

**Частное учреждение образовательная организация высшего образования  
«Медицинский университет «Реавиз»**

На правах рукописи

**Попова Мария Ивановна**

**КОМБИНИРОВАННАЯ КАРБОКСИ-ЛИМФОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ В  
ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ НИЖНИХ  
КОНЕЧНОСТЕЙ**

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
доцент С.А. Столяров

Самара, 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ .....	2
ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы .....	12
1.1. Применение лимфотропной терапии в лечении хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей с позиции анатомо-физиологических особенностей лимфатической системы и течения хирургической инфекции .....	12
1.2. Обоснование механизмов лечебного действия и спектр применения углекислого газа и карбокситерапии в клинической практике .....	19
ГЛАВА 2. Материалы и методы .....	23
2.1. Дизайн исследования .....	23
2.2. Характеристика групп сравнения .....	24
2.3. Методы исследования .....	33
2.4. Методы лечения. Алгоритм применения комбинированной карбокси-лимфотропной терапии .....	43
2.5. Методы статистической обработки результатов .....	46
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	48
ГЛАВА 3. Анализ факторов, предрасполагающих к переходу на комбинированную карбокси-лимфотропную терапию .....	48
3.1. Факторы, предрасполагающие к длительному течению раневого процесса у пациентов, включенных в исследование .....	48
3.2. Факторы, влияющие на результаты лечения пациентов .....	52
ГЛАВА 4. Результаты применения комбинированной карбокси-лимфотропной терапии в лечении хирургической инфекции нижних конечностей .....	61
4.1. Результаты применения комбинированной карбокси-лимфотропной терапии .....	61
4.2. Оценка непосредственных результатов применения комбинированной карбокси-	

лимфотропной терапии .....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	90
ВЫВОДЫ .....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	106

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Хирургическая инфекция мягких тканей является наиболее частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью (48-62% в стационарном звене и до 80% в амбулаторном), а лечение данной группы заболеваний подчас представляет существенные трудности [45]. В общепризнанном комплексе лечебных мероприятий, включающих хирургическое вмешательство, использование системной фармакотерапии и физиотерапевтических процедур важную роль играет местное лечение. Его главной задачей является тщательная санация очага инфекции и полное заживление раны [72]. Помимо этого, залогом успешной терапии данной группы заболеваний является дифференцированный подход к выбору тактики лечения [7].

Основу системной фармакотерапии в лечении хирургических инфекций составляют антибактериальные препараты. Классическими вариантами их введения в организм являются внутривенный или внутримышечный. Между тем, незаслуженно забытым способом введения препаратов является регионарная лимфотропная терапия [5]. Значимость лимфатической системы в поддержании гомеостаза была освещена в работах доктора медицинских наук, профессора Ю.М.Левина и его учеников. Способы управления функциями лимфатической системы, в том числе метод лимфотропной терапии, основанный на гуморальной связи некоторых подкожных зон и кожи с определенными органами и тканями организма, детально описаны в статьях и монографиях (1972–2008 гг.). Роль этой системы в гуморальном интерстициальном транспорте сложно переоценить. Для некоторых органов лимфатическая система является главным дренажным и ассенизирующим или канализационным фактором, обеспечивающим функционирование, особенно в экстремальных условиях. Она же является основной системой по захвату и обмену высокомолекулярных веществ,

попадающих и исходящих из органов [8]. Все эти особенности и взяты за основу эндолимфатической, интранодулярной, паранодулярной и лимфотропной терапии - методик, позволяющих доставить лекарственное вещество в нужное место, в оптимальной концентрации, с возможностью создать депо на 24 часа, не затрагивая другие органы и системы. В зависимости от цели и задачи выбирают разные способы лимфотропной терапии: либо эндолимфатическое введение (непосредственно в канюлированный сосуд), либо лимфотропное (в паренхиму органа), у каждого свои преимущества и недостатки, показания и техника. Вместе с тем, сведения клинического характера по целенаправленному изучению сравнения разных способов введения препаратов сводятся к одному: концентрация в месте поражения препарата введенного лимфотропным способом в течение продолжительного времени (до 24 часов) остается выше, чем при других вариантах введения того же препарата [16].

Немаловажным звеном в лечении хирургической инфекции является и физиотерапевтическое лечение. К настоящему времени физиотерапия в хирургии не только получила глубокое научно-теоретическое обоснование, но и в повседневной практике подтвердила свою эффективность. Наравне с методами, уже давно получившими известность и признание – ультрафиолетовое излучение, постоянные и переменные токи, УВЧ-терапия, в хирургическую практику медленно, но верно входят современные методы лечения хирургической патологии – баротерапия, ультразвук и карбокситерапия. Последняя является инвазивным физиотерапевтическим способом, основанным на подкожном введении углекислого газа, что в итоге стимулирует репаративные процессы в тканях [2].

Учитывая вышесказанное, лимфотропная антибактериальная терапия в сочетании с карбокситерапией могут явиться звеньями одной цепи лечения различных вариантов хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей.

## **Степень разработанности темы исследования**

Исследованием анатомо-физиологических особенностей лимфатической системы и возможностями лимфотропной терапии, в том числе в сочетании с другими видами лечения, занимались Н. А. Бубнова (2015), Р. С. Орлов (2002), Л. В. Поташов (2002), С. А. Столяров (2018), Г. В. Яровенко (2017). Разработкой подходов к комплексному лечению гнойно-септических заболеваний посвящали свои работы Ю.Е. Выренков (2017), З. А. Шевхужев (2017), И. А. Юсупов (2017). За рубежом исследуемой проблеме уделяли внимание J. Cesar (2016), T. Ferreira (2017), R. Ochiai (2017), J. Takeda (2018).

Изучению влияния углекислого газа на организм человека в рамках карбокситерапии посвящали свои исследования Г. Зеленкова (2015), Г. Н. Пономаренко (2019), A. Dijj (2017), A.D. Greenfield (2017).

Отсутствие разработанности в современной литературе по вышеописанной тематике и определило цели и задачи данного диссертационного исследования.

## **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей путем применения комбинированной карбокси-лимфотропной терапии.

## **Задачи исследования**

1. Определить показания для применения комбинированной карбокси-лимфотропной терапии в лечении пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей.
2. Разработать алгоритм применения комбинированной карбокси-лимфотропной терапии в лечении пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей.

3. Разработать и внедрить в клиническую практику способ прогнозирования неэффективности проводимой антибактериальной терапии у пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей.
4. Изучить результаты применения комбинированной карбокси-лимфотропной терапии в лечении хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей с позиций доказательной медицины.

### **Научная новизна**

Разработан и применен алгоритм лечения пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей с применением комбинированной карбокси-лимфотропной терапии, позволяющий улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

Впервые разработан и внедрен в практику способ прогнозирования неэффективности проводимой антибактериальной терапии (патент на изобретение № 2713818 от 07.02.2020 г.) для категории пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей, имеющих нарушения микроциркуляции в зоне поражения.

Впервые разработана и внедрена в практику программа для экспресс-прогноза эффективности проводимого лечения на основе анализа микрокровотока с помощью многофункционального диагностического прибора ЛАКК-М (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019667589 от 25.12.2019).

Доказана целесообразность и эффективность предложенного метода комбинированной карбокси-лимфотропной терапии в лечении пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании результатов данной работы были изучены варианты лечения хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей. В соответствии с этим

были сформулированы показания для применения комбинированного карбокси-лимфотропного лечения у пациентов, страдающих хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей. Анализ полученных в ходе исследования данных позволил разработать способ прогнозирования неэффективности проводимой антибактериальной терапии у данной категории пациентов для выбора наиболее подходящей схемы лечения, а также разработать программу для экспресс-прогноза эффективности проводимого лечения.

### **Методология и методы исследования**

Настоящее диссертационное исследование базируется на сублимации имеющихся в современной научной литературе данных, посвященных терапии хирургических инфекций нижних конечностей, проведении анализа современного состояния и актуальности данной тематики. После формирования цели, задач, автором выбран план выполнения настоящей диссертационной работы, проведена выборка клинического материала и объектов исследования.

Объектами исследования стали пациенты с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей. Изучали и анализировали особенности течения заболеваний представленной группы в зависимости от анатомо-физиологических особенностей лимфатической системы и с учетом микрокровотока в пораженном сегменте. Были изучены факторы, способствующие длительному течению заболеваний из данной группы и факторы, влияющие на результаты лечения пациентов.

В процессе исследования были использованы клинические, лабораторные, инструментальные методы обследования, микробиологические методы исследования раневого отделяемого, методы статистического анализа.

Математическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 24 PS IMAGO 4.0, лицензия № 5725-A54.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Применение способа прогнозирования неэффективности проводимой антибактериальной терапии у пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей дает возможность подобрать оптимальную схему лечения в зависимости от состояния микроциркуляции зоны поражения.
2. Разработанная программа для экспресс-прогноза эффективности проводимого лечения позволяет на основе анализа микрокровотока в зоне поражения определить наиболее подходящую для категории пациентов с нарушением микроциркуляции тактику лечения.
3. Предложенный метод комбинированной карбокси-лимфотропной терапии с позиций доказательной медицины достоверно улучшает результаты лечения пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей.

