

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИЖЕВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЕМЕЛЬЯНОВА

АЛЬБИНА МИННЕГАЯЗОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ
С ГЛУБОКИМИ ОЖОГАМИ
ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

3.1.9. Хирургия

Диссертация

на соискание

учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

СТЯЖКИНА Светлана Николаевна

Ижевск – 2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Общие принципы диагностики и лечения ожогов.....	11
1.2. Актуальные проблемы иммунотерапии и местного лечения ожоговых ран	18
1.2.1 Местное лечение ожоговых ран.....	20
1.2.2 Основные направления местного лечения ожоговых ран.....	21
1.2.3 Местное применение физических методов воздействия	26
1.3. Роль дисплазии соединительной ткани на формирование раневого процесса при глубоких ожогах	27
1.3.1 Структура соединительной ткани.....	30
1.3.2 Молекулярные механизмы воздействия магния	35
1.3.3 Функции соединительной ткани	37
1.4. Актуальные проблемы диагностики, лечения и реабилитации пациентов с глубокими ожогами при дисплазии соединительной ткани.....	39
1.4.1 Диагностические критерии развития синдрома дисплазии соединительной ткани.	39
1.4.2 Иммунологические изменения при дисплазии соединительной ткани	44
1.4.3 Лечение и профилактика дисплазии соединительной ткани	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов.....	49
2.2. Методы оценки иммунологического статуса.....	53
2.3. Диагностические критерии ожоговой болезни	53
2.4. Клинические критерии эффективности хирургического лечения.....	53
2.5. Традиционное лечение пациентов с глубокими ожогами	54
2.6. Лечение глубоких ожогов при дисплазии соединительной ткани с курсом ронколейкина и аспаркама	55

2.7 Статистическая оценка полученных результатов.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЛУБОКИМИ ОЖОГАМИ	57
3.1. Результаты лечения пациентов с глубокими ожогами в контрольной группе без дисплазии соединительной ткани	62
3.2. Результаты лечения глубоких ожогов у пациентов с дисплазией соединительной ткани	67
3.3. Эффективность совместного применения ронколейкина и аспаркама в лечении глубоких ожогов у пациентов с дисплазией соединительной ткани	73
3.4. Качество жизни больных с глубокими ожогами при дисплазии соединительной ткани	79
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА И ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ГЛУБОКИМИ ОЖОГАМИ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.....	84
4.1. Микробиологические особенности ожоговых ран.....	84
4.2. Цитологические и морфологические особенности ожоговых ран.....	87
4.3 Морфологическая характеристика расщепленных кожных лоскутов.....	94
4.4. Иммунологические изменения при дисплазии соединительной ткани у пациентов с глубокими ожогами	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Согласно данным ВОЗ, каждый год в мире регистрируют до 180 000 случаев смерти пациентов от термических поражений; таким образом, ожоги являются значимой проблемой для здравоохранения [Петровская О. Н., 2017; Римжа М. И., 2018; Толстов А. В., 2020; Harats M., 2015; Ravat F., 2018]. Ожоги являются одной из основных причин заболеваемости с длительной госпитализацией и нередко приводят к обезображиванию пациентов и инвалидности, чему сопутствуют стигматизация и неприятие [Островский Н. В., 2016; Santos J.V., 2016; ВОЗ 2018].

За последние годы в структуре ожогового травматизма наметилась тенденция к утяжелению травмы и увеличению доли больных с глубокими ожогами [Rowan, 2015; Мартыненко Е.Е., 2017; Мовчан К.Н., 2019].

В Российской Федерации термические ожоги занимают третье место среди прочих травм [Алексеев А.А., 2017; Ганиева Р.Р., 2019]. Около 100 тыс. пострадавших от термических поражений ежегодно проходят лечение в условиях ожогового стационара, из которых 40-46% пациентов по поводу глубоких ожогов. В 15-17% случаев площадь ожогов 3Б-4 степени у пациентов превышает 20% [Алексеев А.А., 2017; Зиновьев Е.В., 2019].

Несмотря на некоторое снижение летальности за счет противошоковой терапии в группах лиц молодого и среднего возраста, среди тяжелобольных произошло перераспределение этого показателя за счет увеличения осложнений ожоговой болезни в более поздние сроки, проявляющиеся инфицированием ран, развитием септических состояний [Мартыненко Е.Е., 2017].

Из-за развивающихся рубцовых контрактур и осложнений со стороны внутренних органов 1-2,3% больных становятся инвалидами, а около 40% больных с глубокими ожогами нуждаются в дальнейших реконструктивно-восстановительных операциях [Gauglitz G.G., 2013; Karppinen S.M., 2019; Paуарvіrарong K., 2015]. Более трети больных являются лицами трудоспособного

возраста, что определяет высокую социально-экономическую значимость решения задач повышения качества и организационной доступности стационарной медицинской помощи [Бобровников А.Э., 2017].

В последние десятилетия стал подниматься вопрос о коморбидной патологии в связи с рядом актуальных тенденций в современном отечественном и мировом здравоохранении [Оганов Р.Г., 2017; Стяжкина С.Н., 2019]. Одной из сопутствующих патологий, усугубляющих течение, длительность и результаты лечения пострадавших от ожогов является дисплазия соединительной ткани [Мурга В.В. 2017].

Таким образом, в настоящее время в комбустиологии есть алгоритмы и методы лечения ожоговой травмы, но недостаточно изучен вопрос влияния дисплазии соединительной ткани на подготовку и результат лечения пациентов, особенно с ожогами 3 степени [Tricco A.C., 2015]. Необходим поиск оптимальных схем диагностики данной патологии и расширения комплексного лечения раневых процессов при глубоких ожогах с учетом выявленных нарушений структуры соединительной ткани.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с раневыми процессами при глубоких термических ожогах при дисплазии соединительной ткани с патогенетическим обоснованием применения в комплексном лечении препаратов ронколейкин и аспаркам.

Задачи исследования

1. Выявить распространённость клинических маркеров дисплазии соединительной ткани у пациентов с раневыми процессами при глубоких термических повреждениях с применением клинических, микробиологических,

цитологических и морфологических исследований ожоговых ран у данной категории пациентов.

2. Изучить динамику раневого процесса при глубоких ожогах у пациентов с дисплазией соединительной ткани в результате использования комбинации ронколейкина и аспаркама в основной группе и группе сравнения.

3. Провести сравнительную оценку результатов лечения пациентов с глубокими ожогами с использованием традиционных методов лечения в группе сравнения и с применением ронколейкина и аспаркама в основной группе.

4. Проанализировать ближайшие и отдаленные результаты показателей качества жизни пациентов с глубокими ожогами с учетом дисплазии соединительной ткани в группе сравнения и основной группе с применением ронколейкина и аспаркама.

Научная новизна работы

1. Впервые проведено изучение влияния дисплазии соединительной ткани на течение раневого процесса при термических повреждениях.

2. Клинически обоснована целесообразность применения ронколейкина и аспаркама в комплексной терапии у пациентов с глубокими ожогами при дисплазии соединительной ткани.

3. Впервые проведено изучение микробной флоры, морфологической и цитологической картины раневого процесса при дисплазии соединительной ткани, позволившее выявить у пациентов с глубокими ожогами активные процессы очищения ран от тканевого детрита к 10-м суткам ($p < 0,05$) при лечении методом локального регионального введения раствора ронколейкина, доказана положительная динамика морфологических и цитологических изменений в течение раневого процесса глубоких ожогов при комплексной терапии ронколейкином и аспаркамом.

4. Впервые изучены ближайшие и отдаленные результаты реабилитации и качества жизни у пациентов с глубокими ожогами при дисплазии соединительной ткани, показавшие улучшение физического функционирования - с $22,9 \pm 12,9$ на

момент поступления и $52,7 \pm 8,2$ через 12 месяцев после травмы, психического здоровья - $36,2 \pm 6,6$ при поступлении и $84,4 \pm 7,6$ через год после травмы.

5. Предложен способ лечения ожоговых ран с использованием локального регионарного введения раствора ронколейкина (свидетельство регистрации интеллектуальной собственности № 02.20 от 12.03.2020г.).

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана роль дисплазии соединительной ткани на течение раневых процессов при термической травме. Комплексное лечение глубоких ожогов у пациентов с дисплазией соединительной ткани, включающее применение ронколейкина и аспаркама, позволяет улучшить результаты лечения обожженных больных, сократить сроки лечения пострадавших с глубокими ожогами, уменьшить частоту местных осложнений в виде лизиса пересаженных аутодермотрансплантатов и генерализации инфекции.

Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту

1. При динамическом наблюдении пациентов с раневыми процессами при глубоких ожогах в 44,9% случаев отмечаются признаки дисплазии соединительной ткани, что подтверждается клиническими, микробиологическими, цитологическими и морфологическими исследованиями.

2. Комплексное лечение раневых процессов при глубоких ожогах с использованием совместного применения ронколейкина и аспаркама у пациентов с дисплазией соединительной ткани позволяет улучшить результаты лечения с сокращением времени подготовки ран к аутодермопластике, уменьшением частоты лизиса трансплантатов, ускорением сроков восстановления кожного покрова, улучшением показателей клеточного и гуморального иммунитета, уменьшением длительности стационарного лечения.

3. При изучении ближайших и отдаленных результатов совместного применения ронколейкина и аспаркама в комплексном лечении глубоких ожогов выявлен положительный эффект, позволяющий улучшить дальнейшую реабилитацию и показатели качества жизни пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Степень достоверности результатов диссертационного исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования достигалась достаточным количеством наблюдений, обеспечивающих репрезентативный объем выборки, включением в исследование групп сравнения и использованием методик доказательной медицины. Статистический анализ полученных данных производился при помощи пакетов программ Microsoft Excel 2016 и STATISTICA 10.0.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в практику и используются в ожоговом отделении Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» (БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР»), применяются в педагогической практике на кафедрах факультетской хирургии, травматологии, ортопедии и ВПХ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, на кафедре факультетской хирургии. Номер государственной регистрации 121070200029-2.

Апробация диссертации

Материал и основные положения работы доложены и обсуждены в рамках VII межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, с международным участием «Современные аспекты медицины и биологии» (Ижевск, 2018), на втором съезде хирургов Приволжского Федерального Округа (Н.Новгород, 2018), XIV международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные науки сегодня» (North Charleston, USA, 2018), на международной конференции «Research transfer» (China, 2018), на республиканской научно-практической конференции «Избранные вопросы эндокринологии в работе врача первичного звена» (Ижевск, 2019), на XI всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы» (Казань, 2019), на VII международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2020), на международной научной конференции «Высокие технологии и инновации в науке» и всероссийской научно-практической конференции «Национальная безопасность России: актуальные аспекты» (Санкт-Петербург, 2021).

Публикации по теме диссертационного исследования

По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, из них 5 – в журналах, включенных в список ВАК.

Личное участие автора в исследовании

При планировании, организации и проведения исследований по всем разделам работы доля личного участия автора составляла не менее 80%. Автору принадлежит формулирование проблемы, постановка цели, задач и дизайна исследования, анализ фактического материала и обобщение результатов, подготовка научных публикаций. Автором лично проведены клинические и морфологические исследования. Осуществлялся контроль динамики клинического состояния больных до, вовремя и после лечения. Лично автором проводились перевязки, операции аутодермопластики, забор материала для гистологического исследования, приготовление гистологических срезов, их окраска и оценка патоморфологических изменений операционного материала. Все данные для диссертации были набраны, статистически обработаны, проанализированы аспирантом лично.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 130 страницах компьютерного текста, содержит 18 рисунков и 34 таблицы, состоит из введения, обзора литературы, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 163 наименование работ, в том числе 117 отечественных и 46 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие принципы диагностики и лечения ожогов

На сегодняшний день лечение ожогов остается одним из трудоёмких и дорогостоящих процессов практической медицины и требует знаний и умений по многим разделам хирургии, реаниматологии, микробиологии и терапии [Atiyeh B.S. et al., 2009; Алексеев А.А. и соавт., 2015; Frieri M. et al., 2016]. Лечение термических поражений стало меняться во второй половине девятнадцатого века с развитием первых ожоговых центров и работами врачей-ученых, занимающихся улучшением клинических исходов с помощью научных исследований [Fagan S.P. et al., 2014]. Современная тактика хирургического лечения при ожогах разработана во многом благодаря успехам в изучении патогенеза ожоговой болезни и её осложнений [Алексеев А.А. и соавт., 2015].

Несмотря на постоянное совершенствование современных принципов комплексной терапии ожогов, летальность при указанной форме патологии остается достаточно высокой в связи с развитием тяжелой аутоинтоксикации и полиорганной недостаточности [Ручин М.В., 2019]. Выше изложенное свидетельствует о целесообразности дальнейшего совершенствования принципов диагностики, оценки эффективности терапии и прогнозирования течения термических ожогов [Пономарева Н.А., 2009].

Гибель кожных покровов сопровождается развитием раневой инфекции, потерей белков, электролитов, что требует скорейшего восстановления защитного барьера [Власов А.А., 2010; Tricco A.C., 2015]. При ожогах III степени основная роль отводится активной хирургической тактике, которая заключается в удалении некроза и раннем пластическом закрытии дефекта [Стяжкина С.Н., 2018].

Некротические ткани, образующиеся в зоне ожогового поражения, являются благоприятной средой для инвазии и размножения микроорганизмов. Таким образом, любое по тяжести ожоговое поражение создает условия для развития раневой инфекции. При обширных и глубоких ожогах в организме возникает ряд

патологических процессов, проявляющихся клинической картиной ожоговой болезни и создающих дополнительные предпосылки для развития инфекционного процесса и его генерализации. Помимо утраты на большой площади поверхности тела защитного кожного покрова, создающей входные ворота для микробной инвазии, это – дезинтеграция важнейших нейротрофических и обменных функций организма, приводящая к нарушению факторов антиинфекционной защиты [Стяжкина С.Н., 2019]

Пути улучшения результатов лечения больных с тяжелой термической травмой является разработка эффективных методов ранней диагностики контаминации ожоговых ран, исследование микробного пейзажа госпитальных штаммов, выявление антибиотикорезистентности этих штаммов для применения рациональной обоснованной антибиотикотерапии и лечения гнойной инфекции у обожженных [Горшеев А.Н., 2007].

Ожог – один из видов травмы, возникающий при действии на ткани организма различных (физических, химических, радиационных и т.д.) неблагоприятных факторов [Горшеев А.Н., 2007; Попков В.М., 2012]. В мирное время наиболее часты (80–90%) термические ожоги, возникающие от действия пламени, горячей воды, пара, нагретых газов, раскаленного или расплавленного металла, шлака или битума [Михин И.В., 2012; Стяжкина С.Н., 2018]. Ожоги возникают вследствие высокотемпературного воздействия на тело, которое разрушает и/или повреждает кожу (термические ожоги) и подлежащие ткани.

Среди термических ожогов чаще всего встречаются ожоги пламенем, а наиболее высокотемпературным является пламя вольтовой дуги при коротком замыкании высоковольтных проводов или приборов. Ожоги горячими жидкостями и паром по частоте стоят на втором месте. Горячие предметы вызывают контактные ожоги [Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пострадавшим с термической травмой в чрезвычайных ситуациях, 2015].

По статистике в 50% случаев ожоги у людей возникают под воздействием пламени, температура которого может достигать 2000 – 3000°C. Чаще всего это

пламя костра, печи, при пожаре, воспламенение бензина или паров. В 20% случаев ожоги происходят вследствие ошпаривания горячими жидкостями и паром. Ожоги, которые возникают при контакте с горячими предметами или вследствие других факторов наблюдаются в 10% случаев, при этом преобладают (76,3% случаев) поражения бытового характера [Бондаренко Н.Н., 2015]. Установлено, что травмирующий фактор влияет как на общую площадь ожога, так и на степень поражения. Горячая вода и другие жидкости вызывали поверхностные поражения большой площади, которые, как правило, не сопровождались глубоким повреждением, и их площадь не превышала 35%. При ожогах пламенем площадь ожога бывает значительной, а доля глубоких ожогов может достигать 45%. Самый высокий процент глубоких ожогов (от 69 до 84) отмечен при воздействии горячих поверхностей, химических реагентов и электрического тока [Самарцев В.А., 2013; Шепелева В.М., 2020].

Интенсивность нагревания тканей (глубина поражения) зависят от температуры и физического состояния термического агента (пламя, жидкость, газообразное вещество, лучевая энергия), способа теплопередачи (проведение, конвекция, испарение), длительности воздействия, исходного состояния пациента (возраст, сопутствующие заболевания), локализации повреждений (толщина кожного покрова), теплозащитных свойств одежды [Стяжкина С.Н. и соавт., 2019].

Степень тканевой гипертермии прямо пропорциональна продолжительности нагревания. Краткосрочное воздействие даже очень высоких температур может не приводить к развитию ожогов. Чем выше степень перегрева тканей, тем быстрее происходит гибель клеток. Повреждающее внешнее воздействие разрушает клетки или вызывает нарушение их функции. При температуре агента 42-50°C преодолевается термический порог жизнедеятельности тканей, происходят коагуляция белка, выход плазмы из сосудистого русла, распад эритроцитов, нарушение микроциркуляции в тканях с развитием глубоких нарушений гомеостаза. При перегревании тканей свыше 52°C коагуляционное свертывание белков не восстановимо [Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные.

Ожоги дыхательных путей. Клинические рекомендации: материалы V съезда комбустиологов России, 2017].

Глубина ожогового поражения зависит от 3 основных параметров: температуры травмирующего агента и его вида, его теплоемкости и длительности воздействия или экспозиции, а также толщины кожи на разных участках тела и состояния одежды. Повреждающее действие температурного агента начинается с момента его соприкосновения с покровами тела и продолжается до завершения химических реакций в тканях, в результате чего наступает их омертвление. При перегревании тканей наступают необратимые изменения (коагуляция) белков, инактивируются клеточные ферменты, нарушаются обменные процессы. От массы тканей, подвергшихся некрозу, зависят течение местного раневого процесса и тяжесть общих нарушений [Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пострадавшим с термической травмой в чрезвычайных ситуациях, 2015].

Кожа состоит из двух анатомических слоев, называемых эпидермисом и дермой [Михин И.В., 2012]. Эпидермис – очень тонкий поверхностный слой, лишенный сосудов и состоящий из пластов эпителиальных клеток; наружные пласты постепенно отмирают, образуя защитный покров. Более глубокий слой – дерма – содержит все функциональные элементы кожи: соединительную ткань, сосуды, нервные окончания и потовые железы [Соболева М.Ю., 2017; Ripra, A.L., 2019].

I степень – характеризуется покраснением и отеком кожи.

II степень - поражение эпидермиса и частично подлежащей дермы до росткового слоя. Эта степень выражается покраснением, отеком, образованием пузырей, наполненных прозрачной желтоватой жидкостью.

III А степень - сохраняется жизнеспособность сосочкового (росткового) слоя дермы с частичками эпидермиса, позволяющий впоследствии ожоговой ране самостоятельно эпителизироваться.

III Б степень - поражение всей дермы, самостоятельное заживление раны возможно только за счет эпителизации с ее краев, происходит очень медленно с образованием грубого рубца.

IV степень - имеется коричневый или черный струп, плотность и толщина которого может быть различной, поражение нижележащих тканей (мышцы, кости и т.д.), возможности к самостоятельной репарации у таких ожогов весьма ограничены.

Ожоги I, II, и III А степени относят к поверхностным, а III Б и IV степени - к глубоким, требующим специализированной медицинской помощи.

Глубина ожогового поражения определяется на основе международной классификации болезней и связанных с ними проблем здоровья 10-го пересмотра (Москва, 1993). Согласно этой классификации выделяют 3 степени термических и химических ожогов наружных поверхностей тела, уточненные по их локализации (T20–T25):

- первой степени (эпидермальные ожоги);
 - второй степени (дермальные поверхностные ожоги);
 - третьей степени (утрата всех слоев кожи, глубокий некроз подлежащих тканей)
- [Клинические рекомендации: Стратегия и тактика противошоковой терапии тяжелообожженных, 2011].

Ожоги – это сложная травма, которая нуждается в непрерывном, длительном лечении и междисциплинарном подходе [Стяжкина С.Н. и соавт., 2019, Foster K., 2014; Serghiou M.A., 2016]. Лечение пострадавших от ожогов – это комплексный и непрерывный процесс, направленный на оптимальное обеспечение реанимационным пособием и интенсивной терапией в острый период ожоговой травмы [Jeng J., 2014], а затем – на восстановление кожных покровов, в том числе с использованием хирургической некрэктомии и аутодермопластики при глубоких ожогах [Стяжкина С.Н. и соавт, 2018; Ярец Ю.И., 2017]. Последующее лечение направлено на достижение оптимального качества жизни пациента после заживления ожогов [Gauglitz G.G., 2013]. Тяжесть ожоговой травмы определяется по совокупности признаков, среди которых ведущими

являются распространение ожогов по площади и в глубину [Юнусов О.Т., 2019]. Для ориентировочного определения площади ожогового поражения используются правило «девятки» [Wallace A., 1951], а при ограниченных по площади ожогах – правило ладони [Глумов И.И., 1953; Еньчева Е.А., 2017; Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пострадавшим с термической травмой в чрезвычайных ситуациях, 2015].

Для определения площади ожога, при лечении взрослых пациентов, используются два наиболее удобных к практическому применению и наименее трудоёмких способа. Первый из них – это метод, предложенный А. Wallace в 1951 г., известный, как правило «девятки». При этом принимается, что площадь каждой анатомической области в процентах составляет число, кратное 9. Распределение частей тела по площади следующее: верхние конечности составляют 9% каждая; нижняя конечность – 18%, передняя и задняя поверхности туловища – по 18%; голова и шея – 9%; промежность и половые органы – 1%. Другой распространённый метод – это правило ладони. Ранее считали, что площадь ладони составляет примерно 1-1,1% от общей площади тела, но имеются и другие данные. В результате проведённых антропометрических исследований J. Grazer и соавт. (1997) пришли к выводу, что площадь ладони у взрослого человека составляет 0,78% от общей площади поверхности тела. Вместе с тем, очень большая точность определения площади ожога не нужна, и ошибки в пределах 12% вполне допустимы, поэтому площадь ладони принимают за 1%.

Течение ожоговой болезни подразделяют на несколько периодов: ожоговый шок, острая ожоговая токсемия, септикотоксемия и реконвалесценция. Такое подразделение, хотя и может считаться достаточно условным, облегчает понимание патогенеза и способствует разработке тактики планомерного лечения [Стяжкина С.Н. и соавт, 2019; Козинец Г.П., 2005].

Так в периоде ожогового шока нарушения микроциркуляции, плазмопотеря и связанная с ней потеря белка приводят к альтеративно-дистрофическим изменениям в органах иммуногенеза. Иммуносупрессия усугубляется в период ожоговой токсемии, что связывается с накоплением в организме

среднемолекулярных пептидов и других токсических продуктов гистиогенного, бактериального происхождения, неспецифических метаболитов и биологически активных веществ. Продукты жизнедеятельности микроорганизмов поддерживают иммуносупрессию в период септикотоксемии. Длительное существование ожоговых ран приводит к развитию истощения, прогрессированию белковой недостаточности и, как следствие, иммунодефицита. Снижение защитно-компенсаторных возможностей организма предопределяет развитие инфекции и ее генерализацию.

Ожоговая болезнь приводит к формированию тяжелых расстройств гемодинамики, интенсификации свободно-радикального окисления, выбросу цитокинов, возникновению дистрофических процессов, нарушению функции органов и систем, вплоть до развития полиорганной недостаточности [Милица К. Н., 2009; Cancio L., 2014].

Нерациональное общее и местное лечение способствует замедлению регенераторных процессов [Еньчева Е.А., 2017; Murphy F., 2014; Tricco A.C., 2015]. Так, при обширных ожогах в результате неадекватной или запоздалой противошоковой терапии, позднего восстановления микроциркуляции ожоги II-IIIА степени могут углубляться. Углубление может произойти и при нерациональном местном лечении в связи с развитием бурного нагноения на фоне инфекционного процесса, снижения общего иммунитета [Кулемин М.Э., 2019; Davey P., 2013]. Соответственно увеличивается общая раневая поверхность, требующая аутопластического замещения [Lars P.K., 2013]. Кроме того, при сочетании обширных пограничных ожогов IIIА степени с глубокими ожогами III Б-IV степени заживление пограничных ожогов на фоне тяжелой ожоговой болезни часто "задерживается" [Убайдуллаева В.У., 2016]. Повышается риск генерализации инфекции, значительно ухудшаются прогноз и результаты лечения термической травмы [Фаязов А.Д. и соавт, 2019; Barajas-Nava L.A., 2013].

Прогрессирование тяжести состояния и летальность при термической травме обусловлена быстрым развитием полиорганной недостаточности в связи с интенсивной болевой импульсацией, гиповолемией и гемоконцентрацией,

гипоксией, эндогенной интоксикацией, эскалацией процессов свободнорадикального окисления, а также изменением иммунного статуса организма [Осиков, М.В., 2012; Dellinger R.P., 2013]. Понимание иммунологических аспектов течения термической травмы является предпосылкой для совершенствования методов диагностики и терапии, а также профилактики гнойно-септических осложнений в комбустиологии [Шепелева В.М. и соавт, 2020; Wagner B., 2014]. Системные изменения врожденного и адаптивного иммунитета при термической травме обусловлены формированием и эволюцией очага повреждения. Интенсивность клеточных и гуморальных реакций, протекающих в очаге термической травмы, определяет выраженность вторичной альтерации и как следствие интенсивность системных изменений [Осиков М.В., 2012].

По данным многочисленных исследований тяжёлая ожоговая травма сопровождается повреждением практически всех звеньев специфического и неспецифического иммунитета [Рева И.В., 2017]. В большей степени резкое угнетение иммунного ответа при обширных ожоговых поражениях происходит за счёт Т-клеточного звена. В результате развивается вторичная иммунная недостаточность, что создаёт предпосылки для развития инфекционного процесса и его генерализации. В связи с этим включение в комплексную терапию ожоговой болезни иммунокорректирующих препаратов является обоснованным и необходимым [Бубнова Н.А., 2016; Земсков В.М., 2013]. Иммунная система также обеспечивает контроль за пролиферацией и дифференцировкой клеток тканей и органов организма, обеспечивает процессы регенерации и детоксикации [Борисов А.Г., 2013; Sakallioglu A.E., 2006].

1.2. Актуальные проблемы иммунотерапии и местного лечения ожоговых ран

Тяжелая ожоговая травма приводит к развитию глубокого вторичного иммунодефицита [Козинец Г.П., 2005]. В связи с этим улучшение результатов лечения инфекционных осложнений ожоговой болезни связано с применением

методов иммунопрофилактики и иммунокоррекции на этапах активного хирургического лечения больных с глубокими обширными термическими ожогами.

Причиной ожогового сепсиса, как правило, является местный гнойный процесс, который при определенных условиях приводит к развитию начальной фазы сепсиса, септицемии, септикопиемии [Шевченко С.М., 2000]. К основным причинам, определяющим трансформацию местного гнойного процесса в сепсис, можно отнести:

- высокую вирулентность возбудителя,
- вторичную иммунологическую недостаточность.

В первом случае (часто возникающем при кокковой грамположительной инфекции) сепсис протекает бурно, с выраженными гемодинамическими нарушениями, лихорадкой, шоком, полиорганной недостаточностью и гибелью больных. Ведущей в патогенезе этих расстройств является гиперпродукция медиаторов воспаления и воспалительных цитокинов, таких как ФНО, интерлейкины 1, 6, 8 и другие.

При вторичной иммунологической недостаточности патогенетические механизмы разрешения сепсиса в первую очередь связаны с дефицитом гуморальных и клеточных механизмов антимикробной защиты (дисбаланс продукции основных медиаторов иммунного ответа и, в частности, дефицит интерлейкина-2).

Своевременная диагностика и лечение данной формы сепсиса представляет определенные трудности. Диагноз «сепсис» выставляется:

- при получении положительных бактериальных посевов крови;
- при обнаружении вторичных метастатических очагов;
- по совокупности клинических признаков, характерных для сепсиса, на фоне длительной антибактериальной терапии.

Сложность лечения сепсиса обусловлена предшествующей терапией, возможностью развития резистентности к определенным группам антибиотиков, формированием выраженного иммунодефицита [Осиков М.В., 2012; Шевченко

С.М., 2000]. Именно эта категория больных нуждается в проведении комбинированной антибактериальной и иммунотерапии. Есть данные об успешном применении при сепсисе иммуностимулирующих препаратов, таких как тимомиметики (тактивин), диуцифон, миелопид и других [Спиридонова Т.Г., 2014; Телешева Л.Ф. и соавт., 2012]. Однако, интенсивность и скорость их воздействия на иммунную систему больных с сепсисом, требующих экстренного интенсивного лечения, при существующих схемах применения препаратов не всегда оказываются эффективной [Шевченко С.М., 2000].

Более эффективным могло бы быть внутривенное использование препаратов цитокинов, в частности — интерлейкина-2, который:

- направленно влияет на пролиферацию тимоцитов;
- стимулирует активацию, рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов;
- потенцирует антигенпрезентирующую и микробицидную функции макрофагов;
- способствует активации и пролиферации естественных киллерных клеток.

Создание рекомбинантного препарата интерлейкина-2 (рИЛ-2) человека и возможность, при необходимости, его длительного внутривенного дозированного введения позволяют охарактеризовать его как средство для иммунореанимации, что особенно важно для больных с хирургическим сепсисом.

