогаммы	–	–0,68	–0,68	–0,68	0,36	0,68	0,40	0,11	–0,21
Эпителизация	–	–0,68	–0,68	–0,68	0,36	0,68	0,40	0,11	–0,21
Грануляции	–	–0,06	–0,06	–0,06	0,17	0,06	0,09	–0,15	–0,16
КОЕ	–	–0,01	–0,01	–0,01	0,07	0,01	–0,28	0,08	0,15
Фаза раневого процесса	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. Полужирным шрифтом выделены показатели, соответствующие статистически значимым корреляциям.

Корреляционный анализ позволяет выявить линейные зависимости, однако между показателями могут встречаться нелинейные зависимости, и даже при близком к нулю значении коэффициента корреляции зависимость может быть сильно выраженной и статистически значимой.

Кинетика заживления ран

В ходе клинического исследования получены данные об изменении основных показателей ран с течением времени. Эти данные позволяют выявить

закономерности изменения показателей во времени – кинетики и провести сравнительный анализ кинетики заживления ран при использовании различных методик стимулирования регенерации.

Сравнивая графики кинетики для различных методик стимулирования регенерации в трофических язвах малого и среднего размера (первый Б блок исследования), можно сделать следующие заключения.

Разработанная комплексная методика стимулирования регенерации среди рассматриваемых методик наиболее быстро снижает боль (рисунок 40, *а*). Об этом свидетельствуют как наименьшее абсолютное значение боли (0,32 балла) к концу периода наблюдения через 30 суток, так и больший угол наклона графика в интервале 14–30 суток. С углом наклона графика связана скорость изменения показателя (темп уменьшения боли): скорость пропорциональна тангенсу угла наклона графика.

Использование современных перевязочных средств неблагоприятно сказывается на боли: в первую неделю боль усиливается относительно начального значения, затем в период с 7-х по 30-е сутки слабо уменьшается. Использование только коллагенсодержащих препаратов позволяет быстро уменьшить боль в период до 7-х суток, однако с 7-х по 30-е сутки боль купируется слабо. Использование только обогащенной тромбоцитами донорской плазмы в целом обеспечивает эффективное снижение боли, однако в период с 14-х по 30-е сутки уступает разработанной комплексной методике.

Наибольшая эффективность в снижении экссудации (рисунок 40, *б*) достигается при использовании комплексной методики (наибольший темп уменьшения экссудации в период с 14-х по 30-е сутки) и отдельном использовании обогащенной тромбоцитами донорской плазмы (высокий темп уменьшения экссудации в период до 14-х суток). Использование современных перевязочных средств приводит к длительному (0–14 суток) увеличению экссудации с медленным последующим уменьшением (14–30 суток). Отдельное применение коллагенсодержащих препаратов позволяет в первую неделю получить резкое уменьшение экссудации, однако с 7-х до 30-х суток происходит не уменьшение, а рост экссудации.

Таким образом, разработанная комплексная методика позволяет получить наиболее оптимальную кинетику снижения боли и экссудации среди рассматриваемых методик.

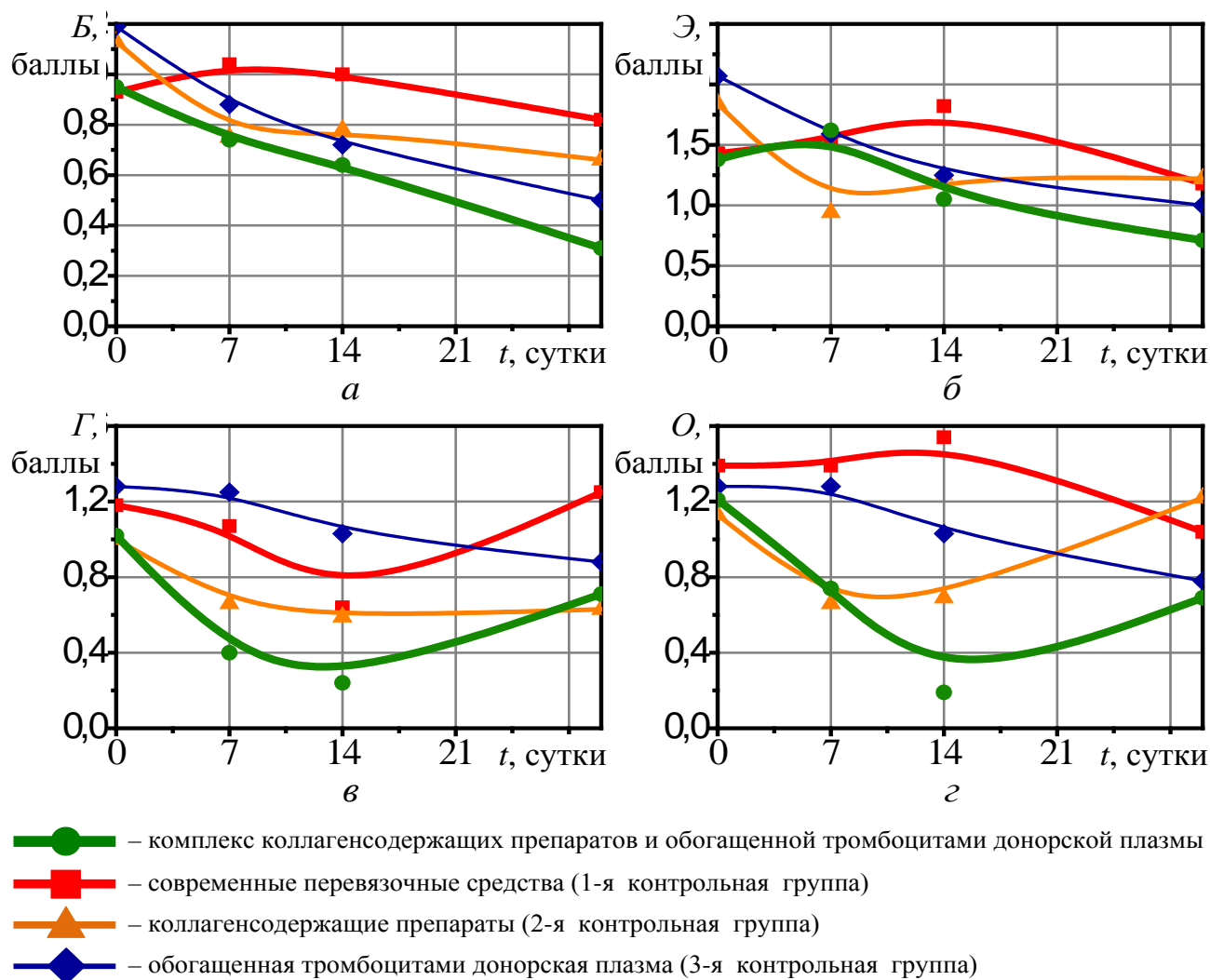


Рисунок 40 – Изменение параметров ран с течением времени для различных методик стимулирования регенерации в трофических язвах малого и среднего размера (I Б блок исследований)

При использовании разработанной методики гиперемия и отек (рисунок 40, в, г) сначала уменьшаются в первые две недели, в последующие две недели несколько увеличиваются. Аналогичные неблагоприятные закономерности наблюдаются в отношении гиперемии при использовании перевязочных средств и отека при отдельном использовании коллагенсодержащих препаратов. Отдельное использование обогащенной тромбоцитами донорской плазмы позволяет обеспечить непрерывное снижение гиперемии и отека, однако снижение слабое, и

конечное значение данных показателей на 30-е сутки оказывается выше, чем при использовании разработанной комплексной методики. Поэтому, несмотря на более сложный характер зависимости (уменьшение – увеличение), разработанная методика эффективнее снижает гиперемиию и отек: как на 14-е сутки, когда методика имеет достоверное преимущество перед остальными, так и в целом за 30 суток, за которые разработанная методика обеспечивает лучшее или одно из лучших снижение абсолютных значений гиперемии и отека.

Рассмотренные показатели (боль, экссудация, гиперемия, отек) связаны со сложными внутренними процессами в организме, поэтому имеют сложные закономерности, которые трудно описать аналитически. Однако такой итоговый показатель, как площадь раны S (рисунок 41), является внешним проявлением процесса лечения, поэтому его изменение во времени подчиняется более простым закономерностям, которые могут быть описаны аналитически экспоненциальными функциями вида

$$S(t) = S_0 e^{-\frac{t}{\tau}}, \quad (7)$$

где S_0 – начальная площадь раны (при $t = 0$ суток); τ – характерное время заживления раны.

Параметр τ имеет важное прогностическое значение: позволяет одним числом охарактеризовать кинетику заживления и проще оценить на практике срок заживления раны. Он интерпретируется как время, за которое площадь раны уменьшается ориентировочно в три раза (если точнее, в e раз, где основание натуральных логарифмов $e = 2,718\dots$).

Кроме того, параметр τ позволяет исключить зависимость результатов от начальной площади раны (в основной и контрольных группах начальная площадь раны несколько различается из-за неизбежных статистических флуктуаций). Таким образом, удастся добиться лучшей сравнимости групп за счет анализа не абсолютных величин площади, а характерного времени уменьшения площади раны.

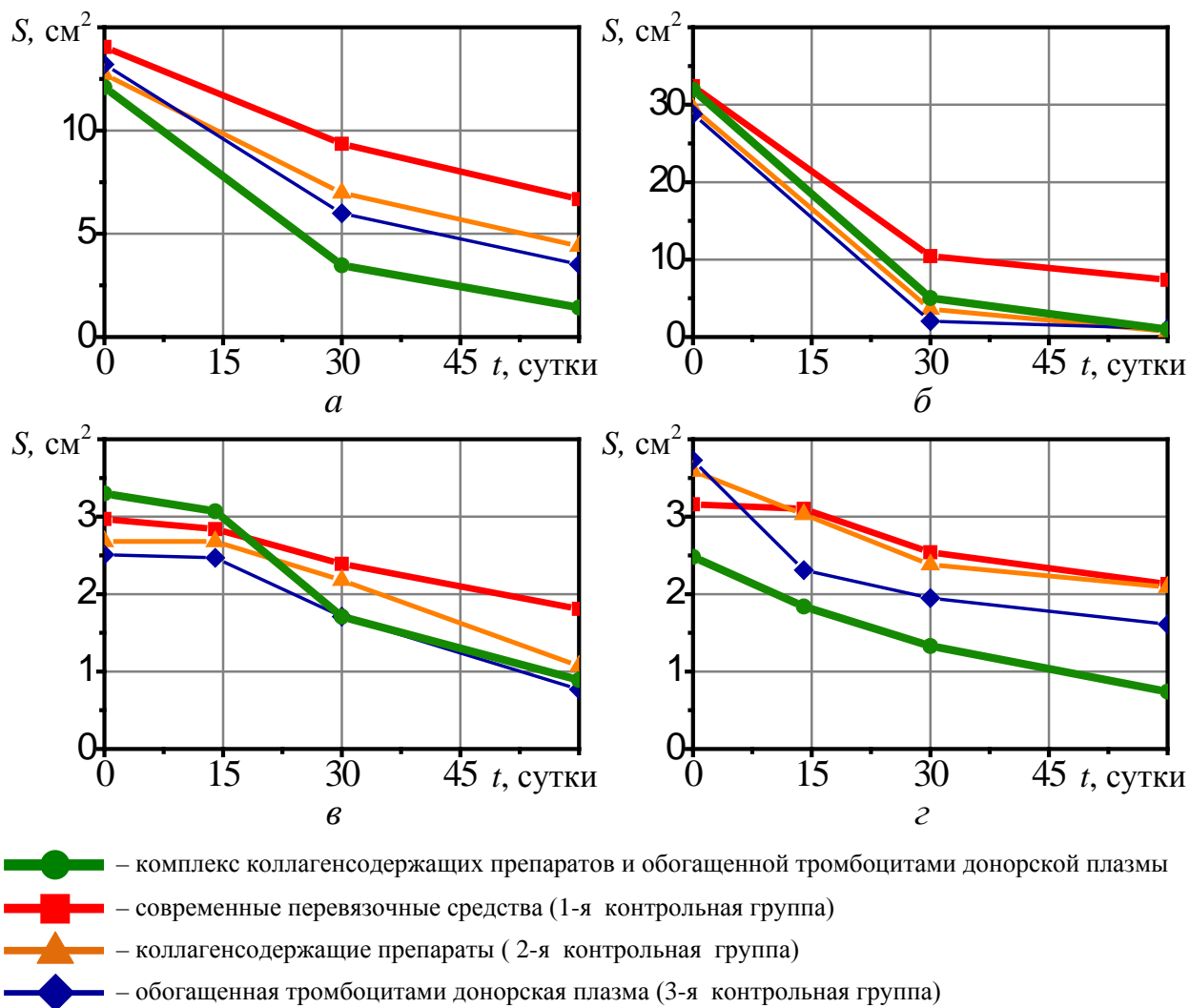


Рисунок 41 – Изменение площади раны с течением времени для различных методик стимуляции регенерации в блоках I Б (а), I В (б), II Б (в), III Б (г)

Для иллюстрации качества аппроксимации закономерностей уменьшения площади раны на рисунке 42, а, б, г, графики экспоненциальных функций наложены на точки клинических испытаний. Хорошее совпадение точек с графиками свидетельствует о том, что выбранная для аппроксимации экспоненциальная функция является в высокой степени естественной для процесса заживления ран с использованием методик регенерации.

Параметры экспоненциальной функции для основных методик стимуляции регенерации представлены в таблица 93.

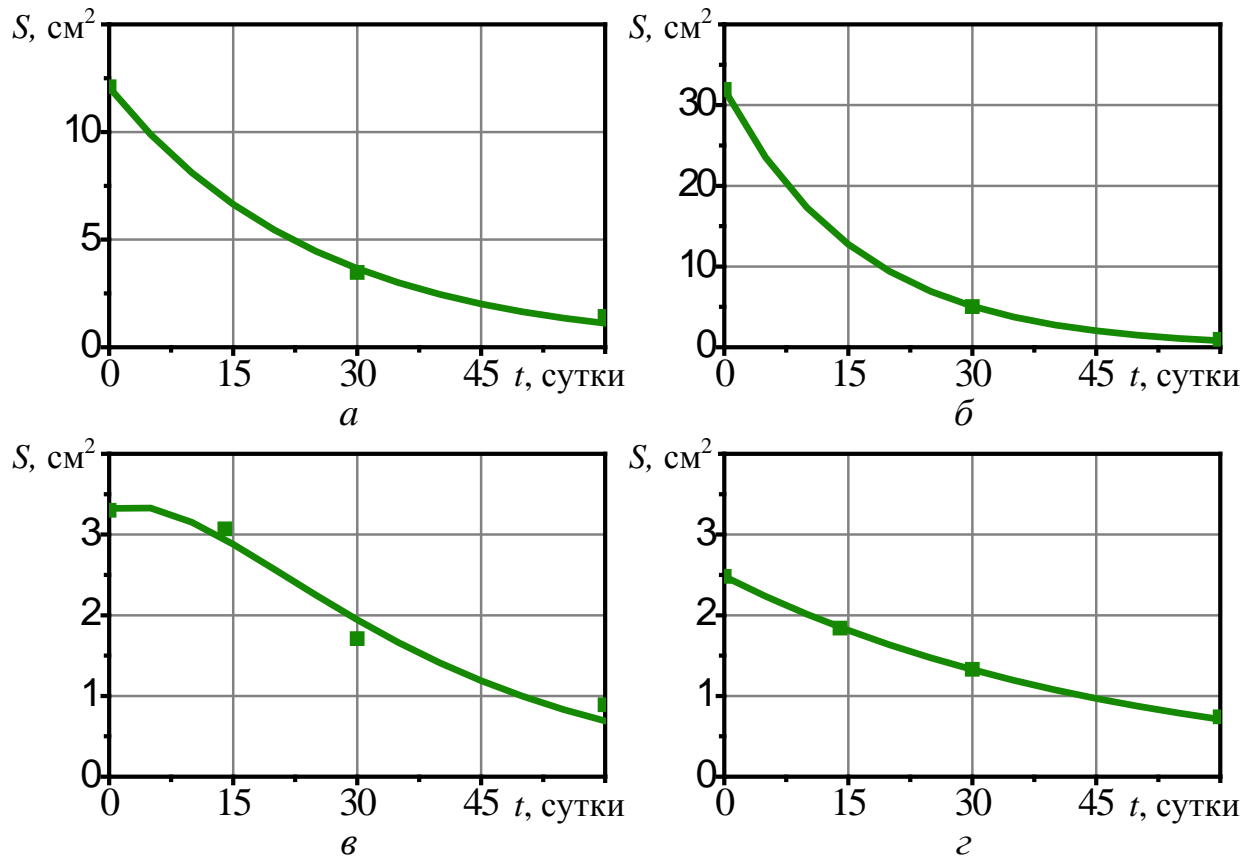


Рисунок 42 – Результаты аппроксимации экспоненциальной функции зависимости площади раны от времени для разработанной методики стимулирования регенерации в блоках I Б (а), I В (б), II Б (в), III Б (г)

Таблица 93 – Параметры кинетики заживления для различных методик стимулирования регенерации в трофических язвах

Блок исследований	Методика	Группа	Начальная площадь раны S_0 , cm^2	Характерное время уменьшения площади раны τ , сутки
Блок I Б	Комплекс	I Б осн.	12,07	25,1
Блок I Б	Современные перевязочные средства	I Б контр. 1-я	13,98	78,9
Блок I Б	Коллаген-содержащие препараты	I Б контр. 2-я	12,64	54,1

Блок I Б	Обогащенная тромбоцитами донорская плазма	I Б контр. 3-я	13,10	41,7
Блок I В	Комплекс	I В осн.	31,93	16,3
Блок I В	Современные перевязочные средства	I В контр. 1-я	31,98	31,7
Блок I В	Коллаген-содержащие препараты	I В контр. 2-я	29,53	14,4
Блок I В	Обогащенная тромбоцитами донорская плазма	I В контр. 3-я	28,79	11,6
Блок III Б	Комплекс	III Б осн.	2,47	48,9
Блок III Б	Современные перевязочные средства	III Б контр. 1-я	3,24	143,1
Блок III Б	Коллаген-содержащие препараты	III Б контр. 2-я	3,50	101,4
Блок III Б	Обогащенная тромбоцитами донорская плазма	III Б контр. 3-я	3,43	61,0

Для трофических язв малого и среднего размера разработанная методика стимулирования регенерации максимально обеспечивает уменьшение площади раны: площадь уменьшается втрое за 25,1 суток. Среди других рассматриваемых методик наибольшую эффективность дает использование обогащенной тромбоцитами донорской плазмы: уменьшение площади в *e* раз происходит за 41,7 суток, что в 1,66 раза медленнее разработанной методики. Еще менее эффективно отдельное использование коллагенсодержащих препаратов: площадь раны уменьшается в 2,16 раза медленнее разработанной методики. Наименее

эффективно использование только современных перевязочных средств: площадь раны уменьшается в 3,14 раза медленнее разработанной методики.

Для трофических язв большого и обширного (гигантского) размеров разработанная комплексная методика не обеспечивает наилучшего приживления пересаженного кожного лоскута: результаты отдельного применения коллагенсодержащих препаратов или обогащенной тромбоцитами донорской плазмы лучше, чем комплекса препаратов и просто аутодерматоластики. Однако разработанная методика имеет преимущества по другим показателям.

Разработанная комплексная методика наиболее эффективна в снижении площади нейротрофических язв: характерное время уменьшения площади раны составляет 48,9 суток, что значительно ниже, чем при использовании обогащенной тромбоцитами донорской плазмы (61,0 суток, то есть заживление в 1,25 раза медленнее), и тем более лучше, чем при использовании коллагенсодержащих препаратов (101,4 суток, что в 2,07 раза медленнее) и современных перевязочных средств (143,1 суток, что – в 2,93 раза медленнее).

Кинетические кривые для ишемических трофических язв (рисунок 41, в) имеют более сложную форму (перегиб), которую нельзя описать одной экспоненциальной функцией. По-видимому, это двухстадийный процесс, и для его аналитического описания целесообразно использовать комплекс из двух экспоненциальных функций:

$$S(t) = S_1 e^{-\frac{t}{\tau_1}} + S_2 e^{-\frac{t}{\tau_2}}, \quad (8)$$

где S_1 и S_2 – предэкспоненциальные множители, не имеющие явного медицинского смысла; τ_1 – характерная длительность первой стадии заживления раны (медленное заживление); τ_2 – характерная длительность основной, второй, стадии заживления раны (быстрое заживление), представляющая собой оценочное время, за которое площадь раны уменьшается в три раза.

Определенные методом наименьших квадратов параметры биекспоненциальной функции представлены в таблице 94. Для определения параметров аппроксимирующей функции методом наименьших квадратов была

специально составлена компьютерная программа (приложение 4) на языке *Object Pascal* в среде программирования Borland Delphi 7. Для подбора параметров аппроксимирующей функции использовался метод Монте-Карло с сужающимися диапазонами.

Таблица 94 – Параметры кинетики заживления для различных методик стимуляции регенерации трофических язв на фоне артериальной недостаточности

Блок исследований	Методика	Группа	Параметр S_1 , cm^2	Параметр S_2 , cm^2	Характерное время первой стадии, τ_1 , сутки	Характерное время уменьшения площади раны на второй стадии, τ_2 , сутки
Блок П Б	Комплекс	П Б осн.	-6,01	9,34	14,6	24,3
Блок П Б	Современные перевязочные средства	П Б контр. 1-я	-0,59	3,57	16,7	88,0
Блок П Б	Коллаген-содержащие препараты	П Б контр. 2-я	-7,09	9,77	20,4	31,6
Блок П Б	Обогащенная тромбоцитами донорская плазма	П Б контр. 3-я	-3,66	6,18	14,5	29,3

Среди четырех параметров биэкспоненциальной функции наиболее важным является параметр τ_2 , характеризующий экспоненциальное уменьшение площади раны на II стадии, ориентировочно с 14-х до 60-х суток.

Разработанная комплексная методика обеспечивает наименьшее характерное время уменьшения площади раны (24,3 суток) для ишемических трофических язв среди сравниваемых методик (таблица 94). Отдельное использование коллагенсодержащих препаратов или обогащенной тромбоцитами донорской плазмы увеличивает время заживления раны примерно в 1,25 раза

(параметр τ_2 равен 31,6 и 29,3 суток соответственно). При использовании современных перевязочных средств площадь раны уменьшается очень медленно, по сравнению с другими методиками: площадь уменьшается втрое за 88 суток, что в 3,62 раза медленнее, чем при использовании комплексной методики.

Таким образом, разработанная комплексная методика обеспечивает в целом наилучшую кинетику заживления ран по сравнению с использованием современных перевязочных средств и отдельным использованием коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы.

Прогноз результатов лечения

Большую практическую ценность имели бы методы прогнозирования эффективности лечения различными способами и методиками в зависимости от исходных показателей пациентов.

Для быстрой оценки предполагаемой эффективности лечения удобны картограммы прогноза: графически изображенные зависимости результатов лечения от исходных показателей. Для построения картограмм необходимо использовать функции двух переменных, поэтому в данном подразделе рассматривается только двухфакторное прогнозирование, когда результат лечения прогнозируется на основе двух входных показателей. Далее представлены материалы (формулы, картограммы прогнозирования) для прогнозирования результатов лечения основными разработанными способами и методиками.

Для прогнозирования результатов применения разработанного способа дебридмента трофических язв (I A блок) в качестве входных показателей используются показатели возраст – B и площадь раны – S , а также боль – B и $\lg(\text{КОЕ}) – K$ (рисунок 43).

Целью прогноза является предсказание с определенной точностью показателей пациента на 5-е сутки, в частности, боли – B_5 , экссудации – \mathcal{E}_5 , $\lg(\text{КОЕ}) – K_5$ и фазы раневого процесса – Φ_5 . Взаимосвязь исходных показателей и показателей через 5 суток можно представить схематически следующим образом (рисунок 44).

Для прогнозирования перечисленных показателей целесообразно на основе результатов проведенных клинических исследований получить аналитические выражения для функций от двух переменных: для прогноза первого типа $B_5(B, S)$, $\mathcal{E}_5(B, S)$, $K_5(B, S)$, $\Phi_5(B, S)$, для прогноза второго типа $B_5(B, K)$, $\mathcal{E}_5(B, K)$, $K_5(B, K)$, $\Phi_5(B, K)$.

Условие благоприятного прогноза может быть выражено в оптимизационной форме:

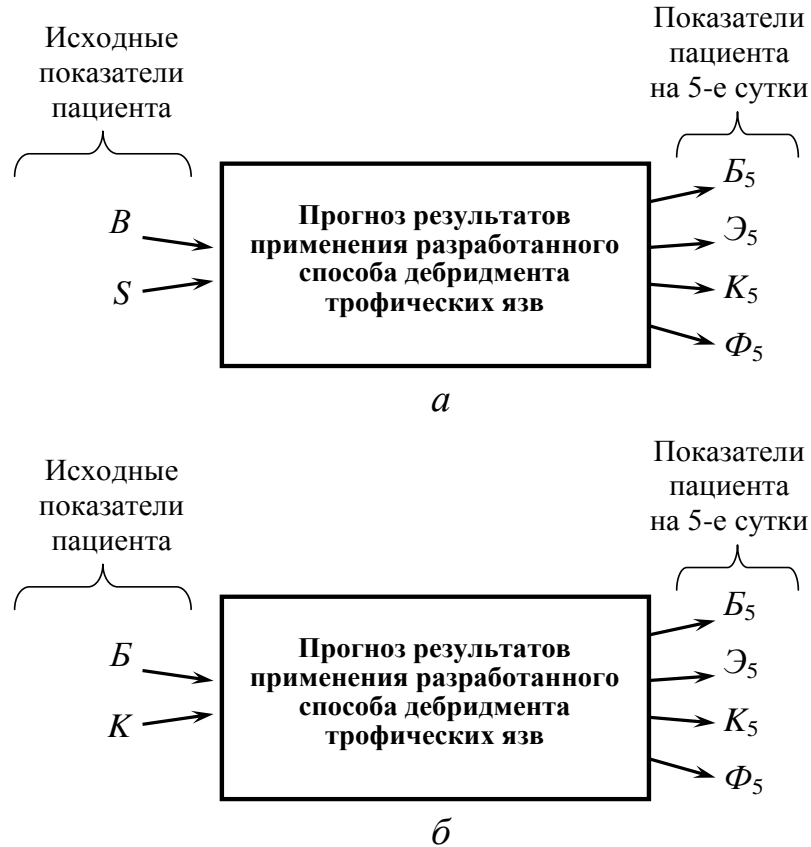


Рисунок 43 – Постановка задачи на прогнозирование результатов применения разработанного способа дебридмента трофических язв

$$\begin{cases} B_5(B, S) \rightarrow \min; \\ \mathcal{E}_5(B, S) \rightarrow \min; \\ K_5(B, S) \rightarrow \min; \\ \Phi_5(B, S) \rightarrow \max; \end{cases} \quad (9)$$

$$\begin{cases} B_5(B, K) \rightarrow \min; \\ \mathcal{E}_5(B, K) \rightarrow \min; \\ K_5(B, K) \rightarrow \min; \\ \Phi_5(B, K) \rightarrow \max. \end{cases}$$

В ходе решения задачи прогнозирования целесообразно определить в факторных пространствах (B, S) и (B, K) области благоприятного и неблагоприятного прогноза и разработать графические материалы для быстрого определения на практике прогноза заживления ран для конкретного анализируемого пациента.

Для установления взаимосвязи между входными и прогнозируемыми показателями использованы соответствующие столбцы таблицы результатов клинических исследований. Функции прогноза будем искать в аналитическом виде полиномов второго порядка:

$$P(B, S) = k_1 B^2 + k_2 S^2 + k_3 B S + k_4 B + k_5 S + k_6, \quad (10)$$

где P – прогнозируемый показатель ($B_5, \mathcal{E}_5, K_5, \Phi_5$); $k_1 \dots k_6$ – коэффициенты многочлена. Для прогноза второго типа в качестве независимых переменных необходимо использовать B и K .

Определение коэффициентов зависимостей $P(B, S)$ и $P(B, K)$ производится путем аппроксимации методом наименьших квадратов. Метод заключается в решении обратной задачи для определения таких коэффициентов $k_1 \dots k_6$, при которых сумма квадратов отклонений аналитической зависимости от экспериментальных данных будет минимальной:

$$\sum_{i=1}^{N_{\Pi}} \left(P_{\text{аналит.}}(B^i, S^i) - P_{\text{эксп.}}^i(B^i, S^i) \right)^2 \rightarrow \min, \quad (11)$$

где i – номер пациента; N_{Π} – общее количество пациентов, данные которых используются для получения прогнозирующих зависимостей; $P_{\text{аналит.}}$ – аналитическая зависимость показателя P от входных показателей; $P_{\text{эксп.}}^i$ – экспериментальные значения показателя P для i -го пациента.

Аппроксимация методом наименьших квадратов произведена с использованием математического пакета MathCAD 14 (приложение 5). В результате аппроксимации получены следующие формулы для прогноза:

$$B_5(B, S) = -9,088 \cdot 10^{-4} B^2 - 4,53 \cdot 10^{-4} S^2 + 1,759 \cdot 10^{-3} B S + 0,077 B - 0,099 S - 0,349; \quad (12)$$

$$\mathcal{E}_5(B, S) = -9,088 \cdot 10^{-4} B^2 - 4,53 \cdot 10^{-4} S^2 + 1,759 \cdot 10^{-3} B S + 0,077 B - 0,099 S - 0,349; \quad (13)$$

$$K_5(B, S) = 1,971 \cdot 10^{-3} B^2 + 6,54 \cdot 10^{-4} S^2 - 2,474 \cdot 10^{-3} B S - 0,196 B + 0,125 S + 7,186; \quad (14)$$

$$\Phi_5(B, S) = 3,722 \cdot 10^{-4} B^2 - 1,408 \cdot 10^{-4} S^2 - 2,676 \cdot 10^{-4} B S - 0,042 B + 0,034 S + 2,726, \quad (15)$$

где единица измерения возраста B – годы, площади раны S – см², боли B_5 и экссудации \mathcal{E}_5 – баллы, десятичного логарифма КОЕ K_5 – безразмерная (порядок десяти), фазы раневого процесса Φ_5 – безразмерная (в данном случае число от 1 до 2, для оценки близости к первой или второй фазе раневого процесса).