### **Степень достоверности полученных результатов**

Достоверность данных, которые были получены в ходе настоящего диссертационного исследования, подтверждается использованием в диссертации актуальных методик проведения исследований. Полученные результаты обобщены с применением принципов доказательной медицины и статистическими расчетами с использованием программы Statistics 6.0.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на VI международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, Казахстан, 2018); на юбилейной научно-практической конференции «Клинические и медико-биологические аспекты активного долголетия», посвященной 25-летию Медицинского университета «Реавиз» (Самара, 2018); на LXXIII международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные

проблемы современной медицины и фармации» (Минск, Белоруссия, 2019); на дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Инновации в медицине и фармации – 2019» (Минск, Белоруссия, 2019).

### **Внедрение результатов исследования**

Разработанные в процессе исследования показания и алгоритм комбинированной карбокси-лимфотропной терапии для лечения пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей, способ прогнозирования неэффективности проводимой антибактериальной терапии у данной категории пациентов, а также программа для экспресс-прогноза эффективности проводимого лечения внедрены в практическую деятельность Многопрофильной клиники «РЕАВИЗ» и ГБУЗ СО СГБ №10.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре хирургических болезней Медицинского университета «РЕАВИЗ».

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно поставлена цель и задачи данного диссертационного исследования, осуществлен патентный и литературный поиск по изучаемой проблеме. Диссертантом непосредственно проведено хирургическое лечение пациентов исследуемых групп, и последующее их клиническое ведение до выписки из стационара. Соискателем сформулированы результаты и выводы из диссертационного исследования. Сформулирован ряд практических рекомендаций для врачей, работающих в практическом здравоохранении. Личное участие автора в научной работе >90%.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с паспортом специальности 3.1.9. Хирургия «Экспериментальная и клиническая разработка

методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику  
клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в  
клиническую практику».

### **Публикации по теме диссертации**

Автором опубликовано 6 научных статей, три из которых входят в перечень изданий, рекомендованных высшей аттестационной комиссией для публикации своих результатов для соискания ученых степеней кандидата и доктора наук. Диссертантом также получен один патент Российской Федерации на изобретение и одно свидетельство на аппаратную регистрацию программы для электронно-вычислительной машины.

### **Объем и структура диссертации**

Настоящее диссертационное исследование выполнено на 121 странице машинописного текста в программе Microsoft Word 14 шрифтом, интервал 1,5. Структура диссертации состоит из введения, литературного обзора, четырех глав выполненных собственных исследований, списка литературы. Диссертация проиллюстрирована двадцатью одной таблицей и тридцатью рисунками.

## **ГЛАВА 1. Обзор литературы**

### **1.1. Применение лимфотропной терапии в лечении хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей с позиции анатомо-физиологических особенностей лимфатической системы и течения хирургической инфекции**

У человека, как и у большинства позвоночных животных, наряду с кровеносной системой, обеспечивающей циркуляцию крови в организме, имеется вторая трубчатая система, лимфатическая. С ней связано образование и передвижение лимфы. «Лимфа образуется из тканевой (интерстициальной) жидкости, которая накапливается в межклеточном пространстве в результате преобладания фильтрации жидкости над реабсорбцией через стенку кровеносных капилляров» [76].

Состоит лимфа из клеточных элементов - белков, липидов, низкомолекулярных органических соединений (аминокислоты, глюкоза, глицерин) и электролитов. Лимфоциты образуют основу клеточного состава лимфы, в отличие от эритроцитов, содержащихся там в ограниченном количестве и тромбоцитов, не встречающихся в ней в норме. Макрофаги и моноциты встречаются в составе лимфы не часто, а вот гранулоциты могут поступать в ее состав из очагов инфекции. Ионный состав лимфы идентичен составу плазмы крови и интерстициальной жидкости. Белковый состав лимфы зависит от скорости ее образования: чем больше образуется лимфы из поступающей в организм жидкости, тем соответственно и меньше содержание белка. Также в небольшом количестве в лимфе можно обнаружить все факторы свертывания, антитела, а также ферменты, имеющиеся в плазме. В виде липопротеинов в лимфе содержатся фосфолипиды и холестерин [10; 71; 94].

Звеньями лимфатической системы являются: капилляры, сосуды, узлы, сплетения, стволы и протоки.

Структурно-функциональной единицей лимфатической системы является лимфангион. Путем его ритмического сокращения лимфа осуществляет движение к

впадению протоков в обобщенные вены головы и шеи. По мнению ряда авторов лимфангионы представляют собой лимфатические микросердца трубчатого строения, в структуру которых входит достаточно развитая мышечная "манжетка" и клапанная система. Наполнение их лимфой происходит путем ее перемещения из капиллярного русла в мелкие лимфатические сосуды. В случаях, когда стенки лимфангиона растягиваются из-за поступающей в них лимфы, происходит ритмичное сокращение гладкой мускулатуры клеток мышечной "манжетки" [64].

«Лимфа, оттекающая от различных органов, проходит последовательно через несколько лимфатических узлов. Так, лимфатические сосуды нижней конечности имеют 8-10 узлов. В ряде случаев сосуды, отводящие лимфу от органов, минуют узлы и впадают непосредственно в лимфатические коллекторы. В подобных ситуациях создаются благоприятные условия для раннего метастазирования злокачественных опухолей, либо для лимфогенного распространения бактериальной инфекции» [68].

Исходя из всего вышеперечисленного, можно заключить, что лимфатическая система занимает особое место в развитии инфекций различной этиологии, так как распространение токсинов происходит в основном с током лимфы.

Что же касается хирургической инфекции, то к ней относятся инфекционные процессы в организме человека, в лечении и профилактике которых необходимы или могут оказаться необходимыми те или иные хирургические пособия, а также любые инфекционные процессы, осложняющие хирургические заболевания, хирургические вмешательства и травмы (инфицированные и гнойно-некротические раны) [6; 61].

Классификация хирургической инфекции [52]:

1. Острая

1.1. Гнойная

1.2. Гнилостная

1.2.1. Анаэробная (газовая) гангрена

1.2.2. Специфическая (столбняк, сибирская язва).

## 2. Хроническая

2.1. Неспецифическая (гнойная, серозно-гнойная): первичная, вторичная;

2.2. Специфическая (туберкулез, сифилис, актиномикоз).

По распространенности процесса хирургическую инфекцию подразделяют на местную и общую [24; 25].

Другим вариантом является объединенная классификация РАСХИ, 2009 года [91], представленная в Таблице 1.

**Таблица 1 – Классификация хирургических инфекций кожи и мягких тканей**

Характер инфекции	Классификация по степени тяжести	Уровень поражения	Заболевания
1. Первичные	1.1. Неосложненные инфекции	1-й уровень - кожа	Фурункул и фурункулез
			Рожа
		2-й уровень – подкожная клетчатка	Карбункул
			Гидраденит
			Неосложненные абсцессы
			Целлюлит
	1.2. Осложненные инфекции	2-й уровень – подкожная клетчатка	Некротический целлюлит
3-й уровень – поверхностная фасция		Некротический фасциит	

Продолжение таблицы 1

		4-й уровень – мышцы и глубокие фасциальные структуры	Пиомиозит
			Мионекроз
			Укусы
			Послеоперационные раны
			Синдром диабетической стопы
			Трофические язвы
			Пролежни
			Ожоговые раны

В отличие от подавляющего большинства инфекционных процессов, хирургическая инфекция, как правило, имеет определенную локализацию. Хотя хирургическую инфекцию и подразделяют на общую и местную, при так называемой общей инфекции (наблюдающейся у небольшого числа больных хирургической инфекцией), процесс обычно начинается с местного инфекционного очага. С другой стороны, при местной хирургической инфекции процесс невозможно представить себе узко локализованным: местный инфекционный очаг оказывает влияние на весь организм, сопровождается более или менее выраженной общей реакцией и может при неблагоприятном течении повести к гибели пациента [44; 54].

На сегодняшний день именно состояние кровотока в области хирургической инфекции большинство авторов считают наиболее значимым фактором, влияющим на характер течения заболеваний данной группы, а также на сроки репарации [8].

«В клиническом течении хирургической инфекции выделяют две стадии (фазы) местных расстройств:

1. Серозно-инфильтративная – явление обратимое, подлежащее консервативному лечению.
2. Гнойно-некротическая – явление условно обратимое, которое требует оперативного лечения.

В зависимости от фазы течения инфекционного процесса возможно проведение консервативного, оперативного либо комбинированного лечения.

Консервативные лечебные мероприятия проводятся в серозно-инфильтративную стадию. Оперативное лечение абсолютно показано при развитии гнойно-некротических процессов в очаге воспаления. При этом оно может комбинироваться с компонентами консервативного воздействия на патологический процесс, такими как антибиотикотерапия и физиотерапевтическое лечение» [77].

Что же касается общего лечения, то первостепенное значение отдается этиотропной терапии, т.е. введению антибактериальных препаратов. Как было сказано выше в разделе посвященном особенностям лимфатической системы, высокая концентрация лекарственных веществ в лимфатической системе, что в свою очередь, существенно снижает риск возникновения послеоперационных осложнений. Поэтому эндолимфатическое и лимфотропное введение антибиотиков и ряда других препаратов является патогенетически обоснованным [14; 101; 106; 147].