Вышеизложенные аспекты патогенеза ожоговых ран и ожоговой болезни делают разработку комплекса методов профилактики и лечения инфекции и инфекционных осложнений у обожженных одним из приоритетных направлений развития современной комбустиологии.

1.2.1. Местное лечение ожоговых ран

Фундаментальные исследования патогенеза ожоговых ран, появление новых лекарственных препаратов, раневых повязок и аппаратуры позволили разработать современные эффективные технологии местного консервативного лечения обожженных, которые могут быть широко использованы в клинической практике

для улучшения результатов лечения пострадавших от ожогов [Алексеев А.А. и соавт, 2014].

Местное лечение – важнейший компонент комплексной терапии пострадавших с ожоговой травмой. При всем многообразии способов и средств для местного лечения ожоговой раны основной задачей его является создание оптимальной среды для самостоятельного заживления поверхностных ожогов и сокращении сроков подготовки глубоких ожогов к пластическому закрытию. В европейских практических руководствах по лечению обожженных в последние годы отмечается, что оптимальным для лечения ожоговых ран является создание влажной раневой среды.

В настоящее время лечение и подготовка ран к аутодермопластике является одной из основных задач современной комбустиологии. Плохая подготовка раны к аутотрансплантации ведет к лизису более 75 % пересаженной аутокожи, что считается отрицательным результатом [Юрова Ю.В., 2015].

Лечение ран является одной из трудных и важных задач на протяжении всей истории цивилизации и имеет огромное значение, как с медицинской, так и социальной точки зрения. С развитием экономики и технического прогресса, урбанизации общества ожоговый травматизм все более увеличивается, раны становятся все более сложными как по типу, так и по анатомическому строению, более сложным становится микробный состав, проявляющий все большую устойчивость к лекарственным препаратам [Завражнов А.А., 2016].

1.2.2. Основные направления местного лечения ожоговых ран

1. Применяется открытый или повязочный методы местного лечения.

1.1 Закрытый метод – основной метод лечения. Применение антибактериальных, стимулирующих и других лекарственных препаратов наиболее эффективно в составе раневых повязок. Под повязками создаются оптимальные условия для местного пролонгированного действия лекарственных препаратов.

1.2 Открытый метод можно применять при ожогах на участках, где повязки затрудняют уход и физиологические отправления, в основном - на лице и в области промежности.

2 На практике открытый и повязочный методы местного лечения ран могут быть реализованы соответственно сухим или влажным способом.

2.1 Использование марлевых повязок с раствором йодофоров (йодопирон, бетадин и др.), мазями на водорастворимой полиэтиленгликолевой основе (Левомеколь, Диоксидиновая и др.) в комплексе с дополнительными физическими методами высушивания струпа, позволяет вести рану сухим способом, который показан в I стадию раневого процесса (некротическая и дегенеративно-воспалительная фазы), как правило, тяжелообожженным, при лечении обширных ожогов II-III степени и наличии раневой инфекции.

2.2. Использование атравматичных, гидрогелиевых, гидроколлоидных, губчатых и пленочных повязок, а также серебросодержащих кремов, создающих влажную раневую среду, позволяет вести рану влажным способом, который более предпочтителен при отсутствии инфекции во 2-3 стадии раневого процесса (воспалительно-регенеративная и регенеративная фазы) для лечения ограниченных поверхностных и пограничных ожогов I-II степени, а также - «мозаичных» поражений II-III степени. Влажный способ более атравматичный и менее болезненный, чем сухой способ.

2.3. При использовании влажного способа местного лечения, особенно на площади более 10% п.т., одновременно отмечается гнойно-резорбтивная лихорадка, свидетельствующая об увеличении интоксикации, что требует обязательного применения дезинтоксикационной терапии и ограничения использования этого способа у больных с обширными ожогами. Кроме этого, применение влажного способа у тяжелообожженных, особенно в первые дни после травмы, приводит к выраженной плазмопотере. Длительное применение повязок, создающих влажную раневую среду, способствует усилению гнойного воспаления в области ран с уже имеющимися признаками инфекции. Поэтому применение повязок, создающих влажную раневую среду, не рекомендуется на

площади более 10% п.т., при обильном раневом отделяемом, нагноении ран и перифокальном воспалении. В этих условиях более обоснован сухой способ местного лечения с дополнительным местным использованием антимикробных препаратов. Поэтому, если имеющиеся средства местной антимикробной терапии не оказывают положительного эффекта, показано системное применение антибактериальных препаратов.

3. Лечение поверхностных и пограничных ожоговых ран I-II степени проводится консервативно с использованием раневых повязок, создающих влажную раневую среду. При этом нет доказательств преимуществ каких-либо групп перевязочных средств.

4. В случае длительного (в течение 3 недель после травмы) не заживления пограничных ожогов необходим пересмотр местного лечения, т.к. возможно раны представляют собой глубокие ожоги, при которых показано проведение хирургического лечения по их пластическому закрытию.

5. При глубоких ожогах главная роль отводится не использованию перевязочных средств, а активной хирургической тактике, направленной на удаление некроза и пластическое закрытие ран. При отсутствии возможности одномоментного выполнения ранней операции на всей площади ожога при обширных поражениях проводится местная консервативная терапия.

6. При обширных глубоких ожогах в I стадию раневого процесса обосновано применение сухого способа лечения для «консервации» струпа. В то же время, начиная со 2 стадии раневого процесса, в том числе после проведения хирургической или химической некрэктомии струпа при подготовке ран к отсроченной аутодермопластике влажное ведение ран позволяет ускорить рост грануляций, сохранить участки подлежащей жизнеспособной дермы (парараневая зона), а также уменьшить площадь ран за счет эпителизации ожогов II степени из сохранившихся жизнеспособных дериватов кожных покровов.

7. В качестве временных покрытий после удаления струпа при обширных пограничных ожогах и гранулирующих ранах эффективны биологические повязки на основе свиной ксенокожи.

8. Непосредственно перед выполнением операции по пластическому закрытию ожогов III степени показан переход на сухой способ, при этом на операции более четко выявляются участки вторичного некроза, иссечение которых можно выполнить радикально.

11. При невозможности удаления ожогового струпа хирургическим путем при ожогах III степени выполняется химический некролиз с применением некролитических мазей 14 (например, 40% салициловая мазь). Некролитические мази противопоказаны при тяжелом общем состоянии, сепсисе, влажном некрозе в ожоговой ране [Алексеев А.А. и соавт., 2014].

В настоящее время имеется возможность значительно сократить длительность системной антибактериальной терапии за счет активного внедрения в практику лечения ран под повязками с современными препаратами, ориентированными не только на фазу раневого процесса, но и на видовой состав микроорганизмов ран. Такая тактика при своевременном адекватном хирургическом вмешательстве и лечении правильно подобранными препаратами для местной терапии позволяет локализовать гнойный процесс, избежать генерализации инфекционного процесса. Использование современных препаратов для местного лечения ран на всех этапах комплексного лечения позволяет сократить сроки системной антимикробной терапии, избежать развития побочных явлений, значительно уменьшить расходы на дорогостоящие антибактериальные препараты, избежать формирования резистентности микрофлоры к используемым системным антибиотикам. В настоящее время разработано несколько групп препаратов для местного лечения ран в I и II фазах раневого процесса.

Основными группами препаратов являются антисептики, мази на полиэтиленгликолевой (ПЭГ) основе, современные биологически активные перевязочные средства, ферментные препараты, новые антисептики.

Для эффективного лечения перевязочный материал сочетают с мазями [Завражнов А.А. и соавт., 2016]. В настоящее время согласно стратегии ведения ран во влажной среде большинство мазей изготавливают на гидрофильной основе. Мази получили такую же специализацию, как и перевязочный материал и

применяются дифференцировано по стадиям раневого процесса. Следует отметить, что кратность нанесения мази, как правило, влияет на лечебный эффект, тем более, если мазь применяется совместно с устаревшим перевязочным материалом. Для большинства мазей рекомендуется однократное нанесение в сутки, но по клиническим данным 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.

Из местных противомикробных препаратов хорошо зарекомендовали себя растворы поливинилпироллидонйодина (йодопирон или йодовидон), мази на полиэтиленгликолевой (ПЭГ) основе (левосин, левомеколь, диоксиколь, 5% диоксицидиновая мазь), препараты сульфадиазина серебра и др. Особенности раневого процесса требуют индивидуального подхода к выбору препарата для местного лечения. Так, при влажном струпе предпочтительно использовать влажно-высыхающие повязки с раствором антисептика, из которых наиболее эффективны 1% растворы йодопирона или йодовидона. Эти растворы используются и для обработки раневой поверхности при открытом методе ведения ожоженных. После химической или хирургической некрэктомии лечение проводят мазями на ПЭГ основе; после аутодермопластического закрытия ожоговых ран на пересаженные лоскуты накладывают повязку с раствором водного хлоргексидина и ватно-марлевою повязку с мазью на ПЭГ основе.

Обоснованно можно считать только такое местное медикаментозное лечение, которое проводится строго в соответствии с патогенезом раневого процесса, т.е. с учетом фазы его течения [Алексеев А.А. и соавт., 2014; Завражнов А.А. и соавт., 2016].

1.2.3. Местное применение физических методов воздействия

1. Эффективность многих из физических методов местного воздействия на ожоговые раны требует доказательств. Показана хорошая эффективность вакуум-терапии (вакуумирование ран - вакуумная окклюзирующая повязка), ультразвуковой обработки, ультрафиолетового облучения ран, а также лечения в условиях флюидизирующих кроватей.

2. Ультразвуковая обработка гранулирующих ран при подготовке к операции обеспечивает интенсивное удаление гнойного отделяемого, налета фибрина, участков отторгающегося струпа, некротизированной дермы и патологически измененных гипертрофических грануляций.

3. Вакуум-терапия после некрэктомии глубоких ожоговых ран и при подготовке длительно существующих, инфицированных гранулирующих ран к аутодермопластике уменьшает отёк тканей, улучшает кровоснабжение, снижает бактериальную обсеменённость ран, ускоряет их очищение от фокусов некроза, стимулирует формирование грануляционной ткани, сокращает сроки восстановления целостности кожных покровов. Эффективность вакуум-терапии для лечения пограничных ожогов и после аутодермопластики не доказана [Часнойть А.Ч. и соавт., 2015].

4. Ультрафиолетовое облучение ран применяется при осложнении пиодермией, в том числе рожистом воспалении.

5. Лечение тяжелообожженных с циркулярными ожогами туловища и (или) конечностей эффективно на специальных флюидизирующих кроватях, которые обладают противопрележневым и подсушивающим действием, создают абактериальную среду.

6. Возможно применение других дополнительных методов местного воздействия на раны: комбинация механического очищения ран с их промыванием физиологическим раствором или растворами с детергентами, в том числе с использованием «пульсирующей струи», гидротерапия (мытьё пациентов в ванне или под душем).

7. Для создания оптимальных условий для заживления ран и профилактики развития контрактур необходимо позиционирование обожженных частей тела пациентов (например, на специальных подставках или сетках), возвышенное положение конечностей, особенно в остром периоде для уменьшения отека, кинезиотерапия (активные и пассивные движения в пораженных конечностях), а также ранняя активизация.

8. Медикаментозные и физические методы местного лечения обожженных эффективны только при комплексном применении.

Несмотря на обилие препаратов, и методов местного лечения ожогов и ран, совершенствование методов их лечения по-прежнему остается актуальной задачей [Алексеев А.А. и соавт, 2014; Завражнов А.А., 2016].

1.3. Роль дисплазии соединительной ткани на формирование раневого процесса при глубоких ожогах

За последние три десятилетия XX–XXI столетия в отечественной практической медицине сформировалось новое клинико-генетическое направление – системные дисплазии соединительной ткани, клинически проявляющиеся костными и висцеральными синдромами, ассоциированными с аномалиями и пороками развития и ассоциированной патологией, изменяющие течение ассоциированной патологии [Стяжкина С.Н. и соавт, 2018; Яковлев В.М., 2011].

В России более 30 лет используется термин «дисплазии соединительной ткани», который включает в себя генетически обусловленные синдромные формы (за рубежом – наследственные нарушения соединительной ткани, в России – дифференцированные формы дисплазии соединительной ткани: синдром Марфана, Элерса – Данло, несовершенный остеогенез, синдром Билса, синдром Стиклера и др.) и мультифакторные – недифференцированные дисплазии соединительной ткани, которые имеют генетическую основу, но проявляются под воздействием многих факторов [Национальные рекомендации российского

научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани, 2016; Шабаета Е.Н., 2017].

Понятие «дисплазия» объединяет все разновидности врожденных пороков развития, как органов, так и отдельных тканей. Предпосылки для возникновения дисплазии складываются во внутриутробном периоде, однако клиническое значение она может приобрести в различные периоды жизни человека [Калаева Г.Ю., 2017; Фаязов А.Д., 2019]. Важную стимулирующую роль в такой «клинической реализации» пороков развития могут сыграть различные факторы внешней и внутренней среды [Корнилов Н.В., 2016; Шабаета Е.Н., 2017].

На сегодняшний день дисплазию соединительной ткани определяют как генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к нарушению формообразования органов и систем, имеющее прогрессирующее течение, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарств [Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани, 2016; Стяжкина С.Н. и соавт, 2016].

Несмотря на растущий интерес к проблеме дисплазии соединительной ткани и большое количество научно-исследовательских работ на эту тему, до сих пор нет единого мнения о классификации дисплазии соединительной ткани и связанной с ней терминологией, дискуссионны представления разных научных школ о генезе диспластикозависимых изменений, нуждаются в уточнении вопросы ведения этих больных [Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани, 2016; Стяжкина С.Н. и соавт, 2016].

В последнее время используют классификацию дисплазии соединительной ткани в зависимости от особенностей этиологического фактора, поэтому

целесообразно выделять наследственные нарушения соединительной ткани (дифференцированные или моногенные заболевания) и собственно дисплазии соединительной ткани (недифференцированные формы) [Иванов И.С. , 2018; Стяжкина С.Н., 2015].

Дифференцированные ДСТ характеризуются определенным типом наследования, отчетливо очерченной клинической картиной, а в ряде случаев установленным и хорошо изученным генным или биохимическим дефектом [Аббакумова Л.Н., 2006]. К дифференцированным (синдромным) формам относят болезни монофакторного характера с установленным генным дефектом, известным типом наследования и, как правило, с выраженной и четко очерченной клинической симптоматикой. Классическим примером синдромных форм ДСТ являются синдромы Марфана и Элерса – Данло, несовершенный остеогенез и некоторые другие редкие генетические синдромы [Кадурин Т. И., 2009; Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани, 2016; Яхяева Г.Т. и соавт., 2016].

Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (ДСТ) диагностируются тогда, когда у пациента набор клинических признаков не укладывается ни в одно из наследственных моногенных заболеваний. Недифференцированные ДСТ — это генетически гетерогенная группа нозологических форм, ассоциированных с развитием многочисленных хронических заболеваний [Шабаева Е.Н., 2017]. Недифференцированные формы ДСТ возникают в результате большого числа генных мутаций в различных сочетаниях и воздействия разнообразных факторов внешней среды. Клинические проявления нДСТ не укладываются ни в одну из известных дифференцированных наследственных болезней, хотя иногда могут их напоминать [Кравцов Ю.А., 2017]. Возможно выделение марфаноидного, элерсоподобного и MASS-подобного фенотипов (по первым буквам наиболее частых фенотипических признаков ДСТ – Mitral valve (митральный клапан), Aorta (аорта), Skeleton (скелет), Skin (кожа)), предполагая единую генетическую сущность данных состояний [Национальные

рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани, 2016].

1.3.1. Структура соединительной ткани

Еще в 20-х годах прошлого столетия известный физиолог А. А. Богомолец отметил, что состояние здоровья или болезни определяется состоянием соединительной ткани, которая выполняет множество жизненно важных функций, обеспечивая структуру органов и тканей, тканевую проницаемость, водно-солевое равновесие, иммунологическую защиту. Он писал, что организм всегда имеет возраст соединительной ткани, которая с годами теряет свою эластичность, а вместе с ней постепенно утрачивают гибкость, эластичность, сокращают амплитуду аккомодации все функции организма. По его мнению, было бы правильнее строить классификацию конституций по состоянию соединительной ткани [Богомолец А. А. Избранные труды. Киев, 1957. Т.2.].

Соединительная ткань (СТ) представляет сложно организованную систему организма с очень огромным количеством звеньев, каждое из которых контролируется определенными генами [Бабцева А.Ф., 2010]. Являясь важнейшей структурообразующей тканью организма – она составляет около 50% всей массы тела. СТ образует опорный каркас, наружные покровы, а так же формирует с кровью и лимфой внутреннюю среду организма, участвуя в регуляции метаболических и трофических процессов.

В процессе эмбрионального развития организма из среднего зародышевого листка (мезодермы) развивается так называемая зародышевая ткань – мезенхима, из которой в дальнейшем дифференцируются два зачатка. Один из них дает начало развитию крови и сосудов, другой – формированию всех видов соединительной ткани, в том числе костей, хрящей и гладких мышц. Таким образом, многие ткани и органы, имеющие при поверхностном рассмотрении мало общего, оказываются эмбриологически родственными. Более того, это

внутреннее родство может проявляться тождественными повреждениями и реакциями в условиях патологии [Аббакумова Л.Н., 2016].

Соединительная ткань в человеческом организме является самой разноплановой. Она включает в себя такие непохожие друг на друга субстанции как кость и жир, кожа и кровь. Поэтому принято говорить о группе соединительных тканей [Аббакумова Л.Н., 2016].

В систему соединительной ткани объединяются весьма разные по строению и предназначению ткани (собственно соединительная ткань, жировая ткань, кровь и лимфа, гладкие мышцы, костная и хрящевая ткань), которые создают всё то, что называется внутренней средой организма, поэтому принято говорить о группе соединительных тканей [Аббакумова Л.Н., 2016].

А. Собственно соединительная ткань.

1. Рыхлая соединительная ткань (сопровождает все сосуды, т.е. находится почти везде).

2. Плотная соединительная ткань:

- неоформленная (кожа),

- оформленная (сухожилия, связки, апоневрозы, твердая мозговая оболочка и др.).

3. Жировая ткань (кожа, сальник, брыжейка и др.).

4. Ретикулярная ткань (красный костный мозг, лимфоузлы, тимус, селезенка).

5. Пигментная ткань (волосы, сетчатка глазного яблока, загоревшая кожа и др.).

Б. Хрящевая ткань.

1. Гиалиновый хрящ (соединение ребер с грудиной, хрящи в гортани, трахее и др.).

2. Эластический хрящ (ушная раковина, гортань).

3. Волокнистый хрящ (межпозвоночные диски, лобковый симфиз).

В. Костная ткань.

Г. Кровь.

Названные ткани объединяет не только общность происхождения, но и общность структуры и функции.

Основными элементами соединительной ткани являются клеточные элементы и экстрацеллюлярный матрикс, состоящий из волокон и основного вещества. Клеточные элементы СТ представлены фибробластами и их разновидностями (остеобластами, хондроцитами, одонтобластами, кератобластами), макрофагами (гистиоцитами) и тучными клетками (лаброцитами). В обычных условиях (в норме) в собственно соединительной ткани основными клетками являются фибробласты, составляющие около 50% клеточных элементов и макрофаги – гистиоциты, составляющие приблизительно 35%, которые работают в антагонистической паре [Абалян А. К., 2016]. Фибробласты синтезируют все компоненты соединительнотканного матрикса – коллаген, эластин, гликопротеиды, протеогликаны. Гистиоциты способны к секреции ферментов, лизирующих как аморфные, так и фибриллярные компоненты в интерстиции, а также к эндоцитозу его разрушенных фрагментов и дегранулирующих клеток паренхимы [Бабцева А.Ф., 2010].

Основные структурные элементы соединительной ткани

Клеточные элементы:

1. Фибробласты и их разновидности (остеобласты, хондробласты, одонтобласты).
2. Макрофаги (гистиоциты).
3. Тучные клетки (лаброциты).

Экстрацеллюлярный матрикс:

1. Волокна: коллаген (15 типов) и эластин.
2. Аморфное вещество: гликозаминогликаны и протеогликаны.

От содержания аморфного компонента зависит консистенция соединительной ткани. Коллагеновые волокна придают всей ткани прочность и позволяют растягиваться, а эластические волокна возвращают ткань в исходное положение после ее растяжения [Бабцева А.Ф., 2010]. Универсальность СТ во многом объясняется свойствами коллагена, являющегося её основным элементом. Индивидуальная молекула коллагена состоит из трёх спирализованных полипептидных цепей, называемых альфа-цепями, которые скручены между собой в одну общую спираль. Каждая альфа-цепь содержит в среднем около 1000

аминокислотных остатков. Сложное строение коллагена характеризуется чередованием молекул пролина, глицина, лизина, а также существованием собственных коллагену гидроксильных форм – лизина и пролина (оксилизина и оксипролина) [Гривенко С.Г. и соавт., 2017]. Соотношение между содержанием коллагена различного типа в организме в целом и в отдельных его органах и системах меняется в течение жизни и характеризует физиологические процессы развития и старения организма [Бабцева А.Ф., 2010; Иванов И.С. и соавт., 2018].

В отличие от эпителия, в котором клетки плотно связаны вместе посредством механизмов межклеточной адгезии, соединительная ткань демонстрирует избыток внеклеточной матрицы (ВКМ) при достаточно небольшом числе клеток. В молекулярной биологии внеклеточная матрица определена как сложная сеть, сформированная многочисленными структурными макромолекулами (такими, как протеогликаны, коллагены и эластин). Взаимодействуя друг с другом и с клетками, они поддерживают структурную целостность тканей [Alberts B., 2002]. Именно внеклеточная матрица помогает держать клетки и ткани вместе. Именно матрица обеспечивает организованную среду, в пределах которой мигрирующие клетки могут перемещаться и взаимодействовать друг с другом. Внеклеточная матрица состоит из принципиально необходимых компонентов: гелеобразной среды, волокон и клеток – фибробластов, остеобластов или хондробластов, в зависимости от конкретного типа соединительной ткани.

Наиважнейший компонент внеклеточной матрицы – гелеобразная среда, формируемая протеогликанами.

Коллагеновые волокна придают соединительной ткани прочность и долговечность [Иванов И.С. и соавт., 2018]. Коллагены – одни из наиболее обильных белков во внеклеточной матрице и в соединительной ткани.

Унаследованные мутации в этих и других коллагенах приводят в большинстве случаев к дисплазиям типа Элерса – Данло [Земцовский Э.В., 2010].

Деградация (ремоделирование) коллагеновых волокон производится посредством матриксных металлопротеиназ (ММП) [Zhensen Zhu, 2016].

Специфические ММП, которые деградируют коллагеновые волокна, удаляя основные структурные опоры соединительной ткани, известны под названием коллагеназ.

Клетки (фибробласты, хондробласты, остеобласты) – активный компонент внеклеточного матрикса и соединительной ткани. Именно клетки ВКМ синтезируют и поддерживают структурную целостность всех вышерассмотренных компонентов соединительной ткани – протеогликанов гелеобразной среды, коллагеновых и эластиновых волокон. Клетки ВКМ также секретируют все ферменты, необходимые для формирования и ремоделирования соединительной ткани – металлопротеиназы и др [Gacheru S.N., 1990].

Кнутрициальным факторам развития ДСТ относят, прежде всего, дефицит витаминов, макро- и микроэлементов. Витамины группы В (В1, В2, В3, В6) нормализуют белковый обмен, витамины С и Е поддерживают нормальный синтез коллагена, обладают антиоксидантной активностью. Макроэлементы (кальций, фосфор, магний) и микроэлементы (медь, цинк, селен, марганец, фтор, ванадий, кремний, бор) являются кофакторами ферментов, активирующих синтез коллагена и минерализацию костной ткани. Микроэлементы также участвуют в водно-солевом и кислотно-щелочном обменах. Ионы калия, магния и цинка способствуют росту кости и поддерживают минеральную плотность костной ткани [Аббакумова Л.Н., 2016]. Все группы факторов вносят существенный вклад в этиологию ДСТ.

Генетический дефект может проявляться в любом возрасте в соответствии с временными закономерностями генной экспрессии, особенностями пенетрантности и характером средовых факторов, что принципиально отличает фенотипические проявления ДСТ от врожденных (имеющихся при рождении) аномалий развития. Время формирования признаков ДСТ в определенном смысле может служить отражением степени «значимости» генетического дефекта, тяжести диспластического процесса и вероятности наличия (с постепенным проявлением) в конкретном клиническом случае синдромной формы дисплазии [Стяжкина С.Н., 2019; Национальные рекомендации российского научного

медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани, 2016].

Исходя из возможных вариантов нарушения структуры и функции соединительной ткани, по мнению Яковлева и соавт. основные этиологические и патогенетические факторы системных дисплазий соединительной ткани:

I. Генетически детерминированные системные дисплазии соединительной ткани, основой патогенеза которых являются: молекулярно-клеточные и тканевые дефекты синтеза и катаболизма белка внеклеточного матрикса и дисфункция регулирующих механизмов морфогенеза соединительной ткани.

II. Тератогенные системные дисплазии соединительной ткани, причиной которых являются тератогенные факторы (лекарственные, токсико-инфекционные, вирусные и другие), а в патогенезе – ведущая роль отводится тератогенному терминационному периоду (предельно допустимым срокам), когда воздействие эндогенного повреждающего фактора способно вызвать нарушение биологии развития молекулярно-клеточных и тканевых составляющих соединительной ткани.

III. Сочетанные системные дисплазии соединительной ткани – генетически детерминированные и тератогенные.

1.3.2. Молекулярные механизмы воздействия магния

Принципиальное отличие соединительной ткани от любого другого типа ткани – это избыток внеклеточной матрицы при сравнительно небольшом числе клеток, составляющих ткань. В молекулярной биологии внеклеточная матрица (ВКМ) определена, как сложная сеть, сформированная многочисленными структурными макромолекулами (такими как протеогликаны, коллагены, и эластин). Взаимодействуя друг с другом и с клетками, эти структурные макромолекулы поддерживают структурную целостность тканей [Ahvazi B. et al., 2003].

Среди катионов, присутствующих в организме человека, ион магния (Mg^{2+}) находится на четвертом месте по распространенности (после натрия, калия и кальция) [Кононова, Н.Ю. и соавт., 2017]. Mg^{2+} существенен для адгезии и миграции клеток, энергетического метаболизма, транскрипции ДНК, стабильности РНК, белкового синтеза, а также других клеточных функций [Спасов А.А., 2000; Senni K., 2003].

Наиболее общий эффект воздействия магния на любую ткань заключается в том, что ионы магния необходимы для стабилизации некодирующих РНК. Дефицит магния приводит к увеличению числа дисфункциональных молекул тРНК, таким образом, снижая и замедляя общую скорость белкового синтеза. [Царев О.А., 2015; Van Venrooij W.J., 1987]. Поскольку синтез структурных молекул, столь необходимых для восстановления соединительной ткани, замедляется, то процессы восстановления также тормозятся, и это приводит к ухудшению механических характеристик ткани [Стяжкина С.Н. и соавт., 2018]. Ионы магния могут модулировать активность соответствующих биосинтетических ферментов. Также известно, что действие ингибиторов гиалуронидаз (ферментов, деградирующих гиалуронан) зависит от концентрации ионов магния [Чурилина, А.В., 2010; Mio, K. et al., 2000].

Дефицит магния приводит к повышению активности ММП (в частности, коллагеназ), которые начинают деградировать структурные компоненты ВКМ (прежде всего коллаген) с более высокой скоростью [Тихомирова, Н.Ю. и соавт., 2014].

Эффекты магния на соединительную ткань не ограничиваются коллагеном и коллагеназами. Микрофибриллы и эластин — основные компоненты эластических волокон [Царев О.А., 2015; Lars P.K. et al., 2013]. Дефицит магния способствует более низкой активности эластаз и большей концентрации эластических волокон.

Трансглутаминаза — фермент, формирующий поперечные глутамин-лизиновые сшивки, соединяющие вместе цепи эластина, активизируется кальцием и ингибируется магнием [Часнойть А.Ч. и соавт, 2015; Ahvazi B., 2004; Ahvazi B.,

2003], также участвующий в поперечной сшивке цепей эластинов и/или коллагенов. Следовательно, дефицит магния может приводить к активации поперечной сшивки коллагенов и эластинов, и этот процесс, наряду с увеличением активности ММП, приведет к своего рода грануляризации соединительной ткани, расслоению на «пластинки», состоящие из наполовину деградированных молекул коллагенов, что в результате приводит к уменьшению механической прочности.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что наиболее вероятные механизмы воздействия дефицита магния на соединительную ткань — это:

- 1) усиление деградации коллагеновых волокон,
- 2) синтез дефектного коллагена из-за нарушения структуры и сборки коллагеновых волокон,
- 3) нарушение соотношения коллагеновых и эластических волокон в сторону увеличения последних,
- 4) замедление синтеза всех структурных молекул соединительной ткани.

Следовательно, магнию принадлежит существенная роль в формировании нормальной структуры соединительной ткани, и нарушение гомеостаза магния является одним из этиологических факторов формирования дисплазии соединительной ткани [Григус Я.И. и соавт., 2015; Чурилина А.В. и соавт, 2010].

1.3.3. Функции соединительной ткани

Соединительная ткань (СТ) реализует свои сложные и многообразные функции, благодаря высокоупорядоченной надмолекулярной организации и уникальным свойствам отдельных компонентов матрикса и клеточных элементов [Бабцева А.Ф., 2010]. Функции соединительной ткани: биомеханическая; трофическая; барьерная; пластическая; морфогенетическая.