Для проверки адекватности описания данными формулами прогнозирующих зависимостей использовали критерий Фишера. Полученные формулы могут быть использованы в клинической практике для прогноза состояния раны по исходным показателям пациента.

Для анализа полученных зависимостей целесообразно изобразить их графически (рисунок 44).

На основе данных графиков построены соответствующие картограммы (рисунок 49), позволяющие с достаточно высокой точностью путем графических построений определить состояние пациента через 5 суток.

На картограммах выделены области благоприятного прогноза (зеленым цветом) и неблагоприятного прогноза (красным цветом). Разделение на области условное и произведено из соображений привязки области к линиям уровня картограммы так, чтобы область была достаточно протяженной в факторном пространстве. Для картограммы $B_5(B, S)$ благоприятная область задается условием $B_5 < 0,5$ балла, неблагоприятная – $B_5 > 1,0$ балла (рисунок 44, а). Для картограммы $\mathcal{E}_5(B, S)$ благоприятная область задается условием $\mathcal{E}_5 < 1,0$ балла, неблагоприятная – $\mathcal{E}_5 > 1,5$ балла (рисунок 44, б). Для картограммы $K_5(B, S)$ благоприятная область задается условием $K_5 < 3$, неблагоприятная – $K_5 > 5$ (рисунок 44, в). Для картограммы $\Phi_5(B, S)$ благоприятная область задается условием $\Phi_5 > 2,0$ балла, неблагоприятная – $\Phi_5 < 1,7$ балла (рисунок 44, г).

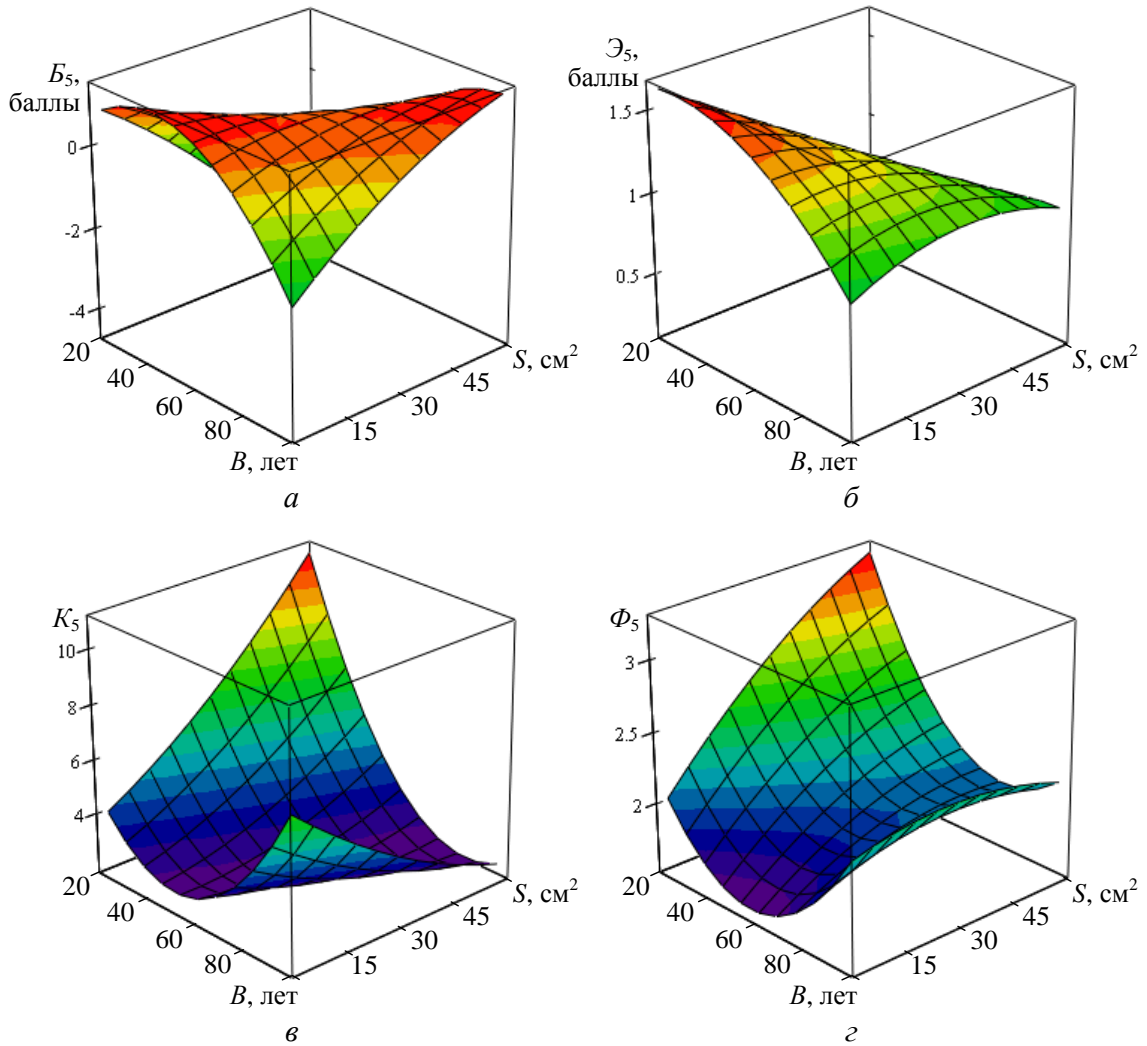


Рисунок 44 – Зависимости показателей пациентов
на 5-е сутки от исходных показателей

Пример использования картограмм представлен на рисунке 45, *а*. Если возраст пациента составляет 40 лет (точка *A*) и исходная площадь раны составляет 30 см^2 (точка *B*), то соответствующая данным показателям точка *C* в факторном пространстве попадает в затемненную благоприятную область и практически на изолинию $B_5 = 0$. То есть через 5 суток после дебридмента разработанным способом можно ожидать, что оценка болевых ощущений пациента будет близка к нулю баллов.

Анализируя расположение благоприятных и неблагоприятных областей в факторном пространстве, можно сделать следующие выводы.

Боль через 5 суток после применения разработанного способа дебридмента будет наименьшей у пациентов 70–90 лет с площадью раны до 35 см^2 и у пациентов

20–70 лет с площадью раны 15–60 см² (рисунок 45, а). Повышенные болевые ощущения (более 1 балла) можно прогнозировать для пациентов 30–60 лет с площадью раны до 15 см² и для пациентов 70–90 лет с площадью раны 45–60 см².

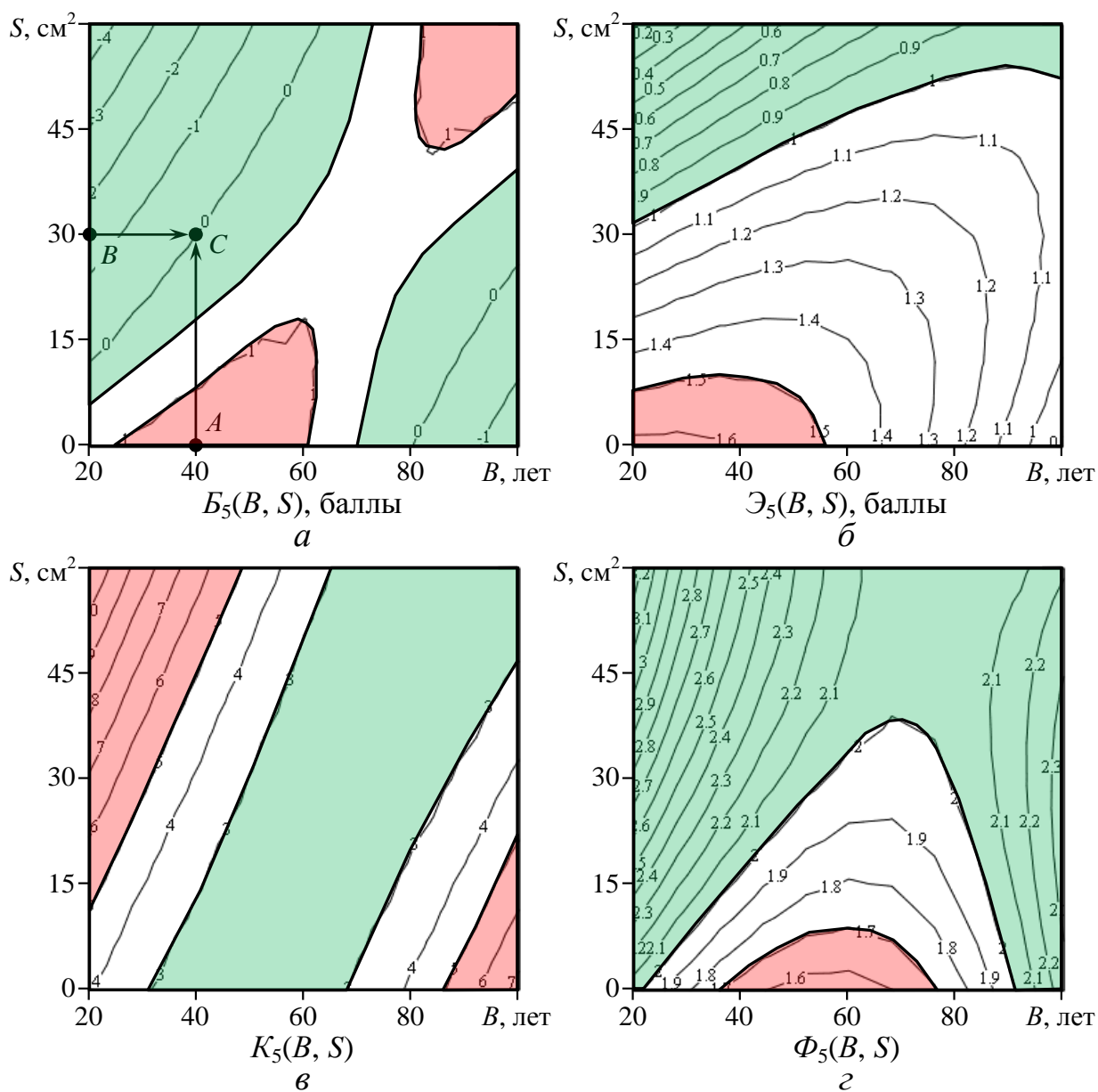


Рисунок 45 – Картограмма прогноза показателей пациентов на 5-е сутки по исходным показателям B и S

Экссудация через 5 суток минимальная (менее 1 балла) для пациентов всех возрастов с площадью раны 35–60 см² (рисунок 45, б). Можно ожидать повышенную экссудацию (более 1,5 балла) для пациентов 20–55 лет с исходной площадью раны до 8 см².

Минимальные значения КОЕ (менее 3) можно ожидать для пациентов среднего диапазона возраста 40–85 лет (рисунок 45, в). Повышенные значения КОЕ (более 5) прогнозируются для пациентов возраста 20–45 лет с площадью раны более 20 см² и для пациентов возраста 85–90 лет с площадью раны менее 15 см².

Аналогичным образом построены картограммы прогноза по показателям фазы раневого процесса, возраста и площади ран (рисунок 45, з) и другой паре исходных показателей – исходной боли и КОЕ (рисунок 46).

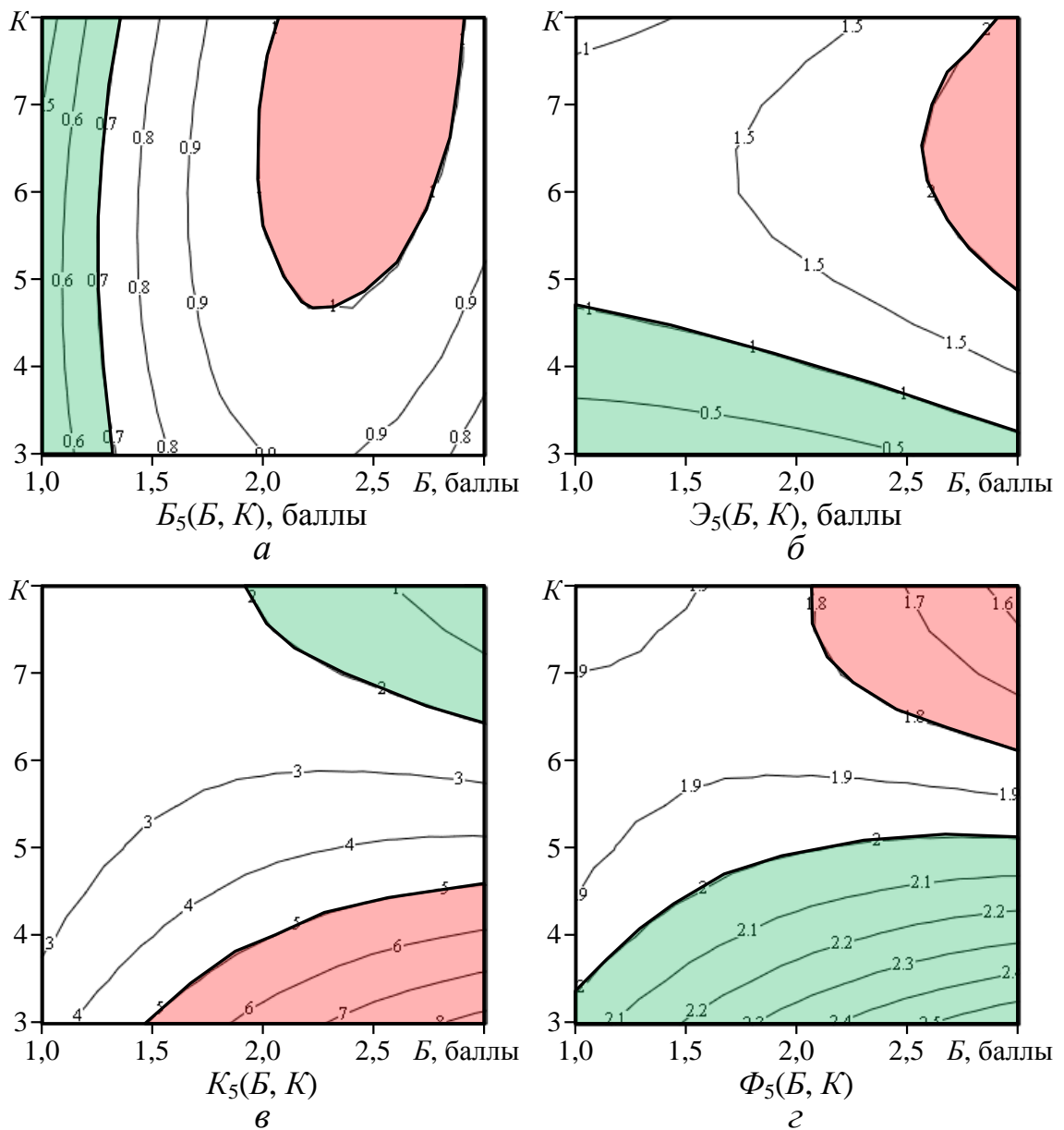


Рисунок 46 – Картограмма прогноза показателей пациентов на 5-е сутки по исходным показателям боли B и $\lg(\text{КОЕ}/\text{г}) K$

Таким образом, получены материалы для прогнозирования с помощью математических методов результатов применения способа дебридмента трофических язв.

Компьютерная программа для прогнозирования результатов лечения трофических язв разработанными методами

В данном подразделе изложена методика прогнозирования результатов применения разработанных способов дебридмента и стимулирования регенерации ран.

Предложенный выше вариант прогнозирования – по двум отдельным показателям – использует только малую часть информации из собранного статистического материала по лечению пациентов. Поэтому целесообразно разработать метод прогнозирования, который использовал бы одновременно все показатели пациентов и соответственно всю информацию из собранной базы данных.

Одним из наиболее простых и одновременно эффективных методов прогнозирования, подходящих для данной цели, является метод прогнозирования по эталонам (МПЭ). Метод по своему математическому принципу действия близок к работе человеческой памяти и в настоящее время широко используется в системах искусственного интеллекта.

В рамках метода под эталоном понимается информация о процессе лечения каждого i -го пациента. Для каждого эталона-пациента известны исходные показатели $x_{i1} \dots x_{mi}$ (где m – количество входных показателей) и известен результат лечения – показатели $y_{i1} \dots y_{ni}$ (где n – количество выходных показателей).

Суть метода прогнозирования по эталонам заключается в том, что для нового пациента, которому необходимо выполнить прогноз, по известным его исходным показателям $x_{1n} \dots x_{mn}$ выбираются наиболее похожие пациенты-эталон и усредняются их результаты лечения для получения прогноза

$$y_{jn} = y_{j1} \cdot \alpha_1(r_1) + y_{j2} \cdot \alpha_2(r_2) + \dots + y_{jN} \cdot \alpha_N(r_N) = \sum_{i=1}^N y_{ji} \cdot \alpha_i(r_i), \quad (16)$$

где y_{ji} – выходной показатель j пациента i из базы данных; $\alpha_i(r_i)$ – весовой коэффициент эталона i , зависящий от расстояния r_i в факторном пространстве (x_1, x_2, \dots, x_m) между новым пациентом и i -м эталонным пациентом; N – количество эталонов (количество пациентов в основной группе для разработанного способа или методики).

Расстояние в факторном пространстве между новым пациентом и эталонным рассчитывается по теореме Пифагора для N -измерений:

$$r_i = \sqrt{(x_{1n} - x_{1i})^2 + (x_{2n} - x_{2i})^2 + \dots + (x_{173n} - x_{173i})^2} = \sqrt{\sum_{j=1}^m (x_{jn} - x_{ji})^2}, \quad (17)$$

где j – номер исходного показателя пациентов.

С помощью весовых коэффициентов α_i учитывается, какую долю информации передают эталоны в зависимости от расстояния до пробной точки факторного пространства. Весовой коэффициент α_i должен быть тем больше, чем меньше расстояние r_i , а при неограниченном увеличении расстояния α_i должен стремиться к нулю. Одним из наиболее удобных и математически обоснованных является выражение для весовых коэффициентов в форме гауссовой функции:

$$\alpha_i^0(r_i) = \exp\left(-\frac{r_i^2}{\sigma^2}\right), \quad (18)$$

где индекс «0» в обозначении переменной α_i^0 означает предварительный ненормированный вариант; σ – характерное расстояние, до которого эталоны считаются ближайшими.

После определения весовых коэффициентов α_i по данной формуле производится их нормировка, чтобы выполнялось условие

$$\alpha_1(r_1) + \alpha_2(r_2) + \dots + \alpha_N(r_N) = \sum_{i=1}^N \alpha_i(r_i) = 1. \quad (19)$$

Исходя из этого нормировка коэффициентов α_i^0 осуществляется по формуле

$$\alpha_i(r_i) = \frac{\alpha_i^0(r_i)}{\sum_{j=1}^N \alpha_j^0(r_j)}, \quad (20)$$

Окончательное выражение для прогноза показателя y_j для нового пациента можно записать следующим образом:

$$y_{jn} = \sum_{i=1}^N y_i \cdot \exp \left(- \frac{\sum_{j=1}^M (x_{jn} - x_{ji})^2}{\sigma^2} \right) \left(\sum_{j=1}^N \exp \left(- \frac{\sum_{k=1}^M (x_{kn} - x_{kj})^2}{\sigma^2} \right) \right)^{-1}. \quad (21)$$

Предложенный метод прогнозирования реализован в «Программе для прогнозирования результатов применения персонализированной технологии местного лечения трофических язв различной этиологии». Интерфейс программы представлен в приложении 6. Программа разработана на языке *Object Pascal* в среде программирования *Borland Delphi 7*, текст программы представлен в приложении 7. Программа зарегистрирована в Роспатенте.

Программа предназначена для определения вероятных показателей пациента после лечения на основе 10 его исходных показателей. Для прогноза программа использует базу данных, подключаемую в виде отдельного файла формата ТХТ, о пациентах из основных групп для рассматриваемой методики. Ниже приведен пример использования программы для прогнозирования результатов разработанного способа дебридмента трофических язв малого и среднего размера (I Б блок).

Разработанная программа обеспечивает выполнение следующих функций:

- позволяет ввести в окна интерфейсной формы информацию о пациенте, для которого необходимо выполнить прогноз;
- рассчитывает методом прогнозирования по эталонам 7 показателей пациента после применения нового способа или методики;
- выводит на экран перечисленные параметры и промежуточные параметры метода прогнозирования для контроля его адекватности.

Оценим точность прогноза разработанного математического аппарата и реализующей его компьютерной программы. Для этого проведена оценка по основной группе пациентов (54 пациента) I А блока исследования. Для оценки точности прогнозирования 54 раза выбирался один пациент для прогноза его

показателей, при этом оставшиеся 53 пациента использовались в качестве эталонов. Результаты прогноза 54 раза сравнивались с известными для данного пациента значениями, после чего результаты прогноза усреднялись. Для примера в таблице 95 приведены подробные результаты прогноза только для показателя боли.

Таблица 95 – Результаты прогнозирования методом МПЭ и оценки точности прогноза для показателя «боль» через 5 суток после проведения дебридмента трофических язв

Номер пациента	Боль в реальности через 5 суток, баллы	Прогнозируемая боль методом МПЭ, баллы	Прогнозируемая боль по-среднему, баллы	Ошибка прогноза МПЭ, баллы	Ошибка прогноза по-среднему, баллы	Улучшение прогноза МПЭ по сравнению с прогнозом по-среднему, баллы	Относительное улучшение прогноза МПЭ по сравнению с прогнозом по-среднему, проценты от среднего значения
N	B_5	$B_5^{МПЭ}$	B_5^C	$\epsilon^{МПЭ}$	ϵ^C	$\epsilon^C - \epsilon^{МПЭ}$	$(\epsilon^C - \epsilon^{МПЭ})/B_5^C$
1	1	1,00	0,83	0,00	0,17	0,17	20
2	1	1,00	0,83	0,00	0,17	0,17	20
3	2	1,38	0,81	0,62	1,19	0,57	70
4	0	0,33	0,85	0,33	0,85	0,51	61
5	1	1,00	0,83	0,00	0,17	0,17	20
6	0	0,34	0,85	0,34	0,85	0,51	60
7	1	0,98	0,83	0,02	0,17	0,15	18
8	1	0,99	0,83	0,01	0,17	0,16	19
9	2	1,38	0,81	0,62	1,19	0,57	70
10	1	0,98	0,83	0,02	0,17	0,15	19
11	0	0,42	0,85	0,42	0,85	0,42	50
12	0	0,45	0,85	0,45	0,85	0,4	47
13	1	1,00	0,83	0,00	0,17	0,17	20
14	1	0,97	0,83	0,03	0,17	0,14	17
15	0	0,42	0,85	0,42	0,85	0,43	51
16	1	0,94	0,83	0,06	0,17	0,11	13

Продолжение таблицы 95

17	1	0,91	0,83	0,09	0,17	0,08	10
18	0	0,61	0,85	0,61	0,85	0,24	29
19	1	0,77	0,83	0,23	0,17	-0,06	-8
20	1	1,00	0,83	0,00	0,17	0,17	20
21	0	0,6	0,85	0,60	0,85	0,25	30
22	1	0,89	0,83	0,11	0,17	0,06	7
23	1	0,95	0,83	0,05	0,17	0,12	15
24	0	0,62	0,85	0,62	0,85	0,23	27
25	1	0,67	0,83	0,33	0,17	-0,16	-19
26	1	0,92	0,83	0,08	0,17	0,09	10
27	1	1,01	0,83	0,01	0,17	0,16	20
28	1	0,99	0,83	0,01	0,17	0,16	19
29	0	0,46	0,85	0,46	0,85	0,39	45
30	1	0,94	0,83	0,06	0,17	0,11	13
31	1	0,98	0,83	0,02	0,17	0,15	18
32	1	0,9	0,83	0,10	0,17	0,07	9
33	1	1,00	0,83	0,00	0,17	0,17	20
34	1	0,91	0,83	0,09	0,17	0,08	9
35	1	1,00	0,83	0,00	0,17	0,17	20
36	1	0,99	0,83	0,01	0,17	0,15	19
37	1	0,72	0,83	0,28	0,17	-0,11	-14
38	1	0,98	0,83	0,02	0,17	0,15	19
39	1	0,95	0,83	0,05	0,17	0,12	15
40	1	1,01	0,83	0,01	0,17	0,16	20
41	0	0,37	0,85	0,37	0,85	0,48	56
42	1	0,98	0,83	0,02	0,17	0,15	19
43	1	0,98	0,83	0,02	0,17	0,15	18
44	1	1,00	0,83	0,00	0,17	0,17	20
45	1	0,98	0,83	0,02	0,17	0,15	18
46	0	0,55	0,85	0,55	0,85	0,3	36

47	1	0,97	0,83	0,03	0,17	0,14	17
48	1	0,95	0,83	0,05	0,17	0,12	15
49	1	0,99	0,83	0,01	0,17	0,16	19
50	1	0,95	0,83	0,05	0,17	0,12	14
51	1	1,00	0,83	0,00	0,17	0,17	20
52	2	1,38	0,81	0,62	1,19	0,57	70
53	0	0,36	0,85	0,36	0,85	0,49	58
54	1	0,81	0,83	0,19	0,17	-0,02	-2
По всей группе				0,17	0,38	0,21	25,8 %

Для семи прогнозируемых параметров в таблице 95 рассчитаны ошибка прогноза методом прогнозирования по эталонам (МПЭ) $\varepsilon^{\text{МПЭ}}$ и ошибка прогноза по-среднему ε^C (когда каждому пациенту, независимо от его исходных показателей, прогнозируются показатели, средние для данной группы).

Преимущества используемого метода прогнозирования МПЭ перед прогнозированием по-среднему рассчитаны в процентах и приведены в последнем столбце таблицы 96.

Таблица 96 – Результаты прогнозирования методом МПЭ и оценка точности прогноза для показателя «боль» через 5 суток после проведения дебридмента трофических язв

Показатель P	Ошибка прогноза МПЭ, $\varepsilon^{\text{МПЭ}} = P_5^{\text{МПЭ}} - P_5 $	Ошибка прогноза по-среднему, $\varepsilon^C = P_5^C - P_5 $	Относительное улучшение прогноза МПЭ по сравнению с прогнозом по-среднему, проценты от среднего значения, $(\varepsilon^C - \varepsilon^{\text{МПЭ}})/P_5^C$
Боль, баллы	0,17	0,38	25,8 %
Экссудация, баллы	0,57	0,85	21,5 %
Гиперемия, баллы	0,39	0,47	8,3 %
Отек, баллы	0,42	0,66	17,3 %
Вид цитогаммы	0,09	0,145	2,7 %
lg (КОЕ/г)	0,71	1,00	11,1 %
Фаза раневого процесса	0,14	0,20	3,2 %

Как видно из таблицы 96, разработанный метод прогноза имеет преимущества перед оценочным прогнозом по-среднему по всем семи показателям. По трем показателям – боль, экссудация и отек – точность прогнозирования выше ориентировочно на 20 %. Так, разработанный метод позволяет прогнозировать боль через 5 суток с ошибкой всего 0,17 балла, в то время как оценочный прогноз по-среднему давал бы ошибку 0,38 балла. По показателям «гиперемия» и «бактериальная обсемененность (КОЕ)» отмечается повышение точности прогноза на 8,3 % и 11,1 % соответственно. Для остальных показателей (вид цитогаммы и фаза раневого процесса) разработанный метод не обеспечивает существенного повышения точности прогнозирования по сравнению с прогнозированием по-среднему.

С увеличением количества пациентов в базе данных, являющейся основой прогнозирования, точность прогноза повышается. Для оценки влияния количества пациентов (N_{Π}) на прогноз показателя «боль» проведена серия расчетов, в которой участвовали 10, 20, 30, 40, 50, 53 пациента (рисунок 47). Как видно из графика, погрешность прогнозирования динамики «боли» снижается с увеличением N_{Π} по зависимости, близкой к слабой экспоненциальной. Поэтому для разработанного метода существуют перспективы дальнейшего повышения точности прогнозирования путем пополнения базы данных новыми пациентами. Из-за экспоненциального характера зависимости можно говорить об определенном количестве пациентов, около 100–200, начиная с которого погрешность практически перестает уменьшаться. Поэтому для логически завершенного наполнения базы данных достаточно разумного количества пациентов 100–200 человек.

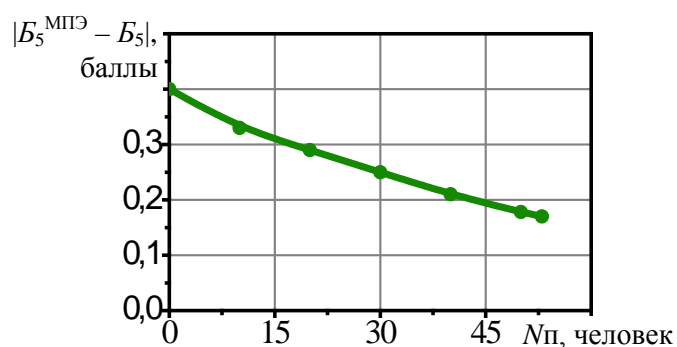


Рисунок 47 – Влияние количества пациентов, используемых в качестве эталонов для прогнозирования, на среднюю ошибку прогнозирования боли через 5 суток

$$\varepsilon^{\text{МПЭ}} = |B_5^{\text{МПЭ}} - B_5| \text{ при проведении дебридмента трофических язв}$$

Из технических параметров используемого метода прогнозирования по эталонам наиболее существенное влияние на точность прогноза оказывает параметр σ , который имеет смысл расстояния, в пределах которого объединяются эталонные случаи для прогнозирования нового случая. При слишком низких значениях σ (0,0–0,5) метод прогнозирования использует слишком мало эталонов (порядка 1...2) для качественного усреднения результатов, поэтому погрешность прогноза оказывается высокой (рисунок 48). При слишком больших значениях σ (более 1,5) для прогноза объединяется слишком много эталонов (десятки и более), из-за чего теряется деление эталонов на классы, теряется учет индивидуальных особенностей эталонов, и погрешность прогноза оказывается также высокой, сопоставимой с погрешностью метода прогнозирования по-среднему. Оптимальное значение параметра σ составляет 0,7–1,2, при котором для прогнозирования выбираются около 5–10 наиболее близких эталонов (из 54 эталонов базы данных), что позволяет и учесть индивидуальные особенности эталонов и провести достаточно качественное усреднение среди них.