На сегодняшний день существует два вида эндолимфатической терапии (ЭЛТ):

- прямая - введение препаратов непосредственно в лимфатические сосуды или узлы (собственно ЭЛТ);
- непрямая - лимфотропная терапия или регионарная лимфотропная терапия (РЛТ) - введение препаратов в различные клетчаточные пространства с последующей резорбцией их в лимфатическую систему [96].

Преимущества ЭЛТ в лечении хирургической инфекции обусловлено следующими возможностями:

- поддержание в течение длительного периода времени терапевтической концентрации антибиотика в лимфатических сосудах и центральной лимфе, что крайне важно, учитывая токсичность лимфы при воспалительном процессе и нахождение в ней микроорганизмов;
- обеспечение еще более длительной бактерицидной концентрации антибиотика в регионарных лимфатических узлах, что способствует усилению их фильтрационно-барьерной функции и уменьшению вызванных воспалением морфофункциональных нарушений. Необходимо отметить, что ни при одном другом способе введения антибиотиков (внутримышечном, внутривенном, внутриартериальном и др.) не удастся добиться столь значительной их концентрации в лимфатическом русле. В то же время именно насыщение антибиотиками лимфатической системы создает мощное препятствие для генерализации процесса;
- разовое эндолимфатическое введение антибиотика сохраняет его бактерицидную концентрацию в плазме в течение суток, что объясняется медленным, дозированным поступлением антибиотика в кровь из лимфатических узлов и грудного лимфатического протока;
- достижение максимальной концентрации антибиотика в очаге воспаления. Высокая концентрация антибиотика в зоне воспаления сохраняется в течение 24-48 ч после инфузии. Подобные данные объясняют тем, что лимфоциты больше, чем другие клетки крови, могут депонировать антибиотики. Именно в лимфатических узлах при длительном контакте с препаратами и происходит подобная «активация» клеток. «Активные» лимфоциты затем проникают в очаг воспаления, как бы принося на себе антибиотики. Определенное значение имеют также вызванные воспалением изменения лимфообращения и микроциркуляции;
- минимизация общей дозы антибиотика, что значимо не только с учетом

токсичности и аллергогенности антибиотикотерапии, но и с экономических позиций;

- иммуномодулирующий эффект ЭЛТ. При эндолимфатическом введении антибиотиков отсутствует привычный для них иммунодепрессивный эффект. Иммуностимулирующее действие ЭЛТ объясняется повышением функциональной активности лимфоцитов, увеличением синтеза иммуноглобулинов и нормализацией иммунной функции лимфатических узлов вследствие санации лимфатического русла [56; 63; 86; 100].

«Наиболее часто применяется внутрисосудистая ЭЛТ, для выполнения которой необходима катетеризировать лимфатический сосуд чаще всего на нижней конечности - тыле стопы и по медиальной или латеральной поверхности голени.

Для того чтобы создать наибольшую регионарную концентрацию антибиотика при ЭЛТ применяют временный фармакологический блок лимфооттока. Поскольку антибиотики блокируют сократительную активность лимфатических сосудов, их применяют в высоких концентрациях. В качестве растворителя используется 0,5% раствор новокаина, который препятствует сокращению лимфангионов» [9].

Лимфотропная же терапия, в первую очередь в связи со своей технической простотой, широко применяется в гнойной хирургии и имеет преимущества по сравнению с традиционными способами введения препаратов.

«Существует несколько путей создания лимфотропности. Наиболее простые используются при введении лекарственных средств в ткани, чаще всего подкожно с предварительным введением лидазы. Ее дозировка зависит от массы и возраста пациента. У ребенка до 3-4 лет она не превышает 8 ед., до 11-12 лет оправданно введение 16 ед., старше - 32 ед. Иглу, как правило, не извлекают и спустя 1-2 минуты через нее же вводят лекарственный препарат. Действие лидазы предопределяет его преимущественное поступление в лимфатические капилляры» [8; 9; 16; 17].

Лимфотропная терапия заключается в введении антибиотика в место максимальной "концентрации" лимфатических капилляров. Ключевой особенностью является медленная скорость введения с определенной дозировкой. Так, например, при проведении лимфотропной терапии антибиотик вводится одноразово в течение 24 часов. Зачастую при любом местном гнойном процессе достаточно от трех до четырех инфузий раствора [16].

## **1.2. Обоснование механизмов лечебного действия и спектр применения углекислого газа и карбокситерапии в клинической практике**

Еще одним звеном в комбинированном лечении хирургической инфекции мягких тканей является физиотерапевтическое, и в частности применение карбокситерапии. «Карбокситерапия – физиотерапевтический метод, основанный на регулируемой инъекции чистого медицинского углекислого газа в различные части тела с целью улучшения кровоснабжения тканей, повышения эластичности кожи, стимулирования образования нового коллагена и уменьшения жировых отложений» [65].

Использование углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ) имеет многолетнюю традицию во многих медицинских областях, идет ли речь о системном (ингаляционном) либо о локальном (трансдермальном, внутрикожном, субдермальном либо внутримышечном) его использовании.

Под термином карбокситерапия в настоящее время подразумевается применение  $\text{CO}_2$  в форме инъекций. Применение  $\text{CO}_2$  в медицине и бальнеотерапии прошло многолетнее развитие. Вначале оно осуществлялось опытным путем, затем перешло на солидную научную базу. Уже в античную эпоху в купальнях применяли газовые испарения вулканических сольфатар.

Позднее углекислый газ стал использоваться вместе с сероводородом. Целенаправленно в терапевтических целях углекислый газ применяют начиная с

1720 года. Более широкое распространение во все медицинские сферы применение углекислого газа получило лишь в XX веке. Начиная с 60-х годов прошлого века были опубликованы работы о применении углекислого газа в ангиологии (артериопатии, микроангиопатии), урологии (эректильная дисфункция), ревматологии (артриты), дерматологии (келоиды, вульгарный псориаз, ulcerации различного генеза), в спортивной и эстетической медицине. В настоящее время применение карбокситерапии стало практически повсеместным [36; 65; 89].

Углекислый газ – бесцветный, негорючий, малореактивный газ, возникающий в процессе естественных биологических процессов – горения углерода в воздухе, дыхания и квашения. Самая высокая концентрация данного газа в природе отмечается в местах его выхода из земли в вулканически активных областях планеты и в некоторых природных минеральных водах. Концентрация углекислого газа в атмосфере очень маленькая [65; 89].

Что же касается действия углекислого газа в тканях человеческого организма, то этот механизм носит название эффект Бора, по имени датского ученого Христиана Бора. Именно он в 1904 году описал реакцию, при которой углекислый газ в тканях реагирует с молекулами воды с возникновением молекулярной угольной кислоты. Она в свою очередь снижает рН тканей и как следствие ослабляет связь между гемоглобином и кислородом. Последующие химические реакции (уменьшение двухвалентных ионов кальция и расщепление образовавшейся угольной кислоты на  $H^+$  и  $HCO_3^-$ ) способствуют появлению гидрокарбоната кальция, что переводит кислую среду в щелочную и в конечном итоге приводит к обезболивающему и спазмолитическому действию. Происходит расслабление тонуса артериол и капилляров, а, следовательно, улучшается трофика обрабатываемой зоны. Избыток  $CO_2$  выводится из организма легкими [36; 89].

Газ, применяемый для карбокситерапии, носит название медицинский. Он стерилен и отвечает определенным требованиям: смесь не должна содержать более 95% углекислого газа, более 4% азота и более 1 % кислорода; смесь должна быть

химически и биологически безвредна. Газ подается с помощью специального прибора, который дозирует подачу углекислого газа в литрах в минуту (л/мин). Выбор длины иглы зависит от зоны воздействия и толщины кожи на этой зоне (минимальная длина 4 мм). Обрабатываемая поверхность протирается раствором антисептика до и после процедуры [36; 89].

Сразу после процедуры под кожей образуется участок эмфиземы с характерным увеличением объема тканей, который исчезает в течение нескольких минут. После введения газ находит под кожей пути своего распространения в зависимости от сопротивления тканей. Лучше всего это происходит вблизи артерий и вен. Сам углекислый газ после процедуры выводится из организма полностью спустя 20-30 минут. Продолжительность сеанса около 10 минут, в зависимости от обрабатываемой площади [89].

Как и к любому другому методу лечения, к карбокситерапии есть определенные показания и противопоказания.

Показания:

- Травматология и ортопедия – посттравматические состояния, сопровождающиеся болевым синдромом; артрозы, острые и хронические болевые синдромы;
- Неврология - полинейропатия, состояния после энцефалита, болезнь Паркинсона, корешковый синдром при остеохондрозе;
- Гинекология - олиго- и аменорея;
- Урология - эректильная дисфункция в следствии ангиопатии;
- Ревматология - болезненные мышечные ирритации;
- Ангиология, флебология - акроцианоз, болезнь Рейно, болезнь Бюргера, ангиопатия; хроническая венозная недостаточность с трофическими изменениями на коже;
- Спортивная медицина - травмы различного генеза;
- Хирургия - улучшение заживления ран;

- Дерматология - алопеции, псориаз и др.;
- Эстетическая медицина, косметология - улучшение эластичности кожи, компонент антивозрастной терапии, уменьшение отеков и темных кругов под глазами.