Биомеханическая функция (опорно-каркасная) – одна из важнейших функций. Свойства СТ, позволяющие выполнять опорно-механическую функцию, обеспечиваются как клеточными элементами, так и межклеточным веществом СТ.

Трофическая (метаболическая) функция определяется тем, что СТ вместе с кровеносными и лимфатическими сосудами обеспечивает ткани питательными веществами и элиминирует продукты метаболизма.

Барьерная (защитная) функция является многокомпонентной. Реализуется:

- 1) в создании механических барьеров: организма (кожа), органов (капсулы, серозные оболочки), паренхиматозных органов (стромы);
- 2) в неспецифической защите (фагоцитоз с помощью клеток СТ, бактерицидные свойства СТ, прежде всего гликозаминогликанов);
- 3) в иммунном ответе, осуществляемом макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками.

Защитная функция СТ ярко представлена при патологии в виде воспаления, организации, инкапсулирования. В защитной функции СТ участвуют все её клеточные элементы и межклеточные компоненты.

Пластическая (репаративная) функция проявляется не только физиологической, но и репаративной регенерацией, в заживлении ран, организации очагов некроза, реваскуляризации тромбов и т.д.

Морфогенетическая (структурно-образовательная) функция проявляется как в эмбриональном периоде, так и в постнатальном развитии, благодаря регулирующему влиянию коллагена и гликозаминогликанов, по принципу обратной связи, на размножение соединительнотканых мышечных и эпителиальных клеток.

На протяжении всего онтогенеза происходит смена состава коллагена, модификация коллагеновых и белково-углеводных структур, изменение клеточного состава и интенсивности обмена СТ, что проявляется изменением строения и формы тканей и органов. Таким образом, СТ представляет собой сложную интегративную систему, выполняющую многообразные функции в организме, сводящиеся к поддержанию тканевого гомеостаза.

1.4. Актуальные проблемы диагностики, лечения и реабилитации пациентов с глубокими ожогами при дисплазии соединительной ткани

1.4.1. Диагностические критерии развития синдрома дисплазии соединительной ткани

По данным литературы, ДСТ выявляют у 20—80 % населения [Милица К. Н. и соавт., 2009; Стяжкина и соавт., 2016]. Замечено более тяжелое течение основного заболевания, протекающего на фоне ДСТ. При этом отсутствие алгоритмов ведения и разработанных подходов к коррекции ДСТ вызывают серьезную обеспокоенность врачей [Волочкова Н.С. и соавт., 2016; Земцовский Э.В. и соавт., 2017; Мартынов А. И и соавт, 2000; Стяжкина С.Н. и соавт., 2016]. ДСТ имеют высокую медико-социальную значимость, так как ее наличие приводит к ограничению профессионального выбора, неблагоприятному течению беременности и родов, определяет непригодность к службе в армии, высокую инвалидизацию, а также случаи ранней и внезапной смерти [Стяжкина С.Н. и соавт., 2016]. Клинические проявления ДСТ так разнообразны, что зачастую сложно объединить множество симптомов воедино и за частной симптоматикой увидеть системную патологию [Кадурина Т.И. и соавт., 2015]. Между тем, врожденные или наследственные дефекты соединительной ткани способны привести к нарушению жизненно важных функций и иметь заведомо серьезный прогноз для жизни и трудоспособности пациентов [Кадурина Т. И. и соавт, 2009; Стяжкина С.Н. и соавт., 2016].

Универсальных патологических повреждений соединительной ткани, которые бы формировали конкретный фенотип, не существует [Земцовский, Э. В. И соавт, 2017; Стяжкина С.Н. и соавт., 2016]. У каждого больного дефект в каком-то роде уникален. Именно поэтому предложили классификацию с обособлением синдромов, связанных с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями [Attenhofer Jost C. et al., 2015].

Разработана классификация внешних и внутренних признаков (фенов) нДСТ [Бен Салха М. и соавт, 2016; Земцовский Э. В. и соавт, 2017]. Внешние признаки подразделяются на костно-скелетные, кожные, суставные и малые аномалии развития. К внутренним признакам относятся диспластические изменения со стороны нервной системы [Бен Салха М. и соавт, 2016; Нечаева Г.И. и соавт, 2008], зрительного анализатора, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, брюшной полости.

Предпринимается попытка оценить значимость выявляемых признаков в баллах или разделить признаки по значимости на большие и малые, главные и второстепенные и определить критерии степени тяжести нДСТ [Дакуко, Л.А. и соавт., 2018; Демидов, Р.О. и соавт., 2015].

Из большого перечня фенотипических проявлений выделяют малые и большие группы признаков [Стяжкина С.Н. и соавт., 2018; Тимофеев Е.В. и соавт., 2018].

Как дифференцированная, так и недифференцированная патология соединительной ткани может проявляться диспластическими изменениями как в одном, так и в нескольких органах или системах [Евтушенко С.К. и соавт., 2009]. Системность поражения обусловлена широким распространением в организме самой соединительной ткани, составляющей строму всех органов, а характер поражения органов обусловлен их собственными паренхиматозно-стромальными взаимоотношениями [Царев О.А. и соавт., 2015]. Морфологические изменения в тканях и органах чаще неспецифичны и проявляются сходным образом при различных дисплазиях, имея разную степень выраженности [Бондаренко Н.Н. и соавт., 2015]. Они обнаруживаются уже в антенатальном периоде и прогрессивно развиваются в последующих периодах жизни человека. Генетически predeterminedенные дефекты различных компонентов соединительной ткани обуславливают снижение ее стабильности и прочности, ведут к формированию клинических проявлений в тех органах и тканях, где развитие и целостность соединительной ткани имеют максимальное значение.

Распространенности внешних фенотипических признаков синдрома, их информативности и связи с изменениями соединительнотканного каркаса внутренних органов посвящено много работ [Денисов А.С. и соавт., 2018]. Полный перечень фенотипических признаков синдрома соединительнотканной дисплазии и микроаномалий развития включает более 100 наименований [Тимофеев Е.В. и соавт., 2018].

Внешние фенотипические признаки этого синдрома можно раз делить на три группы:

1. Конституциональные особенности — астеническая конституция с преобладанием продольных размеров тела над поперечными и дефицитом массы.
2. Собственно признаки синдрома — аномалии развития лицевой части черепа, осевого скелета и конечностей, включая кифосколиоз, килевидную деформацию грудной клетки, воронкообразную деформацию грудной клетки, плоскостопие и другие изменения стоп, гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи и т.д.
3. Малые аномалии развития, которые сами по себе, как правило, не имеют клинического значения, а выступают в роли стигм дизэмбриогенеза. Установлена тесная взаимосвязь между количеством внешних стигм, степенью выраженности диспластических изменений со стороны кожи и опорно-двигательного аппарата и изменениями соединительнотканного каркаса внутренних органов — внутренние фенотипические признаки этого синдрома.

Выявление 3 и более внешних фенотипических признаков дает основание предполагать наличие отклонений структуры и функции центральной и вегетативной нервной систем, а также внутренних органов [Стяжкина С.Н., 2015]. Так, при наличии 3 внешних фенотипических признаков соединительнотканная аномалия со стороны сердца выявлялись в 71 % случаев, а 4 и более — в 89 %. Определенные фенотипические признаки позволяют заподозрить ДСТ уже на стадии клинического осмотра [Евтушенко, С.К. и соавт., 2009; Мартынович Н.Н. и соавт., 2015].

Для определения типа строения тела наиболее адекватным является количественный индекс Вервека, который применим в случаях нормальных вариантов физического развития. Оценить телосложение можно, рассчитав росто-весовой показатель (РВП). Нормативные величины росто-весового показателя лежат в пре делах 37–40 %. Снижение РВП на 20 % и более по сравнению с приведенной нормой указывает на астеническое телосложение. Кроме того, астеническое телосложение может быть подтверждено и относительным удлинением верхних конечностей. Дополнительно используется такой показатель, как арахнодактилия. Одним из наиболее объективных признаков ДСТ считается гипермобильность суставов, который определяется как превышение объема движений в одном или нескольких суставах в сравнении со среднестатистической нормой [Клеменов А.В., 2016; Тихомирова Н.Ю. и соавт., 2014; Castori M. et al., 2017]. Для объективной оценки состояния подвижности суставов используются критерии Картера — Вилкинсона в модификации Бейтона [Иванова И.И. и соавт., 2016; Castori, M. et al., 2017]. Полученные результаты оцениваются по балльной шкале: 1 балл означает патологическое переразгибание с одной стороны одного сустава. Максимальная величина показателя, учитывая двустороннюю локализацию, составляет 9 баллов (8 — за 4 первых пункта и 1 — за 5й пункт). Сумма баллов по вышеуказанным критериям 1–2 балла — вариант нормы, 3–4 — легкая гипермобильность, 5–8 баллов — гипермобильность средней степени, 9 баллов — выраженная (генерализованная) гипермобильность суставов [Colombi, M. et al, 2015; Ghibellini, G. et al., 2015].

Собственно признаки синдрома ДСТ (внешние фенотипические признаки) можно разделить следующим образом:

- 1) краниоцефальные признаки (неправильная форма черепа, долихоцефалия, несращение губы и верхнего века, короткая шея, крыловидная шея, искривление носовой перегородки, частые носовые кровотечения);
- 2) глазные признаки (миопия, эпикант, широко или близко посаженные глаза, колобомы, короткие или узкие глазные щели, птоз, прогрессирующая патология зрения, катаракта);

- 3) полость рта (высокое и «готическое» небо, нарушение роста зубов, расщепление язычка, малый либо большой рот, толстые губы с бороздками, аномалии прикуса);
- 4) уши (деформация ушных раковин, врожденная тугоухость);
- 5) руки (IV палец кисти меньше II, короткие и кривые мизинцы, син- и полиарахнодактилия, нарушение роста ногтей, гипермобильность суставов);
- 6) ноги (варикозное расширение вен, плоскостопие, Х- и О-образная деформация ног, «сандалевидная» щель между 1 и 2 пальцами стоп);
- 7) кожа (повышенная растяжимость, очаги депигментации, стрии, множественность пигментных пятен, гипертрихоз, ангиоэктазии, морщинистая кожа, грыжи, поперечные складки на животе, привычные вывихи, подвывихи);
- 8) кости, позвоночник (деформации грудной клетки, плоскостопие, сколиоз, кифоз, spina bifidum, ювенильный остеохондроз, гиперпигментация кожи над остистыми позвонками, повышенная ломкость ногтей).

И наконец, третий и не всегда учитываемый признак ДСТ — малые аномалии развития (МАР). Согласно общепринятому определению, врожденный порок развития — морфологический или анатомический дефект органа, части органа или области тела в результате генетически детерминированного нарушения эмбриональной дифференцировки. МАР — чрезвычайно важный диагностический признак, особенно когда их насчитывается более трех; это свидетельство в пользу высокой вероятности серьезных нарушений морфогенеза в виде врожденных пороков развития. Описано более 200 информативных морфогенетических вариантов МАР, хотя в клинической практике обычно встречается не более 80 [Евтушенко С.К. и соавт., 2009; Мартынович, Н.Н. и соавт., 2015; Тимофеев, Е.В. и соавт., 2018].

При комплексной оценке вышеприведенных фенотипических маркеров врожденная несостоятельность соединительной ткани может быть диагностирована уже на этапе физикального обследования больного [Аббакумова, Л.Н. и соавт., 2016]. Однако критическое число внешних признаков (маркеров), позволяющее выставить диагноз ДСТ, у разных авторов колеблется от трех до

шести. По данным В.А. Таболина и Н.П. Шабалова (1984), для диагностики соединительнотканной дисплазии критическим количеством признаков является наличие 6 и более стигм дизэмбриогенеза [Луценко, Ю.А. и соавт., 2019]. Г.Д. Дорофеева (1998) считает наличие 5 признаков ДСТ, сочетание их с висцеральными проявлениями ДСТ или с 3 и более стигмами дизэмбриогенеза достаточным для диагностики ДСТ. Для скрининг-диагностики ДСТ (на этапе клиничко-анамнестического обследования) применимы критерии Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева (1985). Они выделяют главные и второстепенные фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани. К главным признакам относятся: плоскостопие, расширение вен, готическое небо, гипермобильность суставов, патология органа зрения, деформации грудной клетки и позвоночника, увеличенная растяжимость и дряблость кожи, длинные тонкие пальцы. Второстепенные признаки: аномалии ушных раковин и зубов, преходящие суставные боли, вывихи и подвывихи суставов, птеригодактилия и др.

Биохимические методы исследования, позволяющие оценить состояние обмена соединительной ткани, прогнозировать течение заболевания и судить об эффективности реабилитационной терапии, имеют определенное значение в диагностике дисплазии соединительной ткани. Наиболее информативным является определение уровня оксипролина и гликозаминогликанов в суточной пробе мочи; лизина, пролина, оксипролина в сыворотке крови [Гривенко С.Г. и соавт., 2017].

1.4.2. Иммунологические изменения при дисплазии соединительной ткани

Существует тесная взаимосвязь между состоянием иммунной системы и синдромом соединительнотканной дисплазии [Бабцева А.Ф., 2010; Борисов А.Г., 2013]. Свойственные этому синдрому дистрофические изменения тимолимфоидной ткани ведут к нарушению иммунологической компетентности

организма. ДСТ в целом и ее клинические формы, такие как, например, синдром Марфана и врожденные деформации грудной клетки тесно связаны с особенностями распределения HLA антигенов. Кроме того у больных с ДСТ имеются иммунологические нарушения. Лабораторные подтверждения иммунных нарушений при ДСТ были получены при иммунологическом исследовании. У больных с синдромом Марфана по сравнению с нормой отмечено достоверное снижение числа CD3+, CD4+ и увеличение количества CD8+ и А-РОК, а у больных с воронкообразной деформацией грудной клетки - CD4+. Фагоцитарная и цитотоксическая активность нейтрофилов значительно стимулированы. Однако у некоторых больных эти функции нарушены, что выражается в отсутствии стимулирующего эффекта пирогенала в НСТ-тесте и в достоверном снижении фагоцитарного индекса. Выявлено увеличение концентрации IgA и IgE. Полученные сведения об иммунных нарушениях у больных с ДСТ позволяют считать, что прогрессивное развитие рецидивирующих, хронических воспалительных процессов, в частности неспецифических заболеваний легких у больных с ДСТ обусловлено влиянием не только вентиляционных нарушений, связанных с отеочно-воспалительными изменениями бронхов, снижением эластичности и ограничением подвижности легких, вследствие деформации грудной клетки, но и иммунной недостаточности. Проведенные ранее исследования иммунологических параметров периферической крови пациентов с малыми аномалиями развития сердца, свидетельствуют о наличии изменений популяционного состава иммунокомпетентных клеток, показателей гуморального и клеточного звена, содержания цитокинов, уровня противоорганных антител. В связи с этим, особую актуальность приобретает изучение иммунных механизмов формирования малых аномалий развития сердца, начиная с самых ранних этапов, включая антенатальный и ранний неонатальный период. В развитии МАРС участвуют аутоиммунные реакции, обусловленные повышенным уровнем ЦИК и усилением синтеза антител к коллагену и эластину. Развитие малых аномалий развития сердца ассоциируется с дисбалансом системной продукции цитокинов и факторов роста. Имеется ассоциированность повышенного уровня

иммуноглобулина Е с выраженностью дисплазии соединительной ткани и антигенами HLA комплекса.

Таким образом, иммунная система больных с дисплазией соединительной ткани характеризуется выраженным иммунодефицитом, который на клиническом уровне проявляется рецидивирующими и хроническими воспалительными процессами верхних дыхательных путей, лор-органов, легких, почек и кожных покровов. Антигены гистосовместимости I и II классов не только ассоциированы с предрасположенностью и резистентностью к развитию дисплазии соединительной ткани, особенностями клинических проявлений, но и определяют наличие отклонений в иммунной системе, что указывает на важную роль генетических факторов в патогенезе этого заболевания. Однако до сих пор остаются практически неизученными механизмы формирования иммунных нарушений при ДСТ. Наличие иммунных нарушений, сопутствующее бронхолегочному и висцеральному синдромам ДСТ, повышает риск возникновения ассоциированной патологии соответствующих органов и систем.

При врожденной патологии соединительной ткани на мембранах лейкоцитов определяется повышенное представительство антигенов гистосовместимости HLA A28, B35, Cw5, Cw52, сниженное — A2, B12, Cw3. Для наследственных заболеваний соединительной ткани характерно изменение соотношения коллагенов разных типов и нарушение структуры коллагенового волокна. Современной и перспективной является молекулярно-генетическая диагностика (ДНК-диагностика) врожденной дисплазии соединительной ткани, предполагающая применение молекулярных методов выявления генных мутаций.

Однако большинство биохимических и молекулярно-генетических методов диагностики дисплазии соединительной ткани трудоемки, требуют дорогостоящего оборудования и занимают много времени. Поэтому для проведения скринингового обследования все же наиболее доступны клинико-анамнестические и функциональные методы обследования. Такой подход позволяет своевременно диагностировать дисплазию соединительной ткани и разработать план лечебно-профилактических мероприятий. Внимательное

изучение внешних фенотипических признаков и сопоставление их с морфологическими или функциональными характеристиками внутренних органов и систем позволяет выявить дефекты соединительной ткани и правильно понять природу заболевания [Нечаева Г.И. и соавт., 2004].

1.4.3. Лечение и профилактика дисплазии соединительной ткани

В настоящее время отсутствует возможность проведения этиотропной генной терапии ДСТ и никакие методы лечения не способны исключить мутантный ген или произвести обратную мутацию патологического аллеля. Однако вклад наследственности в развитие мультифакториальных заболеваний, к которым относится и ДСТ, составляет всего около 30 %. На долю экологических воздействий и возможностей клинической медицины в улучшении здоровья приходится около 20 %, основное значение (50 %) при развитии патологии имеет образ жизни пациента [Аринчев Р.С., 2017].

Медикаментозная метаболическая терапия носит заместительный характер и проводится по следующим направлениям: 1) стимуляция коллагенообразования (аскорбиновая кислота, витамины группы В, препараты меди, цинка, магния, кальция, антигипоксанты); 2) коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов (хондроитинсульфат, хондроксид); 3) стабилизация минерального обмена (витамин D2 и его активные формы, препараты кальция); 4) коррекция уровня свободных аминокислот крови (метионин, глутаминовая кислота, глицин); 5) улучшение биоэнергетического состояния организма (мексикор, милдронат, лецитин, лимонтар).

Проводится лечение и коррекция основных клинических синдромов ДСТ, которое включает комплекс мероприятий общего характера – лечебной физкультуры, диеты, режима сна-бодрствования и при необходимости психотерапии. Патогенетическим лечением астенического синдрома является восстановление энергообмена (прежде всего синтеза АТФ в митохондриях).

Действуя на это ядро патогенеза, органические препараты магния являются препаратами выбора для лечения астенического синдрома.

Коррекция неврологических нарушений, сердечно-сосудистых, гипермобильности суставов, вертеброгенного синдрома проводится различными специалистами и является длительным, а зачастую пожизненным процессом [Haller G. et al., 2018].

Проблема соединительнотканного дефекта при недифференцированной дисплазии соединительной ткани подразумевает различной степени выраженности кожные, висцеральные изменения, также изменения в опорно-двигательном аппарате, влекущие за собой серьезные последствия, что обуславливает распространение данной патологии во многих областях медицины [Стяжкина С.Н., 2019]. Таким образом, в последние годы данный дефект стал объектом внимания и в хирургической практике, ввиду того, что недифференцированная дисплазия соединительной ткани может оказывать неблагоприятное влияние на течение раневого процесса.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ на базе ожогового отделения БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР». Проведены обследование, хирургическое лечение и анализ результатов лечения 157 пациентов, с ожогами III степени различной локализации, находившихся на лечении в период с 2017 по 2020 годы.

Контрольная группа (n = 50) включала больных без признаков дисплазии соединительной ткани.

Группу сравнения (n = 57) составили больные, у которых были диагностированы признаки дисплазии соединительной ткани, которые получали традиционное лечение.

В третью основную группу (n = 50) вошли пациенты с признаками дисплазии соединительной ткани, которые получали традиционное лечение, ронколейкин и аспаркам. Для более детального сравнения пациенты каждой группы были разделены на 2 подгруппы, в зависимости от площади глубоких ожогов: до 5% и 5-10%.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Группы формировались по принципу сплошного отбора с применением случайной и типологической выборки.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 и более лет;
- площадь ожогов III степени до 10% поверхности тела (п.т.);
- полное восстановление кожных покровов.

Критерии исключения из исследования:

- возраст больных моложе 18 лет;
- площадь ожогов III степени более 10% п.т.;
- ожоги I-II и IV степени;
- наличие термоингаляционной травмы;
- беременность и период лактации;
- психические отклонения;
- летальные исходы.

Гендерный состав: мужчин – 100 человек (63,7%), женщин – 57 человек (36,3%). Возраст варьировал в пределах от 18 до 80 лет. Средний возраст составил $52,6 \pm 15,2$.

Среди обследованных пациенты трудоспособного возраста (до 60 лет) составили 98 человек (62,4%), из них пациентов молодого возраста (до 44 лет по классификации ВОЗ) было 50 (31,8%), среднего (45-59 лет) – 48 (30,6%). Пациентов пожилого возраста (60-74 года) оказалось 43 (27,4%), старческого (75-89 лет) – 16 (10,2%).

По воздействию травмирующего фактора пациенты распределились следующим образом: ожог пламенем - 73 (46,5%), ожог горячей водой - 28 (17,8%), контактные ожоги – 56 (35,7%).

Пациенты были разделены на 3 группы. В первую контрольную группу (n = 50) были включены больные без признаков дисплазии соединительной ткани. Вторую группу сравнения (n = 57) составили больные, у которых были диагностированы признаки дисплазии соединительной ткани, которые получали традиционное лечение. В третью основную группу (n = 50) вошли пациенты с признаками дисплазии соединительной ткани, которые получали традиционное лечение, ронколейкин и аспаркам. Для более детального сравнения пациенты каждой группы были разделены на 2 подгруппы, в зависимости от площади глубоких ожогов: до 5% и 5-10%. Объективному осмотру предшествовал сбор анамнеза. При выявлении сопутствующих заболеваний пациенты были проконсультированы узкими специалистами (эндокринолог, кардиолог, пульмонолог). Всем больным выполняли комплексное обследование с

применением общеклинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Общеклинические методы исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, активность трансаминаз, глюкоза, креатинин, показатели электролитного баланса). В комплекс обязательных методов исследования входили также электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, бактериологические посевы.

2.2. Методы оценки иммунологического статуса

Для исследования иммунного статуса пациентов с глубокими ожогами в обеих группах определяли Т-классы лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов. Также определяли фагоцитарную активность нейтрофилов. Субпопуляции лимфоцитов определялись методом проточной цитофлуориметрии при помощи моноклональных антител. Лизис эритроцитов осуществлялся с использованием муцинолизующего раствора. Подсчёт абсолютного числа клеток проводили с применением флуоросфер. Контроль качества осуществляли с помощью калибровочных частиц Flow-Check (Beckman Coulter, USA). Подсчитывали общее количество Т-лимфоцитов (CD3+), число Т-хелперов (CD3+CD4+), Т-цитотоксических клеток (CD3+CD8+), определяли количество В-лимфоцитов (CD19+). Поглонительную способность нейтрофилов оценивали методом проточной цитофлуориметрии, в состав которых входили FITC-меченые (флуоресцеин изотиоционат) опсонизированные бактерии (*E. coli*). Измерялось общее количество фагоцитирующих гранулоцитов (поглощение одной или более бактерий одной клеткой). Анализ результатов осуществляли с помощью программы BDFACSCantoSoftware для иммунного статуса, а фагоцитарную активность анализировали с помощью программы BDFACSDIVASoftware.

Ожоговая болезнь в нашем исследовании не определяла хирургическую тактику в группах, лечение ее проводилось в зависимости от стадии согласно современным стандартам и клиническим рекомендациям.

2.3. Диагностические критерии ожоговой болезни

Для определения площади ожога, при лечении взрослых пациентов, используются два наиболее удобных к практическому применению и наименее трудоёмких способа. Первый из них – это метод, предложенный А. Wallace в 1951 г., известный как правило «девяток». При этом принимается, что площадь каждой анатомической области в процентах составляет число, кратное 9. Распределение частей тела по площади следующее: верхние конечности составляет 9% каждая; нижняя конечность – 18%, передняя и задняя поверхности туловища – по 18%; голова и шея – 9%; промежность и половые органы – 1%. Другой распространенный метод – это правило ладони. Ранее считали, что площадь ладони составляет примерно 1-1,1% от общей площади тела, но имеются и другие данные. В результате проведённых антропометрических исследований J. Grazer и соавт. (1997) пришли к выводу, что площадь ладони у взрослого человека составляет 0,78% от общей площади поверхности тела. Вместе с тем, очень большая точность определения площади ожога не нужна, и ошибки в пределах 12% вполне допустимы, поэтому мы принимали площадь ладони за 1%.

Для определения глубины ожога используют четырехступенчатую классификацию, принятую в 1960 г. Ниже приведено соответствие международной и российской классификаций:

I – поверхностный ожог (соответствует в российской классификации I степени); II – поверхностный с поражением эпидермального слоя и верхнего слоя дермы (соответствует II и IIIА степени); III – глубокий ожог – тотальный некроз дермы (соответствует IIIБ и IV степени).

2.4. Клинические критерии эффективности хирургического лечения

Клиническими критериями эффективности хирургического лечения являлись: длительность предоперационной подготовки; срок восстановления кожного покрова (после начала оперативного лечения); длительность

стационарного лечения; частота местных послеоперационных осложнений (лизис трансплантатов), бактериальная обсемененность в динамике. Предоперационная подготовка оценивалась по двум критериям: подготовка к операции аутодермопластики с момента ожоговой травмы и количество дней подготовки от дня поступления пациента в стационар. Восстановление кожного покрова считалось после полной эпителизации всех остаточных ран. К местным послеоперационным осложнениям относили лизис аутодермотрансплантатов, т.е. развитие нагноения ожоговых ран в ближайшем послеоперационном периоде. Такое расплавление пересаженных аутодермотрансплантатов в последующем приводило к повторным операциям. В нашем исследовании аутолоскуты не фиксировались, поэтому механическое смещение не учитывали как осложнение. Другие осложнения встречались редко и в данном исследовании не учитывались. Эффективность хирургического лечения проводилась на основании клинических и лабораторных данных. Результат считали хорошим, если лизис аутодермотрансплантатов был не более 5%, удовлетворительным – от 6 до 10%, неудовлетворительным – от 11 до 40%.

2.5. Традиционное лечение пациентов с глубокими ожогами

Стандартное хирургическое лечение ожогов III степени заключалось в следующем: удаление струпа с раны производилось путем хирургической или химической некрэктомии, которые проводилось в перевязочном кабинете или операционной под внутривенным наркозом. Далее подготовка к свободной кожной аутодермопластике велась консервативно. После удаления всех девитализированных тканей перевязки проводились через день, в отдельных случаях ежедневно, с различными антисептиками. Использовались влажно-высыхающие повязки, пропитанные раствором хлоргексидина, йодопирона, а также мази на жирно- и водорастворимой основе. Тактика использования того или иного препарата определялась состоянием раневого ложа и количеством отделяемого. Подобное лечение проводилось до тех пор, пока раны не достигали

критериев готовности гранулирующих ран к аутодермопластике. Затем выполнялась свободная кожная пластика расщепленным перфорированным трансплантатом 0,2-0,3 мм. За одну операцию площадь закрываемой поверхности не превышала 10% п.т. Следующая перевязка производилась на следующий день после оперативного лечения. Кроме этого, выполняли забор бактериологического материала с раневой поверхности до начала лечения и на пятые сутки после.

2.6. Лечение глубоких ожогов при дисплазии соединительной ткани с курсом ронколейкина и аспаркама

Пациентам III группы проводилось лечение рекомбинантным интерлейкином-2, препаратом аспаркам. В схему лечения больных с признаками дисплазии соединительной ткани дополнительно к стандартному лечению добавлялось лечение ронколейкином (рекомбинантный интерлейкин-2): препарат вводился курсом из трех внутривенных инъекций в дозе 250000 – 500000 единиц, начиная с третьего дня от начала лечения через день. После очищения ран от некротического струпа у данной группы пациентов проводилось локальное региональное введение раствора ронколейкина в подкожную клетчатку края раневой поверхности (Свидетельство на интеллектуальную собственность № 02.20 дата регистрации 12.03.2020г.). В нашей модификации производилась тугая ползучая инфильтрация края раны 0,5% раствором новокаина. В получившийся инфильтрат по периферии раны через 2 см вводилось по 2 мл раствора препарата ронколейкин на изотоническом растворе хлорида натрия 0,9% в объеме 50 мл.

В этой же группе пациентов проводилось курсовое лечение препаратом аспаркам. Препарат калия и магния аспарагинат назначали внутривенно по 10 мл 10 дней, а потом переходили на таблетированную форму в дозе 350 мг 3 раза в день в течение месяца. Аспаркам способствовал коррекции электролитного дисбаланса.

Пациентам выполнялась стандартная лабораторная диагностика и исследование состояния иммунного статуса до начала лечения и на 10 день после.