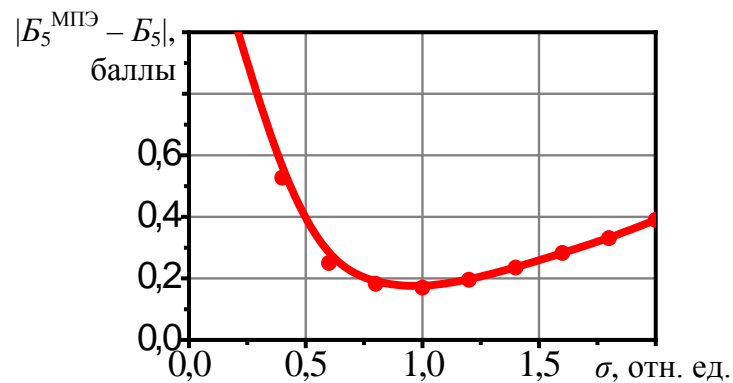


Рисунок 48 – Влияние параметра σ объединения эталонов на среднюю ошибку прогнозирования боли через 5 суток $\varepsilon^{\text{МПЭ}} = |B_5^{\text{МПЭ}} - B_5|$ при проведении дебридмента трофических язв

Таким образом, разработанный метод прогнозирования результатов дебридмента и реализующая его компьютерная программа обеспечивают качественное прогнозирование и имеют преимущество в точности прогноза основных показателей на 2,7–25,8 % по сравнению с оценочным прогнозом по-среднему.

Выбор оптимальной методики лечения в зависимости от исходных показателей пациентов

В зависимости от исходных показателей пациентов можно выбрать ту или иную методику лечения. Изложим математические основы выбора оптимальной методики лечения. В частности, необходимо в зависимости от исходных показателей пациента обоснованно выбрать одну из двух методик обработки трофических язв нижних конечностей (I A блок исследования): методику контактной контролируемой деструкции патологически измененных тканей на поверхности язвы с использованием криоаппарата КРИО-01 «Еламед» с последующей гидропрессивной обработкой раны с помощью специального устройства УГО-1 (основная группа I A блока) или с классической хирургической обработкой (контрольная группа I A блока).

В качестве исходных показателей пациента в данном примере рассматриваются возраст пациента B и площадь раны S . В случае двух входных параметров есть возможность подготовить картограммы оптимизации, которые обладают высоким удобством и интуитивной понятностью для практического применения. Однако аналогичным образом методика оптимизации лечения может быть обобщена на любое количество исходных показателей и любое количество критериев оптимальности лечения.

В качестве критериев, по которым можно судить о том, оптимальна или нет данная методика лечения, используются показатели пациента через 5 суток: боль B_5 , экссудация \mathcal{E}_5 , КОЕ K_5 и фаза раневого процесса Φ_5 .

Для сравниваемых методик лечения необходимо определить функции $B_5(B, S)$, $\mathcal{E}_5(B, S)$, $K_5(B, S)$, $\Phi_5(B, S)$ в аналитической форме путем статистической обработки результатов клинического исследования в соответствующих группах.

$$\left\{ \begin{array}{l} B_5(B, S) \rightarrow \min; \\ \mathcal{E}_5(B, S) \rightarrow \min; \\ K_5(B, S) \rightarrow \min; \\ \Phi_5(B, S) \rightarrow \max. \end{array} \right. \quad (22)$$

Далее, по условию подставляя исходные показатели B и S конкретного пациента, можно выбрать методику лечения, максимально удовлетворяющую данному условию.

Ранее функции $B_5(B, S)$, $\Delta_5(B, S)$, $K_5(B, S)$, $\Phi_5(B, S)$ были получены в аналитической форме для основной группы (новая методика дебридмента) и построены графически в виде картограмм прогноза результатов лечения (рисунок 49). Для сравнения аналогичным образом получены картограммы прогноза для контрольной группы (классическая хирургическая обработка).

С помощью картограмм прогноза для основной и контрольной групп могут быть построены картограммы выбора оптимальной методики лечения. Для этого необходимо построить графики не самих функций прогноза, а разностей функций прогноза: $B_5^{\text{контр}}(B, S) - B_5^{\text{осн}}(B, S)$ и т. д., где индексы «контр» и «осн» означают контрольную и основную группу (рисунок 50). Расчеты проведены в программе Mathcad 14 (приложение 5).

Числа у изолиний на картограммах оптимизации означают, на сколько показатель в контрольной группе выше показателя в основной группе. Например, для пациента возрастом 40 лет (точка A на рисунке 50, a) с исходной площадью раны 30 см^2 (точка B) находим соответствующую точку на картограмме (точка C). Точка C находится вблизи изолинии 1: это означает, что при использовании классической хирургической обработки боль через 5 суток будет на 1 балл выше, чем при использовании новой методики дебридмента. Таким образом, если минимизировать боль через 5 суток, для данного пациента целесообразно использовать новую методику дебридмента. Аналогичным образом производится выбор оптимальной методики по другим картограммам оптимизации (рисунок 50, $b, в, г$), если необходимо добиться максимума или минимума конкретного показателя.

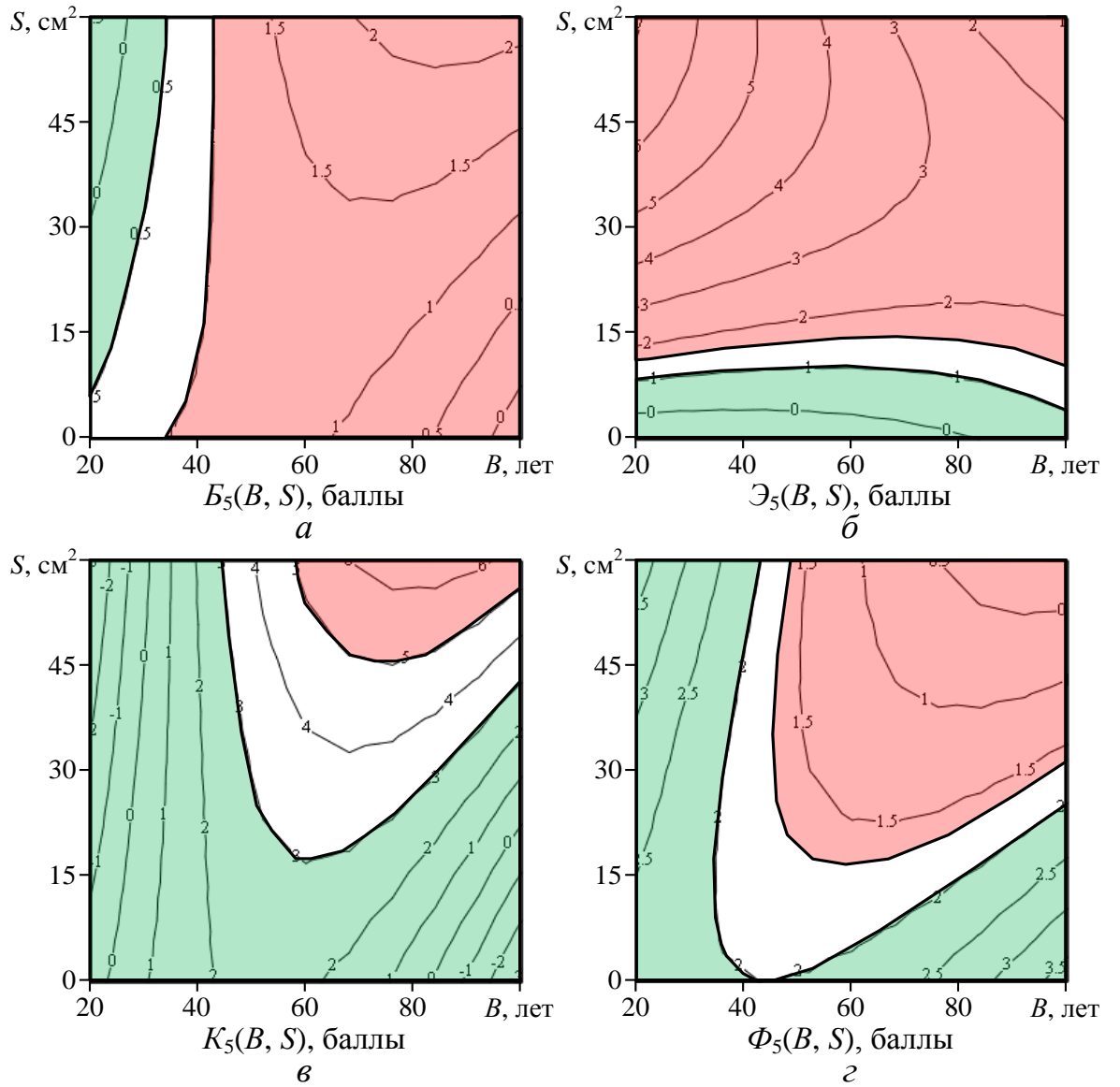


Рисунок 49 – Картограммы прогноза показателей пациентов на 5-е сутки по исходным показателям возраст B и площадь раны S при использовании новой методики дебридмента трофических язв нижних конечностей (основная группа I А блока)

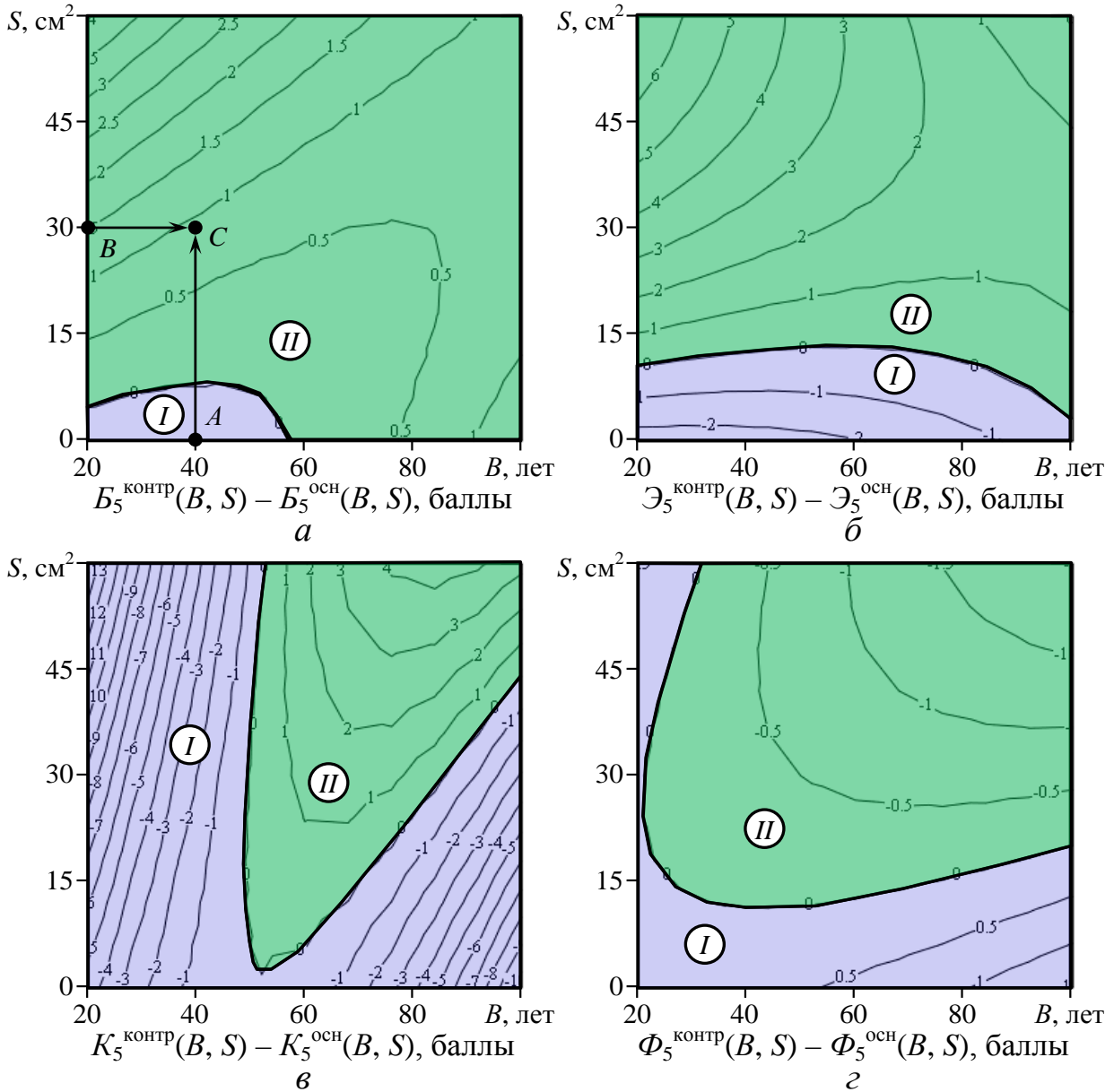


Рисунок 50 – Картограммы выбора оптимальной методики обработки трофических язв нижних конечностей по исходным показателям возраст B и площадь раны S .

В области I целесообразнее использовать классическую хирургическую обработку; в области II – новую методику дебридмента

Результаты частной оптимизации (рисунок 50) можно обобщить и построить итоговую картограмму обобщенной оптимизации (рисунок 51, в). Для этого необходимо найти пересечение четырех оптимальных областей для отдельных критериев. Пересечение необходимо найти отдельно, как для методики I (классическая хирургическая обработка) (рисунок 51, б), так и для методики II (новая методика дебридмента) (рисунок 51, а).

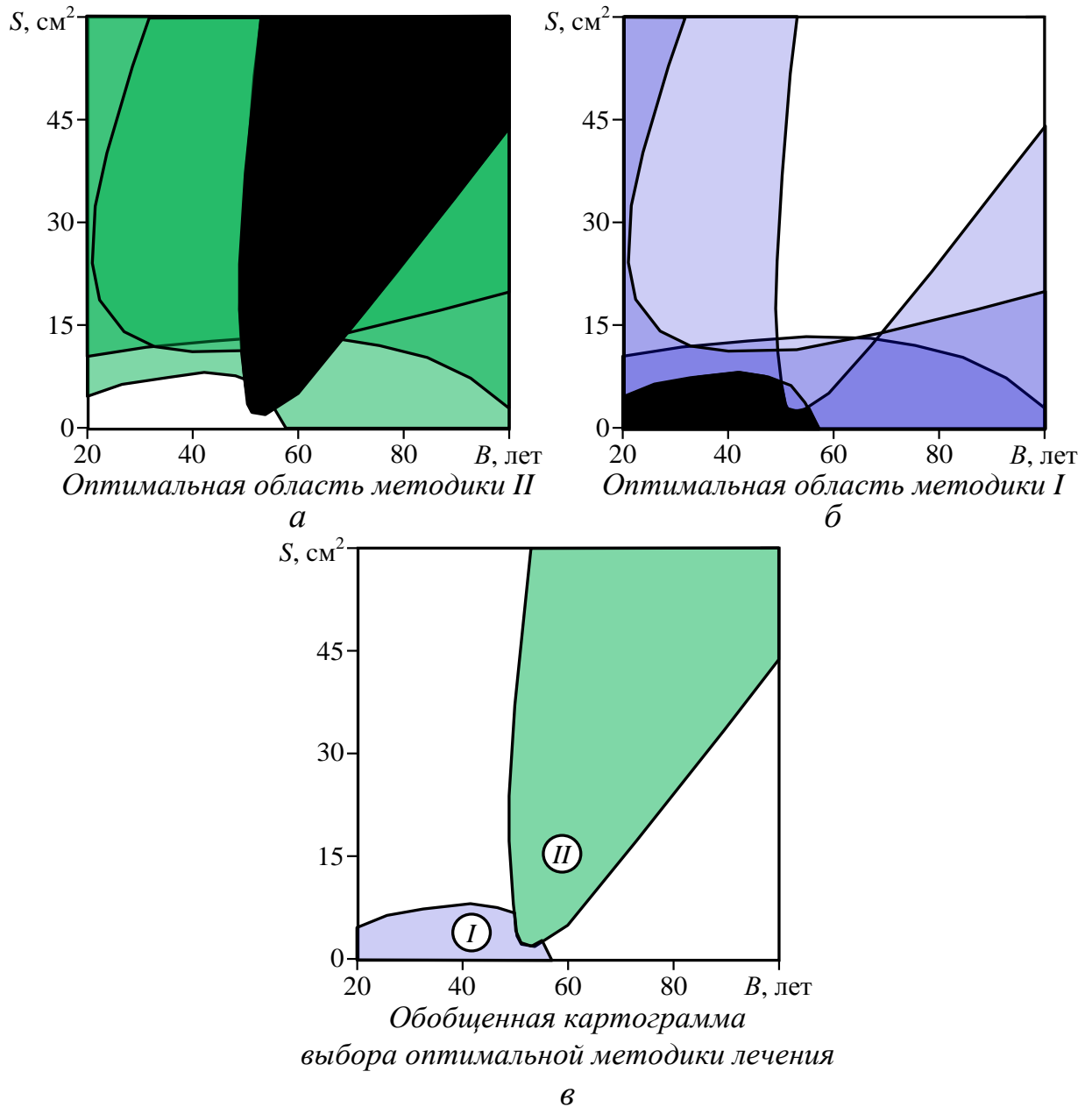


Рисунок 51 – Построение итоговой картограммы выбора оптимальной методики лечения по исходным показателям возраст V и площадь раны S : *а* – пересечение оптимальных областей частных критериев оптимизации для новой методики дебридмента; *б* – пересечение оптимальных областей частных критериев оптимизации для классической хирургической обработки; *в* – итоговые обобщенные оптимальные области. В области *I* целесообразнее использовать классическую хирургическую обработку; в области *II* – новую методику дебридмента

По расположению оптимальных областей на картограмме можно сделать следующие выводы. Для пациентов возрастом от 20 до 55 лет и с начальной площадью раны менее 7 cm^2 классическая хирургическая обработка имеет

преимущество перед новой методикой дебридмента по всем показателям (боль, экссудация, КОЕ, фаза раневого процесса через 5 суток). Для пациентов в возрасте старше 50 лет и с площадью раны более $B - 55$ (из возраста в годах вычесть 55 и сравнить с площадью в см^2 – это следует из уравнения правой наклонной границы области II) новый метод дебридмента имеет преимущество перед классической хирургической обработкой по всем четырем критериям (боль, экссудация, КОЕ, фаза раневого процесса) через 5 суток. В остальных областях картограммы нет четкой рекомендации по выбору методики лечения и необходимо ориентироваться на частные картограммы оптимизации, в зависимости от значимости того или иного частного критерия оптимизации.

Необходимо отметить, что область, рекомендуемая новую методику дебридмента (область II на рисунке 51, в), занимает значительную площадь факторного пространства (около 1/3) и примерно в 6 раз больше площади области, рекомендуемой классическую хирургическую обработку. Это подчеркивает такое преимущество разработанной методики дебридмента, как широкая область эффективной применимости.

Аналогичным образом могут быть построены картограммы оптимизации для других методик местного лечения трофических язв различной этиологии.

Таким образом, разработан математический аппарат и получены материалы для практического использования по выбору той или иной методики местного лечения трофических язв.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа посвящена одной из сложнейших проблем хирургии – лечению трофических язв нижних конечностей.

В настоящее время нет универсального комплекса лечебных мероприятий, эффективно влияющих на процесс регенерации.

Целью работы явилось улучшение результатов лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей различной этиологии путем разработки и внедрения в клиническую практику персонализированной технологии регионального лечения, основанной на особенностях клеточного компонента специфического тканевого микроокружения трофических язв различной этиологии, применении методов криодеструкции патологически измененных тканей, использовании обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов коллагена.

На основании поставленной цели были определены следующие задачи исследования: провести анализ современной литературы, карт амбулаторных и стационарных больных собственных клинических наблюдений и изучить особенности течения трофических язв нижних конечностей в зависимости от этиологии на фоне общепринятой терапии; провести гистологический и иммуноморфологический анализы состояния соединительной ткани и клеточного микроокружения кожи в норме и в трофических язвах различной этиологии; оценить регенераторный потенциал структурных компонентов язв в зависимости от иммунофенотипа клеточного микроокружения и состояния соединительной ткани; обосновать молекулярно-клеточные мишени для адресной терапии трофических язв; разработать методы криовоздействия для дебридмента патологически измененных тканей, изучить эффективность их применения в комплексном лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной, артериальной и нейротрофической этиологии; разработать метод стимуляции регенерации в трофических язвах различной этиологии, изучить эффективность его применения в комплексном лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной, артериальной и нейротрофической

этиологии во II фазе раневого процесса; провести сравнительную оценку эффективности применения обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и донорской плазмы; разработать персонализированную технологию регионального лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной, артериальной и нейротрофической этиологии и изучить эффективность ее применения.

Диссертационная работа состоит из 2 разделов: экспериментального и клинического.

Экспериментальный раздел проведен на базе научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Цель исследования: изучение и сравнительная оценка клинических и планиметрических изменений в ранах при применении обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и аутоплазмы.

Исследование проведено на 63 белых крысах-самцах породы Wistar в возрасте 10 мес и массой 230 ± 20 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария в отдельных клетках. Животные разделены на 3 группы по 21 самцу в каждой:

- 1-я опытная группа – животные, в хронических ранах которых стимулировали процессы регенерации посредством введения в рану обогащенной тромбоцитами аутоплазмы;
- 2-я опытная группа – животные, хронические раны которых для активации регенерации обкалывали обогащенной тромбоцитами донорской плазмой;
- контрольная группа – животные, хронические раны которых не подвергались никакому воздействию.

Моделирование хронической раны производили по методике Р. М. Зинатуллина, Т. Р. Гизатуллина, патент № 2510083. Для этого под наркозом (Севофлуран 5 мг/ 100 г) в асептических условиях у фиксированных животных на предварительно выбритом от шерсти участке иссекали кожу до поверхностной фасции в виде

круга. Диаметр раны 1,2 мм, площадь 1,13 см². Предварительно произведен расчет площади поверхности тела крысы с учетом массы по формуле

$$M. Lee (1929) : S = 12,4 \times M^{0,66}, \quad (23)$$

где S – площадь поверхности тела, M – масса животного.

У крыс массой 230 ± 20 г площадь поверхности тела находится в пределах 449–499 см². Моделированная в ходе эксперимента рана составляет 0,25–0,4 % от площади поверхности тела, что является допустимым. Локализация в межлопаточной области выбрана исходя из невозможности самотравмирования в процессе жизнедеятельности животного. Далее по краям раны накладывали кожно-фасциальные швы. На дне раны рассекали поверхностную фасцию перпендикулярными разрезами с образованием ячеек размерами 5×5 мм. Данный способ моделирования трофической раны основан на воспроизведении условий локальной гипоксии и нарушения микроциркуляции. Рану оставляли открытой.

Через сутки в моделированную рану животным 1-й и 2-й опытных групп была введена обогащенная тромбоцитами плазма согласно условиям эксперимента.

Методика получения ОТП включала в себя забор 1,5–1,8 мл (7,5 % от объема циркулируемой крови (ОЦК) из хвостовой вены крысы, после предварительного согревания хвоста посредством погружения в теплую воду и надежной фиксации животного. На хвосте на расстоянии 2 см от конца делается разрез кожи по спирали вдоль оси хвоста, при этом кровь самотеком (что важно для профилактики разрушения тромбоцитов) стекает в пробирку, в которой содержится для предупреждения свертывания крови 0,2 мл консерванта (цитро-глюкофосфат). На рану накладывается давящая повязка с 3% перекисью водорода с целью гемостаза на 5 мин. После остановки кровотечения хвостовая рана обрабатывается раствором бриллиантового зеленого. Центрифугирование крови производили при 5600 оборотах в минуту в течение 15 минут с помощью лабораторной центрифуги. В результате чего кровь разделяется на три основные составляющие: эритроциты, ОТП и обедненную тромбоцитами плазму. Сепаратор отделяет составляющие в порядке от наименее плотных к наиболее плотным. Так, первой отделяется обедненная тромбоцитами плазма, затем ОТП. После того как

отделяется обедненная тромбоцитами плазма, скорость вращения центрифуги снижается до 2400 об/мин для более точного разделения ОТП и эритроцитов.

Перед применением ОТП в ней инициировали процесс коагуляции 10% раствором хлорида кальция (CaCl_2) в присутствии воздуха, в соотношении 6 : 1 : 1. Воздух необходим для перемешивания в шприце ОТП и прокоагулянта. Шприц прокачивают 6–10 сек до начала свертывания (активации). После активации содержимое шприца вводят в рану.

Сравнительный анализ применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и аутоплазмы проводили с помощью следующих методов: клинических (общее состояние животных, характер воспалительной реакции, состояния стенок и дна раны, сроки появления грануляций, характер грануляционной ткани, сроки и активность эпителизации), планиметрических и морфологических. Клинические и планиметрические данные течения раневого процесса фиксировали с первого дня воздействия ежедневно. Для измерения площади ран и скорости ее уменьшения использовалось мобильное приложение +WoundDesk, основанное на применении фотокамеры смартфона с операционной системой Android. При выполнении снимка использовалась индикаторная шкала «+ WD» (предоставляется создателями приложения), с помощью которой распознаются контуры исследуемой раны. Забор тканей для гистологического и гистохимического методов исследования осуществляли на 1-е, 3-е, 5-е сутки после введения ОТП у 7 животных из каждой группы.

К исходу первых суток после введения плазмы слабовыраженный отек перифокальных тканей отмечен у 6 (28,6 %) животных 1-й опытной группы, в 4 (19 %) случаях 2-й опытной группы. В контрольной группе у 2 (9,5 %) животных отмечен отек тканей с небольшим диффузным кровотечением. У животных всех групп раны покрыты сгустками крови и экссудата. При морфологическом исследовании во всех группах отмечается наличие тканевого детрита на раневой поверхности, выраженный лейкоцитарный вал, наличие бесструктурных участков, полнокровие с кровоизлияниями в дерме.

На 3-и сутки отека и гиперемии не наблюдалось ни в одной группе. Заживление проходило под тонкой пленкой струпа. При морфологическом

исследовании в 1-й и 2-й опытных группах имелись признаки эпителизации раны, образование грануляционной ткани. В контрольной группе признаков эпителизации не наблюдалось, имелись остатки струпа.

На 5-е сутки у всех животных раны заживали вторичным натяжением, отека и гиперемии не отмечено. При морфологическом исследовании в 1-й опытной группе видна полная эпителизация раны и образование подлежащей грануляционной ткани, во 2-й опытной группе отмечена полная эпителизация раны с образованием рыхлой соединительной ткани, в контрольной группе – выраженные грануляции.

Таким образом, по клиническим и морфологическим данным установлено, что в группах, где применялись аутоплазма и донорская обогащенная тромбоцитами плазма, на третьи сутки заживление проходило в среднем на 23,5 %, а на 5-е сутки на 27,5 % быстрее по сравнению с контрольной группой, где дополнительного воздействия на рану не производилось.

Клинический раздел включает морфологический и клинический модули.

На современном этапе развития хирургии прогресс в лечении трофических язв невозможен без исследования молекулярных механизмов формирования альтерационных процессов, во многом зависящих от клеточного компонента специфического тканевого микроокружения. Обладая значительным регуляторным потенциалом местного гомеостаза посредством компонентов секрета с высокой биологической активностью, тучные клетки тесно интегрированы в генез патологических состояний, представляя собой не только информативный маркер прогрессирования заболеваний кожи, но и перспективную терапевтическую мишень.

Целью морфологического модуля работы явилось исследование особенностей клеточного состава, в частности тучных клеток здоровой кожи нижних конечностей, при формировании трофических язв различной этиологии.

Для морфологического анализа использовался биоматериал от пациентов с венозными (n-30), артериальными (n-21) и нейротрофическими (n-18) язвами, а

также нормальной кожи нижних конечностей (n-21). После фиксации в нейтральном формалине образцы кожи подвергались стандартной процедуре пробоподготовки, применялось окрашивание толуидиновым синим, по Романовскому–Гимзе, иммуногистохимическое окрашивание триптазы и химазы. Вычислялась относительная частота встречаемости каждого пути секреции от общего количества ТК и выражалась в процентах. Для оценки внутрипопуляционного взаимодействия ТК кожи учитывалось их контактирование друг с другом и рассчитывалось в процентах от общей численности популяции. Срезы кожи изучали на микроскопе ZEISS Axio Imager.A2 с системой документирования изображений, включающей цветную камеру Camera Axioscam 506 color и Camera Axioscam 503 mono. Полученные фотографии обрабатывали с помощью программы ZEN 2.3 (Carl Zeiss, Germany). Полученные результаты были адаптированы к площади кожи размером 1 мм².

В коже без патологических изменений популяция ТК характеризовалась неравномерным распределением среди структурных компонентов сосочкового и сетчатого слоев дермы. Тучные клетки, в соответствии с гистотопографией, обладали различными размерами, формами, содержанием секрета и умеренной активностью выведения биологически активных веществ преимущественно механизмами постепенной дегрануляции. Выявлено превалирование в коже ТК с одновременной экспрессией триптазы и химазы, меньший пул составляли ТК с изолированным содержанием протеаз.

У пациентов с хронической артериальной недостаточностью возрастала численность протеаза-содержащих ТК в коже по сравнению с аналогичными показателями кожи без патологических изменений. При этом существенно увеличивался пул ТК с одновременной экспрессией триптазы и химазы. Наблюдались признаки разобщения взаимодействия ТК внутри популяции. Активизация секреторных путей протеаз в ТК проявлялась как за счет выведения отдельных триптаза- и химаза-позитивных гранул во внеклеточный матрикс, так и с помощью образования гранулосодержащих фрагментов цитоплазмы. При формировании хронической венозной недостаточности происходили более

существенные изменения структуры популяции ТК, связанные с динамикой содержания ТК, активизацией дегрануляции компонентов секрета во внеклеточный матрикс, усилением экспрессии химазы. Кроме того, ТК идентифицировались в различных слоях эпидермиса. Контактное взаимодействие ТК сопровождалось тесным сближением их ядер друг с другом и изменением регуляторных механизмов межклеточного взаимодействия.