Противопоказания:

- Тяжелое течение ишемической болезни сердца;
- Острая эмболия;
- Тромбофлебиты;
- Гангрены конечностей;
- Некомпенсированная артериальная гипертензия;
- Состояния после инсульта и инфаркта;
- Период беременности и грудного вскармливания;
- Острые инфекционные заболевания;
- Высокая температура тела;
- Острые психические расстройства;
- Острые гнойно-воспалительные процессы до проведения адекватной хирургической обработки гнойного очага и до обеспечения оттока экссудата [36; 77; 89].

Таким образом, исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о том, что и лимфотропная терапия, и карбокситерапия в лечении хирургических инфекций мягких тканей нижних конечностей являются высокоэффективными способами с доказанными положительными результатами. Однако вопрос об их комбинации у одного пациента остается открытым. В литературе не встречается информации об их комбинированном использовании при лечении заболеваний из группы хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей. Соответственно, тема данной научной работы является актуальной и малоизученной, а, следовательно, требует детального изучения с подробным разбором в последующих главах.

## ГЛАВА 2. Материалы и методы

### 2.1. Дизайн исследования

Диссертационное исследование было проведено на базе хирургического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 10» и Многопрофильной клиники «РЕАВИЗ» в период с сентября 2016 года по июль 2019 года. Автором были проанализированы клинические наблюдения 112 пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей. На момент начала наблюдения все пациенты страдали различными формами хирургических инфекций.

Всеми пациентами основной и контрольных групп было подписано добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство. Фото и видеосъемка всех этапов хирургических операций также была согласована. Этические нормы были соблюдены.

Критериями включения в исследование стали: наличие у пациентов абсцесса, флегмоны, рожистого воспаления эритематозной или буллезной формы, нагноившейся гематомы или инфицированной раны в нижней трети голени и/или на стопе по площади до 1% от площади поверхности тела; отсутствие декомпенсации по сопутствующим соматическим заболеваниям.

Критериями исключения из исследования явились: наличие у пациентов сахарного диабета, наличие онкологических заболеваний, декомпенсация по сопутствующим соматическим заболеваниям, иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция, первичный иммунодефицит), период беременности и лактации.

Пациенты были разделены на три группы. Подходы к обследованию больных в группах были одинаковы. Первая группа – контрольная, ее составили 39 пациентов, получавшие антибактериальные препараты путем системного (внутривенного или внутримышечного) введения. Вторая группа – первая основная, в которую вошли 36 пациентов, лечение которых, помимо местного лечения, осуществлялось путем

лимфотропной антибактериальной терапии. Третью группу – вторую основную, составили 37 пациентов, помимо лимфотропной антибактериальной терапии получавшие в качестве физиотерапевтического лечения карбокситерапию. Распределение по группам исследования было рандомным, при этом основные и контрольная группы были сопоставимы по всем параметрам, влияющим на результаты лечения.

Первым днем наблюдения считали день поступления, когда выполняли хирургическую обработку раны, очага рожистого воспаления, либо вскрытие и дренирование очага хирургической инфекции. С этого же дня начинали производить антибактериальную терапию (системную в контрольной группе и путем лимфотропного введения в обеих основных). Во второй основной группе со второго дня лечения назначали карбокситерапию на область поражения. Пациентов всех трех групп перевязывали ежедневно до стихания явлений воспаления (т.е. в первой фазе раневого процесса) и раз в два дня после (во второй и третьей фазах) с применением одинаковых препаратов (водные и спиртовые растворы антисептиков и водорастворимые мази с антибактериальным компонентом в первой фазе; жирорастворимые мази во второй фазе). Течение раневого процесса оценивали на всем протяжении нахождения пациента на стационарном лечении.

## **2.2. Характеристика групп сравнения**

В процессе выполнения исследования сравнивали основные и контрольную группы пациентов по параметрам, влияющим на результаты лечения. Распределение пациентов по полу и возрасту в группах сравнения представлено в Таблице 2.

**Таблица 2 - Распределение пациентов групп сравнения по возрасту и полу**

Возраст (лет)	Пол												Итого	%
	Женщины						Мужчины							
	Абс.			%			Абс.			%				
	КГ	ОГ-1	ОГ-2	КГ	ОГ-1	ОГ-2	КГ	ОГ-1	ОГ-2	КГ	ОГ-1	ОГ-2		
18-29	1	2	0	0,9	1,8	-	3	2	1	2,6	1,8	0,9	9	8
30-39	4	3	3	3,7	2,6	2,6	3	2	4	2,6	1,8	3,7	19	17
40-49	9	11	7	8	9,8	6,2	1	4	4	0,9	3,7	3,7	36	32,3
50-59	4	2	5	3,7	1,8	4,4	7	4	3	6,2	3,7	2,5	25	22,3
60-69	2	0	3	1,8	-	2,6	2	1	2	1,8	0,9	1,8	10	8,9
70-75	2	3	3	1,8	2,6	2,6	1	2	2	0,9	1,8	1,8	13	11,5
Всего	22	21	21	19,9	18,5	18,5	17	15	16	15,3	13,7	14	112	100,0

Примечание: ОГ- основная группа, КГ- контрольная группа.

В Таблицах 3,4 и 5 приведены сведения о статистической достоверности распределения пациентов по полу и возрасту между группами исследования.

**Таблица 3 - Сведения о статистической достоверности распределения пациентов по полу и возрасту в контрольной и первой основной группах исследования**

Возраст /женщины	КГ	ОГ-1	Критерий Пирсона ( $\chi^2$ )	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
18-29	1	2	1,895	1,21	p > 0,05
30-39	4	3	0,558	0,308	p > 0,05
40-49	9	11	2,644	2,203	p > 0,05
50-59	4	2	3,141	2,457	p > 0,05
60-69	2	0	9,524	7,544	p < 0,01
70-75	2	3	1,307	0,852	p > 0,05
Всего	22	21	0,076	0,017	p > 0,05
Возраст /мужчины					
18-29	3	2	0,711	0,419	p > 0,05
30-39	3	2	0,711	0,419	p > 0,05
40-49	1	4	15,852	14,363	p < 0,001
50-59	7	4	4,696	4,071	p < 0,05
60-69	2	1	1,553	1,004	p > 0,05
70-75	1	2	3,196	2,396	p > 0,05
Всего	17	15	0,076	0,017	p > 0,05

Примечание: ОГ- основная группа, КГ- контрольная группа.

**Таблица 4 - Сведения о статистической достоверности распределения пациентов по полу и возрасту в контрольной и второй основной группах исследования**

Возраст /женщины	КГ	ОГ-2	Критерий Пирсона ( $\chi^2$ )	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
18-29	1	0	4,651	2,83	p < 0,05
30-39	4	3	0,558	0,308	p > 0,05

Продолжение таблицы 4

40-49	9	7	1,229	0,926	p > 0,05
50-59	4	5	0,955	0,646	p > 0,05
60-69	2	3	1,307	0,852	p > 0,05
70-75	2	3	1,307	0,852	p > 0,05
Всего	22	21	0,002	0,009	p > 0,05
Возраст /мужчины					
18-29	3	1	6,173	5,137	p < 0,05
30-39	3	4	1,611	1,203	p > 0,05
40-49	1	4	13,996	12,57	p < 0,001
50-59	7	3	11,983	10,938	p < 0,001
60-69	2	2	0,025	0,003	p > 0,05
70-75	1	2	2,623	1,891	p > 0,05
Всего	17	16	0,002	0,009	p > 0,05

Примечание: ОГ- основная группа, КГ- контрольная группа.

**Таблица 5 - Сведения о статистической достоверности распределения пациентов по полу и возрасту в первой и второй основной группах исследования**

Возраст /женщины	ОГ-1	ОГ-2	Критерий Пирсона (x <sup>2</sup> )	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
18-29	2	0	10	8,01	p < 0,01
30-39	3	3	0	0,041	p > 0,05
40-49	11	7	7,407	6,65	p < 0,01
50-59	2	5	7,347	6,354	p < 0,01
60-69	0	3	15,385	13,306	p < 0,001
70-75	3	3	0	0,041	p > 0,05

Продолжение таблицы 5

Всего	21	21	0,051	0,007	p > 0,05
Возраст /мужчины					
18-29	2	1	2,84	2,095	p > 0,05
30-39	2	4	4,393	3,672	p < 0,05
40-49	4	4	0,072	0,012	p > 0,05
50-59	4	3	1,785	1,363	p > 0,05
60-69	1	2	1,964	1,348	p > 0,05
70-75	2	2	0,031	0,001	p > 0,05
Всего	15	16	0,051	0,007	p > 0,05

Примечание: ОГ- основная группа, КГ- контрольная группа.

89 человек (79,4%) из всех, включенных в исследование, были трудоспособного возраста, из чего можно сделать вывод о социальной значимости данной группы заболеваний. Средний возраст пациентов составил  $49,3 \pm 1,7$  лет. Лиц женского пола было 64 (57%), мужского – 48 (43%) человек. На основе расчета критериев Пирсона ( $\chi^2$ ) и критериев  $\chi^2$  с поправкой Йейтса достоверных различий между группами по полу и возрасту выявлено не было.