Кроме того, оценивали бактериальную обсемененность раны до и после лечения, мазки-отпечатки с ран, проводилась гистологическая оценка кожи – патогистологическое исследование расщепленного кожного лоскута, взятого во время операции.

2.7. Статистическая оценка полученных результатов

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и STATISTICA 10.0. Вид распределения исследуемых признаков определяли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Показатели представлены в виде среднего арифметического и его ошибки ($M \pm m$). Достоверность отличий определяли по критерию Стьюдента (t). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. В случае, если распределение в выборке не могло характеризоваться как нормальное, рассчитывали медиану (Me). Для выявления значимых различий двух зависимых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона (W -test). Достоверность отличий двух независимых выборок определяли по критерию Манна-Уитни (U test). Различие показателей считали значимым при $p < 0,05$. Для исследования связи двух признаков вычисляли коэффициент корреляции Пирсона (r) или Спирмана (R) в зависимости от нормальности распределения.

Исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ протокол № 707 от 24.02.2021 г., соответствовали Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации (2000г.), «Правилам надлежащей клинической практики», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 1.04.2016 г. № 200н. Все лица, участвующие в исследовании, давали информированное согласие.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЛУБОКИМИ ОЖОГАМИ

В работе были изучены результаты лечения пациентов с глубокими ожогами III степени от 0,5 до 10% поверхности тела, которые составили I контрольную группу (n=50). Средний возраст колебался в пределах 48,4±11,8 лет. Полученные результаты были сравнены со II и III группами больных (n=57) и (n=50) соответственно, у группы сравнения были выявлены признаки ДСТ, третью основную группу составили пациенты с признаками дисплазии, получившие лечение ронколейкином и аспаркамом. В данные группы вошли пациенты в возрасте от 23 до 79 лет (52,8±16,4 лет) и от 33 до 67 лет (53±14,4 лет) соответственно, находившиеся на лечении в ожоговом отделении БУЗ УР «1РКБ МЗ УР». Большинство пациентов в сравниваемых группах составили мужчины, в первой группе 36 (72%), во второй 33 (57,9%) человека, а в третьей - 35 (70%). Основным этиологическим фактором термических ожогов явилось пламя (Таблица 1).

Таблица 1 - Распределение больных в I, II и III группе по травмирующему фактору

Травмирующий фактор	I группа (n=50)		II группа (n=57)		III группа (n=50)	
	n	%	n	%	n	%
Пламя	22	44	26	45,6	24	48
Горячая вода	11	22	11	19,3	9	18
Контактные ожоги	17	34	20	35,1	17	34
Итого	50	100	57	100	50	100

Данные пациентов в группах сопоставимы по возрасту, площади поражения. Достоверность различий определялась по критерию Стьюдента (Таблица 2). Эти обстоятельства позволили считать группы пригодными для сравнения.

Таблица 2 - Сравнительная характеристика пациентов I, II и III групп

Параметры	I группа (n=50)	II группа (n=57)	III группа (n=50)	*p	**p	***p
Средний возраст, лет	48,4±11,8	52,8±16,4	53±14,4	0,074	0,068	0,08
Средняя площадь глубоких ожогов % п.т.	4,4±2,6	4,4±3,2	3,9±5,7	0,089	0,081	0,077
Средняя площадь ожогов % п.т.	11,1±7,6	13,6±12,2	11,5±2,8%	0,087	0,093	0,086

Примечание: *p - уровень значимости достоверности различий между показателями между I и II группой пациентов; **p - уровень значимости достоверности различий между показателями между I и III группой пациентов; ***p - уровень значимости достоверности различий между показателями между II и III группой пациентов.

У пациентов, принимавших участие в исследовании, общая площадь ожогов составляла от 0,5% до 55% поверхности тела. Это площадь всех ожогов I, II, III степени, которые были зафиксированы при поступлении больного в отделение. Во всех группах средняя площадь общих ожогов отличается незначительно, 11,5±2,8%, 13,6±12,2 % и 11,1±7,6% п.т., соответственно. Однако во второй группе, число пациентов с площадью ожогов, не превышающей 5%, было выше (n = 36) (Таблица 3).

Таблица 3 - Распределение больных по общей площади ожога

Общая площадь ожога, %	I группа (n=50)		II группа (n=57)		III группа (n=50)	
	Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%
До 5	22	44	21	36,8	17	34
6-10	8	16	9	15,8	9	18
11-15	5	10	9	15,8	5	10
16-20	3	6	7	12,3	7	14
21-25	9	18	2	3,5	5	10
26-30	0	0	5	8,8	5	10
Более 31	3	6	4	7,0	2	4
Итого	50	100	57	100	50	100

Площадь ожогов III степени в первой и третьей группах составила от 2 до 10% и от 0,5 до 10% поверхности тела соответственно, в группе сравнения от 0,5 до 10% п.т. Нами было решено распределить группы на две подгруппы, в зависимости от площади глубоких ожогов, для более детального сравнения (Таблица 4).

Таблица 4 - Распределение больных по подгруппам в зависимости от площади глубоких ожогов

Площадь ожога III степени, %	I группа (n=50)			II группа (n=57)			III группа (n=50)		
	Число больных	%	Средняя площадь ожога	Число больных	%	Средняя площадь ожога	Число больных	%	Средняя площадь ожога
До 5	29	58	2,3±1,4	36	63,2	2,2±1,3	28	56	3,2±0,8
5-10	21	42	8,2±1,8	21	36,8	8,1±1,9	22	44	7,8±1,5
Всего	50	100	3,9±5,7	57	100	4,4±3,2	50	100	4,4±2,6

Пациенты в исследуемых группах поступали в разные сроки (Таблица 5). Так в первой группе в первые трое суток поступили 44%, во второй – 59,6% больных, а в третьей – 66%.

Таблица 5 - Время поступления больных в стационар от момента травмы

Сроки поступления, сутки	I группа (n=50)		II группа (n=57)		III группа (n=50)	
	Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%
1-3	22	44	34	59,6	33	66
4-10	12	24	10	17,5	17	34
11-20	5	10	5	8,8	-	-
Более 20	11	22	8	14,0	-	-
Итого	50	100	57	100	50	100

При анализе ожоговой болезни у пациентов из исследуемых групп выяснилось, что стадия ожогового шока в I группе была диагностирована у 14% пострадавших (7 пациентов из 50); стадия ожоговой токсемии отмечена у 6% пострадавших при поступлении (у 3 больных из 50), с ожоговой

септикотоксемией также диагностировано 3 пациента. Во второй группе стадия ожогового шока была у 13 пациентов (22,8%), ожоговая токсемия – у 8 (14%), ожоговая септикотоксемия – у 2 (3,5%) больных. В III группе ожоговый шок был диагностирован у 22% пострадавших (11 пациентов из 50), ожоговая токсемия наблюдалась в 10% случаях (5 больных). В целом ожоговая болезнь развилась у 13 (26%) человек из I группы, у 21 (36,8%) из II группы и у 9 (18%) человек в III группе. Диагноз ожоговой болезни устанавливался на основании общей площади ожога, наличия гемоконцентрации, гиповолемии. Кроме этого признаками ожогового шока служили олиго- и анурия, нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного баланса.

Для выявления признаков дисплазии соединительной ткани нами была разработана анкета, в соответствии с которой проводился опрос пациентов. Анкета содержала вопросы о самочувствии пациента, общем состоянии здоровья, перенесенных ранее и существующих в настоящее время заболеваниях, причиной которых является дисплазия соединительной ткани. Проводилось также объективное исследование пациента. Те или иные маркеры недифференцированной ДСТ были выявлены у всех пациентов II и III групп. Наличие шести и более внешних или (и) висцеральных признаков ДСТ обнаружено у 107 (100%) больных. Во II и III группах пациентов выявлено следующее соотношение степени тяжести проявлений ДСТ (Таблица 6).

Таблица 6 - Степень тяжести ДСТ во II и III группах

Степень тяжести ДСТ	II группа (n=57)		III группа (n=50)	
	Число больных	%	Число больных	%
1	4	7	7	14
2	27	47,4	19	38
3	26	45,6	24	48
Итого	57	100	50	100

Стигмы дизэмбриогенеза у пациентов выявлены со следующей частотой случаев, представленных в Таблице 7.

Таблица 7 - Стигмы дизэмбриогенеза у пациентов II и III групп

Стигмы	II группа (n=57)		III группа (n=50)	
	Число больных	%	Число больных	%
Астеническое телосложение	12	21,1	8	16
Плоская грудная клетка	6	10,5	2	4
Сутулость	4	7	5	10
Кифоз и сколиоз позвоночника	11	19,3	12	24
Воронкообразная грудная клетка	3	5,3	-	-
Гипертелоризм сосков	10	17,5	2	4
Пигментные пятна типа «кофе с молоком»	1	1,8	-	-
Веснушки	11	19,3	12	24
Бледность кожи	15	26,3	7	14
Кровоизлияния	7	12,3	-	-
Повышенная растяжимость и морщинистость кожи	24	42,1	21	42
Рыжий цвет волос	3	5,3	10	20
Рубчики тип «папиросной бумаги»	6	10,5	2	4
Патология зрения	7	12,3	7	14
Широкое переносье	2	3,5	-	-
Седловидный нос	3	5,3	2	4
Нарушение зубной эмали	14	24,6	12	24
Неправильный рост зубов	22	38,6	17	34
Зубная диастема	2	3,5	-	-
Высокое	31	54,4	26	52

готическое нёбо				
Складывание языка в трубочку	43	75,4	38	76
Приросшая мочка уха	22	38,6	29	58
Маленькие уши	2	3,5	-	-
Деформация ушной раковины	3	5,3	2	4
Гипермобильность суставов	19	33,3	19	38
Умение делать «мостик» и «шпагат»	6	10,5	2	4
Длинные тонкие пальцы	16	28,1	14	28
Изогнуты мизинцы	7	12,3	5	10
Неполная синдактилия пальцев	4	7	2	4
Сандалевидная щель	2	3,5	7	14
Халюкс вальгус	10	17,5	14	28
Плоскостопие	24	42,1	24	48

3.1. Результаты лечения пациентов с глубокими ожогами в контрольной группе без дисплазии соединительной ткани

Пациенты без дисплазии соединительной ткани составили контрольную группу (n = 50). Всего было выполнено 54 операция аутодермопластики. За одну процедуру производилось закрытие ожоговых поверхностей от 0,5 до 10% поверхности тела, средняя площадь составила $3,8 \pm 3,0\%$ п.т. (Таблица 8).

Таблица 8 - Средняя площадь аутодермопластики

Площадь ожогов,%	глубоких	Число пациентов в группе	Средняя площадь первой аутодермопластики,%
До 5% (n=29)		29	2,3±1,4
5-11% (n=21)		21	8,2±1,8
Итого		50	3,8±3,0

У 46 (92%) пациентов закрытие дефектов кожи было выполнено за одно оперативное вмешательство. В 4 (8%) случаях потребовалось две операции аутодермопластики для полного восстановления кожных покровов. Средняя площадь глубоких ожогов у пациентов с этапным хирургическим лечением составила $9,3 \pm 1,2\%$. При этом у трех (75%) из четырех повторные вмешательства были связаны с лизисом трансплантатов. У одного пациента (33,3%) этапные аутодермопластики выполнялись в связи с тяжестью состояния из-за обширных ожогов. Операции по восстановлению кожного покрова в среднем проводились на $14,7 \pm 10,1$ день после поступления и $23,4 \pm 7,6$ сутки после травмы.

Для удаления ожогового струпа у двадцати шести пациентов при подготовке ран к хирургическому лечению применялась химическая некрэктомия (ХимНЭ). Этапные некрэктомии во время перевязок выполнены в 24 случаях. Сроки подготовки к традиционному хирургическому лечению в подгруппе с площадью глубоких ожогов до 5% достоверно различались (уровень значимости $p = 0,036$), а в подгруппе 5-10% достоверности различий между показателями не было ($p = 0,058$). Это объясняется тем, что подготовка струпа к химическому некролизу на меньшей площади происходит быстрее (Таблица 9).

Таблица 9 - Средний срок выполнения АДП с момента травмы в зависимости от вида некрэктомии и площади глубоких ожогов

Площадь глубоких ожогов, %	Сроки выполнения АДП после травмы, сутки			*p
	Химическая некрэктомия	Этапная хирургическая некрэктомия	Общие данные	
До 5% (n=29)	18,9±5,2*	24,7±9,2*	21,2±6,1	0,036
5-10% (n=21)	26,7±4,3*	30,3±3,4*	25,9±8,5	0,058
Итого	21,2±6,1*	25,9±8,5*	23,4±7,6	0,052

Примечание: *p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни

Одним из важных показателей является срок подготовки к оперативному лечению от момента травмы. У пациентов без дисплазии соединительной ткани этот срок составил 23,4±7,6 суток. Разница между группой с ограниченными глубокими ожогами и обширными была незначительна и статистически недостоверна. Однако в группе с площадью ожогов от 5 до 10% отмечается уменьшение сроков предоперационной подготовки от момента госпитализации. По нашему мнению, это связано с более ранней госпитализацией таких пациентов в специализированный стационар и, как следствие, адекватной подготовкой ран к оперативному лечению в сжатые сроки. Тенденция к увеличению продолжительности сроков предоперационной подготовки объясняется поздним поступлением больных, которым производились этапные хирургические некрэктомии. Как правило, таким больным химическая некрэктомия не выполнялась, по причине наличия влажного некротического струпа на ране.

Хирургическое лечение у пациентов без дисплазии соединительной ткани проводилось в среднем на 14,7±10,1 день с момента поступления пострадавшего в стационар (Таблица 10). Сравнение средних величин в подгруппе с ограниченными ожогами не выявило достоверности различий (p = 0,075) между

видами некрэктомий, а в подгруппе с глубокими ожогами 5-10% достоверность различий была $p = 0,031$.

Таблица 10 - Средний срок выполнения АДП с момента поступления в зависимости от вида некрэктомии и площади глубоких ожогов

Площадь глубоких ожогов, %	Сроки выполнения АДП, сутки			*p
	Химическая некрэктомия	Этапная хирургическая некрэктомия	Общие данные	
До 5% (n=29)	14,8±6,1*	12,4±11,9*	13,6±9,4	0,075
5-10% (n=21)	23,7±3,5*	9±15,3*	17±11,6	0,031
Итого	17,5±6,8*	11,5±12*	14,7±10,1	0,046

Примечание: *p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни

Важным критерием восстановления пациента является время эпителизации ран после аутодермопластики. Полную эпителизацию всех ожоговых ран считали как длительность восстановления кожного покрова со дня первой операции. Размер ячеек для перфорации кожных лоскутов составил 1:2 при глубоких ожогах до 5% п.т. и 1:4 при обширных ожогах. На функционально значимые зоны использовались неперфорированные аутодермотрансплантаты. Полное восстановление кожного покрова после традиционного хирургического лечения составило 11,1±4,7 суток (Таблица 11). Логичным является и то, что с увеличением площади ожоговых ран, увеличиваются и сроки эпителизации.

Таблица 11 - Средние сроки восстановления кожного покрова после АДП в зависимости от площади глубокого ожога

Площадь глубоких ожогов, %	Средний срок эпителизации ран после операции, сутки
До 5% (n=29)	9,6±3,2
5-11% (n=21)	15,2±5,9*
Итого	11,1±4,7*

Примечание: * – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни $p = 0,038$

Пропорционально восстановлению кожного покрова увеличивались и сроки пребывания в стационаре. Длительность стационарного лечения в среднем составила $26 \pm 11,8$ (Таблица 12).

Таблица 12 - Средние сроки продолжительности стационарного лечения при использовании АДП в зависимости от площади глубокого ожога

Площадь глубоких ожогов, %	Средние сроки продолжительности стационарного лечения, сутки
До 5% (n=29)	$23,1 \pm 9,4$
5-10% (n=21)	$34 \pm 14,5^*$
Итого	$26 \pm 11,8^*$

Примечание: * – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни $p = 0,029$

Лизис трансплантатов не отмечалось в подгруппе с глубокими ожогами, не превышающими 5% п.т. При ожогах III степени более 5% п.т. лизис трансплантатов зафиксирован в 3 (14,3%) случаях. Тотального и субтотального лизиса трансплантатов в этой группе не наблюдалось (Таблица 13).

Таблица 13 - Частота лизиса трансплантатов при АДП в зависимости от площади глубоких ожогов

Площадь глубоких ожогов, %	Число АДП	Лизис			Всего	
		До 5%	6-10%	11-40%	n	%
До 5%	29	-	-	-	0	0
5-10%	25	2	1	-	3	12*
Итого	54	2	1	-	3	5,6*

Примечание: * – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни $p = 0,031$

Таким образом, получены следующие результаты восстановления кожного покрова у пациентов без дисплазии соединительной ткани. Средний срок выполнения оперативного лечения после получения травмы и со дня поступления в стационар составил $23,4 \pm 7,6$ и $14,7 \pm 10,1$ день, соответственно. Время восстановления кожного покрова после первой аутодермопластики был $11,1 \pm 4,7$ суток. Самым важным показателем, характеризующим эффективность проводимого лечения, является продолжительность стационарного лечения,

которая в данной группе составила $26 \pm 11,8$ дней. Степень осложнений в виде частичного лизиса пересаженных кожных лоскутов составил 5,6% случаев. Субтотальных и тотальных случаев лизиса отмечено не было.

3.2. Результаты лечения глубоких ожогов у пациентов с дисплазией соединительной ткани в группе сравнения

У второй группы пациентов, состоящей из 57 человек, выполнено 78 оперативных вмешательств. За одну операцию АДП восстановление кожного покрова было достигнуто у 41 (70,7%) пациента. В 16 случаях потребовалось несколько операций аутодермопластики для полного восстановления кожных покровов. За два оперативных вмешательства аутодермопластическое закрытие всех глубоких ожогов удалось выполнить у 13 (24,1%) пациентов, за три операции у 3 (5,2%) человек. У пациентов с повторным вмешательством средняя площадь глубоких ожогов составила $7,7 \pm 2,7\%$ (Таблица 14).

Таблица 14 - Средняя площадь АДП у пациентов с дисплазией соединительной ткани

Площадь глубоких ожогов, %	Средняя площадь АДП, %
До 5% (n=36)	$2,2 \pm 1,3$
5-10% (n=21)	$7,9 \pm 1,9$
Итого (n=57)	$4,4 \pm 3,2$

Средние сроки для выполнения аутодермопластики от момента получения травмы и от начала поступления в специализированное отделение составили $27,8 \pm 9,5$ и $20,3 \pm 9,4$ суток, соответственно (Таблица 15). Мы предположили, что сроки проведения восстановления кожного покрова могут зависеть от способа удаления струпа, так, химическая некрэктомия была выполнена у 32 пациентов, тогда как этапная хирургическая некрэктомия была применена для подготовки ожоговых ран к аутодермопластике у 25 человек. Тактики этапного

хирургического удаления ожогового струпа придерживались в случаях позднего поступления в стационар, при наличии влажного некроза.

Таблица 15 - Средний срок выполнения АДП с момента травмы в зависимости от вида некрэктомии и площади глубоких ожогов

Площадь глубоких ожогов, %	Сроки выполнения АДП, сутки			*p
	ХимНЭ	ЭХН	Общие данные	
До 5% (n=36)	26,6±7,0*	29,5±13,1*	28,2±10,6	0,039
5-10% (n=21)	27,1±7,5*	27,6±7,9*	27,2±7,5	0,074
Итого (n=57)	26,8±7,1*	29,0±11,8*	27,8±9,5	0,043

Примечание: *p – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни

Как показало сравнение данных предоперационной подготовки по способу освобождения ран от некроза, средние сроки с момента травмы отличались незначительно и составили 26,8±7,1 и 29,0±11,8 дня, соответственно (Таблица 15). Статистическая достоверность ($p = 0,039$) была получена в подгруппе пациентов с глубокими ожогами не превышающими 5% п.т. Так при выполнении химической некрэктомии струп удалялся на трое суток раньше, чем при этапных операциях. В подгруппе пациентов с площадью глубоких ожогов более 5% п.т. разницы не было. Разница общих сроков составила чуть менее трех суток 26,8±7,1 и 29,0±11,8 дня, соответственно ($p = 0,043$) (Таблица 15). Более длительные сроки выполнения этапной хирургической некрэктомии объясняются тем, что пострадавшие поступали позднее и имели влажный некротический струп, который удалялся во время перевязок. Соответственно предоперационная подготовка со дня поступления в стационар у пациентов с глубокими ожогами до 5% п.т. в зависимости от вида некрэктомии достоверно различались (уровень значимости $p = 0,041$). Во второй подгруппе увеличивалось количество дней предоперационной подготовки с момента поступления в стационар, при этом у

больных с этапной хирургической некрэктомией разница составила 2 суток (Таблица 16).

Таблица 16 - Средний срок выполнения АДП с момента поступления в зависимости от вида некрэктомии и площади глубоких ожогов

Площадь глубоких ожогов, %	Сроки выполнения АДП, сутки			*p
	ХимНЭ	ЭХН	Общие данные	
До 5%	21,4±7,1*	18,2±12,2*	19,7±10,1	0,041
5-10%	20,5±7,8*	23,1±9,3*	21,4±8,4	0,044
Итого	21,0±7,5*	19,5±11,5*	20,3±9,4	0,049

Примечание: *p – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни

Полученные результаты связаны с тем, что у пациентов с ограниченными глубокими ожогами возможна более ранняя подготовка к аутодермопластике. При обширных глубоких ожогах более 5% п.т. росла и продолжительность предоперационной подготовки и в среднем составила 21,4±8,4 суток. При анализе сроков подготовки ожоговых ран к аутодермопластике обнаружена небольшая разница в зависимости от методов некрэктомии (Таблица 16). Важным оказалось то, что после этапной хирургической некрэктомии средний срок предоперационной подготовки с момента поступления был меньше, чем при удалении струпа методом химического некролиза. Разница статистически достоверна. Такие результаты связаны с тем, что для этапного удаления струпа больные поступали уже с гранулирующими ранами, но с патологическими грануляциями или с участками некроза, и у таких пациентов предоперационная подготовка была короче. При выполнении этапных некрэктомий данные отличались на 2 суток. При выполнении химических некрэктомий у пациентов с локальными глубокими ожогами средний срок с момента поступления составил 21,4±7,1 суток, что на 1 сутки больше, чем при обширных глубоких ожогах 20,5±7,8 дней (Таблица 16). Разница оказалась статистически достоверна. Статистической разницы длительности стационарного лечения и сроков эпителизации от метода некрэктомии выявлено не было ($p > 0,05$). Это позволило

объединить пациентов с дисплазией соединительной ткани в одну группу, в которой проводилось стандартное лечение ожогов и подготовка к аутодермопластике. Срок полного восстановления кожного покрова рассчитывали со дня первой аутодермопластики. В случае обширных ожогов - до эпителизации всех ран. При ожогах до 5% п.т. коэффициент перфорации трансплантатов был 1:2, в остальных случаях использовали сетчатые аутодермотрансплантаты с перфорацией ячеек 1:4. Неперфорированные кожные лоскуты укладывались на функционально значимые зоны. Разница была статистически достоверна при оценке среднего срока восстановления кожного покрова, который составил $17,9 \pm 12,5$ дня после первой операции (Таблица 17). У пациентов с ограниченными глубокими ожогами до 5% п.т. полная эпителизация была достигнута за $13,5 \pm 9,3$ суток, что оказалось меньше, чем в группе с глубокими ожогами от 5 до 10% п.т.

Таблица 17 - Средние сроки восстановления кожного покрова после аутодермопластики у пациентов с дисплазией соединительной ткани в зависимости от площади глубокого ожога

Площадь глубоких ожогов, %	Средний срок эпителизации ран после операции, сутки
До 5% (n=36)	$13,5 \pm 9,3$
5-10% (n=21)	$25,1 \pm 13,9^*$
Итого	$17,9 \pm 12,5^*$

Примечание: * – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни $p = 0,031$

Такое отличие связано с тем, что понадобилось повторное проведение аутодермопластики с целью закрытия всех глубоких раневых поверхностей у больных с ожогами III степени более 5% п.т. Так, у пострадавших из второй подгруппы было проведено по 2 операции у 10 (45,5%) пациентов, потребовалось три операции у 3 (13,6%) больных. Средний срок стационарного лечения составил $38,1 \pm 16,0$. При ожогах более 5% п.т. наблюдается и увеличение времени стационарного лечения, и в первой подгруппе это значение меньше на 12,8 дней. Разница статистически достоверна (Таблица 18).

Таблица 18 - Средние сроки продолжительности стационарного лечения у пациентов с дисплазией соединительной ткани в зависимости от площади глубокого ожога

Площадь глубоких ожогов, %	Средние сроки продолжительности стационарного лечения, сутки
До 5 (n=36)	33,2±14,1
5 - 10 (n=21)	46,0±16,1*
Итого (n=57)	38,1±16,0*

Примечание: * – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни $p = 0,029$

Местные осложнения в виде лизиса кожных лоскутов отмечены в 9 случаях (11,5%) из 78 оперативных вмешательств (Таблица 19). Наименьшая частота случаев лизиса отмечена в подгруппе до 5% п.т. и составила 10%.

Таблица 19 - Частота лизиса трансплантатов у пациентов с дисплазией соединительной ткани в зависимости от площади глубоких ожогов

Площадь глубоких ожогов, %	Число АДП	Лизис			Всего	
		До 5%	6-10%	11-40%	Кол-во	%
До 5 (n=36)	40	4	-	-	4	10
5 - 10 (n=21)	38	3	2	-	5*	13,2
Итого (n=57)	78	7	2	-	9*	11,5

Примечание: * – уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни $p = 0,048$

При обширных глубоких ожогах частота лизиса увеличивалась. Разница статистически достоверна. Тотального и субтотального лизиса аутодермотрансплантатов не наблюдалось.

Клинический пример представлен на Рисунке 2.



А



Б



В

Рисунок 2 - Пациент Б. 47 лет: А,Б – ожог III степени туловища, правой верхней конечности на площади 10% п.т. после повторной аутодермопластики из-за лизиса трансплантатов; В – ограничение отведения в плечевом суставе

Таким образом, при стандартном лечении ожогов III степени у пациентов с дисплазией соединительной ткани были получены следующие данные: аутодермопластика проводилась на $27,8 \pm 9,5$ сутки после травмы и $20,3 \pm 9,4$ день после поступления в специализированное отделение. Восстановление кожного покрова происходило на $17,9 \pm 12,5$ сутки после проведения первой операции. Продолжительность стационарного лечения составила в среднем $38,1 \pm 16,0$ суток.

3.3. Эффективность совместного применения ронколейкина и аспаркама в лечении глубоких ожогов у пациентов с дисплазией соединительной

Для оценки эффективности совместного применения ронколейкина и аспаркама в лечении ожогов III степени у пациентов с дисплазией соединительной ткани проведено сравнительное изучение результатов подготовки и проведения аутодермопластики с предшествующим лечением рекомбинантным интерлейкином-2 и аспаркамом и без него.

Таблица 20 - Средняя площадь аутодермопластики в зависимости от наличия признаков дисплазии соединительной ткани и лечения

Площадь глубоких ожогов, %	Средняя площадь аутодермопластики, %			*p	**p	***p
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа			
До 5%	2,3±1,4	2,2±1,3	3,2±0,8	0,079	0,048	0,045
5-10%	8,2±1,8	7,9±1,9	8,0±2,8	0,058	0,074	0,061
Итого	3,8±3,0	4,4±3,2	4,4±2,6	0,062	0,067	0,073

Примечание: *p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и II группой пациентов; **p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и III группой пациентов; ***p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между II и III группой пациентов

При сравнении результатов в трех группах площадь аутодермопластики была практически одинакова (Таблица 20), в подгруппе с площадью глубоких ожогов до 5% площади аутодермопластики достоверно различались (уровень значимости $p = 0,045$), а в подгруппе 5-10% достоверности различий между показателями не было ($p = 0,073$). В третьей группе пациентов эпителизация всех ожоговых ран за одну аутодермопластику была достигнута у 50 пациентов (100%), во второй группе больных - у 41 (71,9%) человека, а в первой группе - у 46 (92%). Остальным пострадавшим проводились оперативные вмешательства в

несколько этапов. В группе без признаков дисплазии у 4 (8%) пациентов выполнено по 2 операции. В группе пациентов с наличием признаков ДСТ и традиционным лечением из 16 пациентов с повторными вмешательствами у 13 человек (22,8%) аутодермопластика осуществлялась в 2 этапа, у 3 (5,3%) – в 3 этапа для полного восстановления утраченных кожных покровов. При сравнении результатов в группах с различными методами лечения было отмечено, что при применении ронколейкина и аспаркама у пациентов с ограниченными глубокими ожогами оперативное лечение с момента травмы начиналось раньше в среднем на 8 дней ($p = 0,026$) (Таблица 21).