Группа пациентов с нейротрофическими язвами характеризовалась наиболее выраженным возрастанием объема популяции ТК в коже с увеличением их размеров, повышением активности секреторных путей и развитием признаков полиморфизма. Инфильтрация дермы кожи тучными клетками распространялась на покровный эпителий с миграцией в пределах базального и шиповатого слоев и интенсивной секрецией протеаз в области плотных контактов и межклеточного матрикса.

Таким образом, выявленные молекулярно-биологические особенности тучных клеток при хронических язвах нижних конечностей различной этиологии открывают новые возможности диагностики степени прогрессирования воспаления в специфическом тканевом микроокружении кожи, оценки выраженности патологического процесса и мониторинга эффективности проводимой терапии, свидетельствуя о перспективности использования специфических протеаз не только в диагностических целях, но и в качестве мишени фармакологических препаратов.

В клиническом модуле проведен анализ лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей различной этиологии. Исследование проведено на базе БУЗ ВО ВОКБ № 1.

Наблюдали пациентов с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей (6-го класса) в соответствии с клинической частью международной классификации CEAP. Ни у одного больного хирургических вмешательств на венах нижних конечностей в анамнезе не было. 64 пациента готовились к хирургическому вмешательству, у 136 – консервативное лечение являлось

единственным вариантом лечения ввиду невозможности выполнения радикальной операции.

С целью изучения клинической эффективности применения разработанного способа контактной контролируемой деструкции патологически измененных тканей на поверхности язвы с использованием криоаппарата КРИО-01 «Еламед» проведен I А блок исследований, в который вошли 102 пациента с венозными трофическими язвами нижних конечностей. Дополнительный критерий включения в исследование – рана должна клинически соответствовать 1-й фазе раневого процесса. Пациенты случайным образом разделены на основную (очищение раны проводилось по разработанной методике) и контрольную (проводилась хирургическая обработка) группы, 54 и 48 пациентов соответственно. Группы пациентов сопоставимы по полу, возрасту, объему язвенного поражения нижних конечностей, длительности заболевания и сопутствующей патологии.

При сравнении состояния ран в основной и контрольной группах на 5-е сутки после применения предложенной методики и хирургической обработки получены следующие результаты: разработанный способ дебридмента, в отличие от классической хирургической обработки, позволяет снизить болевые ощущения с 1,23 до 0,83 балла, экссудацию с 1,85 до 1,30 балла, гиперемию – с 1,19 до 0,96. Однако при использовании криодеструкции увеличивается отек (с 1,17 до 1,39 балла). В обеих группах отмечено одинаковое изменение вида цитограмм в регенераторную сторону. По показателю обсемененности ран не обнаружено статистически значимого различия.

С целью изучения клинической эффективности применения разработанной методики стимулирования регенерации в трофических язвах путем использования комплекса обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и нативного нереконструированного коллагена пациенты, в зависимости от площади трофической язвы, разделены по 2 блокам.

В I Б блок вошли 134 пациента с малыми и средними язвами (площадь раны не превышала 20 см²), клинически соответствующими II фазе раневого процесса.

Для проведения сравнительного исследования с контролем в параллельных группах пациенты случайным образом разделены на одну основную и три контрольные группы, сопоставимые по возрасту, полу, площади язвенного поражения нижних конечностей, длительности заболевания и сопутствующей патологии. В основную группу вошли 42 пациента, в местном лечении которых использовался комплекс коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. В 1-й контрольной группе использовались современные перевязочные средства, группу составили 28 пациентов. Во 2-ю контрольную группу вошли 32 пациента, в региональном лечении которых применялись только коллагенсодержащие препараты. В 3-й контрольной группе использовали только обогащенную тромбоцитами донорскую плазму, в группу также вошли 32 пациента.

В результате сравнительного анализа основной и контрольных групп выявлены следующие преимущества разработанной методики: площадь ран в основной группе сокращается через один и два месяца в два раза по сравнению с контрольными; установлено уменьшение болевых ощущений в основной группе уже через 7 суток по сравнению с 1-й контрольной (использовались современные перевязочные средства) и значительное снижение болевых ощущений по сравнению со всеми контрольными группами через 30 суток; экссудация в течение первых 7 суток в основной группе была выше по сравнению с контрольными группами, однако в дальнейшем экссудация в основной группе существенно уменьшается и оказывается ниже на 14-е сутки, чем при использовании современных перевязочных средств, и на 30-е сутки, чем при использовании всех контрольных методик. Выраженные гиперемия и отек сохранялись в течение всего процесса заживления при использовании современных перевязочных средств, но значительно уменьшились в середине процесса заживления (на 14-е сутки) при использовании только коллагенсодержащих препаратов и на начальных этапах заживления (на 7-е и 14-е сутки) при использовании обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. В основной группе гиперемия и отек уменьшились до умеренных уже к 7-м суткам.

В I В блок вошли пациенты с большими (более 20 см²) и обширными (гигантскими – более 50 см²) язвами во II фазе раневого процесса. Дефекты кожи таких размеров самостоятельно практически не заживают, поэтому центральное место в комплексе мероприятий, направленных на восстановление кожных покровов у этой категории больных, занимает свободная пластика расщепленным перфорированным кожным лоскутом.

Для проведения исследования клинической эффективности применения разработанной методики стимулирования регенерации в трофических язвах путем использования комплекса обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и нативного нереконструированного коллагена, пациенты случайным образом разделены на одну основную (перед аутодермопластикой использовался комплекс коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы) и три контрольные группы: в 1-й производилась только аутодермопластика расщепленным кожным лоскутом, во 2-й – перед аутодермопластикой дно раны инфильтрировали коллагенсодержащими препаратами, в 3-й – перед аутодермопластикой в дно раны вносили обогащенную тромбоцитами донорскую плазму. В основную группу вошли 18 пациентов, в 1-ю контрольную – 19, во 2-ю – 15, в 3-ю – 14.

В результате сравнительного анализа методик лечения трофических язв с площадью более 20 см² получены следующие выводы:

– предложенная методика статистически достоверно приводит к лучшей приживляемости пересаженного лоскута и, как следствие, уменьшению площади раны через 30 суток по сравнению с только аутодермопластикой (1-я контрольная группа) и аутодермопластикой после применения обогащенной тромбоцитами донорской плазмы (3-я контрольная группа). Но так как отсутствует статистически значимое отличие от контрольной группы, где аутодермопластика сопровождалась использованием коллагенсодержащих препаратов, по-видимому, именно коллагенсодержащие препараты играют решающее значение в темпе уменьшения площади раны. Через 60 суток статистически значимое различие наблюдается только с группой, в которой использовали только аутодермопластику,

без дополнительных препаратов. Поэтому с точки зрения заживления раны в двухмесячной перспективе целесообразно использовать либо коллагенсодержащие препараты, либо обогащенную тромбоцитами донорскую плазму.

Во II блок исследований включили пациентов с язвенно-некротическими изменениями нижних конечностей на фоне хронической критической ишемии нижних конечностей. Для изучения клинической эффективности применения разработанных методов криовоздействия на патологически измененные ткани в язвах на фоне критической ишемии нижних конечностей были отобраны 87 больных с язвенно-некротическими дефектами стоп, условием включения в данный блок исследования была I фаза раневого процесса. Пациенты случайным образом разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошел 41 пациент, очищение трофических язв у больных проводилось с помощью криометодов, в контрольную – 46 пациентов, у которых в местном лечении использовались современные перевязочные средства. Группы пациентов сопоставимы по полу, возрасту, объему язвенного поражения нижних конечностей, длительности заболевания и сопутствующей патологии.

Применение криоорошения раневой поверхности позволяет снизить боль на 5-е сутки примерно на 1,5 балла, показатель КОЕ $10^x/\text{г}$ снижается с 5,15 до 2,41 (при классической хирургической обработке – с 5,52 до 3,39). Отрицательным эффектом применения разработанного способа дебридмента является увеличение отека с 0,93 до 1,46 балла за 5 суток, тогда как при классической хирургической обработке отек, наоборот, снижается с 1,15 до 0,93 балла.

С целью изучения клинической эффективности применения разработанной методики стимулирования регенерации в ишемических трофических язвах нижних конечностей путем использования комплекса обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и нативного нереконструированного коллагена проведен блок исследований, в который вошли 116 пациентов. Для проведения сравнительного исследования с контролем в параллельных группах пациенты случайным образом разделены на одну основную и три контрольные группы, сопоставимые по возрасту, полу, площади язвенного поражения нижних конечностей, длительности

заболевания и сопутствующей патологии. В основную группу вошли 32 пациента, в местном лечении которых использовался комплекс коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. В 1-й контрольной группе использовались современные перевязочные средства, группу составили 27 пациентов. Во 2-ю контрольную группу вошли 30 пациентов, в региональном лечении которых применялись только коллагенсодержащие препараты. В 3-й контрольной группе использовали только обогащенную тромбоцитами плазму, в группу также вошли 27 пациентов.

В результате исследования получены следующие результаты: субъективные ощущения пациентов (боль, жжение и т. д.) и признаки перифокального воспаления (гиперемия, отечность) в основной группе, где использовался комплекс препаратов, имеют более выраженную положительную динамику по сравнению с контрольными группами, также при использовании комплекса коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы по сравнению с другими методиками к 30-м суткам отмечены крупнозернистые грануляции, покрывающие всю поверхность ран. Тем не менее установлено, что использование либо коллагенсодержащих препаратов, либо обогащенную тромбоцитами донорской плазмы, либо их комплекса к 30-м суткам в равной степени снижает площадь ран.

Третий блок исследований посвящен изучению эффективности разработанных методов у пациентов с язвенными дефектами тканей стоп на фоне нарушения иннервации нижних конечностей.

Изучение эффективности метода дебридмента раневой поверхности с помощью контактной контролируемой деструкции патологически измененных тканей на поверхности язвы с использованием криоаппарата КРИО-01 «Еламед» с последующей гидропрессивной обработкой раны с помощью специального устройства УГО-1 проводили у 86 больных с язвенно-некротическими дефектами стоп, условием включения в данный (III А) блок исследования была I фаза раневого процесса. Пациенты случайным образом разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 44 пациента, очищение ран у которых проводилось по разработанной методике, в контрольную – 42 пациента, которым проводилась хирургическая обработка. Группы пациентов сопоставимы

по полу, возрасту, объему язвенного поражения нижних конечностей, длительности заболевания и сопутствующей патологии.

В ходе исследования получены следующие данные: при хирургической обработке ран боль за первые 5 суток возросла – с 0,19 до 0,45 балла, при использовании разработанного способа боль остается практически на том же уровне: с 0,11 увеличилась лишь до 0,16. Однако по двум показателям разработанный способ приводит к незначительным негативным результатам: гиперемия увеличивается на 0,11 балла, а эпителизация снижается на 0,19 балла. Разработанный способ позволяет существенно ускорить появление грануляций уже на 5-е сутки – до 0,77 балла против 0,07 балла при использовании хирургической обработки. Тем самым рана уже на 5-е сутки переходит во II фазу раневого процесса. При цитологическом исследовании на 5-е сутки у большего числа пациентов отмечен сдвиг цитограммы в сторону регенерации, в числовом выражении: в основной – 2,02, в контрольной – 1,86.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что эффективность предлагаемого способа дебридмента выше, чем у хирургической обработки.

С целью изучения клинической эффективности применения разработанной методики стимулирования регенерации в нейротрофических язвах нижних конечностей проведен III Б блок исследований, в который вошли 98 пациентов с язвенными поражениями стоп на фоне нарушения иннервации нижних конечностей во II фазе раневого процесса. Для проведения сравнительного исследования с контролем в параллельных группах пациенты случайным образом разделены на одну основную и три контрольные группы, сопоставимые по возрасту, полу, площади язвенного поражения нижних конечностей, длительности заболевания и сопутствующей патологии. В основную группу вошли 25 пациентов, в местном лечении которых использовался комплекс коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы. В 1-й контрольной группе использовались современные перевязочные средства, группу составили 26 пациентов. Во 2-ю контрольную группу вошли 24 пациента, в региональном лечении которых применялись только коллагенсодержащие препараты. В 3-й

контрольной группе использовали только обогащенную тромбоцитами донорскую плазму, в группу вошли 23 пациента.

Разработанная методика позволяет добиться более выраженных эпителизации и грануляций уже к 14-м суткам. А далее процессы регенерации протекают более активно при использовании либо коллагенсодержащих препаратов, либо обогащенной тромбоцитами донорской плазмы.

Площадь раны через 14 суток значительно ниже при использовании комплекса препаратов и отдельно обогащенной тромбоцитами донорской плазмы по сравнению с современными перевязочными средствами или использованием только коллагенсодержащих препаратов, однако к 30-м суткам максимально сокращается площадь ран в основной группе.

Таким образом, применение разработанных методов криодеструкции поверхности трофических язв венозной, артериальной и нейротрофической этиологий приводит к быстрому очищению от некротических масс, фибрина, снижению экссудации и интенсивности боли, исчезновению неприятного запаха. Установлено, что в среднем через 5 дней появляются активные грануляции. При этом применение разработанных методик безболезненно, технически несложно, не требует больших материальных затрат, может использоваться в хирургических отделениях, поликлиниках, санаториях, оснащенных криоустановками.

Эффективность методов основана на том, что деструкции подвергаются не только некротические компоненты поверхности раны, пленки фибрина, биопленки, а также поверхностные слои клеток поверхности язвы, т. е. удаляются фенотипически измененные клетки края и основания раны, ведущие к нарушению процессов регенерации.

При сравнении различных способов, направленных на стимуляцию репаративных процессов в трофических язвах различного генеза, применение комплекса обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и нативного нереконструированного коллагена статистически достоверно ускоряет эпителизацию раневой поверхности и стимулирует грануляции, существенно снижает негативные ощущения в ране. Эффект комбинации препаратов

основывается на следующих моментах: из альфа-гранул тромбоцитов выделяются в поврежденные ткани различные белки, цитокины и другие биоактивные факторы, играющие важнейшую роль в заживлении и регенерации поврежденных тканей, а в результате введения препарата в глубокие слои раны повышается их биодоступность; коллаген является матрицей для направленной тканевой регенерации, стимулирует иммунную систему организма, улучшает перенос факторов роста, активизирует гранулоциты, макрофаги, фибробласты, усиливает миграцию последних и пролиферацию эпителиальных клеток, в результате биодegradации коллагеновой мембраны в рану поступают субстраты для формирования собственного коллагена.

ВЫВОДЫ

1. При анализе данных современной литературы, медицинских карт пациентов с венозными, ишемическими и нейротрофическими язвами нижних конечностей выявлено, что в ряде случаев отмечается недостаточная эффективность общепринятых методов воздействия при указанной патологии. В настоящее время накоплены обширные сведения об участии различного клеточного компонента в процессах регенерации, в то же время сведений об особенностях клеточного компонента в процессах регенерации именно в трофических язвах различной этиологии не выявлено.

2. В результате молекулярно-морфологического исследования установлено: в трофических язвах на фоне критической ишемии нижних конечностей достоверно возрастало количество триптаза-позитивных тучных клеток – до $36,8 \pm 6,7$ ($11,2 \pm 3,8$ в здоровой коже) и тучных клеток с одновременной экспрессией триптазы и химазы – $74,2 \pm 7,1$ ($67,0 \pm 3,8$ в здоровой коже); в венозных трофических язвах популяция тучных клеток достигала $25,5 \pm 2,8$ (в здоровой коже общее количество тучных клеток при окраске толуидиновым синим составило $12,8 \pm 1,3$ в поле зрения), количество химаза-позитивных тучных клеток – $45,8 \pm 10,4$ (в здоровой коже – $9,7 \pm 3,9$); в нейротрофических язвах объем общей популяции тучных клеток в коже возрастал до $43,1 \pm 3,5$, что в 3,5 раза больше, чем у здоровых лиц ($12,8 \pm 1,3$), количество химаза-позитивных тучных клеток увеличилось в 7,6 раза, триптаза-позитивных – в 6 раз. Таким образом, популяция тучных клеток отражает динамику прогрессирования заболевания и эффективность проводимой терапии. В связи с этим видится перспективным рассматривать тучные клетки в качестве прогностического критерия и одной из мишеней для комплексного лечения трофических язв.

3. Разработанные методы дебридмента, основанные на использовании управляемой криодеструкции патологических тканей на поверхности трофических язв, ускоряют переход раневого процесса во II фазу у пациентов с

венозными трофическими язвами на 12 %, при критической ишемии нижних конечностей – на 27 %, в случае нейротрофических язв – на 70 % ($p \geq 0,05$).

4. В эксперименте на животных доказана эффективность применения в местном лечении длительно незаживающих ран обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и донорской плазмы для стимуляции регенерации в тканях: при использовании обогащенной тромбоцитами донорской плазмы площадь ран в среднем на третьи сутки сократилась на 44 %, при использовании обогащенной тромбоцитами аутоплазмы – на 37 %, в контрольной группе – на 17 %; на 5-е сутки при использовании обогащенной тромбоцитами донорской плазмы площадь ран уменьшилась на 66 %; на фоне обогащенной тромбоцитами аутоплазмы – на 75 %, в контрольной группе – на 43 %. Таким образом, применение обогащенной тромбоцитами донорской плазмы по эффективности сопоставимо с применением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, но в ряде случаев технически и организационно более обоснованно.

5. Разработанный метод стимуляции регенерации в трофических язвах, основанный на совместном применении обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов коллагена, достоверно способствует сокращению площади трофических язв. При этом установлено, что основным стимулирующим свойством в нейротрофических язвах обладает коллаген, в венозных – обогащенная тромбоцитами плазма, в трофических язвах на фоне критической ишемии нижних конечностей достоверно эффективнее совместное использование обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов коллагена.

6. Разработанная персонализированная технология регионального лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей позволяет подобрать индивидуальное местное лечение трофической язвы, учитывая соматический статус пациента, заболевание, приведшее к развитию трофической язвы, особенности течения раневого процесса, сопутствующую патологию. Применение разработанного алгоритма обеспечивает ускорение процессов очищения язвы от патологических тканей, купирования воспалительных явлений и активацию процессов регенерации по сравнению с контрольными группами, где использовались общепринятые методы воздействия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности местного лечения в комплексной терапии больных с трофическими язвами нижних конечностей предлагается использовать методики управляемого криовоздействия на раневую поверхность как альтернативу хирургической обработке ран для очищения и перевода раневого процесса во II фазу.

2. Для очищения раневой поверхности венозных трофических язв от патологических тканей рекомендуется использовать контактную контролируемую криодеструкцию. Предварительно поверхность трофической язвы обрабатывают тампоном, смоченным физиологическим раствором, криовоздействие осуществляют жидким азотом при температуре $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$ (время экспозиции не более 5 секунд) максимально охлажденным аппликатором; если язва значительно превосходит поверхность аппликатора, то последний поступательно последовательно перемещают до охвата всей поверхности раны, не задерживаясь на каждом участке более 5 секунд.

3. Для дебридмента поверхности трофических язв на фоне критической ишемии нижних конечностей рекомендуется использовать криоаппарат в режиме бесконтактной деструкции сухой низкотемпературной газовой струей хладагента с помощью разработанной насадки. Такой режим относится к низкоинтенсивному воздействию, то есть возможные болевые ощущения сведены к минимуму. Криоагент распыляется непосредственно на биоткань до ее замораживания. В момент криовоздействия ярко-белый цвет тканей указывает на границы зоны замораживания, которая постепенно увеличивается во все стороны от края криоаппликатора.

4. Во II фазе раневого процесса для стимуляции регенерации в трофических язвах рекомендуется сочетанное применение обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов нативного нереконструированного коллагена. В дно и края раны инъецируется обогащенная тромбоцитами плазма из расчета 0,1 мл полученного и активированного раствора на 1 см^2 раневой площади при

глубине вкола 0,3–0,5 см, затем укладывается коллагеновая мембрана толщиной 1,5 мм, при этом необходимо закрыть более 80 % раневой поверхности; на поверхность трофической язвы помещается перевязочный материал, позволяющий поддерживать влажную, физиологичную для раны среду. В дальнейшем ведение раны заключается в перевязках, в среднем, 1 раз в 3–5 суток с применением атравматических повязок.

5. В случае проведения аутодермопластики венозных трофических язв расщепленным кожным лоскутом для повышения жизнеспособности и приживляемости последнего рекомендуется использовать или обогащенную тромбоцитами плазму, или препараты коллагена в виде геля.

6. Рекомендуется дифференцированно подходить к местному лечению различных трофических язв, в зависимости от их этиологии и площади: в местном лечении малых и средних венозных трофических язв с целью очищения раны использовать контактную контролируемую криодеструкцию патологических тканей на раневой поверхности, с последующей стимуляцией регенерации комплексом обогащенной тромбоцитами донорской плазмы и препаратов коллагена; для повышения жизнеспособности и приживляемости кожного трансплантата при аутодермопластике гигантских трофических язв рекомендуется использовать обогащенную тромбоцитами плазму или препараты коллагена в виде геля; в комплексном лечении трофических язв на фоне критической ишемии нижних конечностей для дебридмента раны рекомендуется использовать криоаппарат в режиме бесконтактной деструкции сухой низкотемпературной газовой струей хладагента, а для стимуляции регенерации использовать обогащенную тромбоцитами донорскую плазму; в нейротрофических язвах патологические ткани рекомендуется удалять с помощью контактной контролируемой криодеструкции, далее для стимуляции регенерации использовать комплекс коллагенсодержащих препаратов и обогащенной тромбоцитами донорской плазмы.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

АТФ – аденозинтрифосфат

ВМК – внеклеточный матрикс

ЛТС – лейкотромбоцитарные слои

ММП-9 и -2 – матриксная металлопротеиназа-9 и -2

ОПГ – окклюзионная плетизмография

ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма

ПТ-БТПХ – посттрансфузионной болезни «трансплантат
против хозяина»

РВГ – реовазография

СПТ – скорректированный прирост тромбоцитов

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

СФГ – сфигмография

ТК – тучные клетки

ФНГТР – фебрильные негемолитические трансфузионные
реакции

ФПГ – фотоплетизмография

ХАН – хроническая артериальная недостаточность

ХОЗАНК – хронические обструктивные заболевания артерий
нижних конечностей

AGF – angiotensin-related growth factor

BMP – bones morphogenetic protein

CEAP – clinic etiology anatomy pathophysiology

ECGF – endothelial cell growth factor

FGF – fibroblast growth factor

ICAM-1 – inter-Cellular Adhesion Molecule 1

IGF – insulin-like growth factor

IL-1 – interleukin-1

- LPRF – leukocyte and platelet rich fibrin
- LPRP – leukocyte and platelet rich plasma
- NPWT – negative pressure wound treatment
- PD-EGF – platelet derivate epidermal growth factor
- PDGF – platelet derivate growth factor
- PPRF – Pure Platelet Rich Fibrin
- PPRP – Pure Platelet Rich Plasma
- PRP – Platelet Rich Plasma
- TGF- β_1 и - β_2 – tissue growth factor β_1 и β_2
- TNF- α – tumor necrosis factor-alpha
- TRIM – transfusion-related immunomodulation
- VAC – vacuum-assisted closure
- VEGF – vascular endothelial growth factor
- VLA-4 – very late antigen-4, или интегрин $\alpha_4\beta_1$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев, Ю. К. Биология заживления острой и хронической раны / Ю. К. Абаев. – Текст : непосредственный // Медицинские новости. – 2003. – № 6. – С. 3–10.
2. Абаев, Ю. К. Заживление острых и хронических ран. Сообщение II / Ю. К. Абаев. – Текст : непосредственный // Военная медицина. – 2010. – № 2. – С. 106–110.
3. Адамов, В. Е. Статистика промышленности : учеб. пособие / В. Е. Адамов, Э. В. Вергилес. – Москва : Финансы и статистика, 2005. – 326 с. – Текст : непосредственный.
4. Адлер, Ю. П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Ю. П. Адлер, Е. В. Маркова, Ю. В. Грановский. – Москва : Наука, 1976. – 279 с. – Текст : непосредственный.
5. Айвазян, А. А. Морфометрическая оценка эффективности применения обогащенной тромбоцитами плазмы для лечения длительно незаживающих ран кожи / А. А. Айвазян, Е. В. Липова, Н. В. Просьянникова. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2014. – № 1. – С. 3–5.
6. Акименко, А. Б. Лечение ХВН и трофических язв. Возможности применения Актовегина в амбулаторной практике / А. Б. Акименко, А. Э. Бобровников, М. Л. Максимов. – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 30. – С. 2140–2143.
7. Активная, хирургическая тактика в гнойной хирургии / А. М. Светухин [и др.]. – Текст : непосредственный // Кожная пластика в гнойной хирургии. – Москва, 2009. – С. 73–74.
8. Алексеева, Н. Т. Морфологическая реакция тучных клеток при регенерационном процессе в коже под действием обогащенной тромбоцитами плазмы крови / Н. Т. Алексеева, Д. Б. Никитюк. – Текст : непосредственный // Вопросы морфологии XXI века. – 2015. – С. 1–6.

9. Алексеева, Н. Т. Роль клеток фибробластического дифферона в процессе заживления ран / Н. Т. Алексеева, А. А. Глухов, А. П. Остроушко. – Текст : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 601–608.

10. Алексеева, Н. Т. Участие клеточного компонента в регенерации раны / Н. Т. Алексеева. – Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2014. – Т. 3, № 1. – С. 9–15.

11. Альперин, Д. Е. Воспаление: вопросы патогенеза / Д. Е. Альперин. – Москва : Медгиз, 2009. – 146 с. – Текст : непосредственный.

12. Альперович, Б. И. Криохирургия печени и поджелудочной железы / Б. И. Альперович, Л. И. Парамонова, Н. В. Мерзликин. – Томск : Том. гос. ун-т, 1985. – 125 с. – Текст : непосредственный.

13. Анализ временных рядов и прогнозирование в системе «Statistica» / Т. А. Дуброва [и др.]. – Москва : МЭСИ, 2002. – 83 с. – Текст : непосредственный.

14. Анализ лекарственной терапии варикозной болезни нижних конечностей в условиях стационара / Н. Н. Чеснокова, С. В. Кононова, С. В. Петрова, С. В. Немирова. – Текст : непосредственный // Ремедиум. – 2015. – № 9. – С. 46–49.

15. Андерсон, Т. Статистический анализ временных рядов / Т. Андерсон. – Москва : Мир, 1976. – 757 с. – Текст : непосредственный.

16. Андреев, А. А. Использование метода аппликационно-инъекционного введения гидролизата коллагена в лечении ран мягких тканей / А. А. Андреев, Р. Н. Фролов. – Текст : непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 68–72.

17. Андреев, Д. Ю. Этиология, патогенез и клинические особенности «гидростатических» язв нижних конечностей / Д. Ю. Андреев, П. А. Ястребов, Л. Н. Макарова. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 3. – Ч. I. – С. 99–102.

18. Антибактериальная профилактика инфекционных осложнений в хирургии : метод. рекомендации / В. К. Гостищев [и др.]. – Москва, 2000. – 18 с. – Текст : непосредственный.

19. Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия основных форм хирургических инфекций : метод. рекомендации / Н. А. Ефименко [и др.]. – Москва, 2002. – 50 с. – Текст : непосредственный.

20. Антипенко, В. С. Первичная хирургическая обработка раны как восстановительная операция / В. С. Антипенко. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 1970. – № 9. – С. 97–102.

21. Аренс, Х. Многомерный дисперсионный анализ / Х. Аренс, Ю. Лейтер / пер. с нем. – Москва : Финансы и статистика, 1985. – 231 с. – Текст : непосредственный.

22. Аспекты патогенеза венозных трофических язв и пути коррекции иммунных нарушений / И. М. Васильев, А. В. Муранова, Е. С. Смирнова, Л. И. Богданец [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 11. – С. 820–826.

23. Атякшин, Д. А. Гистохимические подходы к оценке участия тучных клеток в регуляции состояния волокнистого компонента межклеточного матрикса соединительной ткани кожи / Д. А. Атякшин. – Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 100–112.

24. Атякшин, Д. А. Гистохимия ферментов : метод. пособие / Д. А. Атякшин, И. Б. Бухвалов, М. Тиманн. – Воронеж : Научная книга, 2016. – 120 с. – Текст : непосредственный.

25. Атякшин, Д. А. Протеазы тучных клеток в формировании специфического тканевого микроокружения: патогенетические и диагностические аспекты / Д. А. Атякшин, И. Б. Бухвалов, М. Тиманн. – Текст : непосредственный // Терапия. – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 128–140.

26. Атякшин, Д. А. Триптаза как полифункциональный компонент секретома тучных клеток / Д. А. Атякшин, А. С. Бурцева, Н. Т. Алексеева. – Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 121–132.

27. Афифи, А. Статистический анализ : Подход с использованием ЭВМ / А. Афифи, С. Эйзен. – Москва : Мир, 1982. – 488 с. – Текст : непосредственный.

28. Баранов, А. Ю. Криогенная физиотерапия / А. Ю. Баранов. – Текст : непосредственный // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2005. – № 3. – С. 25–31.
29. Беликов, Д. В. Возможности оптимизации лечения больных трофическими язвами венозной этиологии / Д. В. Беликов, Е. А. Упаева, Е. В. Королева. – Текст : непосредственный // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 6. – С. 54.
30. Белоус, А. М. Механизмы развития холодового повреждения мембран клеток / А. М. Белоус, А. В. Бондаренко. – Текст : непосредственный // Криобиология и криомедицина. – 1981. – № 9. – С. 3–17.
31. Бикел, П. Математическая статистика : пер. с англ. / П. Бикел, К. Доксам. – Москва : Финансы и статистика, 1983. – Вып. 1. – 278 с. – Текст : непосредственный.
32. Биологические эффекты тромбоцитарных концентратов в культуре фибробластов кожи человека / В. Г. Богдан, Д. А. Толстов, С. С. Багатка, М. М. Зафранская. – Текст : непосредственный // Медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 22–25.
33. Биопленки патогенных бактерий и их роль в хронизации инфекционного процесса, поиск средств борьбы с биопленками / Ю. М. Романова, Л. В. Диденко, Э. Р. Толордава, А. Л. Гинцбург. – Текст : непосредственный // Вестник РАМН. – 2011. – № 10. – С. 31–39.
34. Блатун, Л. А. Местная хирургическая инфекция мягких тканей / Л. А. Блатун ; под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. – Текст : непосредственный // Рациональная антимикробная фармакотерапия. – Москва, 2003. – С. 350–378.
35. Блатун, Л. А. Местное медикаментозное лечение ран / Л. А. Блатун ; под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. – Текст : непосредственный // Рациональная антимикробная фармакотерапия. – Москва, 2003. – С. 350–378.
36. Богачев, В. Ю. Флебосклерозирующее лечение варикозной болезни вен нижних конечностей с использованием техники FOAM–FORM / В. Ю. Богачев, И. А. Золотухин, А. Ю. Брюшков. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2003. – № 2. – С. 81–85.