Распределение пациентов по нозологическим формам хирургической инфекции представлено в Таблице 6.

**Таблица 6 - Нозологические формы хирургической инфекции у пациентов групп сравнения**

Нозологическая форма	КГ		ОГ-1		ОГ-2		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Абсцесс	3	2,7	1	0,9	3	2,7	7	6,3

Продолжение таблицы 6

Флегмона	10	8,9	10	8,9	11	9,8	31	27,6
Рожистое воспаление:								
эритематозная форма	4	3,6	3	2,7	5	4,4	12	10,7
буллезная форма	3	2,7	5	4,4	4	3,6	12	10,7
Нагноившаяся гематома	5	4,4	8	7,0	3	2,7	16	14,1
Инфицированная рана	14	12,5	9	8,0	11	9,8	34	30,3
Всего	39	34,8	36	31,9	37	33,3	112	100,0

Примечание: ОГ- основная группа, КГ- контрольная группа.

Как видно из данной таблицы, все пациенты были с проявлениями острой гнойной инфекции согласно классификации хирургической инфекции М. И. Кузина.

В ходе клинического обследования у 83 пациентов (74%) были выявлены сопутствующие заболевания, из них 29 пациентов контрольной группы (74,4 %); 29 пациентов первой основной группы (80,5%) и 25 пациентов второй основной группы(67,6%).

Распределение пациентов по выявленным сопутствующим заболеваниям представлено в Таблице 7.

**Таблица 7 - Сопутствующие заболевания у пациентов групп сравнения**

Группы сравнения/ Сопутствующие заболевания	КГ(n=39)	ОГ-1 (n=36)	ОГ-2 (n=37)	Всего (n=112)
Сопутствующие заболевания выявлены	29	29	25	83
Одно сопутствующее заболевание	15	16	13	44
Два и более сопутствующих заболевания	15	12	12	39
Облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей	14	15	13	42
Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей	9	8	10	27
Другие сопутствующие заболевания	18	23	23	64

Примечание – 1. ОГ- основная группа, КГ- контрольная группа 2. Облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей и ХВН нижних конечностей вынесены отдельно, т. к. являются факторами, предрасполагающими к длительному течению раневого процесса (см. п. 3.1.«Факторы, предрасполагающие к длительному течению раневого процесса у пациентов, включенных в исследование»).

Сведения о статистической достоверности распределения выявленных сопутствующих заболеваний среди пациентов групп сравнения представлены в Таблицах 8, 9 и 10.

**Таблица 8 - Сведения о статистической достоверности распределения выявленных сопутствующих заболеваний среди пациентов контрольной и первой основной групп сравнения**

Группы сравнения/ Сопутствующие заболевания	КГ (n=39)	ОГ-1 (n=36)	Критерий Пирсона ( $\chi^2$ )	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Сопутствующие заболевания выявлены	29	29	1,1	0,773	p > 0,05
Одно сопутствующее заболевание	15	16	0,737	0,512	p > 0,05
Два и более сопутствующих заболевания	15	12	0,571	0,37	p > 0,05
Облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей	14	15	0,701	0,479	p > 0,05
Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей	9	8	0,021	0,001	p > 0,05
Другие сопутствующие заболевания	18	23	1,691	1,343	p > 0,05

Примечание: ОГ- основная группа, КГ- контрольная группа.

**Таблица 9 - Сведения о статистической достоверности распределения выявленных сопутствующих заболеваний среди пациентов контрольной и второй основной групп сравнения**

Группы сравнения/ Сопутствующие заболевания	КГ (n=39)	ОГ-2 (n=37)	Критерий Пирсона ( $\chi^2$ )	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Сопутствующие заболевания выявлены	29	25	1,119	0,814	p > 0,05
Одно сопутствующее заболевание	15	13	0,238	0,116	p > 0,05
Два и более сопутствующих заболевания	15	12	0,794	0,553	p > 0,05
Облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей	14	13	0,013	0,001	p > 0,05
Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей	9	10	0,416	0,232	p > 0,05
Другие сопутствующие заболевания	18	23	1,691	1,343	p > 0,05

Примечание: ОГ- основная группа, КГ- контрольная группа.

**Таблица 10 - Сведения о статистической достоверности распределения выявленных сопутствующих заболеваний среди пациентов первой и второй основной групп сравнения**

Группы сравнения/ Сопутствующие заболевания	ОГ-1 (n=36)	ОГ-2 (n=37)	Критерий Пирсона ( $\chi^2$ )	Поправка Йейтса	Уровень значимости (p)
Сопутствующие заболевания выявлены	29	25	4,391	3,74	p > 0,05
Одно сопутствующее заболевание	16	13	1,809	1,441	p > 0,05
Два и более сопутствующих заболевания	12	12	0,018	0	p > 0,05
Облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей	15	13	0,902	0,647	p > 0,05
Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей	8	10	0,622	0,39	p > 0,05
Другие сопутствующие заболевания	23	23	0,018	0	p > 0,05

Примечание: ОГ- основная группа, КГ- контрольная группа.

Наиболее распространенными и значимыми среди сопутствующих заболеваний в нашем исследовании являлись облитерирующий атеросклероз и ХВН нижних конечностей.

### **2.3. Методы исследования**

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялось комплексное обследование, состоявшее из клинического осмотра, лабораторных и инструментальных исследований.

### 2.3.1. Клинический осмотр

Осмотр пациента начинали с опроса, во время которого отмечали жалобы, субъективные ощущения, наличие или отсутствие болей в области раневого дефекта или очага хирургической инфекции.

В анамнезе заболевания отмечали его продолжительность и особенности течения, время начала заболевания и факторы, способствующие его возникновению. Обращали внимание на наличие подобных заболеваний ранее, а также насопутствующую соматическую патологию.

При осмотре оценивали состояние нижних конечностей: цвет и температуру кожного покрова; наличие изменений со стороны кожи (сыпь, экзематозные участки, сухость и т.д.); наличие либо отсутствие чувствительности; объем движения в суставах; деформацию конечностей; определяли пульсацию на артериях нижних конечностей и аускультацию магистральных артерий. Также подробно описывали очаг хирургической инфекции либо раневой дефект (локализация на конечности, размеры, края, гиперемия и гипертермия, болезненность при пальпации, симптом флюктуации при наличии гнойного очага и т.д.).

### 2.3.2. Бактериологическое исследование

При поступлении, до выполнения хирургической обработки либо сразу после вскрытия гнойного очага у всех пациентов основных и контрольной групп брали мазок из раны (за исключением пациентов с эритематозной формой рожистого воспаления ввиду отсутствия субстрата для исследования). Далее проводили исследование раневого отделяемого на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. Посевы в группах исследования брали в день поступления, а затем на 3-й и 7-й дни наблюдения. Микробиологические исследования проводилось на базе кафедры медико-биологических дисциплин

Медицинского университета «РЕАВИЗ», а также в микробиологической лаборатории ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области.

Для забора материала использовались стерильные транспортные пробирки со средой Эймса и тампоном-тупфером Amies 155x12 мм, пластик / вискоза фирмы SARSTED (Сарштедт, Германия). Данные пробирки содержат среду Эймса, позволяющую сохранить для анализа даже самые чувствительные микроорганизмы в течение 2-3 суток.

После забора материала посев производили в течение первых 24 часов путем нанесения вращательных движений тупфером из транспортной пробирки по твердой питательной среде, находящейся в чашке Петри. Видовую характеристику микроорганизмов проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе методом MALDI-TOF.

«Для проведения определения чувствительности к антибиотикам на поверхность зараженной твердой питательной среды при помощи пинцета закладывали диски с соответствующими антибактериальными препаратами на расстоянии 2 см от края чашки и на одинаковом расстоянии друг от друга. На одну чашку накладывали максимум 6 дисков. Инкубацию проводили в термостате в течение 18 – 20 часов при температуре 35° - 37<sup>0</sup>С, после чего учитывали результаты» [21].

Используемые в медицине понятия чувствительности и устойчивости микроорганизмов к антибиотикам и химиотерапевтическим препаратам основаны на клинической точке зрения. В соответствии с этим подходом, критерием чувствительности микроба является концентрация антибиотика (химиопрепарата) в организме человека (в очаге инфекции) в ЕД/мл или мкг/мл, которая достигается при терапевтических дозировках препарата. С этим критерием сравнивают определяемую в лабораторных условиях минимальную концентрацию антибиотика (в ЕД/мл или мкг/мл), способную ингибировать рост микроорганизма. Микроб считается чувствительным, если минимальная

концентрация антибактериального препарата для этого патогена «in vitro», будет меньше чем «in vivo» при терапевтических дозировках. Когда минимальная концентрация равна концентрации антибиотика в тканях при максимально допустимой дозировке – микроб относят к среднечувствительным, а если превышает – к устойчивым [21].