Таблица 21 - Средний срок выполнения оперативного лечения с момента травмы в зависимости от наличия дисплазии соединительной ткани

Площадь глубоких ожогов, %	Средний срок выполнения оперативного лечения с момента травмы, сутки			*p	**p	***p
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа			
До 5%	21,2±6,1	28,2±10,6	16±3,5	0,033	0,035	0,026
5-10%	25,9±8,5	27,2±7,5	24,5±2,1	0,049	0,056	0,045
Итого	23,4±7,6	27,8±9,5	18,1±5,0	0,041	0,037	0,032

Примечание: *p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и II группой пациентов; **p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и III группой пациентов; ***p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между II и III группой пациентов

При глубоких ожогах 5-10% п.т. – разница была незначительной – в среднем 2 дня ($p = 0,045$). В группе, где проводилось лечение ронколейкином и аспаркамом, более раннее проведение оперативного лечения связано с тем, что происходило быстрее созревание грануляционной ткани и очищение ран от некротизированных тканей. Как видно, из представленных в таблице данных (Таблица 22) средний срок до оперативного вмешательства от момента

поступления в группе пациентов, получавших курс ронколейкина и аспаркама составил $16,6 \pm 5,1$ суток, что на 4 дня меньше по сравнению с группой пациентов, не получавших данную терапию, и предоперационная подготовка занимала $20,3 \pm 9,4$ день. Разница была статистически достоверной ($p = 0,032$). Следует отметить уменьшение разницы между показателями с увеличением площади глубокого ожога. Так, в подгруппе с ограниченными ожогами III степени у пациентов, получивших курс ронколейкина и аспаркама предоперационная подготовка от времени поступления в стационар была меньше на пять суток в сравнении с пациентами, получившими традиционное лечение, разница была статистически достоверной ($p = 0,037$). В подгруппе с глубокими ожогами более 5% п.т. разница между пациентами со стандартным лечением и пациентами, получавшими ронколейкин и аспаркам, составила 1 день ($p = 0,056$). Это позволило сделать вывод о том, что подготовка к оперативному лечению требует подготовленности не только ран, но и общего статуса пациента с обширными глубокими ожогами.

Таблица 22 - Средний срок выполнения оперативного лечения с момента поступления в зависимости от метода лечения пациентов с дисплазией соединительной ткани

Площадь глубоких ожогов, %	Средний срок выполнения оперативного лечения с момента поступления, сутки			*p	**p	***p
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа			
До 5%	$13,6 \pm 9,4$	$19,7 \pm 10,1$	$14,8 \pm 4,5$	0,028	0,071	0,037
5-10%	$17 \pm 11,6$	$21,4 \pm 8,4$	$22 \pm 1,4$	0,039	0,044	0,056
Итого	$14,7 \pm 10,1$	$20,3 \pm 9,4$	$16,6 \pm 5,1$	0,035	0,048	0,032

Примечание: *p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и II группой пациентов; **p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и III группой

пациентов; ***р - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между II и III группой пациентов

Средний срок восстановления кожного покрова после оперативного лечения у пациентов, в лечение которых были включены ронколейкин и аспаркам, был меньше на четверо суток, в сравнении с пациентами, получавшими стандартное лечение и имевшими дисплазию соединительной ткани. Статистически достоверная разница отмечена в подгруппе пациентов с глубокими ожогами 5-10% ($p = 0,028$) (Таблица 23).

Таблица 23 - Средние сроки восстановления кожного покрова после операции в зависимости от метода лечения

Площадь глубоких ожогов, %	Средний срок восстановления кожного покрова после операции, сутки			*р	**р	***р
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа			
До 5%	9,6±3,2	13,5±9,3	13±5,4	0,03	0,031	0,063
5-10%	15,2±5,9	25,1±13,9	16,5±2,1	0,024	0,059	0,028
Итого	11,1±4,7	17,9±12,5	13,9±4,9	0,042	0,039	0,032

Примечание: *р - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и II группой пациентов; **р - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и III группой пациентов; ***р - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между II и III группой пациентов

Средний срок продолжительности стационарного лечения у пациентов с дисплазией соединительной ткани, получивших лечение рекомбинантным интерлейкином-2 и аспаркамом, был меньше на восемь суток в сравнении с группой больных, которым проводилось стандартное лечение (Таблица 24).

Таблица 24 - Средние сроки продолжительности стационарного лечения

Площадь глубоких ожогов, %	Средний срок восстановления кожного покрова после операции, сутки			*p	**p	***p
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа			
До 5%	23,1±9,4	33,2±14,1	27,8±9,6	0,031	0,037	0,033
5-10%	34,0±14,5	46,0±16,1	38,5±3,5	0,022	0,039	0,026
Итого	26,0±11,8	38,1±16,0	30,5±9,6	0,019	0,036	0,029

Примечание: Примечание: *p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и II группой пациентов; **p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и III группой пациентов; ***p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между II и III группой пациентов

Показатели осложнений хирургического лечения, в виде лизиса трансплантатов после аутодермопластического закрытия ран, являются информативным методом при оценке эффективности проведённого оперативного лечения (Таблица 25). Применение комбинированного подхода в лечении пациентов с дисплазией соединительной ткани позволило достоверно снизить частоту лизиса пересаженных аутодермотрансплантатов с 11,5% в группе сравнения до отсутствия его в основной группе ($p < 0,05$).

Таблица 25 - Частота лизиса аутодермотрансплантатов в зависимости от метода лечения

Площадь глубоких ожогов, %	Частота лизиса аутодермотрансплантатов, %		
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
До 5%	0	10	0
6-10%	12	13,2	0
Итого	5,6	11,5*	0*

Примечание: * - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$)

Клинический пример представлен на Рисунке 3.

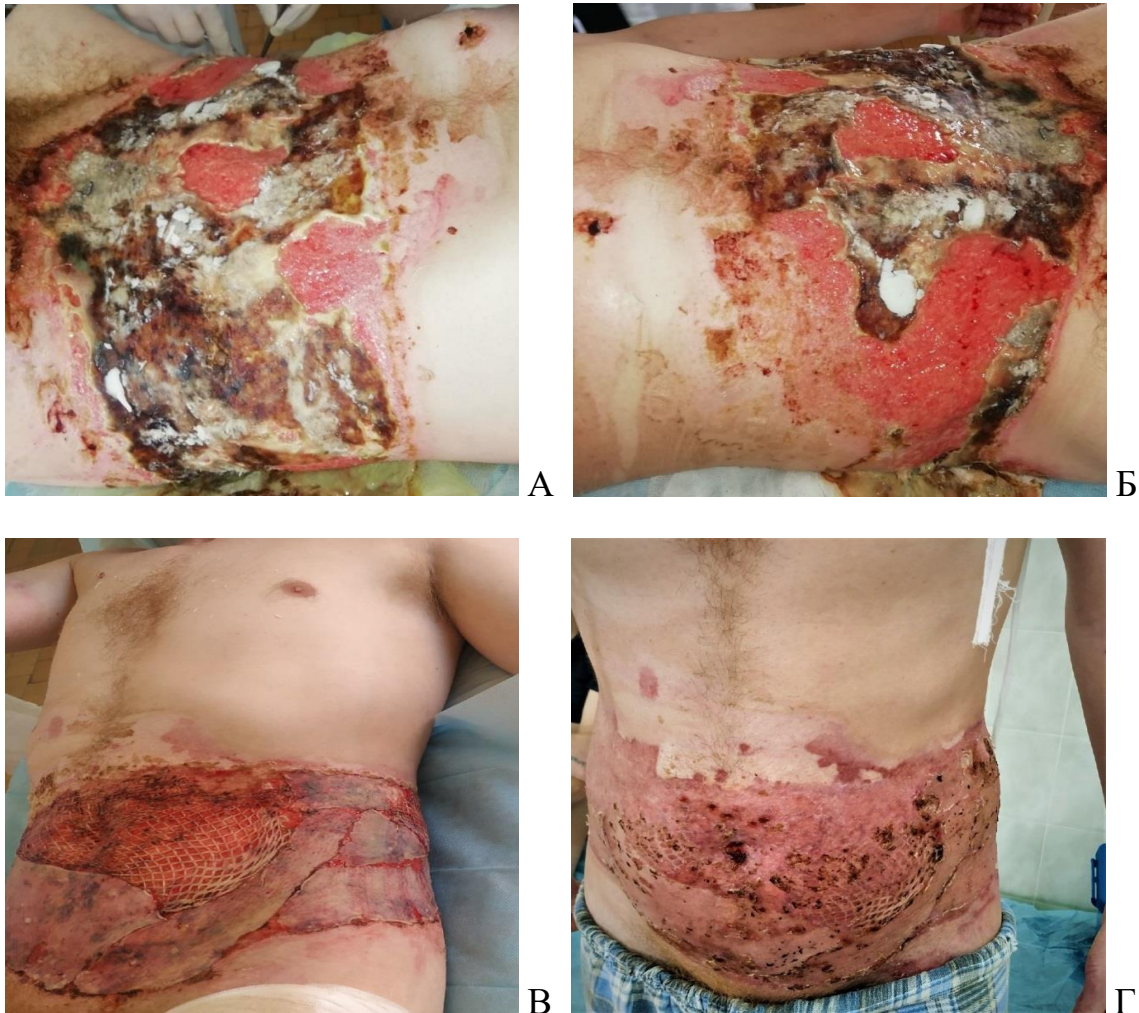


Рисунок 3 - Больной К., 35 лет: А – ожог кипятком III степени туловища на площади 7% п.т.; Б – этапная некрэктомия; В – аутодермопластика расщепленным

перфорированным свободным кожным лоскутом; Г – эпителизация на 14 сутки после аутодермопластики

3.4. Качество жизни больных с глубокими ожогами при дисплазии соединительной ткани

Качество жизни пациентов с глубокими ожогами, как важнейший компонент реабилитационного прогноза, оценивалось на всех этапах оказания медицинской помощи и в динамике на этапе реабилитации больных. Оценка качества жизни проводилась по опроснику SF-36.

В первые дни после поступления вследствие наличия воспалительного процесса при глубоких ожогах, выраженных болей и ограничения движений, показатели качества жизни по всем параметрам оказались низкими. Достоверных статистических различий в обеих группах при госпитализации по большинству параметров не зарегистрировано (Таблица 26).

Таблица 26 - Показатели качества жизни при поступлении

Признак	Пациенты основной группы n=50	Пациенты группы сравнения n=57	*p
ФФ – физическое функционирование	22,9±12,9	17,9±11,3	0,045
РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	12,8±4,0	10,8±3,0	0,048
Б – боль	33,7±4,4	33,7±5,6	0,074
ОЗ – общее здоровье	30,4±9,5	30,4±10,2	0,072
Ж – жизнеспособность	29,4±7,4	29,6±6,6	0,069
СА – социальная активность	28,3±10,1	28,3±9,8	0,081
РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	27,3±8,1	29,2±6,2	0,052
ПЗ – психическое здоровье	36,2±6,6	31,4±9,4	0,041

Примечание: *p – уровень значимости достоверности различий между показателями

Изучение качества жизни больных в отдаленный период подтвердило улучшение его параметров в обеих группах, но при этом в основной группе базовые величины оказались выше уже через месяц после выписки (Таблица 27).

Таблица 27 - Показатели качества жизни через 1 месяц

Признак	Пациенты основной группы n=50	Пациенты группы сравнения n=57	*p
ФФ – физическое функционирование	44,9±11,0	22,4±8,6	0,019
РФ – роль физических проблем в ограничение жизнедеятельности	46,4±12,7	28,4±12,1	0,023
Б – боль	46,6±6,2	34,6±12,7	0,038
ОЗ – общее здоровье	40,6±9,4	37,9±21,2	0,047
Ж – жизнеспособность	36,5±4,9	30,3±9,5	0,048
СА – социальная активность	32,6±8,2	30,2±8,8	0,044
РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	34,4±5,1	32,4±11,6	0,045
ПЗ – психическое здоровье	44,3±5,5	38,9±5,1	0,041

Примечание: *p – уровень значимости достоверности различий между показателями

На 6-12 месяце после проводимого лечения зарегистрированы достоверные различия в третьей группе наблюдения (основной группе) и второй группе сравнения по всем параметрам (Таблица 28).

Таблица 28 - Динамика показателей качества жизни больных с глубокими ожогами через 6 месяцев

Признак	Пациенты основной группы n=50	Пациенты группы сравнения n=57	*p
ФФ – физическое функционирование	72,7±9,8	44,4±16,9	0,021
РФ – роль физических проблем в ограничение жизнедеятельности	70,6±5,1	30,2±14,5	0,018
Б – боль	76,0±8,2	44,0±22,1	0,032
ОЗ – общее здоровье	67,7±5,1	47,7±8,2	0,029
Ж – жизнеспособность	64,2±9,6	44,7±12,2	0,036
СА – социальная активность	48,3±6,3	22,1±8,7	0,037

РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	54,4±5,1	32,9±16,8	0,043
ПЗ – психическое здоровье	78,2±8,8	32,0±24,4	0,025

Примечание: *p – уровень значимости достоверности различий между показателями

Изучение качества жизни пациентов с глубокими ожогами через 1, 6 и 12 месяцев подтвердило улучшение параметров качества жизни в группах, но при этом в основной группе базовые величины оказались выше, разница статистически достоверна ($p < 0,05$) (Таблица 29).

Таблица 29 - Динамика показателей качества жизни больных с глубокими ожогами через 12 месяцев

Признак	Пациенты основной группы n=50	Пациенты группы сравнения n=57	*p
ФФ – физическое функционирование	52,7±8,2	50,5±12,9	0,063
РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	52,7±3,3	36,7±12,3	0,041
Б – боль	82,3±3,3	32,3±21,9	0,017
ОЗ – общее здоровье	74,0±7,3	50,0±5,7	0,035
Ж – жизнеспособность	74,2±7,7	50,1±9,6	0,039
СА – социальная активность	78,1±11,5	40,1±21,6	0,031
РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	58,9±6,8	44,8±12,7	0,046
ПЗ – психическое здоровье	84,4±7,6	42,0±6,7	0,029

Примечание: *p – уровень значимости достоверности различий между показателями

Уже через месяц после выписки из стационара начала мониторинга пациенты основной группы отмечали повышение активности, настроения, желание

работать. Практически во всех случаях (более 85%) регистрировалось повышение аппетита, улучшение сна и параметров качества жизни.

Повышение качества жизни является одной из важнейших задач медицины при лечении не только хронических системных заболеваний, но и таких тяжелых острых травм как глубокие ожоги. Качество жизни определяется не только внешними условиями, но и внутренним восприятием пациентов. Создаваемые для больных, перенесших термическую травму и операции, условия предусматривают широкое внедрение в реабилитационные программы пациентов восстановительного лечения.

Ниже на Рисунках 4 и 5 представлены пациенты через год после перенесенных ожогов.



Рисунок 4 - Пациент С., 38 лет получал лечение ронколейкином и аспаркамом: А – послеожоговые рубцы мягкие, подвижные, Б – объем движений в левом плечевом суставе полный



Рисунок 5 - Пациент Х., 47 лет получал стандартное лечение при ожогах: А – послеожоговая отводящая контрактура 2 степени правого плечевого сустава, Б – послеожоговые рубцы плотные, келоидного типа

Глава 4. ОСОБЕННОСТИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА И ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ГЛУБОКИМИ ОЖОГАМИ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

4.1. Микробиологические особенности ран

Особую значимость для пациентов с ожоговой травмой имеет проблема внутрибольничного инфицирования: до 75% всех смертельных случаев после термических ран вызвано инфекционными осложнениями. В ожоговых отделениях видовой спектр возбудителей инфекционных осложнений и их антибиотикочувствительность зависят от климатических и региональных особенностей, применяемых в отделениях антибактериальных препаратов, и могут существенно изменяться со временем. В связи с этим изучение структуры возбудителей раневой ожоговой инфекции стала одной из задач настоящего исследования.

Несмотря на комплексное лечение ожоговых ран, высевали разнообразную микрофлору, причем часто находящуюся в ассоциациях из 2 и 3 микроорганизмов. Материалом для микробиологических исследований являлось раневое отделяемое обожженной поверхности у 157 пациентов. За анализируемый период было изолировано 111 культур бактерий, 2 грибов. Установлено, что спектр микрофлоры ожоговых ран весьма разнообразен. Удельный вес грамположительной и грамотрицательной микрофлоры сопоставим, и составил 49,5 и 50,5% соответственно (Таблица 30). Доминирующими видами оказались *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, их совокупная доля составила 49,5%. Среди грамположительных микроорганизмов из ожоговой раны часто выделяли других представителей рода *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium*, *Enterococcus faecalis*.

Таблица 30 - Спектр микроорганизмов, изолированных из экссудата глубоких ожоговых ран

Виды микроорганизмов	Количество штаммов	
	Абс.	%
Staphylococcus aureus	38	33,6
- MRSA	18	15,9
Staphylococcus epidermidis	3	2,7
Pseudomonas aeruginosa	23	20,4
Klebsiella pneumonia	14	12,4
-БЛН	3	2,7
Klebsiella ozaenae	1	0,9
Acinetobacter baumannii	12	10,6
Acinetobacter haemolyticus	4	3,5
Enterococcus faecalis	4	3,4
Enterococcus faecium	2	1,8
Corynebacterium	4	3,5
Stenotrophomonas maltophilia	2	1,8
Coagulase-negative staphylococci	2	1,8
Bacillus spp.	1	0,9
Raoultella ornithinolytica	1	0,9
Candida	2	1,8
Всего	113	100

Значимыми среди грамотрицательных бактерий были *Acinetobacter* и *Klebsiella* – 27,9%. Удельный вес представителей остальных видов не превышал 9,9%.

Для более полной характеристики микробиоценоза ожоговой раны выполнен анализ встречаемости моно- и полиэтиологичных инфекционных осложнений. Оказалось, что в монокультуре бактерии высевали чаще, чем в составе ассоциаций, у 55,6 и 44,4% случаях соответственно. Из 32 случаев микстинфекций в 78,1% выявлены двухкомпонентные ассоциации, как единичные находки отмечены 3-х и 4-х компонентные варианты.

В исследуемых группах больных выявлены следующие закономерности обсемененности ран: в основном во всех посевах определялась 4 степень обсемененности ожоговых ран микроорганизмами 54,9% случаев, но если рассматривать отдельно в исследуемых группах больных, то у пациентов без признаков дисплазии обсемененность ран 4 степени встречалась в 40% случаев, у пациентов, имеющих дисплазию СТ – в 59,4%, а у пациентов, получивших курс лечения иммуномодуляторов – 54,5% (Рисунок 6).

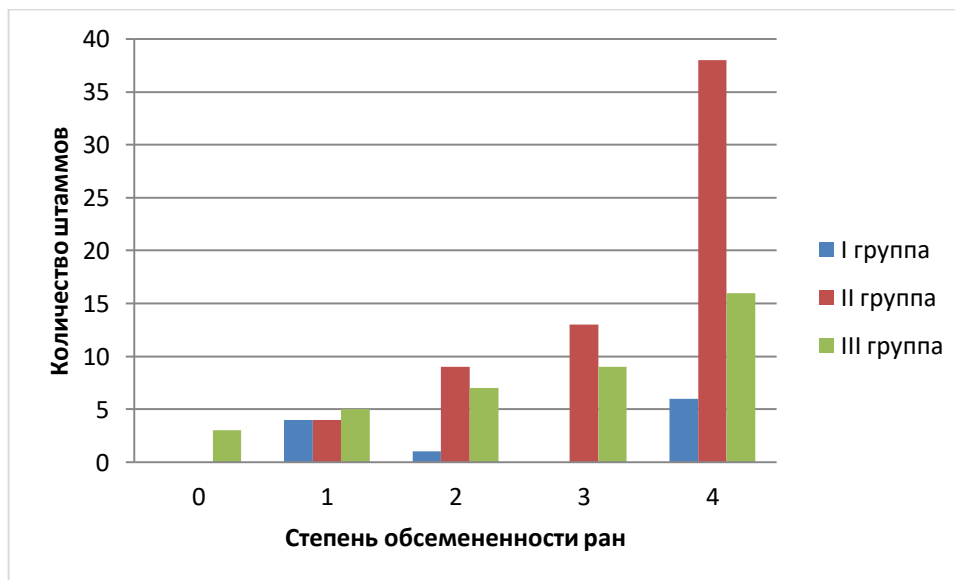


Рисунок 6 - Обсемененность ожоговых ран

Нами также отмечено, что в группе пациентов с ДСТ, получавших стандартное лечение, повторные посевы производились чаще из-за необходимости корректировки антибактериальной терапии, вследствие более затяжного течения фазы раневого воспаления (Рисунок 7).

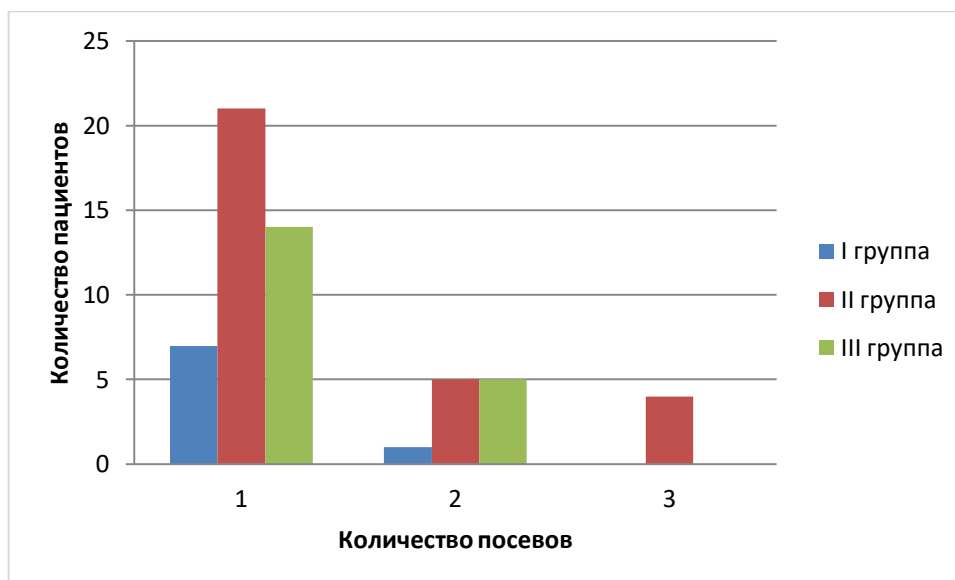


Рисунок 7 - Частота проведения посевов

4.2. Цитологические и морфологические особенности ожоговых ран

Для получения объективной информации о течении процессов репарации в ожоговых ранах использовался цитологический метод. Цитологическое исследование позволило охарактеризовать различные типы течения раневого процесса в зависимости от наличия признаков дисплазии и проведенного лечения. Выделяют три основных типа цитограммы. Некротический тип характеризуется наличием детрита, разрушенных нейтрофилов, а при присоединении воспалительного процесса тип реакции в ране становится дегенеративно-воспалительным с большим количеством нейтрофилов в состоянии деструкции и цитолиза без активного фагоцитоза. Данный тип наблюдался у всех исследуемых перед началом лечения. В процессе лечения воспалительно-регенеративный тип цитограмм у пациентов основной и контрольной групп менялся на

регенераторный, а у пациентов группы сравнения наблюдалась замедление процессов начала регенерации. Оценка фаз репаративной реакции в ране на основе цитологической верификации является одним из объективных методов исследования, который рекомендуется для идентификации особенностей течения раневого процесса, уточнения готовности раны к оперативному лечению (Таблица 31).

Таблица 31 - Цитограммы ран в зависимости от проводимого лечения

Тип клеток	Содержание клеток в цитограмме			*p	**p	***p
	До начала лечения					
	1 (n=22)	2(n=34)	3(n=33)			
ПН	5,0 ± 0,2	5,0 ± 0,5	4,9±0,3	0,086	0,079	0,083
СЯН	47,0 ± 3,1	51,5 ± 1,5	49±2,4	0,068	0,077	0,074
ФН	12,0 ± 1,2	8,0 ± 0,5	9,7±0,9	0,047	0,053	0,065
ДН	7,0 ± 0,8	10,0 ± 0,3	8,1±0,5	0,051	0,082	0,069
Л	23,0 ± 0,7	20,0 ± 0,3	22,0±0,4	0,063	0,078	0,084
М	2,0 ± 0,2	1,5 ± 0,3	1,7±0,3	0,056	0,073	0,088
Гц	4,0 ± 0,3	2,6 ± 0,5	2,7±0,3	0,042	0,048	0,075
Мф	2,3 ± 0,5	1,5 ± 0,3	2,1±0,2	0,037	0,071	0,049
Фбл	0,7 ± 0,8	0,5 ± 0,3	0,5±0,2	0,074	0,076	0,091
Фц	-	-	-			
Тип цитограммы	Воспалительно-регенеративный или регенеративно-воспалительный					

Примечание: *p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и II группой пациентов; **p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и III группой пациентов; ***p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между II и III группой пациентов

Как видно из таблицы, при обследовании на 3 сутки от момента получения травмы, цитограммы носили воспалительно-регенеративный характер.

Преобладающими клетками были нейтрофилы, составляющие в совокупности около 75 % от общего количества клеток. Преобладали сегментоядерные нейтрофилы, остальную часть нейтрофилов составляли дегенеративные нейтрофилы, которые характеризовались набуханием и нечеткостью контуров, изменением формы ядер и их красноватым оттенком, а также фагоцитирующие нейтрофилы, имеющие крупные размеры и содержащие в цитоплазме вакуоли и включения. У пациентов с ДСТ, получавшим стандартное лечение ожогов, в отличие от больных, получавших препараты ронколейкин и аспаркам, дооперационные цитограммы ран характеризуются более высоким содержанием дегенеративных форм нейтрофилов. Количество макрофагов и фибробластов было значительно меньше.

На 14 сутки от начала лечения ронколейкином увеличилось содержание клеток соединительной ткани, часть из них по морфологическим признакам приближалась к фибробластам, также повышалось количество гистиоцитов и макрофагов, увеличение которых в цитограмме характеризует фазу очищения раны и начало регенерации. Функция гистиоцитов и макрофагов, как известно, заключается в поглощении продуктов распада клеток. Они характеризуются крупными размерами с вакуолями различной величины и глыбками заглоченных перевариваемых веществ. Известна также важная роль макрофагов в системе межклеточных взаимодействий в ране: они активируют пролиферацию фибробластов, выделяют фактор, стимулирующий пролиферацию эндотелия и ряд других биологически активных цитокинов.

У больных без признаков дисплазии и с признаками ДСТ, получавших цитокинотерапию, отмечался регенеративный характер цитограммы. При этом, как видно из таблицы, количество нейтрофилов различных типов (ПН, СЯН, ДН, ФН) снижалось (в совокупности менее 30%). В мазках преобладали клетки, формирующие соединительную ткань: фиброциты, фибробласты (15–47%). Встречались клетки эндотелия, а также плоского эпителия, расположенные диффузно или в виде скоплений (Таблица 32).

Цитологический состав поверхностного биоптата раны различается в зависимости от времени ее появления и соответствует фазам репаративного процесса.

Таблица 32 - Цитограммы ран в зависимости от проводимого лечения

Тип клеток	Содержание клеток в цитограмме			*p	**p	***p
	После лечения					
	1(n=22)	2(n=34)	3(n=33)			
ПН	0,5 ± 0,21	2,5 ± 0,4	0,5 ± 0,2	0,038	0,093	0,035
СЯН	16,0 ± 0,9	20,0 ± 1,1	15,5 ± 0,6	0,044	0,081	0,042
ФН	4,0 ± 0,3	6,0 ± 1,1	4,0 ± 0,4	0,04	0,089	0,037
ДН	4,0 ± 0,5	7,0 ± 0,7	3,5 ± 0,3	0,047	0,083	0,041
Л	15,0 ± 1,0	16,5 ± 0,4	14,0 ± 0,7	0,052	0,056	0,048
М	2,0 ± 0,2	3,0 ± 0,6	2,0 ± 0,2	0,045	0,091	0,045
Гц	6,5 ± 0,5	3,5 ± 0,9	6,0 ± 0,4	0,034	0,073	0,039
Мф	8,0 ± 0,4	7,0 ± 0,4	8,0 ± 0,3	0,049	0,09	0,043
Фбл	10,0 ± 0,4	8,5 ± 0,4	10,0 ± 0,3	0,037	0,094	0,036
Фц	31,0 ± 3,0	24,0 ± 2,9	34,0 ± 2,0	0,041	0,054	0,032
Тип цитограммы	Регенеративный	Регенеративно-воспалительный	Регенеративный			

Примечание: *p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и II группой пациентов; **p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между I и III группой пациентов; ***p - уровень значимости достоверности различий между показателями по критерию Манна-Уитни между II и III группой пациентов

Нами проведены морфологические исследования биопсии раневого ложа у пациентов основной и группы сравнения. Для морфологического исследования материал брали в зонах патологического процесса в разные сроки лечения.

У пациентов группы сравнения отмечалось медленное течение регенераторного процесса, что характеризовалось выраженными воспалительными процессами и образованию грубых рубцовых изменений. Процесс заживления растягивался от 26 (38,4±19,3) до 88 дней, и чем длиннее шло заживление ран, тем чаще возникали вторичные гнойные процессы. И,

несмотря на классические каноны стадий воспаления, в пораженных тканях процесс перехода грануляционной ткани в соединительнотканную резко замедлялся (Рисунок 8), воспалительная инфильтрация проникала глубоко в дерму (Рисунок 9) с распространением воспаления до подкожно-жировой клетчатки (Рисунок 10).