37. Богданец, Л. И. Венозные трофические язвы. Возможности современной флебологии в решении старой проблемы / Л. И. Богданец. – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 17. – С. 1060–1064.

38. Богданец, Л. И. Компрессионное лечение венозных трофических язв / Л. И. Богданец, В. Н. Лобанов, Е. С. Смирнова. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2013. – Т. 7, № 3. – С. 44–51.

39. Богданец, Л. И. Концепция влажного заживления венозных язв / Л. И. Богданец, С. С. Березина, А. И. Кириенко. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2007. – № 5. – С. 60–63.

40. Бокс, Дж. Анализ временных рядов. Прогноз и управление / Дж. Бокс, Г. Дженкинс. – Москва : Мир, 1974. – Вып. 1. – 406 с. – Текст : непосредственный.

41. Болдырев, А. А. Биомембранология : учеб. пособие для студентов высш. учеб. заведений, специализирующихся в области биологии, медицины и психологии / А. А. Болдырев, Е. И. Кяйвярайнен, В. А. Илюха. – Петрозаводск : Карел. науч. центр РАН, 2006. – 225 с. – Текст : непосредственный.

42. Буренина, И. А. Современные методики криотерапии в клинической практике / И. А. Буренина. – Текст : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7. – С. 57–61.

43. Бурлева, Е. П. Применение препарата Неоваскулген для лечения больного с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы / Е. П. Бурлева, Ю. В. Бабушкина. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 47–51.

44. Васютков, В. Я. Трофические язвы стопы и голени / В. Я. Васютков, Н. В. Проценко. – Москва : Медицина, 1993. – 160 с. – Текст : непосредственный.

45. Ведущие механизмы резистентности клинически значимых микроорганизмов / С. А. Егорова, М. А. Макарова, Л. А. Кафтырева. – Текст : непосредственный // Пироговская хирургическая неделя : материалы форума. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 752.

46. Вентцель, Е. С. Теория вероятностей / Е. С. Вентцель. – Москва : Наука, 1969. – 576 с. – Текст : непосредственный.

47. Воздушная криотерапия : метод. рекомендации. – Москва : Криотек, 2004. – Текст : непосредственный.

48. Воздушная криотерапия: общая и локальная : сб. ст. и пособий для врачей / под ред. В. В. Портнова. – Москва, 2007. – Текст : непосредственный.

49. Возможности использования специализированного компрессионного трикотажа в амбулаторном лечении пациентов с венозными трофическими язвами голени / Н. А. Кузнецов, Г. В. Родоман, В. Г. Никитин, Т. И. Шалаева. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2011. – № 3. – С. 38–45.

50. Войно-Ясенецкий, В. Ф. Очерки гнойной хирургии / В. Ф. Войно-Ясенецкий. – Москва : Бином, 2006. – 720 с. – Текст : непосредственный.

51. Выбор метода первичной некрэктомии у пациентов с трофическими язвами на фоне синдрома диабетической стопы / М. Ю. Солуянов, О. А. Шумков, М. А. Смагин, В. В. Нимаев. – Текст : непосредственный // Политравма. – 2017. – № 3. – С. 38–42.

52. Выбор метода реконструкции сосудов при критической ишемии нижних конечностей / Ю. И. Казаков, И. Б. Лукин, А. Ю. Казаков, С. Ю. Ефимов [и др.]. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 152–158.

53. Гавриленко, А. В. Генные технологии стимуляции ангиогенеза как инновационное направление в ангиологии и сосудистой хирургии / А. В. Гавриленко, Д. А. Воронов. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 7–14.

54. Гавриленко, А. В. Использование фибробластов и кератиноцитов в комплексном лечении венозных трофических язв / А. В. Гавриленко, О. В. Павлова, П. Е. Вахрастьян. – Текст : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2008. – № 10. – С. 80–83.

55. Гавриленко, А. В. Результаты комплексного лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных технологий стимуляции ангиогенеза. Ч. 1 / А. В. Гавриленко, Д. А. Воронов. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 7–14.

56. Гавриленко, А. В. Результаты комплексного лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных технологий стимуляции ангиогенеза. Ч. 2 / А. В. Гавриленко, Д. А. Воронов. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 29–34.

57. Газин, И. К. Местная озонотерапия гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы / И. К. Газин. – Текст : непосредственный // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 75–76.

58. Генамплификационное (NAT) тестирование крови и других материалов на патогены и мутации / Н. А. Федоров, А. А. Елов, Ю. С. Суханов, Е. Б. Жибурт. – Москва : Полиграфсервис, 2003. – 210 с. – Текст : непосредственный.

59. Гилевич, И. В. Достижения клеточной терапии в комбустиологии / И. В. Гилевич, Т. В. Федоренко, Е. А. Коломийцева, С. Б. Богданов [и др.]. – Текст : непосредственный // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – Т. 2, № 6. – С. 6–14.

60. Гинцбург, А. Л. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде / А. Л. Гинцбург, Ю. М. Романова. – Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 3. – С. 99–109.

61. Гистохимическая характеристика восстановительных процессов при заживлении ран / А. А. Глухов, Р. Н. Фролов, Н. Т. Алексеева, А. А. Андреев. – Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7. Ч. 1. – С. 55–60.

62. Гистохимический анализ репаративных процессов в асептических экспериментальных ранах при использовании гидроимпульсной санации и тромбоцитарного концентрата / А. А. Глухов, С. Н. Семенов, Н. Т. Алексеева, А. П. Остроушко. – Текст : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3, № 4. – С. 368–372.

63. Глухов, А. А. Клиническая эффективность различных способов дебридмента трофических язв венозной этиологии / А. А. Глухов, М. В. Аралова. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 257–266.

64. Глухов, А. А. Патопфизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса / А. А. Глухов, М. В. Аралова. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 6. – С. 673–679.

65. Глянцев, С. П. Повязки с протеолитическими ферментами в лечении гнойных ран / С. П. Глянцев. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 1998. – № 12. – С. 32–37.

66. Гмурман, В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика : учеб. пособие для вузов / В. Е. Гмурман. – Москва : Высшая школа, 2003. – 479 с. – Текст : непосредственный.

67. Гончарова, Ю. А. Рак кожи / Ю. А. Гончарова. – Текст : непосредственный // Главный врач. – 2015. – Т. 43, № 2. – С. 25–30.

68. Гостищев, В. К. Патогенез трофических язв при варикозном расширении вен нижних конечностей / В. К. Гостищев, А. М. Хохлов. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 1991. – № 10. – С. 100–105.

69. Григорян, А. В. Трофическая язва / А. В. Григорян, В. К. Гостищев, П. И. Толстых. – Москва : Медицина, 1972. – 207 с. – Текст : непосредственный.

70. Гринев М. В. Некротизирующий фасциит: патопфизиологические и клинические аспекты проблемы / М. В. Гринев, О. А. Будько, К. М. Гринев. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2006. – № 5. – С. 31–37.

71. Губанова, М. Н. Выбор способа получения концентрата тромбоцитов цельной крови / М. Н. Губанова, Т. Г. Копченко, Е. Б. Жибурт. – Текст : непосредственный // Вестник службы крови России. – 2009. – № 3. – С. 20–22.

72. Губанова, М. Н. Распространенность и встречаемость инфекций у доноров крови в России / М. Н. Губанова, С. Р. Мадзаев, Е. Б. Жибурт. – Текст : непосредственный // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 29–31.

73. Деллинджер, Э. П. Профилактическое применение антибиотиков в хирургии / Э. П. Деллинджер. – Текст : непосредственный // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 260–265.

74. Дерматопластика раневых дефектов / В. И. Хрупкин, В. Ф. Зубрицкий, А. Н. Ивашкин, А. А. Артемьев [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 192 с. – Текст : непосредственный.

75. Джексон, А. Д. Руководство по криохирургии для врачей общей практики / А. Д. Джексон. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 1999. – № 6. – С. 148.

76. Дибиров, М. Д. Трофические язвы / М. Д. Дибиров. – Москва : ВУНМЦ, 2007. – 304 с. – Текст : непосредственный.

77. Дибиров, М. Д. Хроническая венозная недостаточность и трофические язвы у пациентов пожилого и старческого возраста / М. Д. Дибиров. – Текст : непосредственный // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 6. – С. 39–42.

78. Длительно незаживающие раны и язвы (патогенез, клиника, лечение) / П. И. Толстых, О. Б. Тамразова, В. В. Павленко, И.Ю. Кулешов [и др.]. – Москва : Дипак, 2009. – 168 с. – Текст : непосредственный.

79. Дрейпер, Н. Прикладной регрессионный анализ : в 2 кн. : / Н. Дрейпер, Г. Смит ; пер. с англ. ; 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Финансы и статистика, 1987. – Кн. 1. – 351 с. – Текст : непосредственный.

80. Дуброва, Т. А. Статистические методы прогнозирования / Т. А. Дуброва. – Москва : Юнити-Дана, 2003. – 133 с. – Текст : непосредственный.

81. Ефименко, Н. А. Комплексное лечение больных с трофическими язвами голени на фоне хронической венозной недостаточности / Н. А. Ефименко, С. И. Овчинников. – Текст : непосредственный // Проблемы лимфологии. – 2008. – № 2. – С. 6–10.

82. Жангалиева, Н. А. Лечение гнойных ран ультразвуковой кавитацией / Н. А. Жангалиева. – Текст : непосредственный // Тезисы докладов I Конгресса Ассоциации хирургов им. Н. И. Пирогова. – Ташкент, 1996. – С. 25–26.

83. Жибурт, Е. Б. NAT скрининг вирусных инфекций у доноров повышает безопасность крови / Е. Б. Жибурт, Н. А. Федоров, П. В. Рейзман. – Текст : непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 12. – С. 22–23.

84. Жибурт, Е. Б. Аферез – технология для донора и реципиента / Е. Б. Жибурт, П. В. Рейзман, С. А. Голосова. – Текст : непосредственный // Трансфузиология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 73–83.

85. Жибурт, Е. Б. Бенчмаркинг заготовки и переливания крови / Е. Б. Жибурт. – Москва : РАЕН, 2009. – 364 с. – Текст : непосредственный.

86. Жибурт, Е. Б. Заготовка и переливание тромбоцитов / Е. Б. Жибурт, С. Р. Мадзаев. – Москва : РАЕН, 2013. – 376 с. – Текст : непосредственный.

87. Жибурт, Е. Б. К внедрению лейкоцитарных фильтров / Е. Б. Жибурт. – Текст : непосредственный // Трансфузиология. – 2000. – № 1. – С. 83–97.

88. Жибурт, Е. Б. Методические вопросы скрининга инфекций у доноров крови / Е. Б. Жибурт, С. Р. Мадзаев, Р. З. Магзумова. – Текст : непосредственный // Вестник службы крови России. – 2013. – № 1. – С. 30–32.

89. Жибурт, Е. Б. Профилактика посттрансфузионных гепатитов / Е. Б. Жибурт. – Санкт-Петербург : Терра Медика, 1998. – 52 с. – Текст : непосредственный.

90. Заваруев, А. В. Опыт хирургического лечения венозных трофических язв / А. В. Заваруев, А. А. Брегадзе, А. А. Козка. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 103–105.

91. Завацкий, В. В. Персонафицированный подход к лечению больных с трофическими язвами различной этиологии / В. В. Завацкий, К. Н. Фомин ; под общ. ред. А. Г. Баиндурашвили. – Текст : непосредственный // Инновационные технологии в лечении ран и раневой инфекции : материалы VI межрегион. науч.-практ. конф. с международ. участием. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 82–84.

92. Звягинцева, Т. В. Метаболитотропная терапия хронических ран / Т. В. Звягинцева, И. В. Халин. – Харьков, 2011. – 183 с. – Текст : непосредственный.

93. Земсков, А. М. Клиническая эффективность применения иммуностропных препаратов при гнойных инфекциях / А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. И. Токмаков. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 4–10.

94. Злокачественные новообразования в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва, 2013. – 288 с. – Текст : непосредственный.

95. Иванов, Е. В. Варикозная экзема: возможности консервативного лечения / Е. В. Иванов. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 176–180.

96. Иваньш, С. А. Туберкулез кожи: потерянная болезнь? / С. А. Иваньш, Ю. В. Сергеев, С. Е. Борисов. – Текст : непосредственный // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005. – № 4. – С. 71–75.

97. Изменения гемостатических свойств сгустка при хранении тромбоцитных концентратов, заготовленных различными методами / Е. В. Ройтман, И. М. Колесникова, О. В. Карпова, П. Е. Трахтман [и др.]. – Текст : непосредственный // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 59, № 3. – С. 30–34.

98. Иммунобиологические особенности бактериальных клеток медицинских биопленок / В. А. Бехало, В. М. Бондаренко, Е. В. Сысолятина. – Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 4. – С. 97–105.

99. Иммуномодуляторы в комплексной терапии язвенных дефектов кожи / Д. Мильдзихова, Л. Сакания, Е. Денисова, И. Корсунская // Врач. – 2015. – № 9. – С. 41–43.

100. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы в хирургическом лечении дефектов костной ткани с нарушением непрерывности кости / В. Г. Самодай, В. Л. Брехов, В. Е. Гайдуков. – Текст : непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 493–495.

101. Использование дермального эквивалента для ускорения заживления трофических язв при синдроме диабетической стопы / М. А. Биниенко, А. А. Коцлова, В. В. Давыденко, Т. Д. Власов. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2016. – Т. 175, № 5. – С. 63–68.

102. Использование криогенной стимуляции в лечении хронических ран / Ю. С. Винник, Г. Э. Карапетян, С. В. Якимов, А. Г. Сычев. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2008. – Т. 167, № 1. – С. 27–28.

103. Использование мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани при лечении раневых дефектов кожных покровов в эксперименте / Е. В. Баранов, С. И. Третьяк, М. К. Недзведь, И. Б. Василевич [и др.]. – Текст : непосредственный // Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук. – 2014. – № 1. – С. 60–67.

104. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении ишемии нижних конечностей / А. Г. Драгунов [и др.]. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – № 4. – С. 17–19.

105. Использование физических методов лечения у лиц пожилого и старческого возраста при венозных трофических язвах / Х. А. Абдувосидов, А. С. Снигоренко, И. А. Чекмарева, О. В. Паклина [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирург. – 2015. – № 2. – С. 15–21.

106. Истомина И. С. Физические факторы в лечении трофических язв при хронической венозной недостаточности / И. С. Истомина. – Текст : непосредственный // Флебологическая : материалы VI конф. Ассоциации флебологов России. – Москва, 2006. – С. 105–106.

107. К вопросу о выборе раневых покрытий в лечении гнойных ран / Ю. С. Винник, Н. М. Маркелова, Е. И. Шишацкая, М. Н. Кузнецов [и др.]. – Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 1061–1064.

108. Калинкина, Е. С. Трофические язвы, осложненные экземой: патогенез, лечение / Е. С. Калинкина. – Текст : непосредственный // Вестник последипломного медицинского образования. – 2014. – № 3. – С. 46–52.

109. Карпышев, Д. С. Современный взгляд на проблему амбулаторного лечения геронтологических больных с венозными трофическими язвами / Д. С. Карпышев, С. А. Матвеев, К. В. Мазайшвили. – Текст : непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 132–134.

110. Карпышев, Д. С. Эволюция диагностики и лечения венозных трофических язв / Д. С. Карпышев, С. А. Матвеев, К. В. Мазайшвили. – Текст : непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 132–136.

111. Каторкин, С. Е. Комбинированное лечение вазотрофических язв при хронической венозной недостаточности нижних конечностей / С. Е. Каторкин, А. А. Жуков, М. Ю. Кушнарчук. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 6. – С. 701–709.

112. Кезля, О. П. Острый компартмент-синдром как осложнение переломов костей голени / О. П. Кезля, Л. В. Гивойно. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 146–156.

113. Кириенко, А. И. Амбулаторная ангиология / А. И. Кириенко, В. М. Кошкина, В. Ю. Богачев. – Москва : Литтерра, 2007. – 328 с. – Текст : непосредственный.

114. Кириенко, А. И. Современные принципы лечения хронической венозной недостаточности / А. И. Кириенко, Р. А. Григорян, И. А. Золотухин. – Текст : непосредственный // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 18–25.

115. Кияшко, В. А. Трофические язвы нижних конечностей / В. А. Кияшко. – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 221.

116. Клеточная терапия в лечении трофических язв нижних конечностей / В. М. Седов, Д. Ю. Андреев, Т. Д. Смирнова, Б. А. Парамонов [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2006. – Т. 165, № 2. – С. 90–94.

117. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении длительно незаживающих ран / Ю. С. Винник, А. Б. Салмина, А. И. Дробушевская,

О. В. Теплякова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 392–397.

118. Клинико-физиологические аспекты применения криотерапии / А. Г. Шиман [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2001. – № 1. – С. 27.

119. Клинические возможности применения аутогенных мультипотентных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани при лечении пациентов с трофическими язвами нижних конечностей / Е. В. Баранов, С. И. Третьяк, И. Б. Василевич, Е. С. Лобанок [и др.]. – Текст : непосредственный // Гены и клетки. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 79–84.

120. Колесов, А. П. Некротический фасциит / А. П. Колесов, А. А. Балябин. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 1985. – № 4. – С. 105–111. – Текст : непосредственный.

121. Комбинированная озono-ультразвуковая терапия в лечении гнойных ран / К. В. Липатов, М. А. Сопромадзе, А. Б. Шехтер, Т. Г. Руденко [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2002. – № 1. – С. 36–39.

122. Комплексная озонотерапия в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей / Ю. С. Винник [и др.]. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы современной хирургии. – Астрахань, 2006. – С. 193–194.

123. Комплексное лечение трофических язв нижних конечностей у пациентов с дезагрегационной тромбоцитопатией / Р. М. Козубович, О. И. Сопко, И. Л. Заря, Р. И. Верещако [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. Восточная Европа. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 161–167.

124. Комплексный подход в лечении обширных трофических язв голени в многопрофильном стационаре / Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, В. Г. Гудымович, А. К. Иванов. – Текст : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 221–227.

125. Комплексный подход к восстановлению кожного покрова у пациентов с трофическими язвами голени и стоп / А. Л. Адмакин, В. А. Максютя, Р. Р. Гарипов, А. А. Коваленко. – Текст : непосредственный // Анналы

пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2015. – № 1. – С. 49–50.

126. Кондашевская, М. В. Тучные клетки и гепарин – ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах / М. В. Кондашевская. – Текст : непосредственный // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 6. – С. 49–54.

127. Концепции клинико-биологического управления раневым процессом при лечении гнойных ран с помощью вакуум-терапии / Ю. А. Давыдов, А. Б. Ларичев, А. Ю. Абрамов, К. Г. Меньков. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии. – 1991. – № 2. – С. 132–136.

128. Копылов, В. А. Применение фактора роста фибробластов в медицине / В. А. Копылов, И. Е. Никитенко. – Текст : непосредственный // Вестник ОГУ. – 2010. – № 4. – С. 95.

129. Корейба, К. А. Синдром диабетической стопы: комплексное лечение трофических нейропатических язв / К. А. Корейба, А. Р. Минабутдинов, Е. А. Корейба. – Текст : непосредственный // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 100–106.

130. Королев, Ю. Г. Метод наименьших квадратов в социально-экономических исследованиях / Ю. Г. Королев. – Москва : Статистика, 1980. – 112 с. – Текст : непосредственный.

131. Котельников, В. П. Применение регионального охлаждения в клинической практике / В. П. Котельников, С. В. Котельников. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 1989. – Т. 67, № 7. – С. 89–94.

132. Красный фагеденический шанкр у больного первичным сифилисом / С. В. Кошкин, Г. А. Зайцева, Т. В. Чермных, О. С. Коврова. – Текст : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 2. – С. 59–61.

133. Криотерапия : учеб.-метод. пособие / А. В. Волотовская, Г. К. Колтович, Л. Е. Козловская, А. Н. Мумин. – Минск : БелМАПО, 2010. – 26 с. – Текст : непосредственный.

134. Кузнецов, Н. А. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран / Н. А. Кузнецов, В. Г. Никитин. – Текст : непосредственный // *Consilium medicum. Хирургия.* – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 39–42.

135. Кузнецов, О. Ф. Криомассаж – эффективная технология восстановительной терапии / О. Ф. Кузнецов. – Текст : непосредственный // *Физиотерапия, бальнеология, реабилитация : Научно-практический журнал.* – 2003. – № 5. – С. 30–46.

136. Кулагин, В. Л. Изменение чувствительности микроорганизмов в условиях хирургического отделения многопрофильного стационара / В. Л. Кулагин, Д. А. Чернышев. – Текст : непосредственный // *Пироговская хирургическая неделя : материалы форума.* – Санкт-Петербург, 2010. – С. 773–774.

137. Курганский, К. Н. Использование криогенной стимуляции в лечении хронических ран : материалы 68-й Международ. науч. итог. студ. конф. / К. Н. Курганский, В. Л. Климин ; под ред. В. В. Новицкого. – Томск, 2009. – С. 34–36. – Текст : непосредственный.

138. Кушнарчук, М. Ю. Хронический венозный компартмент-синдром у пациентов С5–С6 классов хронических заболеваний вен / М. Ю. Кушнарчук. – Текст : непосредственный // *Актуальные вопросы хирургии : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участ., посвящ. 85-летию НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Пенза ОАО «РЖД».* – Пенза, 2015. – С. 272–275.

139. Ларичев, А. Б. Вакуум-терапия в комплексном лечении гнойных ран / А. Б. Ларичев, А. В. Антонюк, В. С. Кузьмин. – Текст : непосредственный // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* – 2008. – № 6. – С. 22–26.

140. Лечение больных с трофическими язвами / Г. Э. Карапетян, С. В. Якимов, И. Л. Микитин, Л. В. Кочетова [и др.]. – Текст : непосредственный // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова.* – 2014. – Т. 173, № 3. – С. 72–76.

141. Лечение ран : учеб.-метод. пособие / Н. А. Кузнецов, Г. В. Родоман, В. П. Туманов, В. Г. Никитин [и др.]. – Москва : РГМУ, 2004. – 42 с. – Текст : непосредственный.

142. Линник, Ю. В. Метод наименьших квадратов и основы математико-статистической теории обработки наблюдений / Ю. В. Линник. – Москва : ГИФМЛ, 1958. – 333 с. – Текст : непосредственный.

143. Липатов, К. В. Использование физических методов в лечении гнойных ран / К. В. Липатов, М. А. Сопромадзе, А. Ю. Емельянов. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2001. – № 10. – С. 56–61.

144. Липатов, К. В. Комбинированная озono-ультразвуковая терапия в лечении гнойных ран / К. В. Липатов, М. А. Сопромадзе, А. Б. Шехтер. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2002. – № 1. – С. 36–39.

145. Липницкий, Е. М. Лечение трофических язв нижних конечностей / Е. М. Липницкий. – Москва : Медицина, 2001. – 160 с. – Текст : непосредственный.

146. Лукашин, Ю. П. Адаптивные методы краткосрочного прогнозирования временных рядов / Ю. П. Лукашин. – Москва : Финансы и статистика, 2003. – 415 с. – Текст : непосредственный.

147. Мазуров, А. В. Физиология и патология тромбоцитов / А. В. Мазуров. – Москва : Литтерра, 2011. – 56 с. – Текст : непосредственный.

148. Мазь Офломелид. Клинико-лабораторная эффективность и переносимость у больных с инфекционными процессами кожи и мягких тканей / Л. А. Блатун, В. А. Митиш, Ю. С. Пасхалова, А.А. Ушаков [и др.]. – Текст : непосредственный // Раны и раневые инфекции. – 2015. – № 1. – С. 26–41.

149. Мелешина, А. В. Тканеинженерные конструкты кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов / А. В. Мелешина, А. С. Быстрова. – Текст : непосредственный // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 198–220.

150. Местное лечение венозных трофических язв / В. Ю. Богачев, Л. И. Богданец, А. И. Кириенко, А. Ю. Брюшков [и др.]. – Текст : непосредственный // Consillium medicum. Хирургия. – 2001. – № 2. – С. 45–50.

151. Местное медикаментозное лечение ран – новые отечественные технологии / Л. А. Блатун, А. О. Жуков, Р. П. Терехова [и др.]. – Текст : непосредственный // Альманах института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2009. – № 4. – С. 11–14.

152. Метаболические изменения при хранении тромбоцитных концентратов, заготовленных разными методами / О. В. Карпова, Е. В. Ройтман, И. М. Колесникова, П. Е. Трахтман [и др.]. – Текст : непосредственный // Трансфузиология. – 2014. – Т. 15, № 3. – С. 30–32.

153. Микробные биопленки в хирургии: механизмы образования, лекарственная устойчивость, пути решения проблемы / Ю. С. Винник, О. В. Перьянова, Е. В. Онзуль, О. В. Теплякова. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 115–125.

154. Модернизация бактериальной безопасности в трансфузиологии / Е. Б. Жибурт, А. В. Караваев, Н. Г. Филина, М. Н. Губанова. – Текст : непосредственный // Трансфузиология. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 38–48.

155. Молекулярно-биологические аспекты влияния секретама тучных клеток на онкогенез / Д. А. Атякшин, Л. Н. Антакова, И. П. Мошуров, М. М. Васильева. – Текст : непосредственный // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 151–158.

156. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика репаративных процессов в длительно незаживающих ранах / Д. Н. Федоров, А. Н. Ивашкин, В. В. Шинин, А. В. Васильев [и др.]. – Текст : непосредственный // Архив патологии. – 2002. – № 1. – С. 8–11.

157. Морфофункциональный анализ тканевой реакции при использовании обогащенной тромбоцитами плазмы крови / А. А. Глухов, Н. Т. Алексеева, А. П. Остроушко, Д. Ю. Бугримов [и др.]. – Текст : непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 924–926.

158. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Ч. 1 : Периферические артерии. – Москва : Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2010. – 176 с. – Текст : непосредственный.

159. Немцева, Н. В. Формирование биопленок возбудителями хирургической инфекции мягких тканей / Н. В. Немцева, С. Б. Фадеев. – Текст :

непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – № 4. – С. 114–117.

160. Неспецифические (синтоксические и кататоксические) механизмы адаптации к длительному воздействию холодового раздражителя / Ю. В. Ветрова, О. В. Гуськова-Алексеева, В. Н. Морозов, А. А. Хадарцев. – Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. – 2000. – Т. 7, № 3. – 4. – С. 100–105.

161. Новые подходы в местном медикаментозном лечении инфицированных ран мягких тканей / А. Г. Измайлов, С. В. Доброквашин, Д. Е. Волков, В. А. Пырков [и др.]. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2015. – Т. 91, № 6. – С. 67–71.

162. О качестве концентратов тромбоцитов / Н. Г. Филина, В. А. Иванчин, Н. Ю. Трофина, Т. Э. Гончаренко [и др.]. – Текст : непосредственный // Трансфузиология. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 32–37.

163. Обеспечение эффективности и безопасности переливания тромбоцитов / М. В. Зарубин, М. Н. Губанова, Т. В. Гапонова, И. В. Парамонов [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 118–125.

164. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с гонартрозом III стадии / Д. А. Маланин, В. В. Новочадов, С. А. Демкин, М. В. Демещенко [и др.]. – Текст : непосредственный // Травматология и ортопедия России. – 2014. – Т. 73, № 3. – С. 52–59.

165. Оболенский, В. Н. Применение тромбоцитарных факторов роста и коллагеновых биопрепаратов в лечении больных с хроническими трофическими язвами различной этиологии / В. Н. Оболенский, Д. А. Ермолова. – Текст : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2012. – Т. 42, № 5. – С. 42–47.

166. Оболенский, В. Н. Трофические язвы нижних конечностей: обзор проблемы / В. Н. Оболенский. – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 25. – С. 1647.

167. Оболенский, В. Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения / В. Н. Оболенский. – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 282–290.

168. Обоснование лимфотропной иммунокоррекции при венозных трофических язвах у больных пожилого и старческого возраста / Х. А. Абдувосидов, Т. П. Вавилова, И. Г. Островская, И. А. Чекмарева [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирург. – 2015. – № 2. – С. 10–14.

169. Омеляненко, Н. П. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия) : в 2 т. / Н. П. Омеляненко, Л. И. Слуцкий ; под ред. С. П. Миронова. – Москва : Известия, 2009. – Т. 1. – 378 с. – Текст : непосредственный.

170. Опыт комплексного лечения венозных трофических язв / Ю. Стойко, В. Гудымович, К. Мазайшвили, Т. Хлевтова [и др.]. – Текст : непосредственный // Врач. – 2015. – № 7. – С. 32–34.

171. Орлов, А. И. Прикладная статистика / А. И. Орлов. – Москва : Экзамен, 2006. – 671 с. – Текст : непосредственный.

172. Основные принципы лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей, осложненной трофическими язвами голени / Н. Г. Аскеров [и др.]. – Текст : непосредственный // Раны и раневая инфекция : материалы VI Всерос. конф. с междунаро. участием. – Москва, 2003. – С. 152–160.

173. Особенности иммунного статуса у больных системными заболеваниями соединительной ткани / К. Л. Кондратюк [и др.]. – Текст : непосредственный // Аллергология и иммунология. – 2006. – № 7 (3). – С. 350.

174. Особенности национальной оценки риска передачи инфекций при переливании крови / Е. Б. Жибурт, А. В. Караваев, Д. А. Вайсман, С. Р. Мадзаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – № 1. – С. 75–77.

175. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран / Ю. С. Винник, А. Б. Салмина, А. И. Дробушевская, О. В. Теплякова [и др.]. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 3. – С. 101–110.

176. Отдаленные результаты лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей методами непрямой реваскуляризации и генотерапии // Ю. В. Червяков, И. Н. Староверов, О. Н. Власенко, Е. Г. Нерсесян [и др.]. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 29–36.

177. Оценка качества тромбоцитного концентрата, заготовленного методом афереза с использованием добавочного раствора SSP+ / О. В. Карпова, Е. В. Ройтман, А. А. Игнатова, С. Р. Мадзаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 20–24.

178. Пасичный, Д. А. Заживление ран методом криообработки и растяжения околораневых тканей: эксперимент, морфология, клиника / Д. А. Пасичный. – Текст : непосредственный // Международный медицинский журнал. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 93–100.

179. Патент № 2241418 Российская Федерация, МПК А61F 7/00(2004.12), А61F 7/12(2004.12). Способ криогенного лечения обширных поверхностных доброкачественных патологических очагов : № 2003106581/14 : заявл. 11.03.2003 : опубл. 10.12.2004 / Коченов В. И. : – 8 с. : ил. – Текст : непосредственный.

180. Патент № 2359636 Российская Федерация, МПК А61В18/02, А61К31/265, А61Р17/02. Способ лечения острой анальной трещины и длительно незаживающих ран анального канала : № 2015113454/14 : заявл. 13.04.2015 ; опубл. 27.03.2016 / Голованов В. Н., Пуликов А. С. : – Текст : непосредственный.

181. Патент № 2305563 Российская Федерация, МПК А61М1/36(2007.09), А61К35/14(2007.09), А61К 35/16(2007.09). Способ получения богатой тромбоцитами аутоплазмы крови : № 2005125929/15 ; заявл. 15.08.2005 ; опубл. 20.02.2007. Самодай В. Г., Брехов В. Л., Гайдуков В. Е., Рыльков М. И. : – Текст : непосредственный.

182. Патент № 2359636 Российская Федерация, МПК А61В18/02, А61К31/265, А61Р17/02. Способ лечения трофических язв : № 2007129256/14 ; заявл. 30.07.07 ; опубл. 10.02.09. Голованов В. Н., Пуликов А. С. : – Текст : непосредственный.

183. Пластическая хирургия хронических и нейротрофических язв / Г. Д. Никитин, И. П. Карташов, А. В. Рак, С. А. Линник [и др.]. – Санкт-Петербург : Русская графика, 2001. – 192 с. – Текст : непосредственный.

184. Подавление бактериальных биопленок при гнойно-некротических осложнениях синдрома диабетической стопы методом ультразвуковой кавитации / Б. В. Рисман, О. В. Рыбальченко, В. М. Бондаренко, А. В. Рыжанкова. – Текст : непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 4. – С. 14–19.

185. Пономаренко, Г. Н. Физиотерапия : нац. рук-во / Г. Н. Пономаренко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 854 с. – Текст : непосредственный.

186. Понятие «качество жизни» и методы его оценки / Л. А. Бокерия, В. С. Аракелян, Е. Г. Тутов, А. Я. Дадаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Сердечно-сосудистые заболевания. Проблемы сосудистой и коронарной патологии. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 23–29.

187. Практические аспекты современной клинической микробиологии / Л. З. Скала, С. В. Сидоренко, А. Г. Нехорошева [и др.]. – Москва : Триада, 2004. – 310 с. – Текст : непосредственный.

188. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике / Е. Е. Ачкасов, Э. Н. Безуглов, А. А. Ульянов, В. В. Куршев [и др.]. – Текст : непосредственный // Биомедицина. – 2013. – № 4. – С. 46–59.

189. Применение гидролизата коллагена и гидроимпульсной санации в лечении экспериментальных гнойных ран / А. А. Андреев, А. Г. Карпухин, Р. Н. Фролов, А. А. Глухов. – Текст : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 378–387.

190. Пятилетние результаты лечения больных хронической ишемией нижних конечностей с использованием генной терапии / Ю. В. Червяков, И. Н. Староверов, О. Н. Власенко, И. Я. Бозо [и др.]. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 38–43.

191. Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей / под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костючонок. – Москва : Медицина, 1990. – 592 с. – Текст : непосредственный.

192. Регуляторная роль интерлейкина-1 при местном воспалении и регенерации тканей в модели кожной раны / Е. А. Варюшина, М. А. Анциферова, Г. В. Александров, Т. А. Сазонова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 6. – С. 62–63.

193. Результаты клинического исследования эффективности перевязочных средств Фибротюль Ag, Фиброколд Ag, Фиброгель Ag, Силкофикс Пови при местном лечении ожоговых ран / А. А. Стручков, С. Н. Чернышев, И. Е. Погодин, А. С. Лузан. – Текст : непосредственный // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2014. – № 2. – С. 41–50.

194. Римар, О. Г. Случай диагностики туберкулеза кожи / О. Г. Римар, Ю. В. Кениксфест, Н. Д. Сорокина. – Текст : непосредственный // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2012. – Т. 22, № 3. – С. 28–32.

195. Руководство по озонотерапии / О. В. Масленников, К. Н. Конторщикова, Б. Е. Шахов. – 3-е изд., перераб. и доп. – Нижний Новгород : Вектор-ТиС, 2008. – 332 с. – Текст : непосредственный.

196. Румшинский, Л. З. Математическая обработка результатов эксперимента / Л. З. Румшинский. – Москва : Наука, 1971. – 192 с. – Текст : непосредственный.

197. Савельев, В. С. Флебология : рук-во для врачей / В. С. Савельев, В. А. Гологорский, А. И. Кириенко ; под ред. В. С. Савельева. – Москва : Медицина, 2001. – 664 с. – Текст : непосредственный.

198. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология, коррекция антиоксидантами / А. П. Голиков, С. А. Бойцов, В. П. Михин, В. Ю. Полумисков. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С. 70–74.

199. Севрюкова, Н. И. Роль аутоплазмы в комплексном лечении трофических язв венозной этиологии / Н. И. Севрюкова, О. А. Шумков, Ю. М. Шутов. – Текст : непосредственный // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 4. – С. 61.

200. Системные васкулиты: наблюдения из практики / В. Н. Антипова, М. А. Шлыкова, Л. В. Солодовникова, И. О. Смитиенко. – Текст : непосредственный // Современная ревматология. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 26–29.

201. Ситковский, Н. Б. Клинико-морфологическое изучение результатов криохирургии жидким азотом / Н. Б. Ситковский, А. К. Коломийцев, М. М. Новак. – Текст : непосредственный // Клиническая хирургия. – 1980. – № 2. – С. 32–34.

202. Совершенствование получения концентрата тромбоцитов / А. Т. Коденев, Г. А. Ващенко, В. И. Капустов, Е. Б. Жибурт. – Текст : непосредственный // Вестник службы крови России. – 2010. – № 2. – С. 22–25.

203. Современные взгляды на патогенез и лечение гнойных ран / О. Э. Луцевич, О. Б. Тамразова, А. Ю. Шикунова, А. С. Плешков [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 5. – С. 72–77.

204. Современные липидно-коллоидные повязки в комплексном лечении трофических язв и длительно незаживающих обширных ран конечностей / В. В. Дарвин, Д. С. Лобанов, В. В. Васильев, Е. А. Краснов. – Текст : непосредственный // Хирург. – 2013. – № 2. – С. 34–38.

205. Современные подходы к техническим аспектам свободной аутодермопластики / В. В. Бесчастнов, И. В. Павленко, М. В. Багрянцев, В. В. Кичин [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 59–69.

206. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран / Ю. С. Винник, Н. М. Маркелова, Н. С. Соловьева, Е. И. Шишацкая [и др.]. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 5. – С. 552–558.

207. Современные тенденции в лечении хронической венозной недостаточности / В. Б. Михневич, В. А. Янушко, Д. В. Турлюк, Д. В. Исачкин. – Текст : непосредственный // Кардиология в Беларуси. – 2014. – Т. 32, № 1. – С. 128–138.

208. Современный подход к лечению венозных трофических язв у больных с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей / А. И. Шиманко, М. Д. Дибиров, В. Ф. Зубрицкий, А. Б. Земляной [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник МВД. – 2015. – Т. 77, № 4. – С. 10–14.

209. Современный подход к лечению трофических язв голени с перифокальной варикозной экземой, ассоциированной микотической инфекцией / А. М. Светухин, Н. Г. Аскеров, Э. А. Баткаев, А. М. Махулаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2008. – № 11. – С. 9–13.

210. Соколов, В. И. Комплексное лечение трофических язв нижних конечностей и длительно незаживающих ран / В. И. Соколов, М. А. Нартайлаков, И. А. Сафин. – Текст : непосредственный // Лазерная медицина. – 1999. – № 3. – С. 38–39.

211. Справочник по прикладной статистике : в 2 т. : пер. с англ. / под ред. Э. Ллойда, У. Ледермана, Ю. Н. Тюрина. – Москва : Финансы и статистика, 1990. – Т. 2. – 526 с. – Текст : непосредственный.

212. Сравнительная характеристика тромбоцитарных лизатов от разных доноров / Н. В. Калмыкова, А. И. Чаушева, А. К. Жанатаев, Е. Ю. Осипова [и др.]. – Текст : непосредственный // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2011. – № 2. – С. 114–117.

213. Стандарты диагностики и лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы / В. К. Гостищев [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2002. – № 8. – С. 65–67.

214. Статистическое моделирование и прогнозирование : учеб. пособие / Г. М. Гамбаров [и др.] ; под ред. А. Г. Гранберга. – Москва : Финансы и статистика, 2000. – 340 с. – Текст : непосредственный.

215. Структурно-функциональные особенности заживления асептических ран мягких тканей при использовании обогащенной тромбоцитами плазмы крови / А. А. Глухов, А. А. Остроушко, С. Н. Семенов, Н. Т. Алексеева Н. [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 210–214.

216. Стряпухин, В. В. Выбор хирургической тактики при лечении гнойно-некротических осложнений ишемической формы диабетической стопы / В. В. Стряпухин, В. М. Бенсман, А. Н. Лищенко. – Текст : непосредственный //

Вестник экспериментальной и клинической медицины. – 2011. – Т. IV, № 3. – С. 462–467.

217. Стряпухин, В. В. Роль ранних реваскуляризирующих операций у больных с ишемической и нейроишемической формами осложненного синдрома диабетической стопы / В. В. Стряпухин, В. М. Бенсман, А. Н. Лищенко. – Текст : непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 7. – С. 136–140.

218. Таха, Т. В. Рациональный выбор антибиотикотерапии при пиодермиях / Т. В. Таха, Д. К. Нажмутдинова. – Текст : непосредственный // Дерматология. – 2008. – Т. 16, № 8. – С. 552–555.

219. Тахтай, В. В. Воздушная криотерапия / В. В. Тахтай, Ф. В. Доксутина. – Текст : непосредственный // Поликлиника. – 2002. – № 2. – С. 24–26.

220. Токмакова, А. Ю. Возможности применения липидоколлоидных повязок в комплексной терапии больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы / А. Ю. Токмакова, Л. П. Доронина. – Текст : непосредственный // Эндокринная хирургия. – 2009. – № 1. – С. 11–13.

221. Токмакова, А. Ю. Современная концепция ведения больных с хроническими ранами и сахарным диабетом / А. Ю. Токмакова, Г. Ю. Страхова, Г. Р. Галстян. – Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2005. – № 1. – С. 42–48.

222. Токмакова, А. Ю. Современные иммобилизационные материалы в лечении синдрома диабетической стопы / А. Ю. Токмакова, Г. Р. Галстян, М. Б. Анциферов. – Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2001. – № 2. – С. 29–31.

223. Толстов, Д. А. Стимуляция репаративных процессов в комплексном лечении трофических язв венозной этиологии / Д. А. Толстов, В. Г. Богдан. – Текст : непосредственный // Военная медицина. – 2012. – № 2. – С. 34–38.

224. Трофическая язва – проблема современной хирургии / А. А. Иванова, А. А. Антонова, Д. М. Финагеев, Н. В. Халилова Н. В. [и др.]. – Текст : непосредственный // Молодежный научный форум: естественные и медицинские науки. – 2017. – Т. 44, № 5. – С. 93–98.

225. Тучные клетки как активный компонент процесса репарации ран / М. В. Аралова, Д. А. Атякшин, А. А. Глухов, А. А. Андреев [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 103–109.

226. Тучные клетки эпифиза человека / Е. А. Федорова, Д. А. Суфиева, И. П. Григорьев, Д. Э. Коржевский. – Текст : непосредственный // Успехи геронтологии. – 2018. – Т. 31, № 4. – С. 484–489.

227. Удовиченко, О. В. Иммобилизирующая разгрузочная повязка (Total Contact Cast) в лечении трофических язв у больных сахарным диабетом / О. В. Удовиченко, Г. Р. Галстян. – Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2003. – № 4. – С. 29–34.

228. Удовиченко, О. В. Применение иммобилизирующих разгрузочных повязок (методика Total Contact Cast) при лечении синдрома диабетической стопы : методические рекомендации / О. В. Удовиченко, Г. Р. Галстян ; под ред. И. И. Дедова. – Москва : Эндокринологический научный центр, 2005. – 23 с. – Текст : непосредственный.

229. Управление запасами тромбоцитов в региональной службе крови / М. В. Зарубин, М. Е. Зазнобов, Н. В. Курносов, Т. С. Капорская [и др.] – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 3. – С. 407–413.

230. Фатальный некротизирующий гранулематозный васкулит после бариатрической операции и двусторонней маммопластики / О. В. Благова, Д. Х. Айнетдинова, А. В. Недоступ, Н. А. Новикова [и др.] – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 79–92.

231. Федоров, В. В. Теория оптимального эксперимента (планирование регрессионных экспериментов) / В. В. Федоров. – Москва : Наука, 1971. – 312 с. – Текст : непосредственный.

232. Федоров, Д. Н. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия при репарации длительно незаживающих ран : диссертация на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук / Федоров Дмитрий Николаевич. – Москва, 2002. – 107 с. – Текст : непосредственный.

233. Финни, Д. Введение в теорию планирования экспериментов : пер. с англ. / Д. Финни. – Москва : Наука, 1970. – 287 с. – Текст : непосредственный.

234. Функциональная активность клеток гранулоцитарного звена больных с длительно незаживающими ранами на фоне хронической венозной недостаточности / Ю. С. Винник, Г. Э. Карапетян, Л. В. Кочетова, Р. А. Пахомова. – Текст : электронный // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2019. – № 1. – С. 37–42. – URL: <https://doi.org/10.17116/hirurgia201901137>.

235. Храмили, В. Н. Местное лечение ран : учеб. пособие для врачей и медицинских сестер / В. Н. Храмили. – Москва : Проспект, 2012. – 64 с. – Текст : непосредственный.

236. Чекалина, Е. Н. Роль тромбоцитарного концентрата в восстановлении и регенерации тканей / Е. Н. Чекалина. – Текст : непосредственный // Дентал Юг. – 2005. – Т. 32, № 3. – С. 23.

237. Чернышев, И. С. Аэрокриотерапия в современной медицине: практическое пособие / И. С. Чернышев. – Москва : Медкрионика, 2002. – 31 с. – Текст : непосредственный.

238. Четыркин, Е. Н. Статистические методы прогнозирования / Е. Н. Четыркин. – Москва : Статистика, 1975. – 200 с. – Текст : непосредственный.

239. Чур, Н. Н. Современный взгляд на лечение трофических язв нижних конечностей венозного генеза / Н. Н. Чур, И. Н. Гришин, С. Н. Чур. – Минск : Асобны, 2008. – 148 с. – Текст : непосредственный.

240. Чур, Н. Н. Трофические язвы нижних конечностей / Н. Н. Чур, И. Н. Гришин, С. Н. Чур. – Минск : Асобны, 2008. – 148 с. – Текст : непосредственный.

241. Шабатина, О. А. Динамическая электронейростимуляция в комплексном лечении пациентов с трофическими язвами венозной этиологии / О. А. Шабатина, А. Н. Плеханова. – Текст : непосредственный // Проблемы современной медицины: актуальные вопросы : сб. науч. тр. по итогам междунаро. науч.- практ. конф. – Новосибирск, 2015. – С. 201–203.

242. Шевченко, Ю. Л. Основы клинической флебологии / Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко. – Москва : Шико, 2013. – 336 с. – Текст : непосредственный.

243. Шмойлова, Р. А. Теория статистики / Р. А. Шмойлова. – 4-е изд. – Москва : Финансы и статистика, 2004. – 656 с. – Текст : непосредственный.

244. Штофин, С. Г. Некротизирующий фасциит: оптимизация диагностических критериев / С. Г. Штофин, А. В. Козлов, М. Н. Чеканов. – Текст : непосредственный // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – Т. 50, № 4. – С. 314–317.

245. Эффективность дерматолипэктомии при лечении пациентов с трофическими язвами венозной этиологии / С. Е. Каторкин, М. А. Мельников, П. Ф. Кравцов, А. А. Жуков [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 46–52.

246. Эффективность и экономика бактериологического контроля компонентов крови / Е. Б. Жибурт, А. А. Вергопуло, В. А. Максимов, Т. Г. Копченко. – Текст : непосредственный // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 5. – С. 35–40.

247. Эффективность кожной пластики и дермального эквивалента в лечении обширных язв голени смешанного генеза / Д. Ю. Андреев, Н. В. Абрамова, М. И. Блинова, Г. П. Пинаев. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2013. – Т. 172, № 1. – С. 104–107.

248. Эффективность компрессионного трикотажа в профилактике рецидива трофических язв венозного генеза / Л. И. Богданец, Р. Г. Плавник, Е. С. Смирнова, И. М. Васильев [и др.]. – Текст : непосредственный // Флебология. – 2015. – № 9 (2). – С. 34–41.

249. Эффективность применения обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении травматических дефектов хряща суставных поверхностей / А. Н. Мастыков, В. П. Дейкало, И. В. Самсонова, К. Б. Боллобошко. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21. – С. 3–9.

250. Юзбасиев, М. М. Статистический анализ тенденций и колеблемости / М. М. Юзбасиев, А. М. Манелл. – Москва : Финансы и статистика, 1998. – 207 с. – Текст : непосредственный.

251. Язва-рак кожи в исходе местного лучевого поражения / И. А. Галстян, Н. М. Надежина, М. Г. Левадная, А. В. Аксененко. – Текст : непосредственный // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 26–32.

252. A multicentre prospective randomized controlled comparative parallel study of dehydrated human umbilical cord (epicord) allograft for the treatment of diabetic foot ulcers / W. Tettelbach, S. Cazzell, F. Sigal, J. M. Caporusso [et al.]. – Text : visual // Internat. Wound J. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 122–130. – DOI 10. 1111/iwj.

253. A rare case of Behçet disease with generalized myositis, cardiomyositis and necrotizing fasciitis / F. Ng, F. J. Chiong, R. Buchanan, L. M. Burrell LM. – Text : visual // BMJ Case Reports. – 2016. – № 1. – P. 211983. – DOI 10. 1136/bcr-2015-211983.

254. AABB authorizes use of the INTERCEPT blood system for platelets to reduce the risk of transfusion-associated graft versus host disease. – Text : electronic. – URL: [http://www. businesswire. com/news/home/ 20160114005342/en/](http://www.businesswire.com/news/home/20160114005342/en/) (дата обращения: 30. 01. 2016).

255. Abbenhaus, J. I. The use of collagen grafts for replacement of major skin loss / J. I. Abbenhaus, P. Donald. – Text : visual // Laryngoscope. – 1971. – Vol. 81, № 10. – P. 1650–1651.

256. Agren, M. S. The extracellular matrix in wound healing: a closer look at therapeutics for chronic wounds / M. S. Agren, M. Werthen. – Text : visual // Int. J. Lower Extrem. Wounds. – 2007. – Vol. 6, № 2. – P. 82–97.

257. Andresen, J. I. Keratocyte migration and peptide growth factors: the effect of PDGF, bFGF, EGF, IGF-I, aFGF and TGF-beta on human keratocyte migration in a collagen gel / J. I. Andresen, T. Ledet, N. Ehlers. – Text : visual // Curr. Eye Res. – 2007. – Vol. 16, № 6. – P. 605–613.

258. Angiogenesis in wounds treated by microdeformational wound therapy / P. Erba, R. Ogawa, M. Ackermann, A. Adini A [et al.]. – Text : visual // Ann. Surg. – 2011. – Vol. 253, № 2. – P. 402–409.

259. Armstrong, D. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre randomised controlled trial / D. Armstrong, L. Lavery. – Text : visual // *Lancet*. – 2005. – № 366. – P. 1704–1710.
260. Armstrong, D. G. The use of silver as an antimicrobial / D. G. Armstrong. – Text : visual // Alpha & Omega Worldwide, LLC, 2002. – P. 11.
261. Armstrong, D. G. Topical negative pressure: management of complex diabetic foot wounds / D. G. Armstrong, A. J. M. Boulton, P. E. Banwell. – Text : visual // The Oxford Wound Healing Society, 2004. – P. 20.
262. Augustin, C. Pharmacotoxicological applications of an equivalent dermis: three measurements of cytotoxicity / C. Augustin, O. Damour. – Text : visual // *Cell Biol. Toxicol.* – 2005. – Vol. 11, № 3–4. – P. 167–171.
263. Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds / V. Falanga, S. Iwamoto, M. Chartier, T. Yufit [et al.]. – Text : visual // *Tissue Ing.* – 2007. – Vol. 6, № 13. – P. 1299–1312.
264. Autologous full-thickness skin substitutes for healing chronic wounds / S. Gibbs, H. M. van den Hoogenband, G. Kirtschig, C. D. Richters [et al.]. – Text : visual // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 155, № 2. – P. 267–274.
265. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration / E. Anitua, I. Andia, B. Ardanza, P. Nurden [et al.]. – Text : visual // *Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 91, № 1. – P. 4–15.
266. Bacterial contamination in platelet concentrates / R. N. Pietersz, H. W. Reesink, S. Panzer, S. Oknaian [et al.]. – Text : visual // *Vox. Sang.* – 2014. – Vol. 106, № 3. – P. 256–283.
267. Bergan, J. J. Venous ulcers led / J. J. Bergan, C. K. Shortell. – Burlington : Elsevier, 2007. – 341 p. – Text : visual.
268. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility of antibiotics / M. E. Olson, H. Ceri, D. W. Morck, A. G. Buret [et al.]. – Text : visual // *Can. J. Vet. Res.* – 2002. – Vol. 66, № 2. – P. 86–92.

269. Biofilms in chronic wounds / G. A. James, E. Swogger, R. Wolcott, E. D. Pulcini [et al.]. – Text : visual // *Wound Repair Regen.* – 2008. – № 16 (1). – P. 37–44.

270. Briggs, M. Living with leg ulceration: a synthesis of qualitative research / M. Briggs, K. Flemming. – Text : visual // *J. Adv. Nurs.* – 2007. – Vol. 59, № 4. – P. 319–328.

271. Bryan, J. Moist wound healing: a concept that changed our practice / J. Bryan. – Text : visual // *J. Wound Care.* – 2004. – Vol. 13, № 6. – P. 227–228.

272. Burke, A. C. Antibiotic essentials / A. C. Burke. – 14th ed. – Jaypee Brothers Medical Pub, 2015. – 780 p. – Text : visual.

273. Burnouf, T. Human platelet lysate : Replacing fetal bovine serum as a gold standard for human cell propagation? / T. Burnouf. – Text : visual // *Biomaterials.* – 2016. – Vol. 76. – P. 371–387.

274. Caplan, A. I. Mesenchymal stem cells as trophic mediators / A. I. Caplan, J. E. Dennis. – Text : visual // *J. Cell Biochem.* – 2006. – Vol. 98, № 5. – P. 1076–1084.

275. Caughey, G. H. Mast cell proteases as pharmacological targets / G. H. Caughey. – Text : visual // *Eur. J. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 778. – P. 44–55.

276. Caughey, G. H. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense / G. H. Caughey. – Text : visual // *Immunol. Rev.* – 2007. – Vol. 217. – P. 141–154.

277. Cavanagh, P. The biomechanics of the foot in diabetes mellitus / P. Cavanagh, J. Ulbrecht, G. Caputo. – Text : visual // *The diabetic foot* / ed. J. Bowker, M. Pfeifer. – 6th ed. – Mosby, 2001. – P. 125–195.

278. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification / D. Atiakshin, V. Samoilova, I. Buchwalow, W. Boecker [et al.]. – Text : visual // *Histochemistry and Cell Biology.* – 2017. – Vol. 147, № 6. – P. 683–694.

279. Chronic venous leg ulcer treatment: future research needs / G. Lazarus, M. F. Valle, M. Malas, U. Qazi U. [et al.]. – Text : visual // *Wound Repair Regen.* – 2014. – Vol. 22, № 1. – P. 34–42.

280. Chronic wounds and the medical biofilm paradigm / R. D. Wolcott, M. E. Bennett, D. D. Rhoads, L. Gogokhia [et al.]. – Text : visual // *J. Wound Care*. – 2010. – Vol. 19, № 2. – P. 45–53.

281. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds / D. R. Knighton, K. F. Ciresi, V. D. Fiegel, L. L. Austin L.L. [et al.]. – Text : visual // *Ann. Surg.* – 1986. – Vol. 204. – P. 322–330.

282. Coccheri, S. Development and use of sulodexide in vascular diseases : implications for treatment / S. Coccheri, F. Mannello. – Text : visual // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2013. – Vol. 8. – P. 49–65.

283. Coleridge-Smith, P. Venous leg ulcer : a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction / P. Coleridge-Smith, C. Lok, A. A. Ramelet. – Text : visual // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 30, № 2. – P. 198–208.

284. Collinson, D. Therapeutic angiogenesis in peripheral arterial disease: can biotechnology produce an effective collateral circulation? / D. Collinson, R. Donnelly. – Text : visual // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 28, № 1. – P. 9–23.

285. Comparative clinical study of the wound healing effects of a novel micropore particle technology: effects on wounds, venous leg ulcers, and diabetic foot ulcers / O. O. Bilyayeva, V. V. Neshta, A. A. Golub, F. Sams-Dodd. – Text : visual // *Wounds*. – 2017. – Vol. 29, № 8. – P. 247–254.

286. Consensus statement on negative pressure wound therapy for the management of diabetic foot wounds / G. Andros, D. G. Armstrong, C. E. Attinger, A. G. M. Boulton [et al.]. – Text : visual // *Vasc. Dis. Manag.* – 2006.

287. Culture of keratinocytes for transplantation without the need of feeder layer cells / N. A. Coolen, M. Verkerk, L. Reijnen, M. Vlig [et al.]. – Text : visual // *Cell Transplant.* – 2007. – Vol. 16, № 6. – P. 649–661.

288. Current and emerging therapies in management of diabetic foot ulcers / V. V. S. R. Karri, G. Kuppusamy, S. V. Talluri, K. Yamjala [et al.]. – Text : visual // *Current Medical Research and Opinion*. – 2016. – Vol. 32, № 3. – P. 519–542.

289. Davey, M. E. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics / M. E. Davey, G. A. O'Toole. – Text : visual // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2000. – Vol. 64, № 4. – P. 847–867.

290. Defective extracellular matrix reorganization by chronic wound fibroblasts is associated with alterations in TIMP-1, TIMP-2, and MMP-2 activity / H. Cook, K. J. Davies; K. G. Harding; D. W. Thomas. – Text : visual // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol. 115, № 2. – P. 225–233.

291. Dell'Italia, L. J. Multifunctional Role of Chymase in Acute and Chronic Tissue Injury and Remodeling / L. J. Dell'Italia, J. F. Collawn, C. M. Ferrario, – Text : visual // *Circ. Res.* – 2018. – Vol. 122. – P. 319–336.

292. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort / L. A. Lavery, D. G. Armstrong, R. P. Wunderlich, J. Tredwell [et al.]. – Text : visual // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26, № 5. – P. 1435–1438.

293. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation / T. C. Theoharides, D. Kempuraj, M. Tagen, P. Conti [et al.]. – Text : visual // *Immunol. Rev.* – 2007. – Vol. 217. – P. 65–78.

294. Dissemond, J. Differential diagnostics of chronic leg ulcers / J. Dissemond. – Text : visual // *Gefäßchirurgie.* – 2017. – Vol. 22, № 7. – P. 505–514.

295. Dissemond, J. Wound bed preparation of chronic wounds with ultrasound / J. Dissemond, G. Fitz, M. Goos. – Text : visual // *Hautarzt.* – 2003. – Vol. 54, № 6. – P. 524–529.

296. Dohan Ehrenfest, D. M. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) / D. M. Dohan Ehrenfest, L. Rasmusson, T. Albrektsson. – Text : visual // *Trends Biotechnol.* – 2009. – Vol. 27, № 3. – P. 158–167.

297. Doljanski, F. The sculpturing role of fibroblasts-like cells in morphogenesis perspectives in biology and medicine summer / F. Doljanski. – Text : visual // *Perspect. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 47, № 3. – P. 339–356.

298. Donor platelets stored for at least 3 days can elicit activation marker expression by the recipient's blood mononuclear cells: an in vitro study / F. Cognasse, H. Hamzeh-Cognasse, S. Lafarge, S. Acquart [et al.]. – Text : visual // *Transfusion*. – 2009. – Vol. 49, № 1. – P. 91–98.

299. Dormandly, J. A. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) / J. A. Dormandly, R. B. Rutherford. – Text : visual // *J. Vasc. Surg.* – 2000. – Vol. 31, № 1, Pt. 2. – P. S1–S296.

300. Dressings for acute and chronic wounds: a systematic review / G. Chaby, P. Senet, M. Vaneau, P. Martel [et al.]. – Text : visual // *Arch. Dermatol.* – 2007. – Vol. 143, № 10. – P. 1297–1304.

301. Dynamic reciprocity in the wound microenvironment / G. S. Schultz, J. M. Davidson, R. S. Kirsner, P. Bornstein [et al.]. – Text : visual // *Wound Repair Regen.* – 2011. – Vol. 19. – P. 134–148.

302. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers / D. L. Steed, D. Donohoe, M. W. Webster, L. Lindsley [et al.]. – Text : visual // *J. Am. Coll. Surg.* – 1996. – Vol. 183. – P. 61–64.