### 2.3.3. Цитологическое исследование

У всех пациентов основных и контрольной групп, за исключением пациентов с эритематозной формой рожистого воспаления ввиду отсутствия субстрата для взятия мазка, было проведено цитологическое исследование раневого отделяемого по методике «мазков-отпечатков» в день поступления, на 3-й и на 7-й дни исследования.

Для этого использовались стандартные предметные стекла 75\*25 мм BioVitrum (CITOTEST, Китай). Отделяемое из раны брали стерильным шпателем и наносили тонким слоем на стекло. Фиксацию производили на воздухе естественным путем при комнатной температуре. Затем в течение первых суток препарат окрашивали по Романовскому-Гимзе. Такая окраска позволяла при микроскопии дифференцировать микробные клетки и клеточные элементы макроорганизма, оценить наличие и завершенность фагоцитоза. Фагоцитоз считали завершенным когда микроорганизмы находились внутриклеточно. О незавершенности фагоцитоза судили по наличию в препарате микрофлоры, расположенной как вне- так и внутриклеточно. Для извращенного фагоцитоза характерно наличие неповрежденных микроорганизмов среди разрушенных нейтрофилов.

«Для анализа полученных в ходе исследования данных выделяли 6 типов цитограмм: некротический, дегенеративно-воспалительный, воспалительный, воспалительно-регенераторный, регенераторно-воспалительный и регенераторный. Для некротического типа характерна

полная клеточная ареактивность. Препарат представлен детритом и остатками разрушенных нейтрофилов» [4]. Данный тип цитограмм у пациентов участвовавших в исследовании обнаружен не был.

Дегенеративно-воспалительный тип характеризовался слабыми признаками воспалительной реакции. В мазках содержалось большое количество нейтрофилов, находящихся в состоянии дегенерации и деструкции. При этом фагоцитоз был преимущественно незавершенным [4] (Рисунок 1). Этот вид цитограмм в нашем исследовании встречался крайне редко.

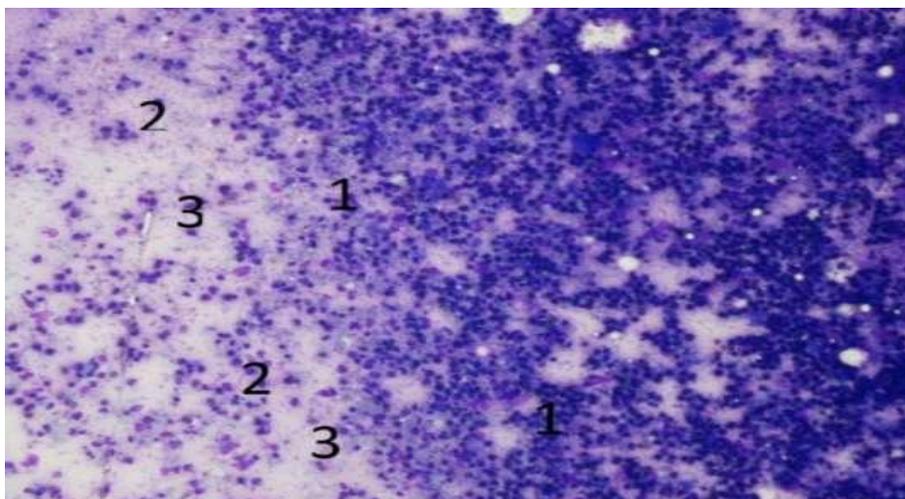


Рисунок 1 - Дегенеративно-воспалительный тип цитограммы пациентки С. 1-нейтрофилы в разной степени деструкции, 2-сохранные нейтрофилы, 3-микрорасполагается, как внеклеточно, так и внутриклеточно

Для воспалительного типа цитограмм было характерно преобладание в цитологической картине нейтрофилов средней степени сохранности, 5-10 клеток из 100 приходилось на долю моноцитов и лимфоцитов, полибластов и отдельных макрофагов [4]. Фагоцитоз завершенный (Рисунок 2). Данный тип цитограмм наблюдался у абсолютного большинства пациентов при поступлении.

Воспалительно-регенераторный и регенераторно - воспалительный типы цитограмм отличались по преобладанию той или иной составляющей. При этом

типе цитогрaмм определяли значительное количество нейтрофилов (до 60-70%). Остальной процент приходился на долю полибластов, фибробластов, лимфоцитов и макрофагов [4] (Рисунок 3 и 4). Эти типы цитогрaмм в исследовании встречали после взятия мазков на 3-й день исследования.

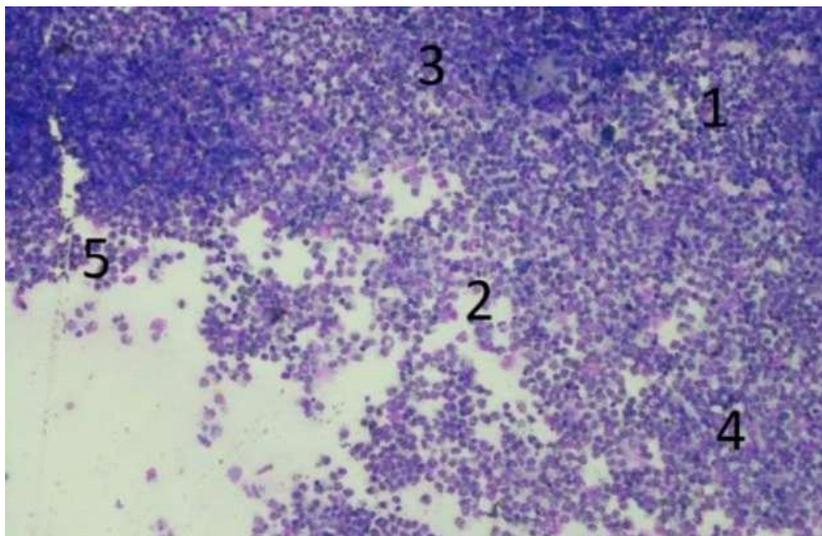


Рисунок 2 - Воспалительный тип цитогрaммы пациента П.  
1-нейтрофилы, 2-моноциты, 3-лимфоциты, 4-полибласты, 5- макрофаги

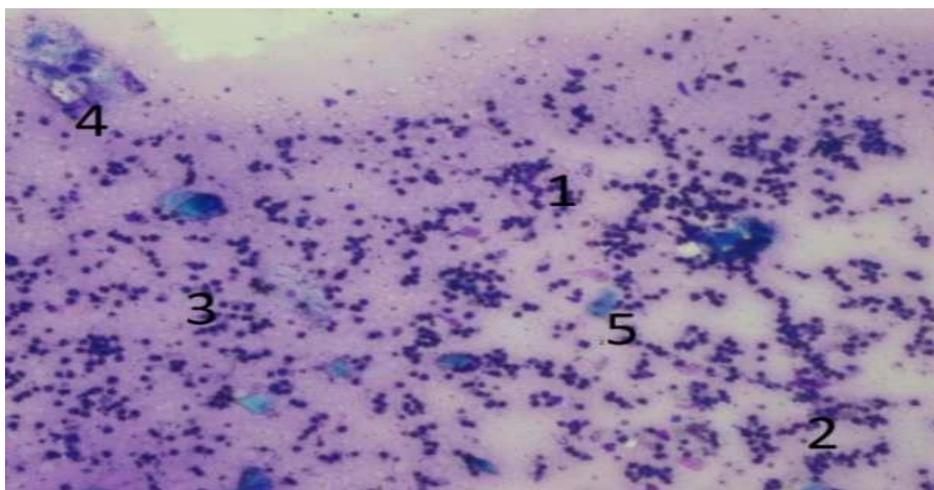


Рисунок 3 - Воспалительно-регенераторный тип цитогрaммы пациента Д.  
1-нейтрофилы, 2-макрофаги, 3- фибробласты, 4-лимфоциты, 5-полибласты

Регенераторный тип характеризовался преобладанием пробластов и фибробластов, макрофагов и полибластов. В цитогрaммах определяли

эндотелиальные и эпителиальные клетки. Количество нейтрофилов уменьшалось до 40-50% [4] (Рисунок 5). Данный тип цитогрaмм наблюдали у пациентов при взятии мазков на 7-й день исследования.