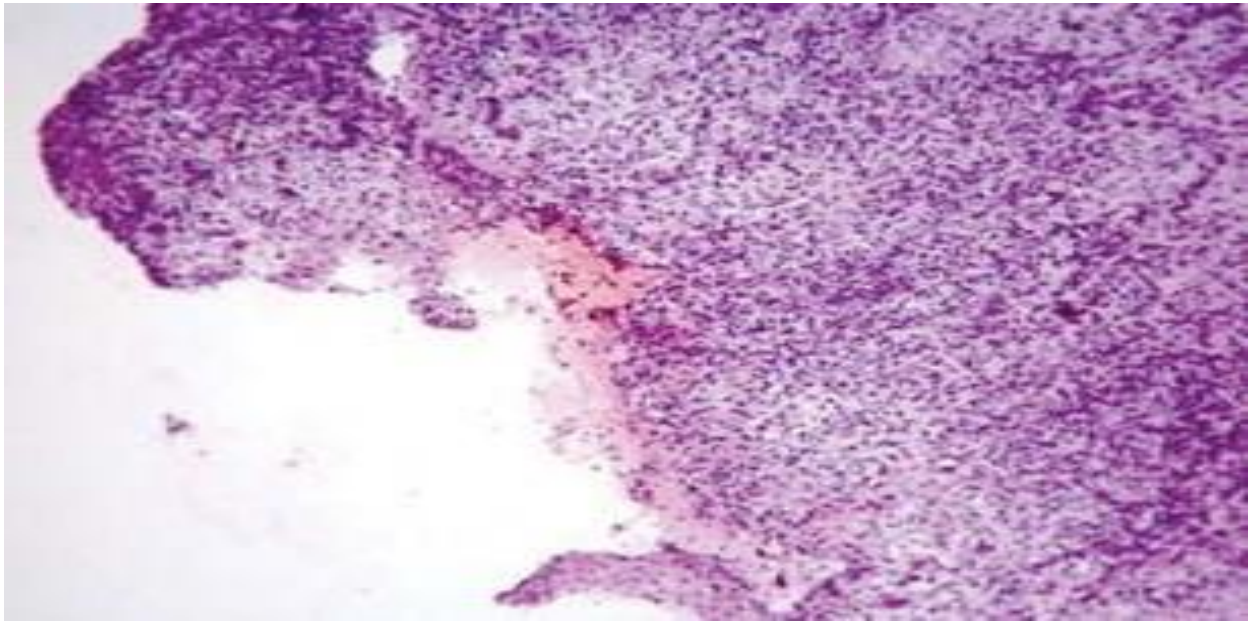


Рисунок 8 - Грануляционная ткань.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув.об. x 10, окуляр 10

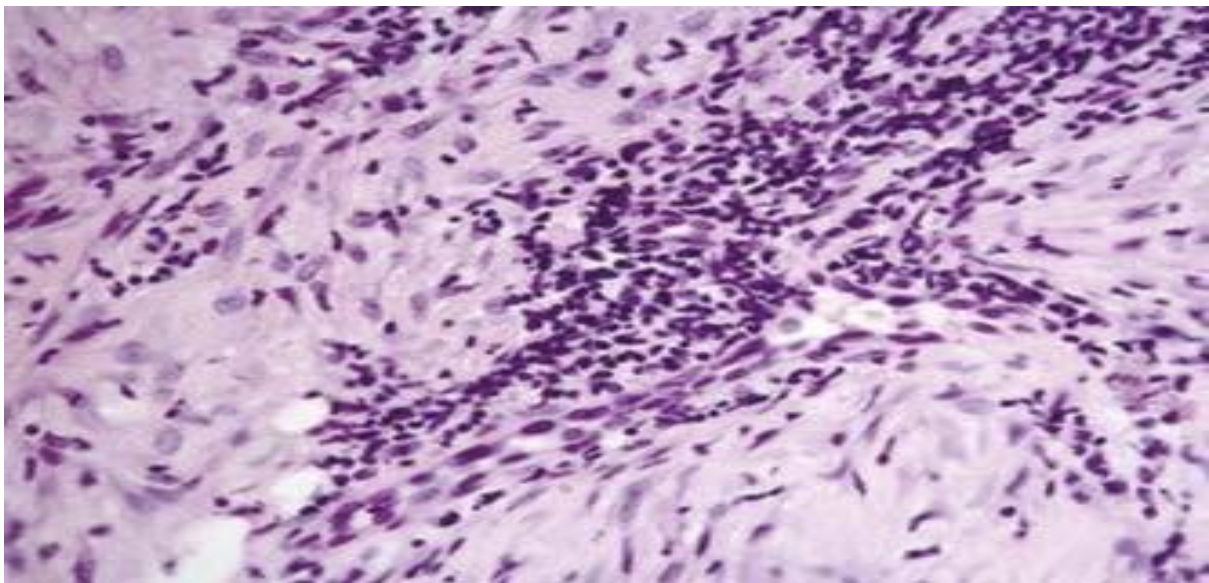


Рисунок 9 - Распространение воспаления в дерму.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув.об. x 40, окуляр 10

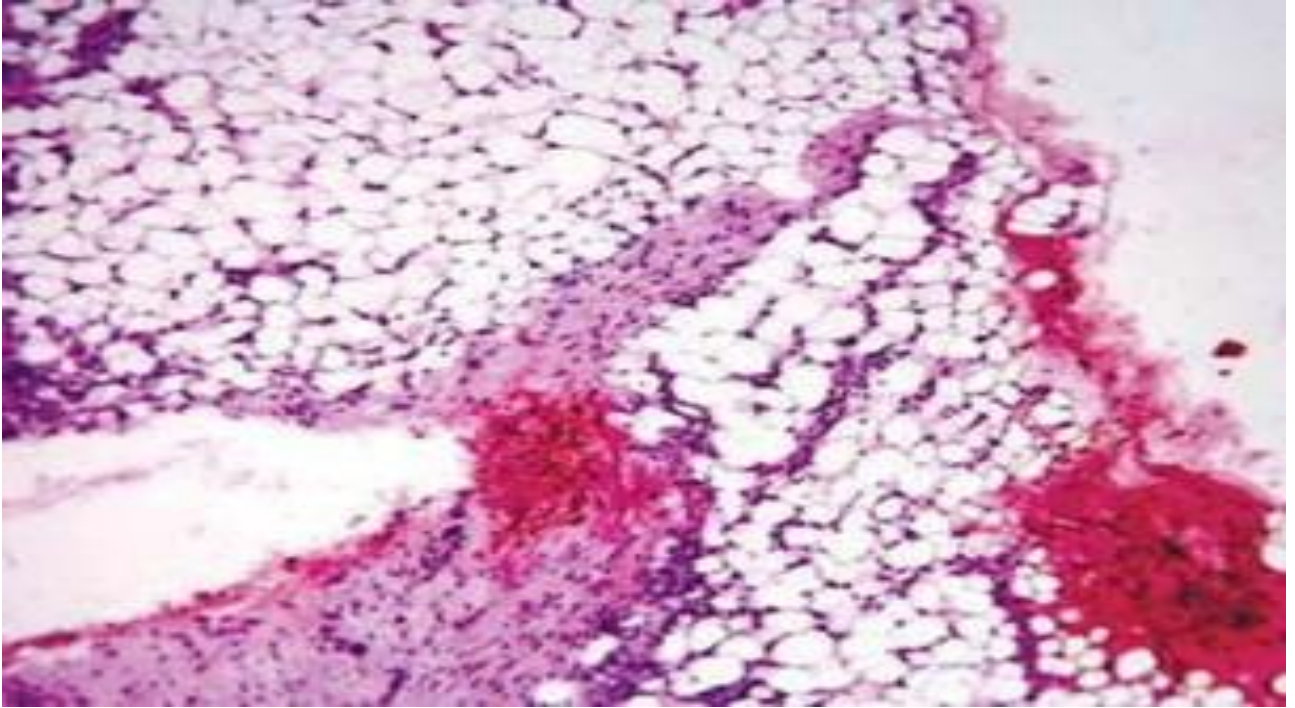


Рисунок 10 - Воспалительные процессы в подкожно-жировой клетчатке. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.об. х 40, окуляр 10

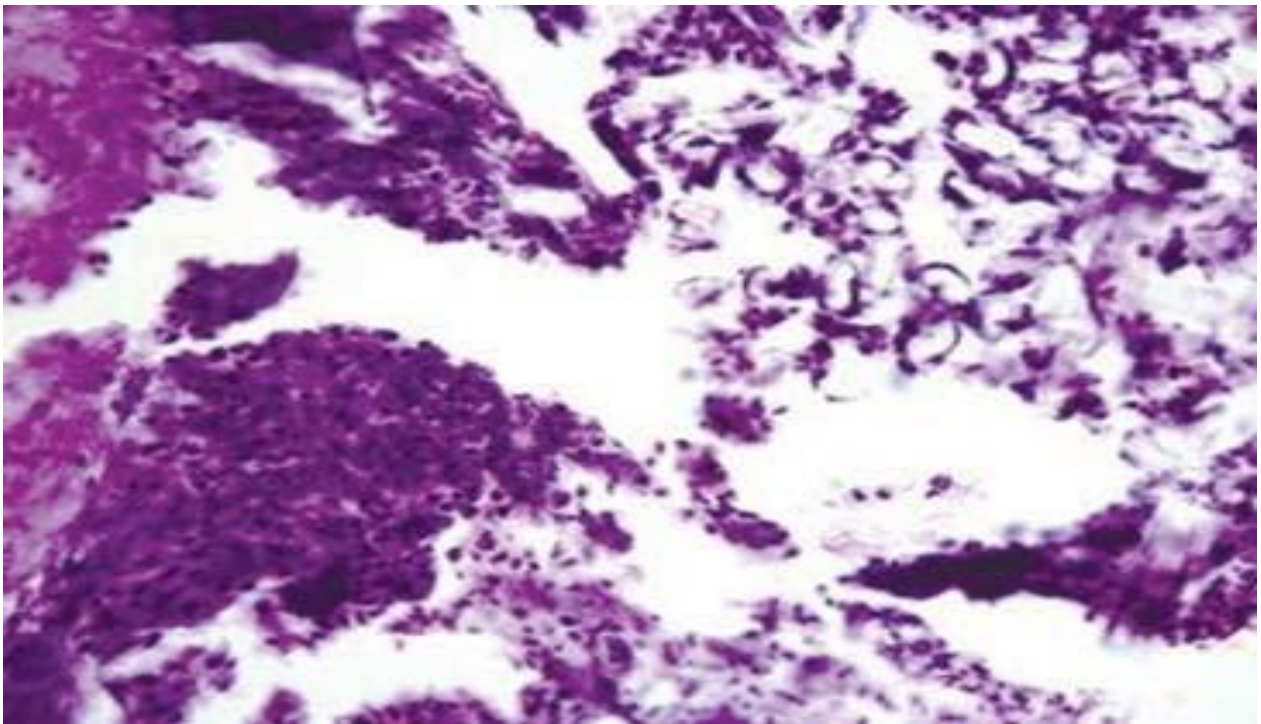


Рисунок 11 - Тканевой детрит с лейкоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.об. х 40, окуляр 10

У пациентов основной группы после проведения курса внутривенного введения ронколейкина на 8-9 сутки определялись островки тканевого детрита, массивная острая воспалительная реакция, представленная в основном лейкоцитами и макрофагами (Рисунок 11). После начала использования локального регионарного введения ронколейкина в дерме наблюдалась лимфоцитарная инфильтрация (Рисунок 12), шло формирование сосудов капиллярного типа. В данный период времени шло наиболее мощное разрастание коллагеновых волокон. Срок полной эпителизации ожоговых ран в этой группе больных составил $29,7 \pm 10,1$ дня, что на 9 дней раньше, чем в группе сравнения.

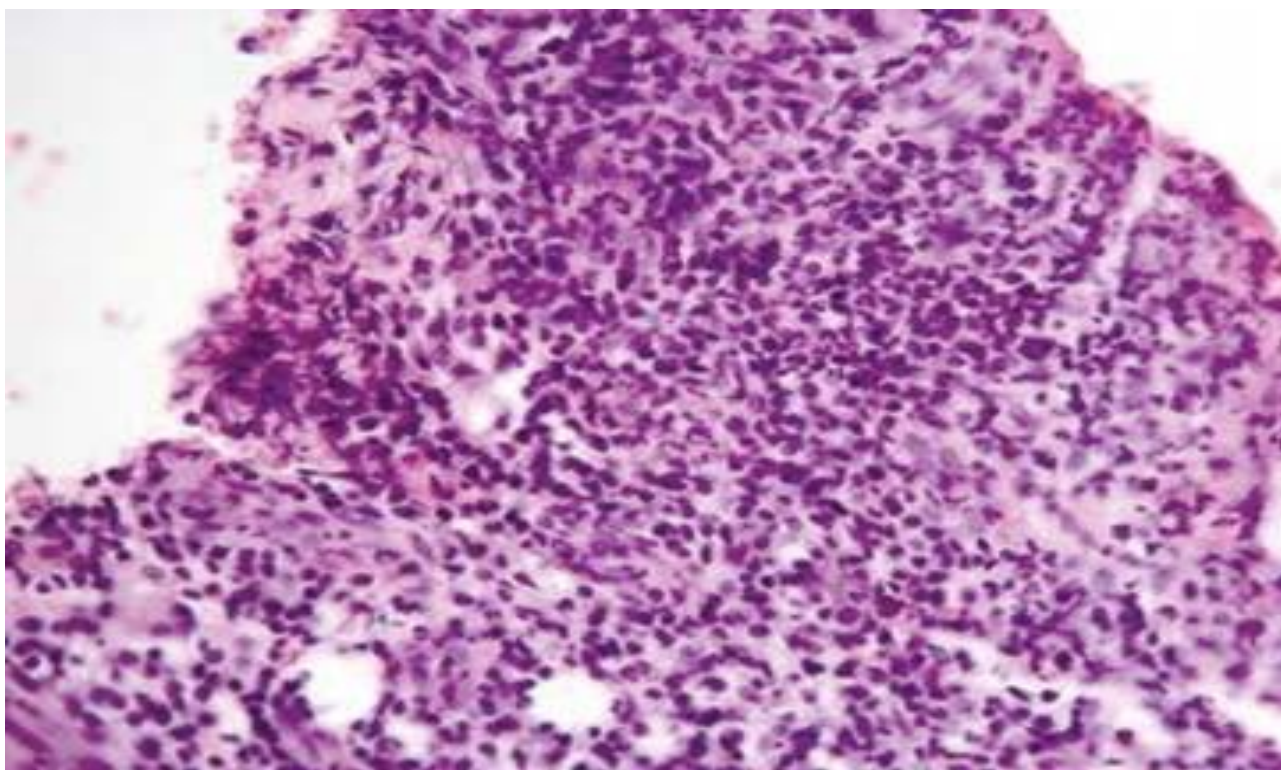


Рисунок 12 - Формирование грануляционной ткани и лимфоцитарная инфильтрация в дерме и гиподерме.
Окраска гематоксилином и эозином. Ув.об. х 40, окуляр 10

Использование в лечении глубоких ожогов у пациентов с дисплазией соединительной ткани ронколейкина и аспаркама позволяет сократить сроки восстановительного процесса, происходит раннее формирование грануляционной ткани, снижает вторичные воспалительные реакции.

4.3 Морфологическая характеристика расщепленных кожных лоскутов

При анализе доступной литературы нами не выявлено гистологической интерпретации дисплазии соединительной ткани и зависимости выявленной гистологической картины от степени дисплазии соединительной ткани, определенной клинически. Изучение данной зависимости представляет, на наш взгляд, определенный клинический интерес. Выявление подобной зависимости позволит персонифицировать подход к лечению и профилактике развития патологических послеожоговых рубцов и выявить в перспективе новые симптомокомплексы, представляющие из себя синдромы, объединенные общим патогенетическим началом - недифференцированной формой дисплазии соединительной ткани.

При общем внешнем осмотре пациентов у всех больных нами выявлены фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани в виде малых аномалий развития и врожденных пороков развития органов и систем. Всего выявлено 653 признака (в среднем 6 признаков на одного больного), среди которых: миопия, сколиоз, кифоз, плоскостопие, деформация ушных раковин, готическое небо и другие.

При оценке степени тяжести дисплазии соединительной ткани выявлено, что у 50 пациентов феномен дисплазии соединительной ткани выражен в тяжелой степени (более 24 баллов по шкале Л.Н. Аббакумовой, 2006), у 46 больных дисплазия соединительной ткани выражена умеренно (от 12 до 23 баллов включительно по шкале Л.Н. Аббакумовой, 2006), у 11 больных дисплазия соединительной ткани выражена в легкой степени (менее 12 баллов по шкале Л.Н. Аббакумовой, 2006), что соответствует фенотипической норме.

При патогистологическом исследовании расщепленного кожного лоскута, взятого интраоперационно при аутодермопластике, выявлено, что у больных с глубокими ожогами, у которых степень тяжести дисплазии соединительной ткани, определенная клинически выражена в легкой степени хорошо развита микроциркуляторная сеть соединительнотканых волокон, определяется

адекватное строение коллагеновых структур и их нормальное соотношение с эластическими волокнами, количество рыхлой соединительной ткани, осуществляющей трофическую функцию в питании коллагеновых структур в исследуемых участках кожи соответствует норме. При патогистологическом исследовании биоптатов расщепленного кожного лоскута, взятого в ходе аутодермопластики у больных с глубокими ожогами с дисплазией соединительной ткани средней степени тяжести, отмечается разная ориентированность коллагеновых волокон дермы, преобладает сглаженность сосочкового слоя дермы, а также слабая развитость аргирофильной сети (Рисунок 13). При патогистологическом исследовании биоптатов кожи у больных с выраженной степенью дисплазии соединительной ткани (более 24 баллов по шкале Аббакумовой Л.Н., 2006) выявлено недоразвитие микроциркуляторной сети соединительной ткани, диспропорциональное строение соединительнотканых структур (Рисунок 14), слабо развита аргирофильная сеть, отсутствие придатков кожи, атрофия эпидермиса, фиброз дермы (Таблица 33). При этом следует отметить, что у пациентов с дисплазией соединительной ткани, получивших цитокинотерапию с препаратом калия и магния аспарагинат, гистологическая картина имела отличия. Наблюдалось новообразование капилляров и более яркая морфологическая картина: выраженный полиморфный состав клеточного воспалительного инфильтрата (лимфоциты, макрофаги, гигантские многоядерные клетки, лейкоциты, гистиоциты) (Рисунки 15, 16).

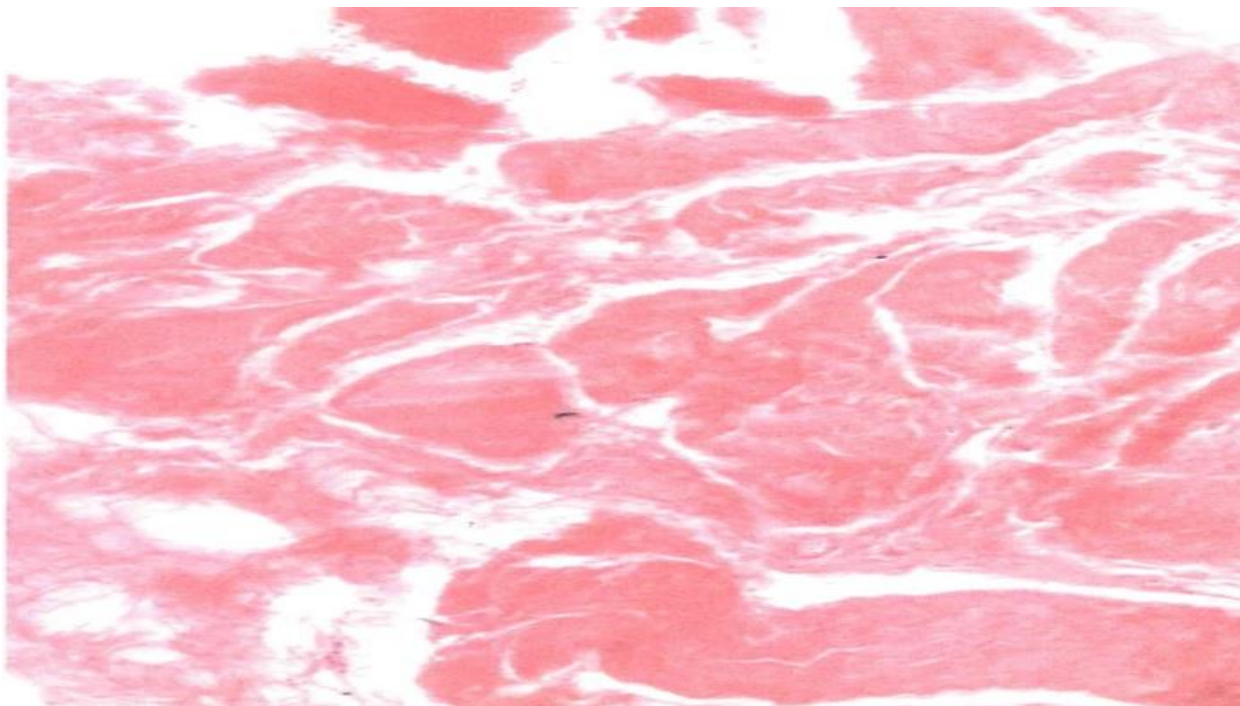


Рисунок 13 - Дегенерация коллагеновых волокон, дезорганизация волокон. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.об. х 40, окуляр 10

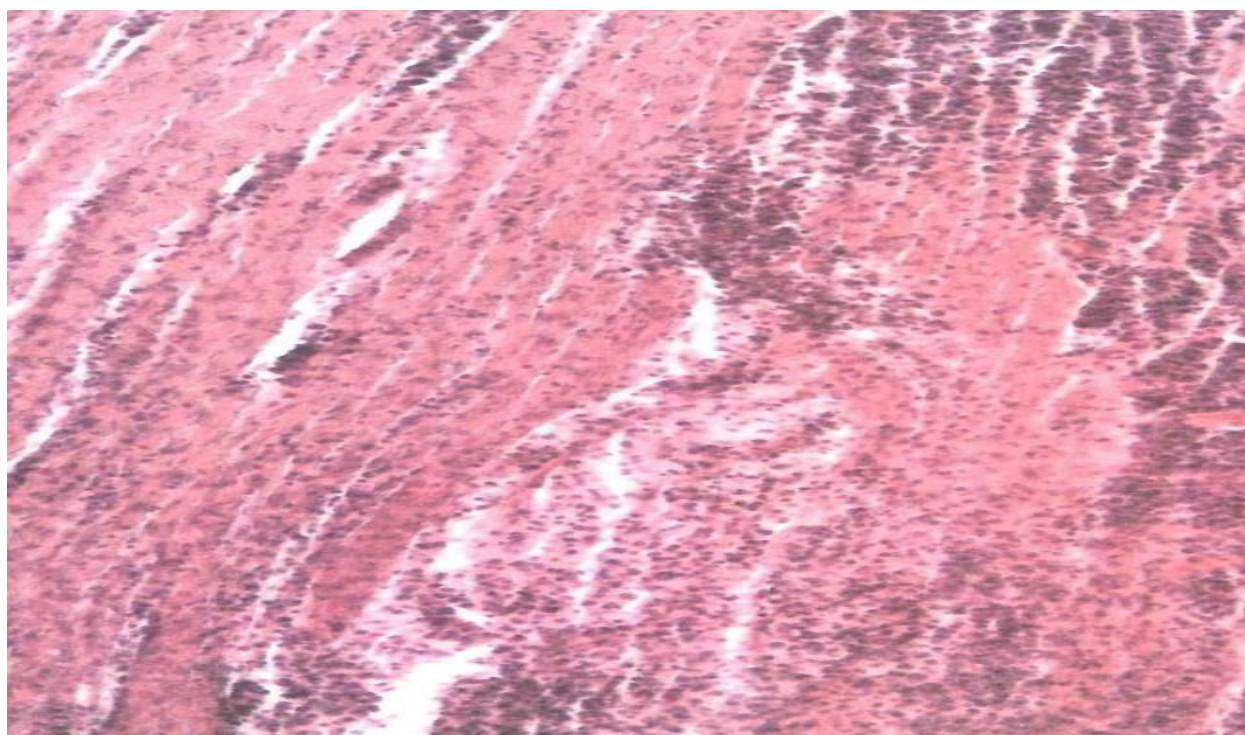


Рисунок 14 - Интенсивная полинуклеарная инфильтрация дермы с фрагментацией волокон
Окраска гематоксилином и эозином. Ув.об. х 40, окуляр 10

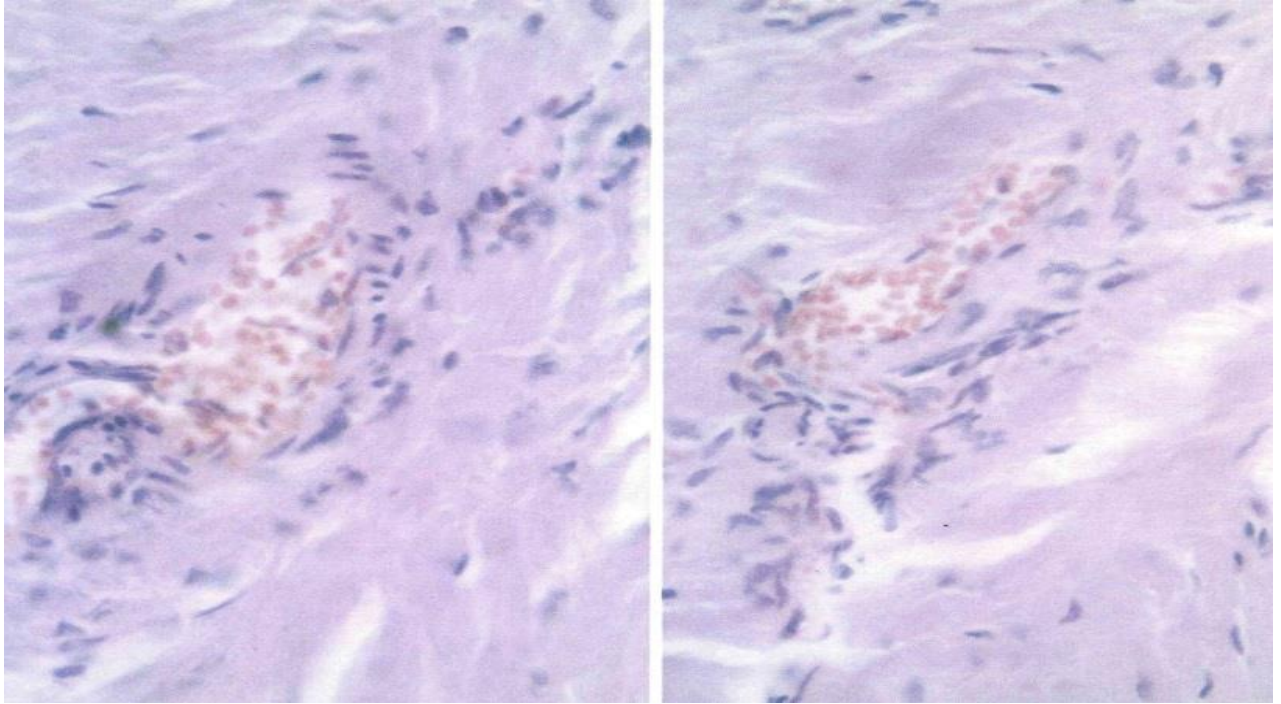


Рисунок 15 - Новообразованные капилляры
Окраска гематоксилином и эозином. Ув.об. х 40, окуляр 10

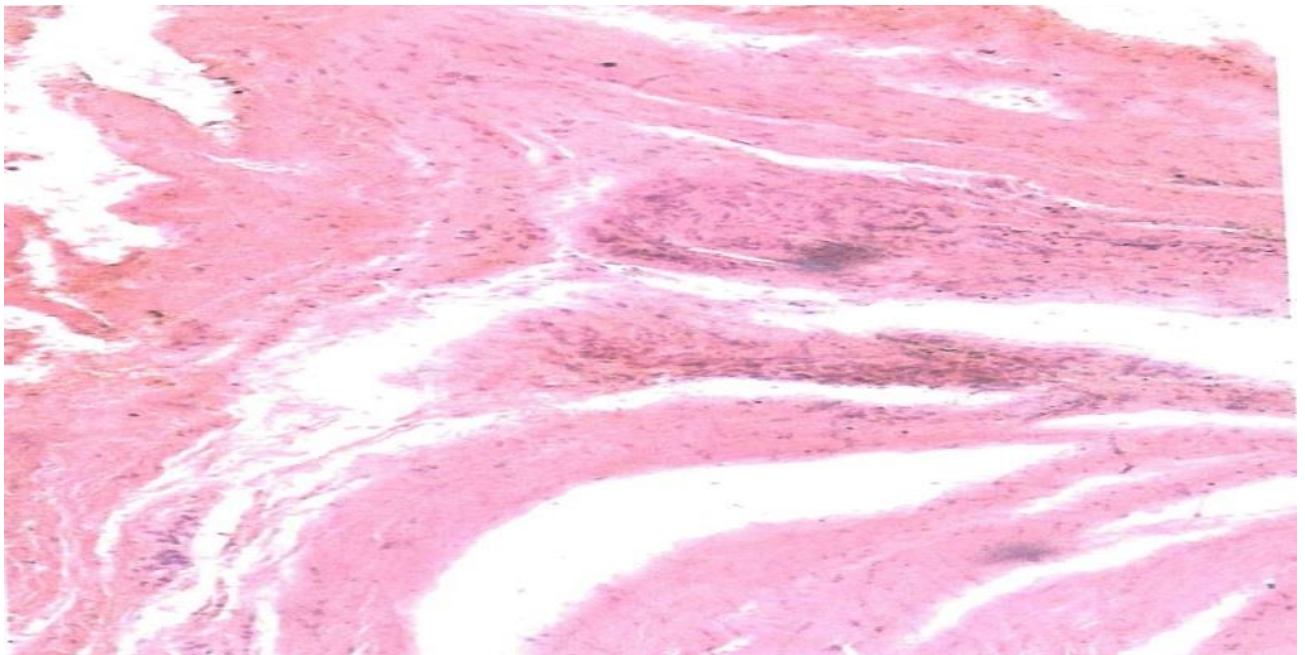


Рисунок 16 - Полиморфный состав клеточного воспалительного инфильтрата
Ув.об. х 40, окуляр 10

Таблица 33 - Морфологические изменения кожи при разных степенях дисплазии

Признак	ДСТ 1 степени (n=11)		ДСТ 2 степени (n=46)		ДСТ 3 степени (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Фиброз дермы	3	27,3	18	39,1	31	62,0
Дегенеративные изменения дермы	5	45,5	21	45,7	25	50,0
Неразвитая аргирофильная сеть	2	18,2	14	30,4	19	38,0
Нет дериватов кожи	2	18,2	9	19,6	13	26,0
Атрофия или отсутствие придатков кожи	6	54,5	21	45,7	26	52,0
Истончение или атрофия эпидермиса	5	45,5	16	34,8	24	48,0
Отсутствие или сглаженность сосочкового слоя	3	27,3	24	52,2	29	58,0
Разная направленность коллагеновых волокон	-	0	14	30,4	33	66,0
Слабо развита капиллярная сеть дермы	-	0	12	26,1	19	38,0

Таким образом, по результатам нашего исследования можно сказать, что существует явная зависимость между степенью выраженности дисплазии соединительной ткани и гистологической картиной при ожогах. В нашем исследовании выявлено, что при тяжелой дисплазии и дисплазии средней степени тяжести отмечается слабая развитость аргирофильной сети и нарушение ориентированности коллагеновых волокон. Аргирофильная сеть является «преколлагеном» и дает начало коллагеновым волокнам, которые в свою очередь ответственны за упругость кожи. Также вместе с межучточным веществом дермы она образует базальную мембрану, которая имеет большое значение в обменных процессах между эпидермисом и дермой. Нарушение ее строения сказывается на базальном слое эпидермиса, который дает начало всем слоям эпидермиса. Имея представление об этом, можно говорить, что пациентам с тяжелой степенью дисплазии соединительной ткани может потребоваться повторное оперативное вмешательство, так как у пациентов с дисплазией заживление идет хуже, высок риск образования грубых келоидных и гипертрофических рубцов.