303. Effect of ultraviolet light C on bacterial colonization in chronic wounds / T. P. Thai, D. H. Keast, K. E. Campbell, M. G. Woodbury [et al.]. – Text : visual // *Ostomy Wound Manage.* – 2005. – Vol. 51, № 10. – P. 32–45.

304. Effects of separate application of three growth factors (TGF-beta1, EGF, and PDGF-BB) on mechanical properties of the in situ frozenthawed anterior cruciate ligament / A. Nagumo, K. Yasuda, H. Azuma, Y. Tanabe [et al.]. – Text : visual // *Clin Biomech.* – 2005. – Vol. 20. – P. 283–290.

305. Emmerich, J. Current state and perspective on medical treatment of critical leg ischemia: gene and cell therapy / J. Emmerich. – Text : visual // *Int. J. Low. Extrem. Wounds.* – 2005. – Vol. 4, № 4. – P. 234–241.

306. Enhanced dermal regeneration using modified collagen scaffolds: experimental porcine study / M. P. Markowicz, G. C. Steffens, P. C. Fuchs, N. Pallua [et al.]. – Text : visual // *Inf. J. Artif. Organs.* – 2006. – Vol. 29, № 12. – P. 1167–1173.

307. Enzymatic debriding agents are safe in wounds with high bacterial bioburdens and stimulate healing / W. G. Payne, R. E. Salas, F. Ko, D. K. Naidu [et al.]. – Text : visual // *Eplasty*. – 2008. – Vol. 8. – P. 17.

308. Epidemiological Study on Chronic Venous Disease in Belgium and Luxembourg: Prevalence, Risk Factors, and Symptomatology / M. E. Vuylsteke, S. Thomis, G. Guillaume, M. L. Modliszewski [et al.]. – Text : visual // *Europ. J. of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 49, № 4. – P. 432–439. – DOI 10.1016/j. ejvs. 2014.12.031.

309. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program / E. Rabe, J. J. Guex, A. Puskas, A. Scuderi [et al.]. – Text : visual // *Internat. J. of Angiology*. – 2012. – Vol. 31, № 2. – P. 105–115.

310. Etufugh, C. N. Venous ulcers / C. N. Etufugh, T. J. Phillips. – Text : visual // *Clin. Dermatol.* – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 121–130.

311. Evaluation of tissue-engineered skin (human skin substitute) and secondary intention healing in the treatment of full thickness wounds after Mohs micrographic or excisional surgery / S. Gohari, C. Gambla, M. Healey, G. Spaulding [et al.]. – Text : visual // *Dermatol. Surg.* – 2002. – Vol. 28, № 12. – P. 1107–1114.

312. Evans, E. Nutritional assessment in chronic wound care / E. Evans. – Text : visual // *J. Wound Ostomy Continence Nurs.* – 2005. – Vol. 32, № 5. – P. 317–320.

313. Falabella, A. F. Debridement and wound bed preparation / A. F. Falabella. – Text : visual // *Dermatol. Ther.* – 2006. – Vol. 19, № 6. – P. 317–325.

314. Falanga, V. Wound bed preparation and the role of enzymes: a case for multiple actions of therapeutic agents / V. Falanga. – Text : visual // *Intern. Wound J.* – 2002. – Vol. 14, № 2. – P. 47–57.

315. Flemming, H. C. Physico-chemical properties of biofilms / H. C. Flemming, J. Wingender. – Text : visual // *Biofilms: recent advances in their study and control* / ed. L. V. Evans. – Amsterdam : Harwood Academic Publishers, 2000. – P. 19–34.

316. Foley, L. The application of TIME (wound bed preparation principles) in the management of a chronic heel ulcer / L. Foley. – Text : visual // Primary Intention. – 2004. – Vol. 12, № 4. – P. 163–164.

317. Freeze-dried platelet-rich plasma shows beneficial healing properties in chronic wounds / G. Pietramaggiore, A. Kaipainen, L. M. Czezug, C. N. Wagner CT [et al.]. – Text : visual // Wound Repair. Regen. – 2006. – Vol. 14, № 5. – P. 573–580.

318. Fry, D. E. Basic aspects and general problems in surgical infections / D. E. Fry. – Text : visual // Surg. Infect. – 2001. – Vol. 2, Suppl. 1. – P. S3–S11.

319. Galli, S. J. Mast cells in the development of adaptive immune responses / S. J. Galli, S. Nakae, M. Tsai. – Text : visual // Nat. Immunol. – 2005. – № 6. – P. 135–142.

320. Gorobeiko, M. The effectiveness of ultrasound debridement for topical treatment of wounds without active infection at a critical ischemia in diabetic foot syndrome / M. Gorobeiko, M. Svyrydov. – Text : visual // XII Meeting of the Diabetic Foot Study Group of the EASD. – Bratislava, 2014. – P. 53.

321. Gottrup, F. Maggot Debridement: An Alternative Method for Debridement / F. Gottrup, B. Jorgensen. – Text : visual // Eplasty. – 2011. – № 11. – P. 12.

322. Greenhalgh, D. G. Models of wound healing / D. G. Greenhalgh. – Text : visual // J. Burn. Care Rehabil. – 2005. – Vol. 26. – P. 293–305.

323. Guidelines for the treatment of venous ulcers / M. C. Robson, D. V. Cooper, R. Aslam, L. J. Gould [et al.]. – Text : visual // Wound Repair. Regen. – 2006. – Vol. 14, № 6. – P. 649–662.

324. Hallgren, J. Biology of mast cell tryptase. An inflammatory mediator / J. Hallgren, G. Pejler. – Text : visual // Federation of Europ. Biochemical Societies J. – 2006. – Vol. 273, № 9. – P. 1871–1895.

325. Hall-Stoodley, L. Evolving concepts in biofilm infection / L. Hall-Stoodley, P. Stoodley. – Text : visual // Cell Microbiol. – 2009. – Vol. 11, № 7. – P. 1034–1043.

326. Harding, K. G. Healing chronic wounds / K. G. Harding, H. L. Morris, G. K. Patel. – Text : visual // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324, № 7330. – P. 160–163.

327. Harding, K. G. Wound chronicity and fibroblast senescence – implications for treatment / K. G. Harding, K. Moore, T. J. Phillips. – Text : visual // *Int. Wound J.* – 2005. – Vol. 2, № 4. – P. 364–368.

328. Hart, J. Inflammation p. I: its role in the healing of acute wounds / J. Hart. – Text : visual // *J. Wound Care*. – 2002. – Vol. 11, № 6. – P. 205–209.

329. Healing process of venous ulcers: the role of microcirculation / E. Ambrózy, I. Waczulíková, A. Willfort, K. Böhrer [et al.]. – Text : visual // *Int. Wound J.* – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 57–64.

330. Hess, C. L. A review of mechanical adjuncts in wound healing: hydrotherapy, ultrasound, negative pressure therapy, hyperbaric oxygen, and electrostimulation / C. L. Hess, M. A. Howard, C. E. Attinger. – Text : visual // *Ann. Plast. Surg.* – 2003. – Vol. 51, № 2. – P. 210–218.

331. Human chronic wounds treated with bioengineered skin: histologic evidence of host-graft interactions / E. V. Badiavas, D. Paquette, P. Carson, V. Falanga [et al.]. – Text : visual // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – Vol. 46, № 4. – P. 524–530.

332. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy / C. K. Sen, G. M. Gordillo, S. Roy, R. Kirsner [et al.]. – Text : visual // *Wound Repair. Regen.* – 2009. – Vol. 17, № 6. – P. 763–771.

333. Hunt, T. K. Surgical wound infections: an overview / T. K. Hunt. – Text : visual // *Am. J. Med.* – 2009. – Vol. 70, № 3. – P. 712–718.

334. Immunohistochemistry: Basics and Methods. – 1-st ed. / ed. I. B. Buchwalow, W. Boecker. – London ; New York : Springer, 2010. – 158 p. – Text : visual.

335. Improving platelet transfusion safety: biomedical and technical considerations / O. Garraud, F. Cognasse, J. D. Tissot, P. Chavarin [et al.]. – Text : visual // *Blood Transfus.* – 2015. – Vol. 16. – P. 1–14.

336. Inhaled tryptase causes bronchoconstriction in sheep via histamine release / J. F. Molinari, M. Scuri, W. R. Moore, J. Clark [et al.]. – Text : visual // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 649–653.

337. Intraarticular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study / M. Sanchez, E. Anitua, J. Azofra, J. J. Aguirre [et al.]. – Text : visual // *Clin Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 910–913.

338. Involvement of mast cell chymase in burn wound healing in hamsters / X. Dong, Z. Geng, Y. Zhao, J. Chen [et al.]. – Text : visual // *Experimental and therapeutic medicine.* – 2013. – № 5. – P. 643–647.

339. Jhamb, S. Genetic and molecular basis of diabetic foot ulcers: clinical review / S. Jhamb, V. N. Vangaveti, U. H. Malabu. – Text : visual // *J. of tissue viability.* – 2016. – Vol. 25, № 4. – P. 229–236.

340. John, T. S. Innovative therapies in wound healing / T. S. John, F. Vincent. – Text : visual // *J. Cutan. Med. Surg.* – 2003. – Vol. 7, № 3. – P. 217–224.

341. Kit and FcεRI mediate unique and convergent signals for release of inflammatory mediators from human mast cells / T. R. Hundley, A. M. Gilfillan, C. Tkaczyk, M. V. Andrade [et al.]. – Text : visual // *Blood.* – 2004. – Vol. 104. – P. 2410–2417.

342. Klein, L. K. Topical treatment for chronic wounds: an overview / L. K. Klein, R. L. Lies. – Text : visual // *Chronic wound care* / ed. D. Krasner. – Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania, 1990. – P. 263–265.

343. Kogan, L. Polyheal-1 for the treatment of recalcitrant diabetic foot ulcers: a preliminary report / L. Kogan. – Text : visual // *WUWHS.* – 2004.

344. Korr, K. S. Vascular disease: medical therapy, surgery and interventional technologies / K. S. Korr. – Text : visual // *Med. Health R. I.* – 2008. – Vol. 91, № 10. – P. 300.

345. Krystel-Whittemore, M. Mast cell: a multi-functional master cell / M. Krystel-Whittemore, K. N. Dileepan, J. G. Wood. – Text : visual // *Front Immunol.* – 2016. – Vol. 6, Art. 620. – P. 1–12.

346. Lacci, K. M. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing / K. M. Lacci, A. Dardik. – Text : visual // *Yale J. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 83, № 1. – P. 1–9.

347. Leukoreduction and ultraviolet treatment reduce both the magnitude and the duration of the HLA antibody response / R. P. Jackman, X. Deng, D. Bolgiano, G. H. Utter [et al.]. – Text : visual // *Transfusion*. – 2014. – Vol. 54, 3. – P. 672–680.

348. Levi-Schaffer, F. Tryptase, a novel link between allergic inflammation and fibrosis / F. Levi-Schaffer, A. M. Piliponsky. – Text : visual // *Trends Immunol.* – 2003. – Vol. 24. – P. 158–161.

349. Logistics of platelet concentrates / H. Pearson, K. G. Davis, E. M. Wood, P. J. Coghlan [et al.]. – Text : visual // *Vox. Sanguinis*. – 2007. – Vol. 92, № 2. – P. 160–181.

350. Marx, R. E. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts / R. E. Marx. – Text : visual // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radial. Endod.* – 1998. – № 85. – P. 638–646.

351. Mast cell activation in vivo impairs the macrophage reverse cholesterol transport pathway in the mouse / M. Lee-Rueckert, R. Silvennoinen, N. Rotllan, L. Judstroem [et al.]. – Text : visual // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31, № 3. – P. 520–527.

352. Mast cell proteases / G. Pejler, M. Abrink, M. Ringvall, S. Wernersson S. [et al.]. – Text : visual // *Adv. Immunol.* – 2007. – Vol. 95. – P. 167–255.

353. Mast cell tryptase regulates rat colonic myocytes through proteinase-activated receptor 2 / C. U. Corvera, O. Déry, K. McConalogue, S. K. Böhm [et al.]. – Text : visual // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 1383–1393.

354. Mast cells are required in the proliferation and remodeling phases of microdeformational wound therapy / G. J. Younan, Y. I Heit, P. Dastouri, H. Kekhia [et al.]. – Text : visual // *Plast. Reconstr. surg.* – 2011. – Vol. 128, № 6. – P. 649–658.

355. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors / K. Mukai, M. Tsai, H. Saito, S. J. Gall [et al.]. – Text : visual // *Immunological Reviews*. – 2018. – Vol. 282. – P. 121–150.

356. Mazur, P. Theoretical and experimental effects of cooling and thawed cells / P. Mazur. – Text : visual // *Cryobiology*. – 1966. – Vol. 2, № 4. – P. 181–192.

357. Measuring the quality of life in patients with venous ulcers / J. J. Smith, G. M. Gues, R. M. Greenhalgh, A. H. Davies [et al.]. – Text : electronic // *J. Vasc. Surg.* – 2000. – Vol. 31, № 4. – P. 642–649. <https://core.ac.uk/download/pdf/82367883.pdf>

358. Metcalfe, A. D. Tissue engineering of replacement skin: the crossroads of biomaterials, wound healing, embryonic development, stem cells and regeneration / A. D. Metcalfe, M. W. Ferguson. – Text : visual // *J. Roy. Soc. Interface.* – 2007. – Vol. 4, № 14. – P. 413–437.

359. Molecular interactions in collagen and chitosan blends / A. Sionkowska, M. Wisniewski, J. Skopinska, C. J. Kennedy [et al.]. – Text : visual // *Biomaterials.* – 2004. – Vol. 25, № 5. – P. 795–801.

360. Molecular pathways of endothelial cell activation for (targeted) pharmacological intervention of chronic inflammatory diseases / J. M. Kuldo, K. Ogawara, N. Werner, S. A. Asgeirsdottir [et al.]. – Text : visual // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 3, № 1. – P. 11–39.

361. Molloy, T. The roles of growth factors in tendon and ligament healing / T. Molloy, Y. Wang, G. Murrell. – Text : visual // *Sports Med.* – 2003. – Vol. 33. – P. 381–394.

362. Multifunctional Role of Chymase in Acute and Chronic Tissue Injury and Remodeling / D. A. De Souza Junior, J. F. Collawn, C. M. Ferrario [et al.]. – Text : visual // *Circ. Res.* – 2018. – Vol. 122. – P. 319–336.

363. Necrotizing fasciitis / J. B. Fugitt, M. L. Puckett, M. M. Quigley, S. M. Kerr [et al.]. – Text : visual // *Radio Graphics.* – 2004. – Vol. 24, № 5. – P. 1472–1476.

364. Necrotizing fasciitis: a dramatic surgical emergency / F. Catena, M. L. Donna, L. Ansaloni, S. Agrusti [et al.]. – Text : visual // *Eur. J. Emerg. Med.* – 2004. – Vol. 11, № 1. – P. 44–48.

365. New Method for Treating Hard-To-Heal Wounds: Clinical Experience with Charged Polystyrene Microspheres / G. Govrin, L. Kogan, E. Luger, J. Tamir [et al.]. – Text : visual // *Wounds UK.* – 2010. – Vol. 6, № 4. – P. 52–61.

366. Ng, M. F. Y. The role of mast cells in wound healing / M. F. Y. Ng. – Text : visual // *International Wound J.* – 2010. – Vol. 7, № 1. – P. 55–61.

367. Othman, D. Negative Pressure Wound Therapy Literature Review of Efficacy, Cost Effectiveness, and Impact on Patients' Quality of Life in Chronic Wound Management and Its Implementation in the United Kingdom / D. Othman. – Text : electronic // *Plast Surg. Int.* – 2012. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3369418/pdf/PSI2012-374398>. Pdf (дата обращения: 5.04.2017).

368. Palfreyman, S. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis / S. Palfreyman, E. A. Nelson, J. A. Michaels. – Text : visual // *BMJ.* – 2007. – Vol. 335, № 7613. – P. 244.

369. Pavenski, K. HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and management / K. Pavenski, J. Freedman, J. W. Semple. – Text : visual // *Tissue Antigens.* – 2012. – Vol. 79, № 4. – P. 237–245.

370. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical application / T. E. Foster, B. L. Puskas, B. R. Mandelbaum, M. Gerhardt [et al.]. – Text : visual // *Am. J. Sports Med.* – 2009. – Vol. 37, № 11. – P. 2249–2272.

371. Potent pruritogenic action of tryptase mediated by PAR-2 receptor and its involvement in anti-pruritic effect of nafamostat mesilate in mice / H. Ui, T. Andoh, J. B. Lee, H. Nojima [et al.]. – Text : visual // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 530. – P. 172–178.

372. Prockop, D. J. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): role as guardians of inflammation / D. J. Prockop, J. Y. Oh. – Text : visual // *Mol. Ther.* – 2012. – Vol. 20, № 1. – P. 14–20.

373. Proliferative capacity of venous ulcer wound fibroblasts in the presence of platelet-derived growth factor / R. Vasquez [et al.]. – Text : visual // *Vasc. Endovascular Surg.* – 2004. – Vol. 38, № 4. – P. 355–360.

374. Prophylactic platelet transfusions / R. N. Pietersz, H. W. Reesink, S. Panzer, M. Gilbertson [et al.]. – Text : visual // *Vox. Sang.* – 2012. – Vol. 103, № 2. – P. 159–176.

375. Proteinase-activated receptors: transducers of proteinase-mediated signaling in inflammation and immune response / M. Steinhoff, J. Buddenkotte, V. M

Shpacovitch, A. Rattenholl [et al.]. – Text : visual // *Endocr. Rev.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1–43.

376. Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides / J. Jennette, R. Falk, P. A Bacon, N. Basu [et al.]. – Text : visual // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65. – P. 1–11.

377. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement / B. Eklof, R.B. Rutherford, J.J. Bergan, P.H. Carpentier [et al.]. – Text : visual // *J. Vasc. Surg.* – 2004. – Vol. 40, № 6. – P. 1248–1252.

378. Risau, W. Mechanisms of angiogenesis / W. Risau. – Text : visual // *Nature.* – 1997. – Vol. 386, № 6626. – P. 671–674.

379. Robson, M. C. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria / M. C. Robson. – Text : visual // *Surg. Clin. North. Am.* – 1997. – Vol. 77. – P. 637–650.

380. Saap, L. J. Clinical classification of bioengineered skin use and its correlation with healing of diabetic and venous ulcers / L. J. Saap, K. Donohue, V. Falanfa. – Text : visual // *Dermatol. Surg.* – 2004. – Vol. 30, № 8. – P. 1095–1100.

381. Sandgren, P. Pathogen inactivation of double-dose buffy-coat platelet concentrates photochemically treated with amotosalen and UVA light: preservation of in vitro function / P. Sandgren, B. Diedrich. – Text : visual // *Vox Sang.* – 2015. – Vol. 108 (4). – P. 340–349.

382. Schintler, M. V. Negative pressure therapy: theory and practice / M. V. Schintler. – Text : visual // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 72–77.

383. Secondary chronic venous disorders / M. H. Meissner, B. G Eklof, P. C. Smith, M. C. Dalsing [et al.]. – Text : visual // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 46, № 6. – P. 68–83.

384. Shirakawa, M. Topical negative pressure devices: Use for enhancement of healing chronic wounds / M. Shirakawa, R. R. Isseroff. – Text : visual // *Arch. Dermatol.* – 2005. – № 141. – P. 1449–1453.

385. Siedler, S. Allogenic keratinocytes suspended in human fibrin glue used for wound healing support in chronic leg ulcers / S. Siedler, S. Schufler-Petrovic. – Text : visual // Arch. Dermatol. – 2000. – Vol. 136, № 5. – P. 676–678.

386. Singh, N. Preventing foot ulcers in patients with diabetes / N. Singh, D. G. Armstrong, B. A. Lipsky. – Text : visual // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 217–228.

387. Sorrell, M. Fibroblasts – a diverse population at the center of it cell / M. Sorrell, A. I. Caplan. – Text : visual // Int. Rev. Cell Mol. Biol. – 2009. – Vol. 276. – P. 161–214.

388. Special Considerations in Wound Bed Preparation 2011: an update / R. G. Sibbald, L. Goodman, K. Woo, D. L Krasner [et al.]. – Text : visual // Wound Care Canada. – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 20–35.

389. Specificity, diversity, and convergence in VEGF and TNF- α signaling events leading to tissue factor up-regulation via EGR-1 in endothelial cells / D. Mechtcheriakova, G. Schabbauer, M. Lucerna, M. A. Clauss [et al.]. – Text : visual // FASEB J. – 2001. – Vol. 15, № 1. – P. 230–242.

390. State of the art treatment of chronic leg ulcers: A randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (V. A. C.) with modern wound dressings / J. D. Vuerstaek, T. Vainas, J. Wuite, P. Nelemans [et al.]. – Text : visual // J. Vase. Surg. – 2006. – Vol. 44, № 5. – P. 1029–1037.

391. Suttle, M. M. Mast cell chymase in experimentally induced psoriasis / M. M. Suttle, I. T. Harvima. – Text : visual // J. Dermatol. – 2016. – Vol. 43, № 6. – P. 693–696.

392. Tejero-Trujeque, R. How do fibroblast interact with the extracellular matrix in wound contraction? / R. Tejero-Trujeque. – Text : visual // J. Wound Care. – 2001. – Vol. 10, № 6. – P. 237–242.

393. Telgenhoff, D. Cellular senescence mechanisms in chronic wound healing / D. Telgenhoff, B. Shroot. – Text : visual // Cell Death Differ. – 2005. – Vol. 12, № 7. – P. 695–698.

394. The role of mast cell specific chymases and tryptases in tumor angiogenesis / D. A. De Souza Junior, A. C. Santana, E. D. Silva, C. Oliver [et al.]. – Text : visual // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – DOI 10. 1155/2015/142359.

395. The theory and practice of vacuum therapy / ed. C. Willy. – Germany, 2006. – 405 p. – Text : visual.

396. The time-course analysis of gene expression during wound healing in mouse skin / S. Kagawa, A. Matsuo, Y. Yagi, K. Ikematsu [et al.]. – Text : visual // *Legal Med.* – 2008. – Vol. 2, № 11. – P. 70–75.

397. The use of artificial dermis in the treatment of chronic and acute wounds: regeneration of dermis and wound healing / E. Campitiello, A. D. Corte, A. Fattopace, D. D'Acunzi [et al.]. – Text : visual // *Acta Biomed.* – 2005. – Vol. 76, Suppl. 1. – P. 69–71.

398. Tonnesen, M. G. Angiogenesis in wound healing / M. G. Tonnesen, X. Feng, R. A. Clark. – Text : visual // *J. Investig Dermatol. Symp. Proc.* – 2000. – Vol. 5, № 1. – P. 40–46.

399. Topical propolis improves wound healing in patients with diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial / M. Afkhamizadeh, R. Aboutorabi, H. Ravari, M. F. Najafi [et al.] – Text : visual // *Natural Product Research.* – 2018. – Vol. 32, № 17. – P. 2096–2099.

400. Transforming growth factor- β 1 induces α -smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts / A. Desmoulière, A. Geinoz, F. Gabbiani, G. Gabbiani [et al.]. – Text : visual // *J. Cell Biol.* – 1993. – Vol. 122. – P. 103–111.

401. Trengove, N. J. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers / N. J. Trengove, H. Bielefeldt-Ohmann, M. C. Stacey. – Text : visual // *Wound Repair Regen.* – 2000. – Vol. 8, № 1. – P. 13–25.

402. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells / D. Atiakshin, I. Buchwalow, V. Samoiloova, M. Tiemann [et al.]. – Text : visual // *Histochem. Cell Biol.* – 2018. – Vol. 149, № 5. – P. 461–477.

403. Tsai, M. Mast cells and immunoregulation/immunomodulation / M. Tsai, M. Grimbaldston, S. J. Galli. – Text : visual // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2011. – Vol. 716. – P. 186–211.

404. Urb, M. The role of mast cells in the defence against pathogens / M. Urb, D. C. Sheppard. – Text : visual // *PLoS Pathog.* – 2012. – № 8. – e1002619.

405. Usatine, R. P. Cutaneous Cryosurgery / R. P. Usatine, D. L. Stulberg, G. B. Colver. – Principles and Clinical Practice, 2005. – Text : visual.

406. Use of growth factors to improve muscle healing after strain injury / C. Kasemkijwattana, [et al.]. – Text : visual // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2000. – Vol. 370. – P. 272–285.

407. Use of vacuum-assisted closure in the topical treatment of surgical site infections / A. Kiliç, U. Ozkaya, S. Sökücü, S. Basilgan [et al.]. – Text : visual // *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* – 2009. – Vol. 43, № 4. – P. 336–342.

408. Vacuum-assisted closure: Microdeformations of wounds and cell proliferation / V. Saxena [et al.]. – Text : visual // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2004. – Vol. 114, №5. – P. 1086–1096.

409. Vangilder, C. Results of nine international pressure ulcer prevalence surveys: 1989 to 2005 / C. Vangilder, G. D. Macfarlane, S. Meyer. – Text : visual // *Ostomy Wound Manage.* – 2008. – Vol. 54, № 2. – P. 40–54.

410. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – driven actin-based motility is mediated by VEGFR2 and requires concerted activation of stress-activated protein kinase 2 (SAPK2/p38) and geldanamycin-sensitive phosphorylation of focal adhesion kinase / S. Rousseau [et al.]. – Text : visual // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, № 14. – P. 10661–10672.

411. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation / G. D. Yancopoulos [et al.]. – Text : visual // *Nature.* – 2000. – Vol. 407, № 6801. – P. 242–248.

412. Voinovskii, E. A. The treatment of burn wounds in its own liquid environment / E. A. Voinovskii, V. A. Menzul, T. G. Rudenko. – Text : visual // *Na boevom postu.* – 2015. – P. 272.

413. Vuorisalo, S. Treatment of diabetic foot ulcers / S. Vuorisalo, M. Venermo, M. Lepäntalo. – Text : visual // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. – 2009. – Vol. 50, № 3. – P. 275–291.

414. Wagner, F. W. A classification and treatment program for diabetic, neuropathic and dysvascular foot problems / F. W. Wagner. – Text : visual // *The American Academy of Orthopaedic Surgeons instructional course lectures*. – St. Louis : Mosby Year Book, 1979. – P. 143–165.

415. Wai-Sun, Ho. Skin substitutes: an overview / Wai-Sun Ho. – Text : visual // *Ann. Coll. Surg. H. K.* – 2002. – Vol. 6. – P. 102–108.

416. Welle, M. Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase / M. Welle. – Text : visual // *J. Leukoc. Biol.* – 1997. – Vol. 61, № 3. – P. 233–245.

417. Wernersson, S. Mast cell secretory granules: armed for battle / S. Wernersson, G. Pejler. – Text : visual // *Nat. Rev. Immunol.* – 2014. – Vol. 14, № 7. – P. 478–494.

418. Woolf, N. Acute inflammation II: cellular events and chemical mediators / N. Woolf. – Text : visual // *Pathology: basic and systemic* / ed. N. Woolf. – 1-st ed. – London : WB Saunders, 1998. – P. 41–62.

419. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management / G. S. Schultz, R. G. Sibbald, V. Falanga, E. Ayello [et al.]. – Text : visual // *Wound Rep. Reg.* – 2003. – Vol. 11, Suppl. 1. – P. 1–28.

420. Wound dressing with sustained anti-microbial capability / W. K. Loke, S. K. Lau, L. L. Yong, E. Khor [et al.]. – Text : visual // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2000. – Vol. 53, № 1. – P. 8–17.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Карта пациента с трофической язвой нижних конечностей

№ и.б. _____

1. Ф.И.О. _____

2. Год рождения _____, Пол: муж/жен

3. Возраст: 1) до 20; 2) 21–30; 3) 31–40; 4) 41–50; 5) 51–60; 6) 61–70 7) 71–80; 8) 80–90; 9) старше 90.

4. Место проживания: 1. Воронеж 2. Воронежская область

5. Дата обследования: _____

Диагноз _____

Адрес: _____

Телефон _____

Длительность существования язвы _____, рецидивы _____

Лечение до поступления _____

Лечебное учреждение _____

Результат лечения _____

Стадия раневого процесса при поступлении: I II III

Результат бактериологического исследования _____

Результат цитологического исследования:

- дегенеративно-воспалительный
- воспалительный,
- воспалительно-регенераторный,
- регенераторно-воспалительный,
- регенераторный

Результат гистологического исследования _____

Общее состояние

- удовлетворительное
- средней тяжести
- тяжелое

Сопутствующие заболевания: _____

Оценка локального статуса

Болевой синдром

- 3 сильный
- 2 выраженный
- 1 слабый
- 0 отсутствует

Количество раневого отделяемого

- 3 обильное
- 2 умеренное
- 1 скудное
- 0 отсутствует

Отек тканей

- 3 сильный
- 2 выраженный
- 1 пастозность
- 0 отсутствует

Гиперемия тканей

- 3 сильная
- 2 выраженная
- 1 слабая
- 0 отсутствует

Грануляции

- 0 отсутствуют
- 1 мелкозернистые (единичные)
- 2 крупнозернистые (вся рана)

Краевая эпителизация

- 0 отсутствует
- 1 мало выражена
- 2 отчетливая кайма эпителия (краевая эпителизация)

Площадь трофической язвы _____

Протокол динамического амбулаторного осмотра пациента

...../...../201... Пациент _____

Жалобы: _____**Оценка локального статуса****Болевой синдром**

3 сильный
2 выраженный
1 слабый
0 отсутствует

Количество раневого отделяемого

3 обильное
2 умеренное
1 скудное
0 отсутствует

Отек тканей

3 сильный
2 выраженный
1 пастозность
0 отсутствует

Гиперемия тканей

3 сильная
2 выраженная
1 слабая
0 отсутствует

Грануляции

0 отсутствуют
1 мелкозернистые (единичные)
2 крупнозернистые (вся рана)

Краевая эпителизация

0 отсутствует
1 мало выражена
2 отчетливая кайма эпителия
(краевая эпителизация)

Площадь трофической язвы _____**Результат бактериологического исследования** _____**Результат цитологического исследования:**

дегенеративно-воспалительный
воспалительный,
воспалительно-регенераторный,
регенераторно-воспалительный,
регенераторный

Проводимое лечение _____

**Анкета пациента с трофической язвой нижних конечностей для оценки социальной активности
и качества жизни**

1. **Ф.И.О.** _____
2. **Пол:** муж/жен
3. **Возраст:** 1) до 20; 2) 21–30; 3) 31–40; 4) 41–50; 5) 51–60; 6) 61–70 7) 71–80; 8) 80–90; 9) старше 90.
4. **Место проживания:** Воронеж Воронежская область
5. **Дата обследования:** _____
6. **Длительность существования язвы:**

1–3 мес	1–3 года
6–12 мес	3–5 лет
6–12 мес	более 5 лет
7. **Данная язва первая или рецидив.**
8. **Форма лечения:**
 - поликлиника
 - стационар
 - поликлиника и стационар.
9. **Частота посещения врача в поликлинике:**
 - 1 раз в неделю
 - 1 раз в месяц
 - 1 раз в 3 мес
 - Реже
10. **Частота стационарного лечения в год:**
 - 1 раз в несколько лет
 - 1–2 раза в год;
 - 3–4 раза в год
 - более 5 лет
11. **Общее лечение:**
 - отказывался
 - эпизодически
 - постоянно
12. **В ВОКБ № 1 обратился:**
 - самообращение
 - по направлению

ОБРАЗОВАНИЕ И ТРУДОВАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

13. **Образование:**
 - начальное
 - среднее
 - среднее специальное
 - высшее
14. **Работаете ли на момент осмотра:** да/нет
15. **Профессиональная группа:**
 - учащийся
 - рабочий
 - служащий
 - предприниматель
 - представитель творческой профессии
 - пенсионер
 - инвалид
16. **Трудоспособность на момент осмотра:**
 - сохранена
 - инвалид
 - пенсионер
17. **Число дней временной нетрудоспособности в год из-за трофической язвы:**
 - не было
 - до 1 мес
 - до 2 мес
 - более 2 мес

18. **Пришлось ли сменить место работы в связи с трофической язвой:** да/нет.