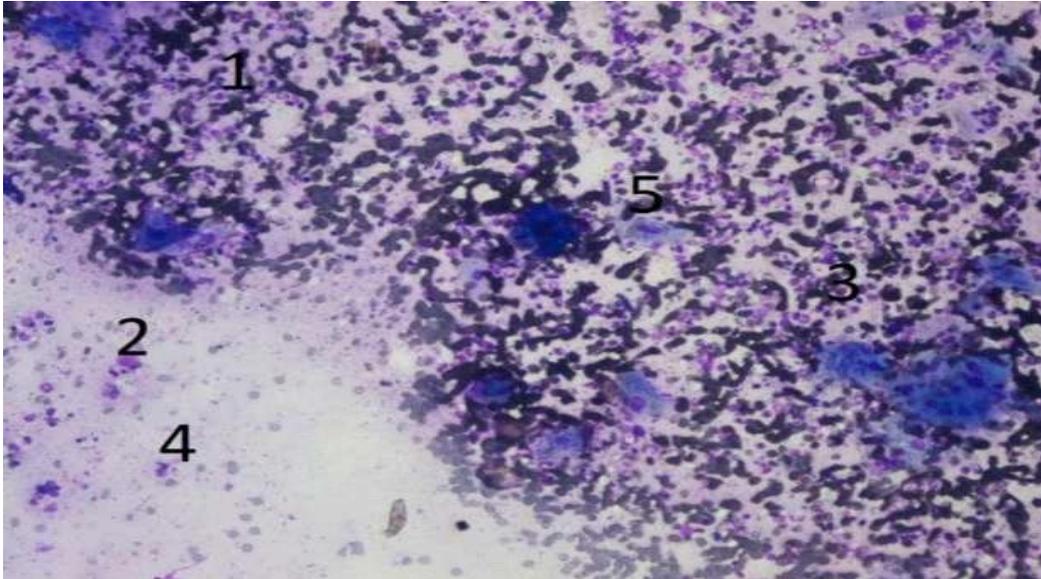


Рисунок 4 - Регенераторно-воспалительный тип цитогрaммы пациента К. 1-нейтрофилы, 2-макрофаги, 3- фибробласты, 4-лимфоциты, 5-полибласты

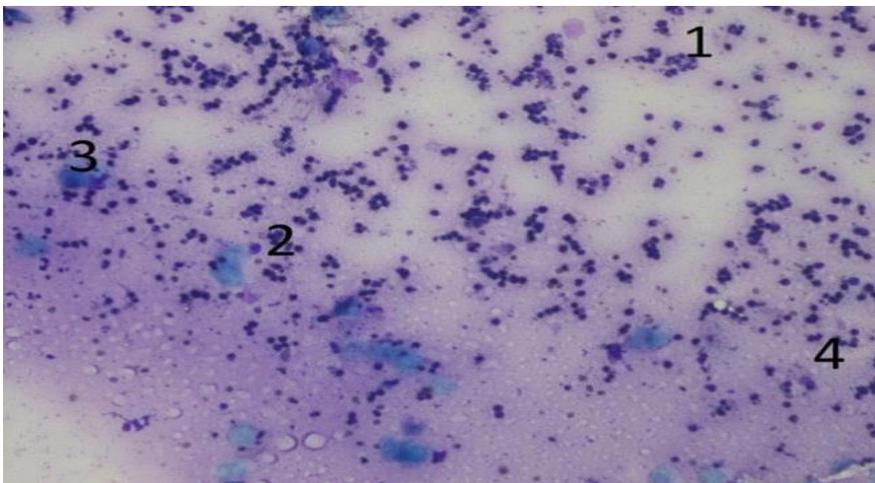


Рисунок 5 - Регенераторный тип цитогрaммы пациентки В. 1- нейтрофилы, 2-фибробласты, 3-эпителиальные клетки, 4-макрофаги

#### 2.3.4. Исследование рН раневого отделяемого

Для проведения данного вида исследования использовали лакмусовую пробу, которую проводили с помощью стандартных тест - полосок STANAWAY (Китай) со шкалой от 1 до 14. Измеряли рН раневого отделяемого проводили всех пациентов основных и контрольной групп наблюдения, за исключением пациентов с эритематозной формой рожистого воспаления, в первый день, затем на 3-й и 7-й дни исследования.

Способ основан на том, что в условиях кислой реакции среды нарушается тканевой обмен, повышается осмотическое давление и, следовательно, изменяется активность ферментативных процессов, а также усиливаются бактерицидные свойства тканевых коллоидов [43]. Умеренная кислотность в ране способствует определенным защитно-приспособительным реакциям. А вот значительное снижение рН, связанное с интенсивным инфекционно-воспалительным процессом в ране, приобретает значение отрицательного фактора и приводит к нарушению жизнедеятельности и некрозу клеток. Смена фазы раневого процесса с воспаления на регенерацию происходит защелачивание среды [64; 68].

#### 2.3.1. Рентгенологический метод

Пациентам основных и контрольной групп при возможном поражении костной ткани (когда она являлась дном раны) перед началом лечения выполняли рентгенографию. Также рентгенографию производили всем пациентам с травмами конечностей как причиной хирургической инфекции (инфицированная рана в результате падения либо удара, нагноившаяся гематома), для исключения переломов и трещин. Рентгенографию выполняли в 2-х стандартных проекциях.

#### 2.3.2. Исследование микроциркуляции области хирургической инфекции

Пациентам всех трех групп выполнялось исследование зоны поражения с помощью лазерного анализатора «ЛАКК-М» (Рисунок 6) с целью определения уровня микроциркуляции и прогнозирования неэффективности антибактериальной

терапии по предложенному нами способу (патент РФ на изобретение № 2713818 от 07.02.2020г.).

Данный метод позволяет сделать прогноз о том, что при выраженном снижении микроциркуляции в зоне поражения введение антибактериальных средств стандартными способами будет неэффективным из-за затруднения доставки их по кровеносному руслу. В подобных случаях необходим переход к лимфотропной антибактериальной терапии, а также дополнительному лечению, направленному на улучшение микроциркуляции.



Рисунок 6 - Лазерный анализатор «ЛАКК-М»

Лазерный анализатор «ЛАКК-М» (производства ООО НПП «ЛАЗМА», 2015) используется для оценки микроциркуляции крови в тканях. Датчиком в данном приборе является световой зонд, состоящий из трех моноволокон. Одно из них доставляет лазерное излучение от прибора к объекту исследования, два оставшихся же волокна принимают рассеянное в ткани излучение. Последнее фиксируется двухканальным фотоприемным устройством.

На практике способ осуществляют следующим образом. Комплекс многофункциональный диагностический «ЛАКК-М», состоящий из блока

диагностики, светового зонда длиной 2 м, пульсоксиметра и персонального компьютера, подключенного через кабель сопряжения и USB порт, размещают на столе на расстоянии около 1 м от пациента.

Измерения осуществляют в положении сидя после 15-минутного отдыха пациента не менее чем через 1,5 часа после последнего приема пищи. «Перед началом работы комплекс прогревают в течение 30 минут для обеспечения рабочего режима составных частей. С целью установления начальных условий для работы алгоритмов функционирования комплекса проводят калибровку прибора по методике, указанной в инструкции к прибору» [74]. Затем устанавливают режим лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ-спектрофотометрии), световодный зонд размещают на здоровой ткани голени вблизи раны на расстоянии не более 1,5-2,0 см от края видимой зоны гиперемии, пальцевой датчик пульсоксиметра фиксируют на втором пальце левой кисти пациента. «Методом ЛДФ в автоматическом режиме в течение 30 секунд определяют показатель микроциркуляции в соответствии со следующим выражением:

$$ПМ = КЧ Nэр Ч Vcp,$$

где К — коэффициент пропорциональности;

Nэр — число эритроцитов в объеме зондирования ткани;

Vcp — средняя скорость движения эритроцитов» [74].

На основании полученных результатов была разработана и внедрена в практику программа для экспресс-прогноза эффективности проводимого лечения на основе анализа микрокровотока с помощью многофункционального диагностического прибора ЛАКК-М (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019667589 от 25.12.2019).

## **2.4. Методы лечения. Алгоритм применения комбинированной карбокси-лимфотропной терапии**

Всем пациентам при поступлении проводилась вторичная хирургическая обработка (ВХО) раны (при наличии инфицированной раны), либо вскрытие гнойногоочага.

ВХО инфицированной раны заключалась в иссечении нежизнеспособных тканей, удалении инородных тел, удалении наложений фибрина, осмотра раны на наличие карманов и затеков. Далее выполняли санацию раневого дефекта раствором 3% пероксида водорода, в рану закладывали мазь с антибактериальным компонентом, в ряде случаев рана дополнительно дренировалась. Накладывали асептическую повязку.

После вскрытия гнойного очага образовавшуюся послеоперационную рану проверяли на наличие карманов и затеков, санировали раствором 3% пероксида водорода. В рану устанавливали резиновый (в ряде случаев резиново-марлевый) дренаж, закладывали мазь с антибактериальным компонентом, накладывали асептическую повязку.

В качестве обезболивающих препаратов в послеоперационном периоде назначали средства из группы неопиоидных анальгетиков и НПВП. Во всех группах исследования при необходимости выполняли коррекцию лечения по сопутствующим заболеваниям с привлечением специалистов соответствующего профиля.

С момента поступления (т.е. с первого дня исследования) пациентам назначали антибактериальную терапию. Пациентам контрольной группы ее начинали с цефалоспоринов 3 поколения, по 2 грамма внутримышечно два раза в сутки. При необходимости препарат вводили внутривенно. Выбор цефтриаксона в качестве препарата эмпирической антибактериальной терапии основан на информации о чувствительности к нему самого частого возбудителя хирургической

инфекции мягких тканей – золотистого стафилококка. Более подробно эта информация мягких тканей – золотистого стафилококка. Более подробно эта информация представлена в главе 3 (п.п. 3.2 «Факторы, влияющие на результаты лечения пациентов»). Пациентам обеих основных групп раз в сутки вводили антибактериальные препараты лимфотропным путем следующим образом. На тыльной поверхности стопы в области 1 межплюсневом промежутка производилась подкожная инъекция 32 ед. лидазы, растворенной в 0,5 мл физиологического раствора хлорида натрия. Спустя 1-2 минут в это же место не вынимая иглы вводили 1 грамм цефтриаксона, растворенного в 1,0 мл 0,5% раствора новокаина.