4.4. Иммунологические изменения при дисплазии соединительной ткани у пациентов с глубокими ожогами

Иммунная система – наряду с нервной и эндокринной системами обеспечивают внутренний гомеостаз человека. Помимо распознавания и нейтрализации генетически чужеродных веществ, иммунная система также обеспечивает контроль над пролиферацией и дифференцировкой клеток тканей и органов организма, обеспечивает процессы регенерации и детоксикации. Поэтому иммунная система, изменения ее звеньев – неотъемлемый участник патологических процессов. Понимание иммунологических аспектов течения термической травмы является предпосылкой для совершенствования методов диагностики и терапии, а также профилактики гнойно-септических осложнений.

Нами проводилось комплексное лечение глубоких ожогов у пациентов с дисплазией соединительной ткани с включением совместного применения

ронколейкина и аспаркама с учетом того, что у данной группы пациентов недостаток микроэлементов имеется и до получения травмы.

В схеме лечения в период ожогового шока и токсинемии проводился курс ронколейкина и аспаркама. Для контроля изменений в иммунной системе у пациентов с дисплазией анализировались показатели до и после курса лечения (Таблица 33).

Таблица 33 - Показатели клеточного и гуморального иммунитета

Показатель, норма	До лечения	После лечения	*p
CD3, % 50-80	64,6±8,3	72,4±5,6	0,029
CD4, % 33-50	38,5±7,8	42,4±4,7	0,026
CD8, % 16-39	19,1±6,0	22,4±6,8	0,031
CD19, % 20-25	12,9±2,8	17,2±3,54	0,034
CD16,56 (NK-клетки), % 6-20	27,4±2,3	18,5±1,34	0,001
Фагоцитирующие лимфоциты, % 60-80	40,4±4,8	61,3±6,54	0,001
Адгезия нейтрофилов	28,4±3,54	42,2±2,45	0,001
Иммуноглобулин А	1,7±0,28	1,7±0,45	0,690
Иммуноглобулин G	11,2±1,51	10,6±2,34	0,036
Иммуноглобулин М	1,5±0,39	1,3±0,29	0,048
ЦИК	1,0±0,65	0,55±0,23	0,032

Примечание: *p – уровень значимости достоверности различий между показателями

Как показано в таблице использование в лечении ронколейкина улучшает показатели иммунной системы, что соответственно влияет на качество подготовки ран к аутодермопластике и улучшает приживление аутотрансплантатов.

Ронколейкин обладает иммуномодулирующей активностью. Рекомбинантный интерлейкин-2 продуцируется субпопуляцией

T-лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию, усиливает пролиферацию лимфоцитов, макрофагов и фибробластов, что указывает на биостимулирующий эффект и подтверждает обоснование применения ронколейкина для местного лечения в хирургической практике.

Исследование циркулирующих иммунных комплексов является надежным диагностическим инструментом, который отражает активность воспалительного процесса. Снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови происходит при сокращении количества инфекционных возбудителей. Снижение НК-клеток отражает уменьшение процесса эндотоксикоза в организме пациента.

На 14-е сутки исследования выявлены положительные сдвиги в иммунограмме. Отмечено повышение показателей (CD3) $72,4 \pm 5,6$, что статистически выше показателей до лечения ($p = 0,029$) (Рисунок 17).

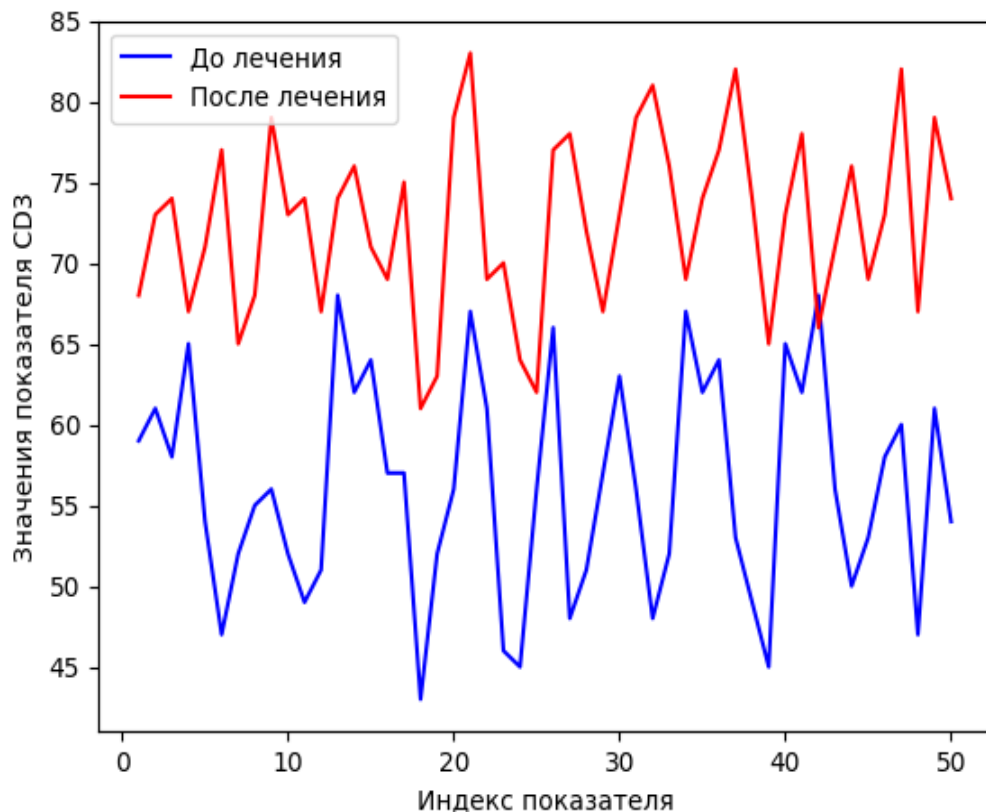


Рисунок 17 - Динамика показателей процентного соотношения T-лимфоцитов (CD3)

Увеличилось количество В-лимфоцитов (CD19) до $17,2 \pm 3,54\%$, что достоверно ($p = 0,034$) выше значения, чем до лечения. Так же положительные показатели Т-хелперов (CD4) $42,4 \pm 4,7\%$, Т-супрессоров (CD8) $22,4 \pm 6,8\%$. Достоверное увеличение процентного соотношения фагоцитирующих лимфоцитов (Рисунок 18).

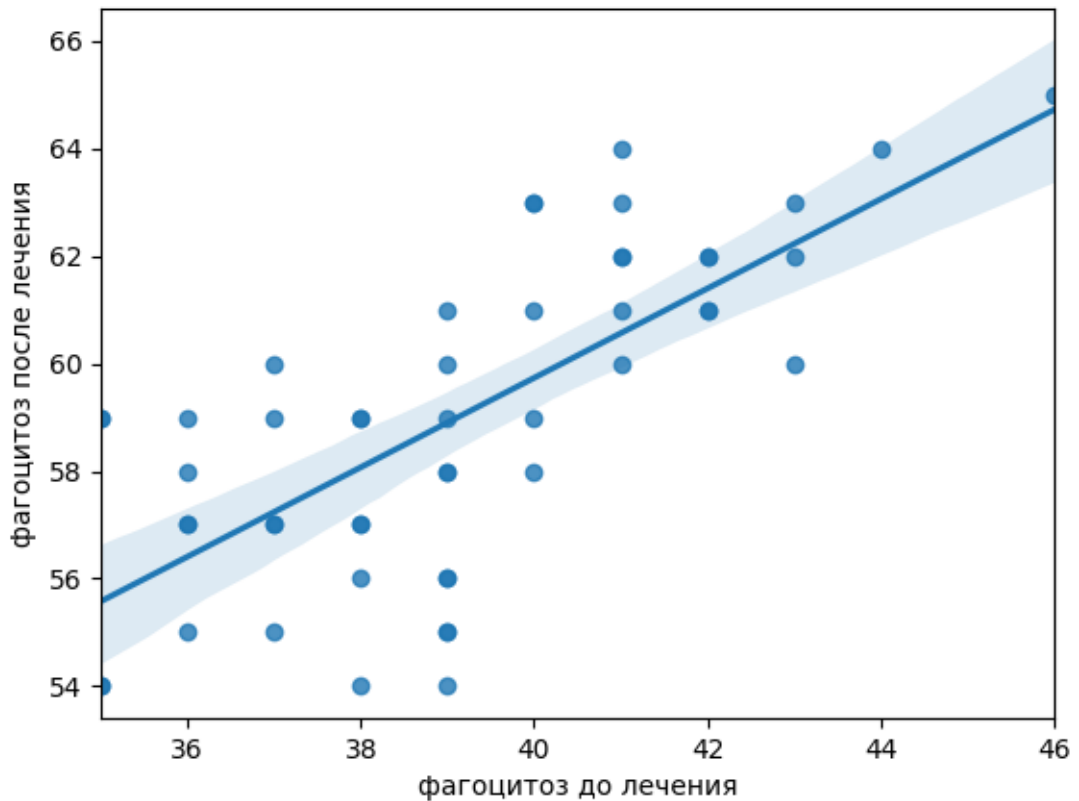


Рисунок 18 - Динамика фагоцитарной активности лимфоцитов

Изменение статистически значимых показателей иммунограмм после лечения ронколейкином говорит о сокращении времени иммуносупрессии у пациентов, получающих иммунокоррекцию.

Включение иммунотерапии в комплексное лечение глубоких ожогов определено не только с целью коррекции, но и профилактики развития иммунопарализиса, что позволяет повысить клиническую эффективность традиционного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальной проблемой современной комбустиологии остаётся комплексное лечение с возможностью скорейшего восстановления целостности кожного покрова, особую значимость это имеет для пациентов с обширными ожогами III степени и дисплазией соединительной ткани. Проблема приживления аутодермотрансплантатов до сих пор остаётся серьезной [Юрова Ю.В., 2014]. Причиной лизиса аутодермотрансплантатов многие авторы считают бактериальную контаминацию ожоговой раны, и проникновение микроорганизмов в толщу грануляционной ткани, ослабление процессов регенерации и репарации тканей, которые напрямую зависят от состояния иммунной системы, а также структурно-морфологических качеств соединительной ткани. На сегодняшний день лечению ожоговых ран посвящено огромное количество исследований, как в России, так и за рубежом [Бобров А.М. и соавт., 2012; Завацкий В.В. и соавт., 2012; Nyland E.J. et al., 2015]. Активно внедряются в повседневную практику различные направления подготовки как макроорганизма в целом, так и отдельных систем организма. Таким образом, в настоящее время в комбустиологии есть алгоритмы и методы лечения ожоговой травмы, но недостаточно изучен вопрос влияния дисплазии соединительной ткани на подготовку и результат лечения пациентов, особенно с ожогами III степени. Необходим поиск оптимальных схем диагностики данной патологии и расширения комплексного лечения при глубоких ожогах с учетом выявленных нарушений структуры соединительной ткани. Целью данного исследования явилось улучшение результатов диагностики, комплексного лечения глубоких ожогов у пациентов с дисплазией соединительной ткани и реабилитации. Нами была проведена сравнительная оценка лечения трех групп пациентов. Первая контрольная группа (n = 50) пациентов без дисплазии соединительной ткани; во второй группе сравнения (n = 57) применялось традиционное лечение ожогов у пациентов с дисплазией соединительной ткани; в третью основную группу (n = 50) вошли пациенты с признаками дисплазии соединительной ткани, получившие

лечение ронколейкином и аспаркамом. Возраст пациентов составил от 18 до 80 лет. По этиологии травмирующего агента большая часть пациентов имела ожоги пламенем (46,5%) и преобладающее количество в группах составили мужчины. Для более детального сравнения в каждой группе были выделены две подгруппы в зависимости от площади глубокого ожога: до 5% и 5 - 10% п.т. В группе с традиционным лечением срок подготовки к аутодермопластике не зависел от вида применяемой некрэктомии и составил $27,8 \pm 9,5$ дней. Достоверных различий между группой с ограниченными глубокими ожогами и обширными выявлено не было. Однако, у пациентов с площадью глубоких ожогов от 5 до 10% предоперационная подготовка от момента травмы оказалась меньше. По-видимому, это связано с тем, что данная группа больных раньше попадает в специализированный стационар, где им проводится своевременное и адекватное лечение. Тенденция к увеличению сроков предоперационной подготовки связана с поздним поступлением и наличием влажного струпа, что препятствует своевременному оперативному лечению. При анализе данных времени оперативного лечения от времени поступления в ожоговое отделение выяснилось, что этот срок составил $20,3 \pm 9,4$ день. Восстановлением кожных покровов считали время со дня первой аутодермопластики и до полной эпителизации остаточных ран. У пациентов с обширными глубокими ожогами этот срок оказался достоверно больше и составил $25,1 \pm 13,9$ дней ($p < 0,05$). Данный факт связан с тем, что в этой группе проводились этапные операции и использовались аутодермотрансплантаты с большим коэффициентом перфорации, что и приводило к увеличению сроков госпитализации. Важным показателем эффективности хирургического лечения ожогов III степени является частота осложнений в виде лизиса аутодермотрансплантатов. В группе со стандартным лечением эта цифра составила 11,5% случаев. Бактериальные посевы выявили преобладание бактерий *Staphylococcus aureus*, которые присутствовали как в виде монокультур, так и в составе ассоциаций. У пациентов без признаков дисплазии обсемененность ран 4 степени встречалась в 40% случаев, у пациентов, имеющих дисплазию соединительной ткани – в 59,4%, а у пациентов, получивших курс

лечения ронколейкином – 54,5%. Необходимо отметить, что в группе пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани, получавших стандартное лечение, повторные посеы производились чаще из-за необходимости корректировки антибактериальной терапии, вследствие более затяжного течения фазы раневого воспаления.

У пациентов группы сравнения отмечалось медленное течение регенераторного процесса, что характеризовалось выраженными воспалительными процессами и образованию грубых рубцовых изменений. Процесс заживления растягивался от 26 ($38,4 \pm 19,3$) до 88 дней, в пораженных тканях процесс перехода грануляционной ткани в соединительнотканную резко замедлялся, воспалительная инфильтрация проникала глубоко в дерму с распространением воспаления до подкожно-жировой клетчатки. У пациентов основной группы после проведения курса внутривенного введения ронколейкина на 8-9 сутки определялись островки тканевого детрита, массивная острая воспалительная реакция, представленная в основном лейкоцитами и макрофагами. После начала использования локального регионарного введения ронколейкина в дерме наблюдалась лимфоцитарная инфильтрация, шло формирование сосудов капиллярного типа. В данный период времени шло наиболее мощное разрастание коллагеновых волокон. Срок полной эпителизации ожоговых ран в этой группе больных составил $29,7 \pm 10,1$ дня, что на 9 дней раньше, чем в группе сравнения ($p = 0,032$).

С целью улучшения исходов лечения глубоких ожогов во второй группе использовали в комплексном лечении термической травмы ронколейкин и аспаркам. За одну операцию закрытие всех ожоговых поверхностей было выполнено у 100% пациентов. У пациентов с глубокими ожогами до 5% срок до оперативного лечения от момента травмы оказался достоверно меньше и составил $16 \pm 3,5$ дня. Мы предполагаем, что это связано с тем, что иммуномодуляторы стимулируют и ускоряют воспалительно-регенеративные процессы в ранах, что приводит к более быстрому очищению ран от некротических тканей и росту грануляций. Восстановление кожных покровов достоверно дольше проходило у

пациентов с дисплазией соединительной ткани: $17,9 \pm 12,5$ дней. Общий процент лизиса в послеоперационном периоде оказался незначительным и составил 11,5% случаев, что отразилось и на общем сроке лечения и на увеличении сроков нахождения в стационаре до $38,1 \pm 16,0$ дней, в отличие от пациентов, у которых применялись препараты ронколейкин и аспаркам - $30,5 \pm 9,6$.

Проведенное исследование позволило получить новую информацию о влиянии использования в комплексной терапии глубоких ожогов у пациентов с дисплазией соединительной ткани ронколейкина и аспаркам. Это подтверждено улучшением показателей работы иммунной системы, так как после курса ронколейкина увеличивалось содержание CD3, CD4, CD8, усиливались фагоцитоз и адгезия нейтрофилов, что соответственно стимулировало более быстрый ответ организма на инфекционные агенты и смену фаз раневого процесса в исследуемой группе пациентов. Также улучшение защитных свойств организма подтверждалось морфологически – в мазках-отпечатках и гистологических препаратах, взятых в разные сроки лечения - у пациентов с дисплазией соединительной ткани, пролеченных ронколейкином и аспаркамом, позволило сократить сроки восстановительного процесса, за счет более раннего формирования грануляционной ткани и снижения вторичных воспалительных реакций. Также немало важно для пациентов с глубокими ожогами это формирование после эпителизации ран грубых гипертрофических или келоидных рубцов, что характерно при дисплазии соединительной ткани.

Проведена оценка качества жизни. Изучение качества жизни пациентов с глубокими ожогами через 1, 6 и 12 месяцев выявило улучшение параметров качества жизни в группах, но при этом в основной группе базовые величины оказались выше, разница статистически достоверна ($p < 0,05$). Повышение качества жизни является одной из важнейших задач медицины при лечении не только хронических системных заболеваний, но и таких тяжелых острых травм как глубокие ожоги. Качество жизни определяется не только внешними условиями, но и внутренним восприятием пациентов. Создаваемые для больных, перенесших термическую травму и операции, условия предусматривают широкое

внедрение в реабилитационные программы пациентов восстановительного лечения.

Улучшения результатов лечения, пострадавших от ожогов можно достигнуть только на фоне применения всего комплекса местной и системной терапии, общего ухода и других реабилитационных мероприятий. В тоже время использование в комплексной терапии обожженных современных технологий местного консервативного лечения на основе медикаментозного и физического воздействий при одновременном применении современных перевязочных средств сокращает сроки заживления ожоговых ран и улучшает результаты оказания медицинской помощи пострадавшим от ожогов.

ВЫВОДЫ

1. При изучении раневого процесса у пациентов с глубокими ожогами выявлено в 44,9% наличие признаков дисплазии соединительной ткани, подтвержденные клиническими, цитологическими и морфологическими исследованиями, что повлияло на длительность смены фаз раневого процесса и регенерацию соединительной ткани.
2. Совместное применение ронколейкина и аспаркама у пациентов с глубокими ожогами при дисплазии соединительной ткани значительно улучшает процессы регенерации и эпителизации: отмечается отсутствие лизиса аутоотрансплантатов в основной группе и лизисом аутодермотрансплантатов в 11,5% случаев в группе сравнения ($p < 0,05$), сокращается количество повторных операций на 28,1% и средний срок восстановления кожного покрова ($p=0,032$), средний срок продолжительности стационарного лечения в основной группе уменьшился на 8 ($p = 0,029$).
3. Применение в комплексном лечении ронколейкина и аспаркам ускоряют процесс очищения ран от тканевого детрита, созревание грануляционной ткани, что сокращает время предоперационной подготовки ран на 3,7 дня ($p = 0,032$) с уменьшением бактериальной обсемененности ран.
4. Иммуномодулирующий эффект применения ронколейкина отражается в улучшении показателей клеточного иммунитета, на что указывает повышение показателей CD3 $72,4\pm 5,6$ ($p = 0,029$), повышается фагоцитарная активности лейкоцитов $61,3\pm 6,54$ ($p = 0,001$) в основной группе с применением ронколейкина и аспаркама.
5. При изучение качества жизни пациентов с глубокими ожогами через 1, 6 и 12 месяцев отмечается значительное улучшение параметров качества жизни в основной группе: улучшилось более, чем в 2 раза физическое функционирование - с $22,9\pm 12,9$ на момент поступления и $52,7\pm 8,2$ через 12 месяцев после травмы, психическое здоровье улучшилось практически в 3 раза - $36,2\pm 6,6$ при поступлении и $84,4\pm 7,6$ через год после травмы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В многопрофильных стационарах при обследовании и лечении пациентов с глубокими ожогами рекомендовано выявление клинических маркеров дисплазии соединительной ткани для профилактики осложнений в период лечения и дальнейшей реабилитации.

2. Применение ронколейкина и аспаркама целесообразно включать в комплекс лечения пациентов с глубокими ожогами и признаками дисплазии соединительной ткани, как эффективный метод предотвращения гнойно-септических осложнений и формирования патологических грубых рубцовых изменений мягких тканей.

3. У пациентов с дисплазией соединительной ткани после глубоких ожогов в период реабилитации рекомендован прием препаратов магния с учетом времени формирования рубцовой ткани.

4. Для практических врачей-хирургов целесообразно применение лечения ожоговых ран методом локального регионарного введения раствора ронколейкина в подкожную клетчатку края раневой поверхности (Свидетельство на интеллектуальную собственность №02.20 от 12.03.2020г.), что позволяет ускорять процесс очищения ран и подготовки к аутодермопластике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДП – Аутодермопластика

ВКМ – Внеклеточная матрица

ДСТ – Дисплазия соединительной ткани

МАР – Малые аномалии развития

ММП - Матриксные металлопротеиназы

нДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани

П.т. – Поверхность тела

РВП – Росто-весовой показатель

СТ – Соединительная ткань

ХимНЭ – Химическая некрэктомия

ЭХН – Этапная хирургическая некрэктомия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абалян, А. К. Особенности соотношения коллагенов в апоневрозе передней брюшной стенки у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами и признаками дисплазии соединительной ткани / А.К. Абалян, А.Н. Айдемиров, А.З. Вафин, и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2016. – Т. 11, №2-2. – 348-351.
2. Аббакумова, Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей : уч.-метод. пособие / Л. Н. Аббакумова ; СПбГПМА. - СПб, 2006г. – 36 с.
3. Аббакумова, Л.Н. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации / Л.Н. Аббакумова, В.Г. Арсентьев, С.Ф. Гнусаев, и др. // Педиатр. - 2016. – Т. 7, №2. – С. 5-39.
4. Алексеев, А.А. Анализ основных статистических показателей работы российских ожоговых стационаров за 2009 - 2012 годы / А.А. Алексеев, Ю.И. Тюрников // сборник научных трудов, Москва, 13-16 октября 2013 г. / ФГБУ Институт хирургии им.А.В.Вишневского МЗ РФ ; гл. редактор А.А. Алексеев. – Москва, 2013. – С. 5-8.
5. Алексеев, А.А. Анализ работы ожоговых стационаров Российской Федерации за 2016 год / А.А. Алексеев, Ю.И. Тюрников // Термические поражения и их последствия : сб. материалов международной конференции, Москва, 31 октября – 3 ноября 2017 г. / Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов» 5 съезд комбустиологов. - Москва, 2017. – С. 5-8.
6. Алексеев, А.А. Местное консервативное лечение ран на этапах оказания помощи пострадавшим от ожогов: клинические рекомендации / А.А. Алексеев, А.Э. Бобровников, М.Г. Крутиков, и др. // Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов». – 2014. – 22 с.
7. Алексеев, А.А. Принципы организации и оказания медицинской помощи пострадавшим от ожогов / А.А. Алексеев, С.В. Попов // Сборник тезисов

конференции «Актуальные вопросы лечения термической травмы». – 2015. – № 55. – С. 13–14.

8. Аринчев, Р.С. Влияние дисплазии соединительной ткани на усредненную стоимость лечения хирургических больных / Р.С. Аринчев // Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. – Т. 19, №10. – С. 26-28.

9. Бабцева, А.Ф. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков : учебное пособие / под ред. А.Ф. Бабцевой [и др.]. – Благовещенск, 2010. – 101 с.

10. Бен Салха, М. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. Бен Салха, Н.Б. Репина // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. - Т. 24, №4. – С. 164-172.

11. Бивалькевич, В.А. Корреляция между частотой встречаемости пострадавших с термической травмой терминальной стадии и природой термического агента / В.А. Бивалькевич, А.Д. Белодурина // III всероссийская научно-практическая олимпиада студентов и молодых ученых по медицине катастроф : сб. материалов олимпиады, Москва, 22 апр. 2016. – С. 17.

12. Бондаренко, Н.Н. Морфологические особенности скелетных тканей у детей с синдромом недифференцированной соединительнотканной дисплазии / Н.Н. Бондаренко, А.И. Кравченко // Травма. -2015. – Т. 16, №4. – С. 85-89.

13. Борисов, А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы / А.Г. Борисов // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 45-50.

14. Бубнова, Н.А. Обобщенный опыт применения Ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в лечении хирургических заболеваний : пособие для врачей / Н.А. Бубнова, В.Н. Егорова. - 2-е издание, обновленное и исправленное. – Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2016. – 102 с.

15. Владимиров, И.В. Современные возможности улучшения результатов лечения ожоговых ран / И.В. Владимиров, Д.В. Черданцев, Д.В. Владимиров, Т.П. Ванюхина // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4.

16. Власов, А.А. Применение коллаген-хитозановых раневых покрытий и дермального эквивалента кожи в местном лечении термических ожогов : дис. канд. мед. наук. / А.А. Власов. – Красноярск, 2010. – 126 с.
17. ВОЗ. Ожоги. Информационный бюллетень. 2012. № 365. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/ru/index.html> (Дата обращения 1.12.2018 года).
18. Волочкова, Н.С. Наследственные нарушения соединительной ткани: основные диспластические синдромы и фенотипы, тактика ведения больных / Н.С. Волочкова, С.Ф. Субханкулова, А.Ф. Субханкулова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. - № 1. – 8-16 с.
19. Ганиева, Р.Р. Эпидемиология ожогового травматизма у взрослого населения за 2015 год / Р.Р. Ганиева, А.Р. Гилязова, Г.М. Киямова, и др. // Форум молодых ученых. – 2019. - № 3 (31). – 251-256.
20. Горшеев, А.Н. Комплексный подход к профилактике гнойно-септических осложнений у тяжелообожженных / А.Н. Горшеев, Т.Н. Обыденникова, В.В. Усов, О.П. Беньковская // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. - № 4 (30). – С. 62-64.
21. Гривенко, С.Г. Особенности нарушений метаболизма соединительной ткани при послеоперационных грыжах живота и возможные пути их коррекции / С.Г. Гривенко, Н.Н. Деркач, Э.Р. Кондратюк // Медицинский вестник Юга России. - 2017. – Т. 8, №3. – С. 33-37.
22. Григус, Я.И. Значение магния в физиологии и патологии органов пищеварения / Я.И. Григус, О.Д. Михайлова, А.Ю. Горбунов, и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2015. - №6 (118). – С. 89-94.
23. Громова, О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний / О.А. Громова ; М.: ПротоТип, 2006. – 234 с.
24. Дакуко, Л.А. Новые критерии диагностики степени тяжести дисплазии соединительной ткани у детей / А. Н. Дакуко, Л. А. Кривцова, В. П. Конев //

Актуальные вопросы оказания медицинской и социальной помощи детям, оставшимся без попечения родителей и находящимся в трудной жизненной ситуации, в доме ребенка : материалы Межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию КУЗОО "Специализированный дом ребенка". - Омск, 2018. - С. 60-67. -

Библиогр.: с. 66-67

25. Демидов, Р.О. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению / Р.О. Демидов, С.А. Лапшина, С.П. Якупова, и др. // Практическая Медицина. - 2015. - №4-2 (89). – С. 37-40.