19. **Характер смены работы:**

- работа по специальности со снижением квалификации;
- смена профессии
- инвалидность
- «вынужденный» выход на пенсию

РАБОТОСПОСОБНОСТЬ

20. **Физическая работоспособность:**

- ничем не могу заниматься
- могу с трудом выполнять только легкие виды домашнего труда
- выполняю элементарную домашнюю работу, однако большие нагрузки выполняются через силу, снижена продуктивность
- работа выполняется в полном объеме, но медленно
- работоспособность не страдает.

ДНЕВНАЯ АКТИВНОСТЬ

21. **Прогулки**

- ежедневно
- 1–2 раза в неделю
- несколько раз в месяц
- никогда

22. **Посещение магазинов**

- ежедневно
- несколько раз в неделю
- 1 раз в неделю
- 1–2 раза в месяц
- Никогда

23. **Использование общественного транспорта**

- ежедневно
- 1–2 раза в неделю
- несколько раз в месяц
- никогда

24. **Посещение театров, музеев, кинотеатров и других мест отдыха**

- каждый день
- еженедельно
- один раз в месяц
- 1 раз в 3 месяца
- 1 раз в полгода
- 1 раз в год
- никогда

25. **Общение с друзьями**

- каждый день
- еженедельно
- один раз в месяц
- 1 раз в 3 месяца
- 1 раз в полгода
- 1 раз в год
- практически никогда

26. **Занятие домашним хозяйством:**

- обслуживаюсь родственниками, нуждаюсь в уходе
- выполняю только самые необходимые действия, требуемые для поддержания жизнедеятельности,
- все делаю «через силу», при первой возможности все виды деятельности перекладываю на родственников
- самостоятельно либо по инициативе окружающих выполняю несложные виды домашней работы
- обслуживаю себя и окружающих, но не в полном, меньшем, чем ранее, объеме
- полностью обслуживаю себя и окружающих

МАТЕРИАЛЬНО-БЫТОВАЯ СФЕРА

27. **Материальное положение**

- с трудом свожу концы с концами, материальных средств хватает только на питание, другие расходы не доступны
- материальных средств хватает на удовлетворительное питание, периодически приобретает одежду, возможен недорогой отдых

- средств хватает на разнообразное полноценное питание, приобретение хорошей одежды, отдых
 - очень высокий материальный достаток
- 28. Характеристика жилищных условий:**
- живу в перенаселенной квартире
 - не имею отдельной комнаты в квартире
 - имею комнату в отдельной квартире
 - живу один в отдельной квартире
- 29. Качество питания:**
- питание скудное, потребляю только самые дешевые продукты в ограниченном количестве
 - удовлетворительное питание, в рационе имеется необходимый набор продуктов без излишеств
 - полноценное разнообразное питание, потребление дорогих продуктов

СЕМЬЯ И СОЦИАЛЬНЫЕ КОНТАКТЫ

- 30. Семейное положение:**
- холост
 - вдов(а)
 - разведен(а)
 - женат
- 31. Состав семьи:**
- одиноч(а)
 - больной + родители
 - больной + супруг
 - больной + другие родственники
 - больной + дети
- 32. Взаимоотношения с родственниками**
- конфликтные, напряженные
 - неустойчивые
 - нейтральные
 - хорошие
- 33. Характер отношений с окружающими:**
- крайне конфликтный
 - раздражителен, с трудом сдерживаю себя
 - отмечаю общий фон недовольства
 - легкая раздражительность
 - спокоен

КАРТА ОЦЕНКИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

- 34. Куда Вы обращались за медицинской помощью в течение года:**
- в поликлинику по месту жительства
 - платную клинику или к частнопрактикующим специалистам
 - к народным целителям, знахарям и т. д.
 - лечились сами
- 35. Сколько времени у Вас уходит на ожидание приема врача в поликлинике:**
- до 30 мин
 - до 1 часа
 - до 2 часов
 - свыше 2 часов
- 36. Как долго Вам приходится ждать направления в стационар в плановом порядке:**
- очереди не было
 - менее 2 недель
 - до 4 недель
 - более 1 месяца
- 37. Доступны ли Вам платные медицинские услуги в частных клиниках:**
- да
 - да, но пришлось бы ограничить себя в покупке одежды, питания
 - нет
- 38. Какое количество денег Вы потратили за последний год на лечение:**
- до 3000 р.
 - 3000–6000 р.
 - 6000–10 000р.
 - 10 000–20 000р
 - 20 000–30 000р
 - свыше 30 000р

Текст программы для аппроксимации результатов клинического исследования
бизэкспоненциальной функции методом наименьших квадратов

```

unit WoundHealingApprox;

interface

uses
  Windows, Messages, SysUtils, Variants, Classes, Graphics,
  Controls, Forms,
  Dialogs, ExtCtrls, StdCtrls;

type
  TForm1 = class(TForm)
    Button1: TButton;
    PaintBox1: TPaintBox;
    procedure Button1Click(Sender: TObject);
  private
    { Private declarations }
  public
    { Public declarations }
  end;

var
  Form1: TForm1;
  x,y:array[0..1000]of extended;
  i,j,k,n,o,e:longint;
  Krit,Kritb:extended;
  G11,G12,G21,G22,G31,G32,G41,G42:extended;
  A,B,C,D,Ab,Bb,Cb,Db:extended;
  r,fi:extended;
  xg,yg:longint;

implementation

{$R *.dfm}

procedure TForm1.Button1Click(Sender: TObject);
BEGIN
  Randomize;

  x[1]:=0 ; y[1]:=3.3;
  x[2]:=14; y[2]:=3.07;
  x[3]:=30; y[3]:=1.71;
  x[4]:=60; y[4]:=0.89;

  x[1]:=0 ; y[1]:=2.97;
  x[2]:=14; y[2]:=2.84;

```

```
x[3]:=30; y[3]:=2.39;
x[4]:=60; y[4]:=1.81;
```

```
x[1]:=0 ; y[1]:=2.68;
x[2]:=14; y[2]:=2.68;
x[3]:=30; y[3]:=2.18;
x[4]:=60; y[4]:=1.07;
```

```
x[1]:=0 ; y[1]:=2.51;
x[2]:=14; y[2]:=2.47;
x[3]:=30; y[3]:=1.71;
x[4]:=60; y[4]:=0.77;
```

```
G11:=0; G12:=15;
G21:=1; G22:=100;
G31:=-15; G32:=0;
G41:=11; G42:=30;
```

```
Kritb:=1e20;
```

```
for o:=1 to 5000000 do
```

```
begin
```

```
A:=G11+(G12-G11)*random;
```

```
B:=G21+(G22-G21)*random;
```

```
C:=G31+(G32-G31)*random;
```

```
D:=G41+(G42-G41)*random;
```

```
if o mod 20000 = 0 then
```

```
begin
```

```
r:=0.8;
```

```
if Ab<((G11+G12)/2) then G12:=G11+r*(G12-G11) else G11:=G12-
r*(G12-G11);
```

```
if Bb<((G21+G22)/2) then G22:=G21+r*(G22-G21) else G21:=G22-
r*(G22-G21);
```

```
if Cb<((G31+G32)/2) then G32:=G31+r*(G32-G31) else G31:=G32-
r*(G32-G31);
```

```
if Db<((G41+G42)/2) then G42:=G41+r*(G42-G41) else G41:=G42-
r*(G42-G41);
```

```
end;
```

```
Krit:=0;
```

```
for i:=1 to 4 do Krit:=Krit+sqr(y[i]-A*exp(-x[i]/B)-C*exp(-
x[i]/D));
```

```
if Krit<Kritb then
```

```
begin
```

```
Kritb:=Krit;
```

```
Ab:=A; Bb:=B; Cb:=C; Db:=D;
```

```
end;
```

```
end;
```

```
With PictureBox1.Canvas do
```

```
begin
Brush.Color:=ClWhite;
Rectangle(0,0,2000,1500);
TextOut(10,10,FloatToStr(Ab));
TextOut(10,25,FloatToStr(Bb));
TextOut(10,40,FloatToStr(Cb));
TextOut(10,55,FloatToStr(Db));
TextOut(10,80,FloatToStr(Kritb));

Rectangle(200,200,600,500);
for i:=1 to 4 do
begin
xg:=200+round(x[i]*6);
yg:=500-round(y[i]*50);
Ellipse(xg-5,yg-5,xg+5,yg+5);
end;
for i:=1 to 100 do
begin
r:=i/100*60;
fi:=Ab*exp(-r/Bb)+Cb*exp(-r/Db);
xg:=200+round(r*6);
yg:=500-round(fi*50);
Ellipse(xg-2,yg-2,xg+2,yg+2);
end;
end;

END;

end.
```

Построение картограмм оптимизации в программе Mathcad 14

66	19	1	1	0	2
72	37	1	2	2	2
65	10	2	3	0	1
74	22	0	0	2	2
41	10	1	1	3	2
65	10	0	0	4	2
38	17	1	1	5	2
23	3	1	2	4	2
62	20	2	3	5	1
88	57	1	1	3	2
52	25	0	0	4	2
70	27	0	1	3	2
74	31	1	2	2	2
62	18	1	2	2	2
50	17	0	0	2	2
77	64	1	0	2	2
63	42	1	1	2	2
49	17	0	0	2	2
67	15	1	0	2	2
53	19	1	2	3	2
40	24	0	1	2	2
48	15	1	1	2	2
76	18	1	2	2	2
85	19	0	1	2	2
74	17	1	1	2	2
66	6	1	3	2	1
54	12	1	3	2	1
81	17	1	2	2	2
76	5	0	1	2	2
69	8	1	0	2	2
80	64	1	1	2	2
64	33	1	2	2	2
75	28	1	1	2	2
62	8	1	2	3	2
49	24	1	3	2	2
62	12	1	1	2	2
71	24	1	2	2	2
43	17	1	2	2	2
59	15	1	1	6	2

$M :=$

81	19	1	1	2	2
65	37	1	3	4	1
68	9.6	2	0	2	2
77	16.4	1	1	2	2
59	21.4	1	3	3	2
61	18.7	2	3	4	1
56	12.1	2	1	2	2
42	19.5	1	3	1	2
80	37.1	2	3	3	1
54	27.4	1	3	2	2
69	6.2	1	0	0	2
52	9.8	1	0	0	2
76	40.4	2	3	6	1
84	32.1	1	3	4	1
61	14.6	1	1	2	2
68	13.5	1	2	5	2
64	11.7	1	1	2	2
73	7.5	1	0	2	2
75	31.6	2	3	4	1
73	22.5	1	3	2	2
39	9.4	1	1	3	2
83	13.5	1	1	2	2
76	30.2	1	3	3	1
62	21.6	2	3	4	1
71	10.8	1	2	2	2
60	7.1	1	0	2	2
58	4.8	1	0	4	1
74	25.7	2	2	3	2
80	16.3	1	2	2	2
57	14.2	1	1	5	2
49	23.1	1	3	3	1
51	24.4	2	3	4	1
67	8.5	1	2	2	2
65	6.9	1	2	3	2
49	4.9	1	0	2	2
73	7.9	1	2	2	2

$M2 :=$

67	6	1	1	2	2
79	4	0	0	7	2
73	26	1	0	2	2
68	37	1	1	3	2
77	10	1	3	5	1
58	41	1	2	4	2
74	68	0	1	2	2
66	32	1	0	2	2
51	24	1	2	2	2
75	22	1	1	5	2
71	14	1	2	2	2
58	12	1	2	2	2
67	19	2	3	2	1
64	24	0	0	4	2
57	16	1	0	2	2

$O1 :=$

68	57.3	2	3	6	1
67	13.3	1	1	4	2
59	22.8	1	2	5	2
72	14.7	1	2	3	1
65	24.2	2	2	3	1
61	20.6	1	2	4	1
67	16.8	1	1	3	2
63	14.7	1	3	2	2
76	21.4	1	2	3	2
65	29.7	1	2	4	1
74	36.7	1	3	3	1
58	21.6	1	2	2	2

$K1 :=$

68	57.3	2	3	6	1
67	13.3	1	1	4	2
59	22.8	1	2	5	2
72	14.7	1	2	3	1
65	24.2	2	2	3	1
61	20.6	1	2	4	1
67	16.8	1	1	3	2
63	14.7	1	3	2	2
76	21.4	1	2	3	2
65	29.7	1	2	4	1
74	36.7	1	3	3	1
58	21.6	1	2	2	2

$K2 :=$

68	57.3	2	3	6	1
67	13.3	1	1	4	2
59	22.8	1	2	5	2
72	14.7	1	2	3	1
65	24.2	2	2	3	1
61	20.6	1	2	4	1
67	16.8	1	1	3	2
63	14.7	1	3	2	2
76	21.4	1	2	3	2
65	29.7	1	2	4	1
74	36.7	1	3	3	1
58	21.6	1	2	2	2

$K3 :=$

68	57.3	2	3	6	1
67	13.3	1	1	4	2
59	22.8	1	2	5	2
72	14.7	1	2	3	1
65	24.2	2	2	3	1
61	20.6	1	2	4	1
67	16.8	1	1	3	2
63	14.7	1	3	2	2
76	21.4	1	2	3	2
65	29.7	1	2	4	1
74	36.7	1	3	3	1
58	21.6	1	2	2	2

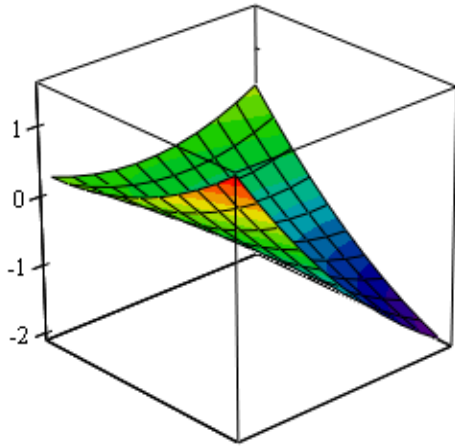
$K4 :=$

$z := \text{regress}(M, O4, 2)$
 $z_8 = 3.722 \times 10^{-4}$ $z_7 = -0.042$
 $z_4 = -1.408 \times 10^{-4}$ $z_5 = 0.034$
 $z_3 = -2.676 \times 10^{-4}$ $z_6 = 2.726$

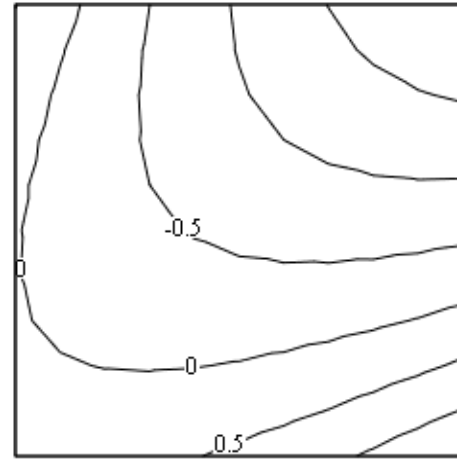
$f(x, y) := z_8 \cdot x^2 + z_4 \cdot y^2 + z_3 \cdot x \cdot y + z_7 \cdot x + z_5 \cdot y + z_6$
 $i := 0..10$ $j := 0..10$
 $x_i := 20 + 80 \cdot \frac{i}{10}$ $y_j := 0 + 60 \cdot \frac{j}{10}$ $A_{i,j} := f(x_i, y_j)$

$r := \text{regress}(M2, K4, 2)$
 $r_8 = 5.618 \times 10^{-4}$ $r_7 = -0.049$
 $r_4 = 2.725 \times 10^{-4}$ $r_5 = 0.029$
 $r_3 = -1.049 \times 10^{-3}$ $r_6 = 3.078$

$g(x, y) := r_8 \cdot x^2 + r_4 \cdot y^2 + r_3 \cdot x \cdot y + r_7 \cdot x + r_5 \cdot y + r_6$
 $i := 0..10$ $j := 0..10$
 $x_i := 20 + 80 \cdot \frac{i}{10}$ $y_j := 0 + 60 \cdot \frac{j}{10}$ $A_{i,j} := g(x_i, y_j) - f(x_i, y_j)$

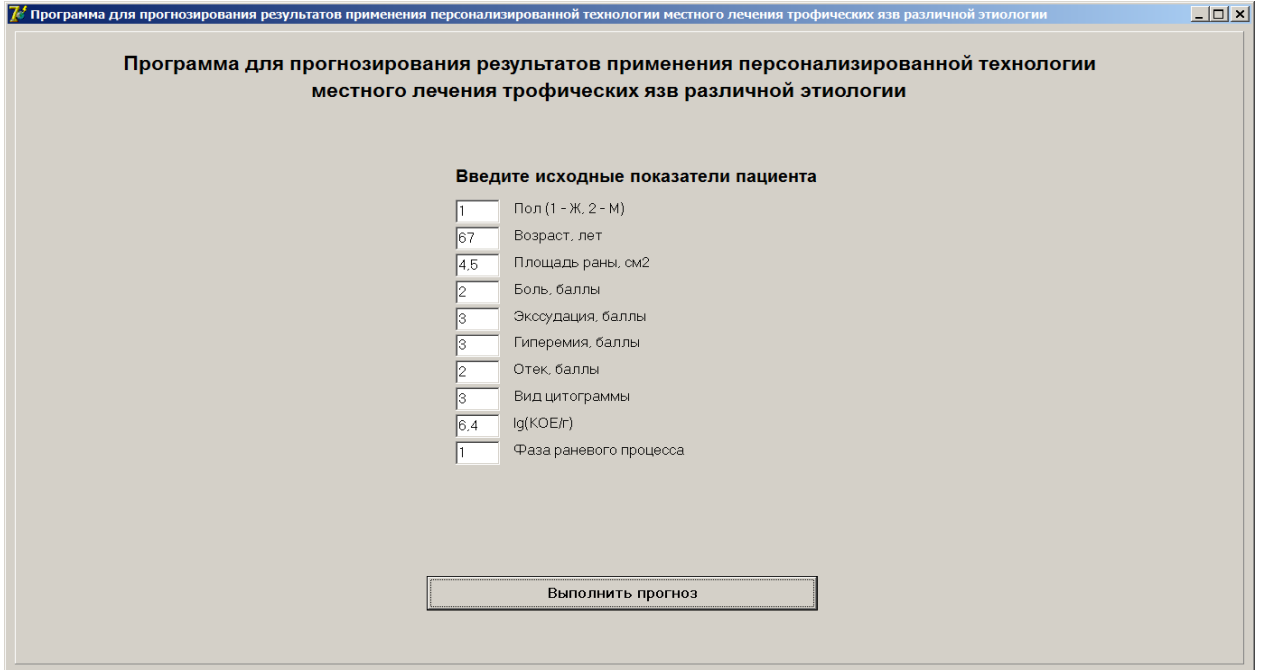


A

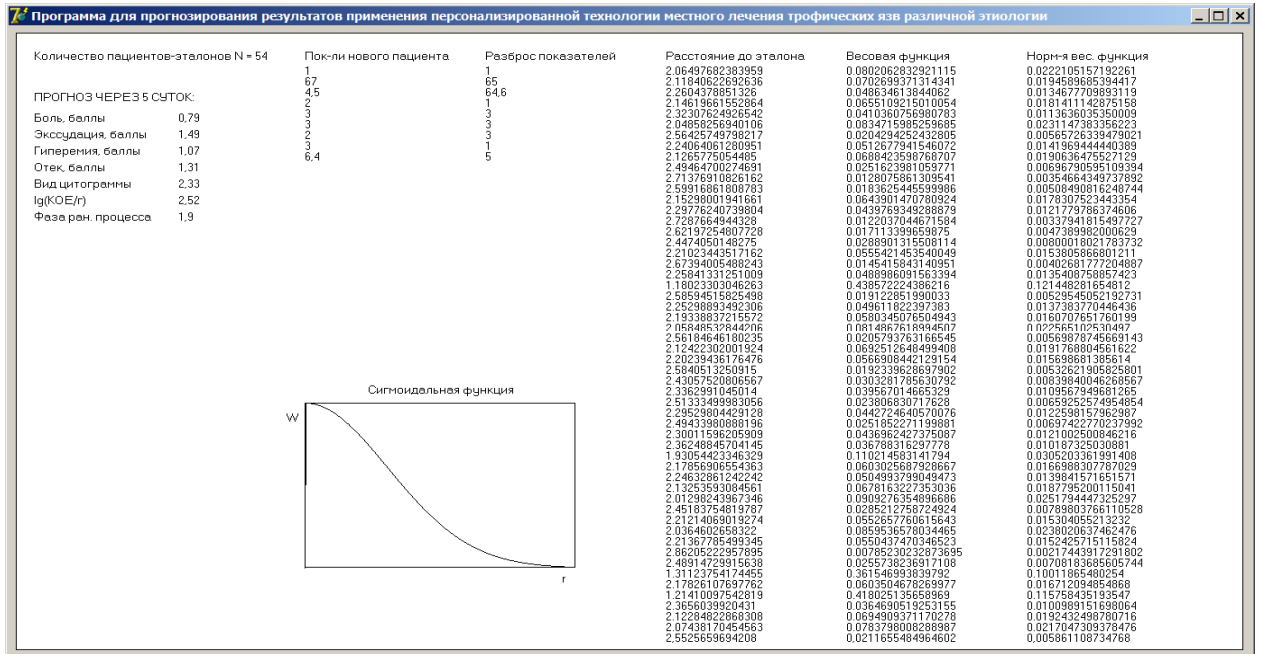


A

Интерфейс программы для прогнозирования результатов применения персонализированной технологии местного лечения трофических язв различной этиологии



а



б

Программа для прогнозирования результатов применения разработанной методики стимулирования регенерации ран: а – форма ввода исходных показателей пациента; б – форма вывода прогноза и информации о последовательности обработки данных при прогнозировании.

Текст программы для прогнозирования результатов применения
персонализированной технологии местного лечения трофических язв
различной этиологии

```

unit WoundHealing;

interface

uses
  Windows, Messages, SysUtils, Variants, Classes, Graphics,
  Controls, Forms,
  Dialogs, StdCtrls, ExtCtrls;

type
  TForm1 = class(TForm)
    Panel1: TPanel;
    Button1: TButton;
    Label1: TLabel;
    PaintBox1: TPaintBox;
    Label2: TLabel;
    Label3: TLabel;
    Edit1: TEdit;
    Edit2: TEdit;
    Label4: TLabel;
    Label5: TLabel;
    Edit3: TEdit;
    Label6: TLabel;
    Edit4: TEdit;
    Edit5: TEdit;
    Label7: TLabel;
    Edit6: TEdit;
    Label8: TLabel;
    Label9: TLabel;
    Edit7: TEdit;
    Edit8: TEdit;
    Label10: TLabel;
    Edit9: TEdit;
    Label11: TLabel;
    Edit10: TEdit;
    Label12: TLabel;
    Label13: TLabel;
    procedure Button1Click(Sender: TObject);
  private
    { Private declarations }
  public
    { Public declarations }
  end;

var
  Form1: TForm1;

```

```

D,D1,D2,DR,D0:array[0..200,0..50]of longint;
DE:array[0..200,0..100]of extended;
C:array[0..50]of longint;
i,j,k,o,e:longint;
r,q,fi:extended;
RE,W,WN:array[0..200]of extended;
sigm:extended;
p0,p25,p26,p27,p28,p29,p30,p31,p32,p33:extended;

g:longint;
stat,SKO:extended;
NP,NPD:longint;
S:array[0..1000000]of longint;
U:array[0..100000]of extended;

SF_File:TextFile;
FName:string;
N:longint;

X,Y:array[0..200,0..100]of extended;
A:array[0..100]of extended;

```

implementation

```
{$R *.dfm}
```

```

PROCEDURE TForm1.Button1Click(Sender: TObject);
BEGIN
Randomize;
Panell.Visible:=false;

// Считываем из файла данные для группы пациентов 1AO
FName:='1AO.txt';
AssignFile(SF_File,FName);
reset(SF_File);
N:=0;
repeat
  N:=N+1;
  for i:=1 to 17 do read(SF_File,DE[N,i]);
  readln(SF_File);
until EOF(SF_File);
CloseFile(SF_File);

// Распределяем по матрицам X и Y
for i:=1 to N do
  for j:=1 to 9 do
    X[i,j]:=DE[i,j];

for i:=1 to N do

```

```

for j:=11 to 17 do
  Y[i,j-10]:=DE[i,j];

// Считываем исходные показатели нового пациента - из окон
интерфейсной формы
X[0,1]:=StrToFloat(Edit1.Text);
X[0,2]:=StrToFloat(Edit2.Text);
X[0,3]:=StrToFloat(Edit3.Text);
X[0,4]:=StrToFloat(Edit4.Text);
X[0,5]:=StrToFloat(Edit5.Text);
X[0,6]:=StrToFloat(Edit6.Text);
X[0,7]:=StrToFloat(Edit7.Text);
X[0,8]:=StrToFloat(Edit8.Text);
X[0,9]:=StrToFloat(Edit9.Text);

// Предварительное определение диапазонов изменения исходных
показателей для корректного расчета расстояния в многофакторном
пространстве
for i:=1 to 9 do
  begin
    r:=-1e20;
    for j:=1 to N do if X[j,i]>r then r:=X[j,i];
    q:=1e20;
    for j:=1 to N do if X[j,i]<q then q:=X[j,i];
    A[i]:=r-q;
  end;

// Определяем "расстояния" от нового пациента до эталонных пациентов
for i:=1 to N do
  begin
    RE[i]:=0;
    for j:=1 to 9 do
      RE[i]:=RE[i]+sqr((X[i,j]-X[0,j])/(A[j]));
    RE[i]:=sqrt(RE[i]);
  end;

// Рассчитываем ненормированные весовые коэффициенты
sigm:=1.3;
for i:=1 to N do
  begin
    W[i]:=exp(-sqr(RE[i])/sqr(sigm));
  end;

// Нормируем весовые коэффициенты
r:=0;
for i:=1 to N do r:=r+W[i];
for i:=1 to N do WN[i]:=W[i]/r;

// Рассчитываем результаты прогноза
for j:=1 to 7 do

```

```

begin
Y[0,j]:=0;
for i:=1 to N do
  Y[0,j]:=Y[0,j]+WN[i]*Y[i,j];
end;

// Выводим результаты прогнозирования на экран
With PaintBox1.Canvas do
begin
Brush.Color:=ClWhite;
Rectangle(0,0,1360,750);
TextOut(20,20,'Количество пациентов-эталонов N = '+FloatToStr(N));
//for i:=1 to N do for j:=1 to 17 do TextOut(50+j*50,-
5+13*i,FloatToStr(DE[i,j]));

TextOut(320,20,'Пок-ли нового пациента');
for i:=1 to 9 do TextOut(320,25+13*i,FloatToStr(X[0,i]));
TextOut(520,20,'Разброс показателей');
for i:=1 to 9 do TextOut(520,25+13*i,FloatToStr(A[i]));
TextOut(720,20,'Расстояние до эталона');
for i:=1 to N do TextOut(720,25+13*i,FloatToStr(RE[i]));
TextOut(920,20,'Весовая функция');
for i:=1 to N do TextOut(920,25+13*i,FloatToStr(W[i]));
TextOut(1120,20,'Норм-я вес. функция');
for i:=1 to N do TextOut(1120,25+13*i,FloatToStr(WN[i]));

TextOut(20,70,'ПРОГНОЗ ЧЕРЕЗ 5 СУТОК:');
TextOut(20,75+20*1,'Боль, баллы');
TextOut(20,75+20*2,'Экссудация, баллы');
TextOut(20,75+20*3,'Гиперемия, баллы');
TextOut(20,75+20*4,'Отек, баллы');
TextOut(20,75+20*5,'Вид цитогаммы');
TextOut(20,75+20*6,'lg(КОЕ/г)');
TextOut(20,75+20*7,'Фаза ран. процесса');
for i:=1 to 7 do
TextOut(180,75+20*i,FloatToStr(round(Y[0,i]*100)/100));

// График весовой функции
Rectangle(320,450,620,650);
MoveTo(320,650);
for i:=1 to 300 do
begin
r:=exp(-sqr(i/300*3)/sqr(sigm));
LineTo(320+i,650-round(r*200));
end;
TextOut(300,460,'W');
TextOut(605,655,'r');
TextOut(390,426,'Сигмоидальная функция');

end;
END;
End.

```