26. Денисов, А.С. Экспресс-диагностика дисплазии соединительной ткани в условиях амбулаторно-поликлинической службы / А.С. Денисов, Д.П. Загорак // Пермский медицинский журнал. - 2018. – Т. 35, №5. – С. 36-41.

27. Евтушенко, С.К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение) : руководство для врачей / Евтушенко С.К., Лисовский Е.В., Евтушенко О.С. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. - 372 с.

28. Емельянова, А.М. Взаимосвязь гистологической картины и степени клинических проявлений дисплазии у пациентов с глубокими ожогами / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров, и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2019. - № 2.

29. Емельянова, А.М. Дисплазия соединительной ткани в практике врача-комбустиолога / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Fundamental and applied sciences today XIV: Proceedings of the Conference, North Charleston, 20-21.02.2018. / North Charleston, SC, USA: CreateSpace, 2018. - Vol. 1. – P. 12-15.

30. Емельянова, А.М. Клинический случай лечения хронических трофических язв с использованием аутоплазмолифтинга у пациента с дисплазией соединительной ткани / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Fundamental science and technology – promising developments XVII: Proceedings of the Conference, North Charleston, 26-27.11.2018. / North Charleston, Cary, USA: Lulu Press, 2018. - Vol. 1. – P. 21-24.

31. Емельянова, А.М. Комбинированная травма в практике врача-комбустиолога: клинический случай / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2018. - № 4. – С. 44-47.
32. Емельянова А.М. Комплексное лечение и профилактика инфекционных осложнений при ожогах / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров. – Mauritius: LAP Lambert Academic Publishing RU, 2019. – 53 с.
33. Емельянова, А.М. Лечение глубоких ожогов при сахарном диабете / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы : сб. материалов XI Всерос. науч.-практ. конф., Казань, 2019 г. / Казан.гос. мед. ун-т, М-во здравоохранения РТ, Управление здравоохранения г. Казани, Центр «Диабетическая стопа» г. Казани ; под ред. К.А. Корейба. – Казань: «АртПечатьСервис», 2019. – 244 с.
34. Емельянова, А.М. Случай лечения термического ожога 3 степени у пациента с дисплазией соединительной ткани / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров // Дневник казанской медицинской школы. – 2019. - № 2 (24). – С. 63-65.
35. Емельянова, А.М. Современные методы лечения гнойных и ожоговых ран / А.М. Емельянова, С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров, и др. // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2020. -№ 1 (43). – С. 27-34.
36. Еньчева, Е.А. Эффективность комбинированного хирургического лечения ожогов III степени : дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Еньчева. – Пермь, 2017. – 135 с.
37. Завражнов, А.А. Раны и раневой процесс : учебно-методическое пособие для интернов, ординаторов и практических врачей / А.А. Завражнов, М.Ю. Гвоздев, В.А. Крутова // Краснодар, 2016. – 29 с.
38. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб./ Росстат. – М., 2017. – 170 с.
39. Земсков, В.М. Изменения иммунного статуса у пострадавших от ожогов, в том числе, при массовых катастрофах / В.М. Земсков, А.А. Алексеев, М.Г. Крутиков, и др. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 9.

40. Земцовский, Э. В. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Алгоритмы диагностики / Э.В. Земцовский, Е.В. Тимофеев, Е.В. Вютрих, и др. // Медицина: теория и практика. – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 3-8.
41. Земцовский, Э.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Без права на диагноз! / Э.В. Земцовский // Врачебные ведомости. - 2010. - № 3(53). - С. 76-80.
42. Зиновьев, Е.В. Пути улучшения результатов оказания медицинской помощи при обширных глубоких ожогах населению, проживающему вне региональных административных центров : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Е.В. Зиновьев. - Н. Новгород, 2008. - 39 с.
43. Змеева, Е.В. Лучевая диагностика термических ожогов верхних конечностей / Е.В. Змеева // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2011. – № 3. – С. 61–63.
44. Иванов, И.С. Соотношение коллагена I и III типов в легких и коже у пациентов с буллезной эмфиземой легких, осложненной спонтанным пневмотораксом / И.С. Иванов, В.И. Темирбулатов, М.Е. Клеткин, и др. // Новости хирургии. - 2018. – Т. 26, №3. – С. 293-300.
45. Иванова, И.И. Сравнительная характеристика методов диагностики дисплазии соединительной ткани у детей / И.И. Иванова, И.И. Макарова, С.Ф. Гнусаев, и др. // Экология человека. - 2016. - №3. – С. 24-29.
46. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : Руководство для врачей / Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. - 702 с.
47. Кадурина, Т.И. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики. Тактика ведения проект российских рекомендаций разработан комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при российском научном обществе терапевтов / Т.И Кадурина, С.Ф. Гнусаев, Л.Н. Аббакумова, и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2015. – Т. 10, №1. – С. 5-35.
48. Казарьян С.М. Организационно-методические особенности раннего хирургического лечения ограниченных глубоких ожогов в условиях

чрезвычайных ситуаций : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.М. Казарьян. – Санкт-Петербург, 2009. - 18 с.

49. Калаева, Г.Ю. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков / Г.Ю. Калаева, О.И. Хохлова, И.А. Деев, и др. // Педиатрическая фармакология. - 2017. – Т. 14, №5. – С. 373-379.

50. Кичатова, Е. Ю. Совершенствование деятельности сестринского персонала ожоговых отделений : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Ю. Кичатова. - Москва, 2004. - 24 с.

51. Клеменов, А.В. Наследственные нарушения соединительной ткани: нерешенные вопросы и дискуссионные проблемы / А.В. Клеменов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2-2. – С. 358-363.

52. Клинические рекомендации : коморбидная патология в клинической практике / ред. совет Р.Г.Оганов [и др.]. – Москва: Профмедфорум, 2017. – 56 с.

53. Клинические рекомендации : Стратегия и тактика противошоковой терапии тяжелообожженных / В.А. Жегалов, Т.В. Поято, А.П.Фролов. – Нижний Новгород, 2011. – 26 с.

54. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пострадавшим с термической травмой в чрезвычайных ситуациях / ред. совет : Шабанов В.Э., Саввин Ю.Н., Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Бобровников А.Э., Деменко В.В. – Москва, 2015. – 37 с.

55. Козинец, Г.П. Ожоговая интоксикация. Патогенез, клиника, принципы лечения / Г.П. Козинец, С.В. Слесаренко, А.П. Радзиховский, и др. — М. : МЕДпресс-информ, 2005. — 24 с.

56. Кононова, Н.Ю. Оценка уровня магния в ротовой жидкости у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н.Ю. Кононова, Е.Г. Бутолин, В.Г. Иванов, и др. // Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Науки о Земле». - 2017. – Т. 27, №3. – С. 362-367.

57. Корнилов, Н.В. Травматология и ортопедия: учебник /под ред. Н.В. Корнилова. - 3-е изд., доп. И перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 592 с.: ил.

58. Кравцов, Ю.А. Клинические примеры дисплазии соединительной ткани у пациентов разного возраста с хирургической патологией / Ю.А. Кравцов, М.В. Яворская // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 5. – С. 49-57.
59. Кулемин, М.Э. Местное лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей препаратами «Ронколейкин» и «Димексид» / М.Э. Кулемин, А.А. Чернова, С.Н. Стяжкина, и др. // ACADEMY. – 2019. – 1 (40). – С. 75-76.
60. Лафи, С.Г. Психологические аспекты ожоговой травмы / С.Г. Лафи. – Омск: ОмГМА, 2014. – 178 с.
61. Луценко, Ю.А. Клинико-инструментальная оценка форм и синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Ю.А. Луценко, Н.С. Черкасов, О.В. Давыдова, и др. // Вестник ВолГМУ. - 2019. - №3 (71) - С. 58-61.
62. Мартынов, А. И. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, А.Б. Шехтер, и др. // Терапевтический архив. - 2000. - № 9. - С. 67–70.
63. Мартынович, Н.Н. Современное представление о клинических маркерах синдрома дисплазии соединительной ткани у детей / Н.Н. Мартынович, Т.В. Толстикова // Сибирский медицинский журнал. - 2015. – Т. 135, №4. - С. 121-125.
64. Милица, К. Н. Патогенетические подходы к выбору метода восстановления передней брюшной стенки при острых заболеваниях органов брюшной полости / К. Н. Милица, Г. Д. Мисуна // Харк. хірург. Школа. - 2009. - № 3.1 (35). - С. 291—294.
65. Михин, И.В. Ожоги и обморожения : учеб. пособие / И.В. Михин, Ю.В. Кухтенко ; под общ. ред. И.В. Михина. – Волгоград: ВолгГМУ, 2012. – 87 с.
66. Моррисон, В.В. Эндотелиальная дисфункция при термической травме / В.В. Моррисон, А.Ю. Божедомов, А.В. Моррисон // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. - № 15 (2). – С. 377-379.
67. Мурга, В.В. Особенности оперативного вмешательства у пациентов с дисплазией соединительной ткани / В.В. Мурга // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 7. – С. 54-56.

68. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани / ред. совет: А.И. Мартынов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – 76 с.
69. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев, и др. // Лечащий врач. - 2008. - № 2. - С. 2-7.
70. Нечаева, Г.И. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти / Г.И. Нечаева, В.П. Конев, И.А. Викторова, и др. // Российские медицинские вести. - 2004. – Т. 9, № 3. – С. 25-32.
71. Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей. Клинические рекомендации : материалы V съезда комбустиологов России 2 ноября 2017 г. – Москва, 2017. – 118 с.
72. Осиков, М.В. Показатели врожденного иммунитета и морфология очага повреждения при экспериментальной термической травме / М.В. Осиков, А.Г. Лихачева, Л.Ф. Телешева // Фундаментальные исследования. – 2012. - № 8 (2). – С. 381-386.
73. Островский, Н. В. Современные подходы к профилактике и лечению рубцов в реконструктивно-пластической хирургии / Н. В. Островский, И. Б. Белянина // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2016. – № 1. – С. 95–96. – ISSN 2072-8093.
74. Пономарева, Н.А. История и этапы развития комбустиологической службы в России / Н.А. Пономарева, А.В. Воробьев, В.А. Жегалов, и др. //Здравоохранение Российской Федерации. - 2009. - №6. - С. 45-48.
75. Попков, В.М. Активация липопериоксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии : монография / В.М. Попков, Н.В. Чеснокова, М.Ю. Ледванов. – Пенза: Издательский дом «Академия Естествознания», 2012. – 275 с.

76. Попов, А.А. Возможности применения частотно-модулированного сигнала электрического поля для обработки ожогов и ран / А.А. Попов, М.С. Асадулаев, И.В. Арцимович, и др. // Скорая медицинская помощь. – 2019. – Т. 20, №4. – С. 71-75. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2019-20-4-71-75>
77. Рева, И.В. Оптимизация хирургической тактики лечения больных с глубокими термическими ожогами / И.В. Рева, И.В. И.А. Одинцова, В.В. Усов, и др. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2017. – Т. 176, №2. – С. 45-50.
78. Румянцева, В.А. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани / В.А. Румянцева, Е.В. Заглязьминская // Клиническая и экспериментальная хирургия. - 2015. - №2 (8). – С. 5-17.
79. Ручин, М.В. Восстановление функции и анатомической целостности структур опорно-двигательной системы у пациентов с глубокими ожогами : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Ручин. – Пермь, 2019. – 23 с.
80. Самарцев, В.А. Результаты комплексного лечения глубоких ожогов / В.А. Самарцев, Т.И. Карпунина, М.В. Кузнецова, и др. // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т. 30, № 1. – С. 15-19.
81. Смирнов, С.В. Применение отечественного универсального пенополиуританового покрытия «Локус» для лечения ран, ожогов и ран / С.В. Смирнов, М.В. Шахламов, М.А. Литинский // Пластическая хирургия и косметология. – 2013. – № 1. – С. 117–124.
82. Соболева, М.Ю. Морфологическая характеристика кожи при термической травме у детей / М.Ю. Соболева // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 108-114.
83. Спасов, А.А. Магний в медицинской практике / А.А. Спасов ; Волгоград: Отрок, 2000. – 272 с.
84. Спиридонова, Т.Г. Профилактика и лечение гнойно-септических осложнений у тяжелообожженных / Т.Г. Спиридонова [и др.] // Методические рекомендации (№ 15). М., 2014. – 22 с.

85. Стяжкина, С.Н. Актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани в гинекологии и акушерстве / С.Н. Стяжкина, М.Л. Черненкова, Е.М. Виноходова, и др. // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 9-1. – С. 21-23.
86. Стяжкина, С.Н. Актуальные проблемы лечения ожоговых ран у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани/ С.Н. Стяжкина, В.Г. Федоров, А.М. Емельянова, и др. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 99-102.
87. Стяжкина, С.Н. Дисплазия соединительной ткани в клинической практике / С.Н. Стяжкина, Г.З. Губайдуллина, Э.Н. Фаттахова, В.В. Казакова // Вестник науки и образования. - 2016. - №5 (17). – С. 76-78.
88. Стяжкина, С.Н. Дисплазия соединительной ткани в современной клинической практике / С.Н. Стяжкина, А.Д. Князев, И.И. Минаханов // Современные инновации. – 2016. - № 5(7). - С. 57.
89. Стяжкина, С.Н. Дисплазия соединительной ткани у больных ожогового профиля / С.Н. Стяжкина, Е.Т. Колесникова, А.Н. Люкина, и др. // Удмуртский медико-биологический вестник. – 2018. – Т.1, № 2. – С. 40-43.
90. Стяжкина, С. Н. Дисплазия соединительной ткани: современные представления об этиопатогенезе, классификации, клинической картине, принципы лечения и профилактики : учебно-методическое пособие / под ред. С.Н. Стяжкиной. – Ижевск, 2015. – 44 с.
91. Стяжкина, С.Н. Роль коморбидной патологии с учетом диспластического синдрома в практике хирурга и гинеколога / С.Н. Стяжкина, Т.Е. Чернышова, А.Ю. Михайлов, и др. // Пермский медицинский журнал. - 2014. –Т. 31, №1. – С. 14-19.
92. Стяжкина, С.Н. Статистика заболеваемости дисплазией соединительной ткани / С.Н. Стяжкина, Э.Е. Егорова // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 6. – С. 73.
93. Стяжкина, С.Н. Термические ожоги и методы хирургического лечения / С.Н. Стяжкина, А.М. Емельянова, И.Ф. Мияссарова, и др. // Удмуртский медико-биологический вестник. – 2018. – Т.1, № 1. – С. 29-33.

94. Сычевский, М.В. Эффективность модифицированной повязки на основе коллагена типа I при лечении обширных ожоговых ран IIIА степени : дис. ... канд. мед. наук / М.В. Сычевский. – Москва, 2010. – 114 с.
95. Телешева, Л.Ф. Показатели врожденного иммунитета и морфология очага повреждения при экспериментальной термической травме / Л.Ф. Телешева, М.В. Осиков, А.Г. Лихачева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8-2. – С. 381-386.
96. Тимофеев Е.В. Наследственные нарушения соединительной ткани: современное состояние проблемы / Е.В. Тимофеев, Э.В. Земцовский // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 34-45.
97. Тихомирова, Н.Ю. Особенности качества жизни у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и дефицитом магния / Н.Ю. Тихомирова, Л.Н. Елисеева, З.А. Басте, и др. // Кубанский научный медицинский вестник. - 2014. - № 6. – С. 87-90. гипермобильность суставов, магний
98. Убайдуллаева, В.У. Морфологическое исследование заживления ран с использованием различного вида покрытий при термических ожогах кожи / В.У. Убайдуллаева, Б. А. Магруппов, А. Ж. Фаязов, и др. // Вестник экстренной медицины. - 2016. - №3.
99. Унижаева А.Ю. Медико-экономическая оценка затрат и качества стационарной помощи при ожоговой травме / А.Ю. Унижаева, С.А. Мартыничик // Социальные аспекты здоровья населения. – 2012. – № 6 (28).
100. Ухов, Ю.И. Гистологическая интерпретация степени тяжести дисплазии соединительной ткани в клинической практике / Ю.И. Ухов, И.С. Собенников, С. Котанс, и др. // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2014. № 4. С. 29-33.
101. Фаязов, А.Д. Современные методы местного лечения ожоговых ран / А.Д. Фаязов, Д.Б. Туляганов, У.Р. Камилов, и др. // Вестник экстренной медицины. – 2019. – Т. 12, № 1. – 43-47.

102. Холубкевич, Ю.П. Повышение эффективности комплексного лечения у больных с глубокими ожогами на основе математического моделирования : дис. ... канд. мед. наук / Ю.П. Холубкевич. - Воронеж, 2009. - 118 с.
103. Царев, О.А. Прогнозирование осложненного клинического течения варикозной болезни вен нижних конечностей на основании анализа фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани / О.А. Царев, А.Ю. Анисимов, Н.Н. Захаров // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2015. - №4. – С. 587-591.
104. Часнойть, А.Ч. Механизмы действия вакуумной терапии ран / А.Ч. Часнойть, Е.В. Жилинский, А.Е. Серебряков, и др. // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. - 2015. – №4. – С. 25-35.
105. Чурилина, А.В., К вопросу о роли магния в формировании дисплазии / А.В. Чурилина, О.Н. Москалюк, Л.Ф. Чалая, и др. // Здоровье ребенка. - 2010. - №5. – С. 97-100.
106. Шабаева, Е.Н. Анталогия синдрома дисплазии соединительной ткани / Е.Н. Шабаева, Г.А. Краснояров // Вестник бурятского государственного университета. Медицина и фармация. - 2017. - № 1. - С. 20-25.
107. Шевченко, С.М. Ронколейкин® (рекомбинантный интерлейкин-2 человека) против сепсиса. Клиническая и экономическая эффективность применения малых доз / С.М. Шевченко, С.Н. Нестеренко, Ю.Е. Бурда, и др. // Мир медицины. - № 5. – 2000. - С. 21-23.
108. Шепелева, В.М. Комплексное лечение глубокого ожога туловища и верхней конечности: клинический случай / В.М. Шепелева, О.Г. Тугбаева, С.Н. Стяжкина, и др. // Международный полиязычный научный журнал «Modern science». – 2020. - №5. – С. 270-273.
109. Шепелева, В.М. Комплексное лечение пациентов с ожогами 3 степени: клинический случай / В.М. Шепелева, О.Г. Тугбаева, С.Н. Стяжкина, и др. // Журнал «Modern science». - 2020. - №4-3. – С. 299-302.

110. Шепелева, В.М. Применение иммуномодуляторов в системной терапии ожоговых ран / В.М. Шепелева, О.Г. Тугбаева, С.Н. Стяжкина, и др. // I Съезд травматологов-ортопедов Приволжского федерального округа. - Нижний Новгород, 2020.
111. Шепелева, В.М. Применение иммуномодуляторов в системной терапии ожоговых ран: клинический случай / В.М. Шепелева, О.Г. Тугбаева, С.Н. Стяжкина, и др. // Журнал «Modern science». – 2020. - №4-1. - С. 294-297.
112. Шепелева, В.М. Тяжелый клинический случай ожоговых ран обширной площади поражения / В.М. Шепелева, О.Г. Тугбаева, С.Н. Стяжкина, и др. // Сборник тезисов VII Международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы». – Казань, 2020.
113. Юнусов, О.Т. Современный подход к лечению пациентов с глубокими ожогами / О.Т. Юнусов, Х.К. Карабаев, З.Я. Сайдуллаев, и др. // Достижения науки и образования. - 2019. - №11 (52). – С. 75-78.
114. Юрова, Ю.В. Объективные критерии готовности пациентов с гранулирующими ожоговыми ранами к свободной аутодермопластике / Ю.В. Юрова, И.В. Шлык, П.К. Крылов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015.- Т. 174, № 2. – С. 57-62.
115. Яковлев, В.М. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 3-2. – С. 9-12.
116. Ярец, Ю.И. Лабораторные критерии готовности раны к проведению аутодермопластики / Ю.И. Ярец // Журнал Гроднетского ГМУ. - 2017. – Т. 15, №5. – С. 544-550.
117. Яхяева, Г.Т. Молекулярно-генетические основы наследственных заболеваний соединительной ткани, сопровождающихся частыми переломами / Г.Т. Яхяева, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Маргиева, и др. // Вопросы современной педиатрии. - 2016. – Т. 15, №2. – С. 175-179.
118. Adil, S.O. Pattern of unintentional burns: A hospital based study from Pakistan / S.O. Adil, E. Ibran, N. Nisar [et al.] // J. Burns. – 2016. – V. 42. – I. 6. – P. 1345– 1349.

119. Ahvazi, B. The emerging structural understanding of transglutaminase 3 / B. Ahvazi, K.M. Boeshans, F. Rastinejad // *J. Struct. Biol.* — 2004. — Vol. 147, № 2. — P. 200-207.
120. Ahvazi, B. Roles of calcium ions in the activation and activity of the transglutaminase 3 enzyme / B. Ahvazi, K.M. Boeshans, W. Idler [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, № 26. — P. 23834-23841.
121. Alberts B. *Molecular Biology of the Cell* / B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis [et al.] // 4th edition. - New York: Garland Science, 2002. – 1464 p.
122. Atiyeh, B.S. Burn prevention mechanisms and outcomes: Pitfalls, failures and successes / B.S. Atiyeh, M. Costagliola, S.N.Hayek // *J. Burns.* – 2009. – Vol. 35. – I. 2. – P. 181–193.
123. Attenhofer, Jost C. Left ventricular cardiomyopathy in mitral valve prolapse: fact or fiction? / Jost C. Attenhofer, M. Greutmann [et al.] // *EMJ Cardiol.* – 2015. - 3(1). – P. 30-37.
124. Barajas-Nava L.A. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection / L.A. Barajas-Nava, J. López-Alcalde, M. Roquéi Figuls [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. - № 6.
125. Brusselaers, N. Severe burn injury in europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality / Nele Brusselaers, Stan Monstrey, Dirk Vogelaers [et al.] // *Critical Care.* - 2010. - №14 (5).
126. Cancio, L. Initial assessment and fluid resuscitation of burn patients / L. Cancio // *Surg Clin North Am.* - 2014. - № 94:741–54.
127. Castori, M. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions / M. Castori, B. Tinkle, H. Levy [et al.] // *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics.* - 2017. - Vol. 175C. - P. 148-157.
128. Coles, W. Hypermobility in children / W. Coles, A. Copeman, K. Davies // *Paediatrics and child health.* - 2018. - Vol. 28, no. 2. -P. 50-56.
129. Colombi, M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other

- heritable connective tissue disorders / M. Colombi, C. Dordoni, N. Chiarelli [et al.] // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* - 2015. - Vol. 169C, № 11. - P. 6-22.
130. Davey, P. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients / P. Davey, E. Brown, E. Charani [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. - № 4.
131. Dellinger, R.P. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for the management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes [et al.] // *Crit Care Med.* – 2013. - № 41:580– 637.
132. Fagan, S.P. Burn Intensive Care / S.P. Fagan, M. Bilodeau, J. Goverman // *Surgical Clinics of North America Management of Burns.* – 2014. – V. 94(4). – P. 765–779.
133. Foster, K. Clinical guidelines in the management of burn injury: a review and recommendations from the organization and delivery of burn care committee / K. Foster // *J Burn Care Res.* - 2014. - №35:271–83.
134. Frieri, M. Wounds, burns, trauma, and injury / K. Kumar, A. Boutin // *Wound Medicine.* – 2016. – V. 13. – P. 12–17.
135. Gacheru, S.N. Structural and catalytic properties of copper in lysyl oxidase / S.N. Gacheru, P.C. Trackman, M.A. Shah [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265, № 31. — P. 19022-19027.
136. Gauglitz, G.G. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options / G.G. Gauglitz // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2013. - № 6:103–14.
137. Ghibellini, G. Neurodevelopmental attributes of joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: Update and perspectives / G. Ghibellini, F. Brancati, M. Castori // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* - 2015. - Vol. 169C, № 1. - P. 107-116.
138. Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper № 54 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/healthinfo/paper54.pdf> (Дата обращения 25.02.2020 года).

139. Gunning, A.C. Demographic patterns and outcomes of patients in level I trauma centers in three international trauma systems/ A.S. Gunning, K.W. Lansink, K.J. van Wessem [et al.] // *World J Surg.* – 2015. - №39: 2677– 84.
140. Haller, G. Lack of joint hypermobility increases the risk of surgery in adolescent idiopathic scoliosis / G. Haller, H. Zabriskie, S. Spe-har [et al.] // *Journal of Pediatric Orthopaedics -Part B.* - 2018. - Vol. 27, no. 2. - P. 152-158.
141. Hautier, A.P. Surgical treatment of acute burns and post burn skin contractures / A.P. Hautier, Ainaud, V. Bernini // *J. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* – 2014. – V. 57. – P. 212–214.
142. Jeng, J, Burn care in disaster and other austere settings / J. Jeng, N. Gibran, M. Peck // *Surg Clin North Am.* - 2014. - № 94:893– 907.
143. Karppinen, S.M. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring / S.M. Karppinen, R. Heljasvaara, D. Gullberg [et al.] // *F1000Research.* – 2019. - 8 :787.
144. Lars, P.K. The properties of the “ideal” donor site dressing: results of a worldwide online survey / P.K. Lars, M. Giretzlehner, M. Trop [et al.] // *Ann Burns Fire Disasters.* - 2013. - № 26:136–41.
145. Lefebvre, F. Magnesium enhances human pancreatic elastase digestion of 125I-labeled elastin / F. Lefebvre, P.V. Graves // *Experientia.* — 1985. — Vol. 41, № 5. — P. 628-631.
146. Maan, Z.N. Burns ITU admissions: Length of stay in specific levels of care for adult and paediatric patients / Z.N. Maan, Q. Frew, A.H. Din [et al] // *J. Burns.* – 2014. – V. 40(8). – P. 1458–1462.
147. Malfait, F. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes / F. Malfait, C. Francomano, P. Byers [et al.] // *Am J Med Genet.* – 2017. - 175 (1). – P. 8-26.
148. Mio, K. Evidence that the serum inhibitor of hyaluronidase may be a member of the inter-alpha-inhibitor family / K. Mio, O. Carrette, H.I. Maibach [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275, № 42. — P. 32413-32421.

149. Murphy, F. Treatment for burn blisters: debride or leave intact? / F. Murphy, J. Amblum // *Emerg Nurse*. - 2014. - № 22:24–7.
150. Payapvipapong, K. The treatment of keloids and hypertrophic scars with intralesional bleomycin in skin of color / K. Payapvipapong, N. Niumpradit, C. Piriyanand [et al.] // *J Cosmet Dermatol*. - 2015. - № 14:83–90.
151. Pompermaier, L. Long-term survival after burns in a Swedish population / L. Pompermaier, I. Steinvall, M. Fredrikson [et al.] // *J. Burns* – 2016. – Available online 6 September 2016.
152. Rippa, A.L Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved / A.L. Rippa, E.P. Kalabusheva, E.A. Vorotelyak // *Cells*. - 2019. – 8:607.
153. Sakallioğlu, A.E. Interactions of systemic immune response and local wound healing in different burn depths: An experimental study on rat / Sakallioğlu, A.E.; Basaran, O.; Karakayali [et al.] // *J. Burn. Care Res*. – 2006. - № 27. - P. 357-366.
154. Senni, K. Magnesium and connective tissue / K. Senni, A. Foucault–Bertaud, G. Godeau // *Magnes Res*. – 2003. - 16(1). – P. 70–74.
155. Serghiou, M.A. Clinical practice recommendations for positioning of the burn patient / M.A. Serghiou, J. Niszcza, I. Parry [et al.] // *Burns*. – 2016. - № 42:267–75.
156. Tricco, A.C. Seeking effective interventions to treat complex wounds: an overview of systematic reviews / A.C. Tricco, J. Antony, A. Vafaei [et al.] // *BMC Med*. – 2015. - № 13:89–102.
157. Ubbink, D.T. Evidence-based care of acute wounds: a perspective / D.T. Ubbink, F.E. Brölmann, P.M.Go [et al.] // *Adv Wound Care*. – 2015. - № 4:286–94.
158. Van Venrooij, W.J. Autoantibodies against small nuclear ribonucleo-protein components / W.J. Van Venrooij // *J. Rheumatol. Suppl*. — 1987. — № 14. — P. 78-82.
159. Wagner, B. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review / B. Wagner, G.A. Filice, D. Drekonja [et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol*. – 2014. - № 35:1209–28.
160. Wolf, S.E. The year in burns 2013 / S.E. Wolf, H.A. Phelan, B.D. Arnoldo // *J. Burns*. – 2016. – V. 40(8). – P. 1421–1432.

161. Wong, E.G. Burns in Sierra Leone: A population-based assessment / E.G. Wong, R.S. Groen, T.B. Kamara [et al.] // *J. Burns*. – 2014. – V. 40(8). – P. 1748–1754.
162. Yemelyanova, A.M. Clinical manifestations of connective tissue dysplasia in patients with 3rd degree burns / A.M. Yemelyanova, S.N. Styazkina, V. G. Fedorov // *Research transfer: international conference, Beijing, PRC, 28.11.2018.* / Minzu University of China. - Beijing, PRC, 2018. – Part 2. – P. 100-103.
163. Zhensen, Zhu The molecular basis of hypertrophic scars / Zhensen Zhu, Jie Ding, Edward E. Tredget // *Burns & Trauma*. – 2016. - V. 4(2).