Пациентам второй основной группы со второго дня наблюдения помимо лимфотропной антибактериальной терапии назначали карбокситерапию в качестве метода физиотерапевтического лечения. Использовали специальное устройство для подачи медицинского CO<sub>2</sub> подкожно (дозатор газа медицинский INCO2 – настольная модель для физиотерапии с аппликатором фирмы MEDEXIM). Процедуру осуществляли одноразовой тонкой иглой, так называемой инсулиновой. Иглу надевали на рабочий зонд, подачу газа регулировали нажатием рабочей кнопки. В рабочую часть газ попадал через полиэтиленовую трубку из дозатора электронного устройства, который дозирует назначенное количество газа на одно нажатие на один укол (Рисунок 7). В дозатор же газ попадал из стального газового баллона в виде медицинской двуокиси углерода – высокоочищенного углекислого газа без примесей и иных газов.

Саму процедуру осуществляли следующим образом. На рабочий зонд надевали стерильную одноразовую иглу (инсулинового шприца). Место укола обрабатывали средством без содержания йода (для исключения возможных аллергических реакций). Иглу вводили подкожно под углом 45° на глубину 2-3 мм вне видимых сосудов на расстоянии 1,5-2,0 см от края видимой зоны гиперемии и нажимали рабочую кнопку для введения углекислого газа. Вколы производились по всему периметру раневого

дефекта на расстоянии 2-3 см друг от друга. Скорость потока газа была равна 15 мл/мин, время процедуры – 5-10 минут исходя из размера раневого дефекта. Суммарная доза вводимого за один сеанс углекислого газа составляла в среднем 100-150 мл (в зависимости от размера раны и времени процедуры соответственно) при максимальной суточной дозе 200 мл. После места введения прижимали тампоном со спиртовым раствором антисептика.

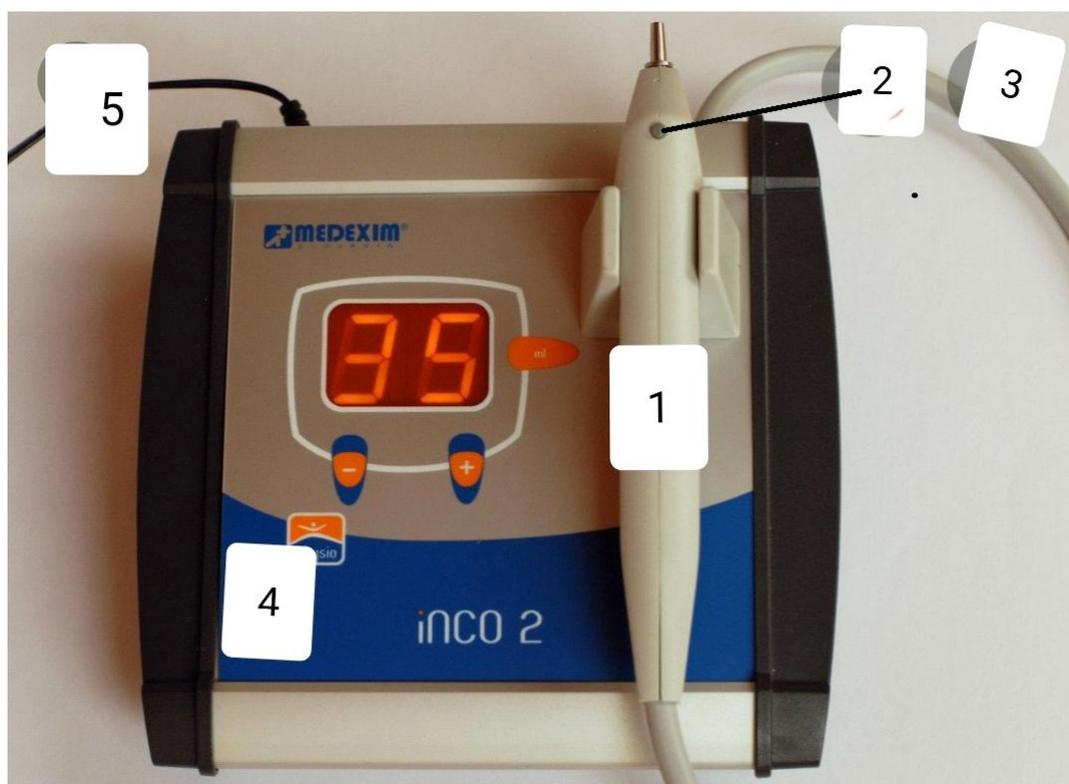


Рисунок 7 - Аппарат для проведения карбокситерапии - дозатор газа медицинский INCO2 – настольная модель для физиотерапии с аппликатором фирмы MEDEXIM. 1-рабочий зонд; 2 – рабочая кнопка; 3 – полиэтиленовая трубка для подачи газа; 4 – электронное устройство со встроенным дозатором; 5 – провод блока электрического питания.

Процедуры выполняли ежедневно. Минимальное количество процедур было равным 5, максимальное 10. Окончание курса определяли по клиническим

критериям (см. п.п. 4.2.«Оценка непосредственных результатов применения комбинированной карбокси-лимфотропной терапии»).

Таким образом, алгоритм применения комбинированной карбокси-лимфотропной терапии складывается из последовательного проведения лимфотропной и карбокситерапии вышеуказанными способами.

Лимфотропная терапия начинается с первого дня лечения, карбокситерапия со второго дня.

## **2.5 Методы статистической обработки результатов**

Сбор и хранение первичных данных осуществляли на персональном компьютере в операционной системе Microsoft Windows 10 с помощью прикладного пакета Excel 13. Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ SPSS 25 PS IMAGO 4.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, США, лицензия № 5725-A54).

Предварительно проверяли соответствие нормальному закону распределения количественных признаков по критериям Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова с поправкой Лилифорса. Поскольку для ряда признаков выявлены существенные отклонения от нормальности, использовали ранговые критерии для проверки однородности групп. Для сравнения независимых групп применяли критерий U Манна-Уитни, а для сравнения связанных групп — парный критерий Вилкоксона. Описательные статистики представлены средним и стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ) или медианой и квартилями [ $Me (Q1-Q3)$ ] в зависимости от формы распределения.

Равнение долей для номинальных признаков проводили с помощью анализа таблиц сопряженности с расчётом критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса при размерности таблицы сопряженности 2 на 2. Данные представлены абсолютным числом случаев и процентом от размера выборки.

Использованные объемы выборок обеспечивают 80% мощность исследования при клинически значимых различиях в средних на 10-20% при коэффициенте вариации признаков 15% и при различиях в долях на 20%.

Обработку полученных данных производили в компьютерной программе Microsoft Excel. Статистический анализ осуществляли с использованием программы SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3). Изучение количественных показателей проводилось, основываясь на критерии, предложенные Шапиро-Уилка и Колмогоровым-Смирновым. Анализ полученных данных продемонстрировал незначительную асимметрию и эксцесс по нескольким показателям. Чтобы проверить статистические гипотезы применялись разные критерии распределительные параметры и непараметрические методы. Интерпретация полученных данных осуществлялась по критериям Стьюдента.

«Для объективизации сравнительной оценки результатов лечения в группах нами были применены принципы доказательной медицины. Интерпретация клинического эффекта предлагаемых способов лечения проводилась согласно стандартам доказательной медицины с расчетом показателей частоты исходов в основных группах (ЧИЛ), частоты исходов в контрольной группе (ЧИК), повышения относительной пользы (ПОП), повышения абсолютной пользы» [49].

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### ГЛАВА 3. Анализ факторов, предрасполагающих к переходу на комбинированную карбокси-лимфотропную терапию

#### 3.1 Факторы, предрасполагающие к длительному течению раневого процесса у пациентов, включенных в исследование

Из 112 пациентов трех групп исследования у 83 (74,1%) были выявлены сопутствующие заболевания. При этом одно сопутствующее заболевание обнаружено у 44 человек (39,3%), а два и более сопутствующих заболеваний выявлены у 39 пациентов (35%).

Структура сопутствующих заболеваний выглядит следующим образом: заболевания сердечно-сосудистой системы – 49 человек (43,8%); заболевания дыхательной системы – 6 человек (5,4%); заболевания органов ЖКТ – 12 человек (10,7%); заболевания нервной системы (остеохондроз различных отделов позвоночника) – 28 человека (25%); заболевания мочевыделительной системы – 7 человек (6,3%); ожирение – 31 человек (27,6%); другие заболевания (ЛОР – органов, офтальмологические, ортопедические) – 4 человека (3,5%). Все хронические заболевания находились в стадии ремиссии и были компенсированы.

Наглядно распределение сопутствующих заболеваний у пациентов показано на Рисунке 8.

Среди всех сопутствующих заболеваний у пациентов групп исследования особо значимыми для лечения хирургической инфекции нижних конечностей оказались заболевания сосудов - облитерирующий атеросклероз и хроническая венозная недостаточность нижних конечностей и в первую очередь из-за своей распространенности среди пациентов включенных в исследование.

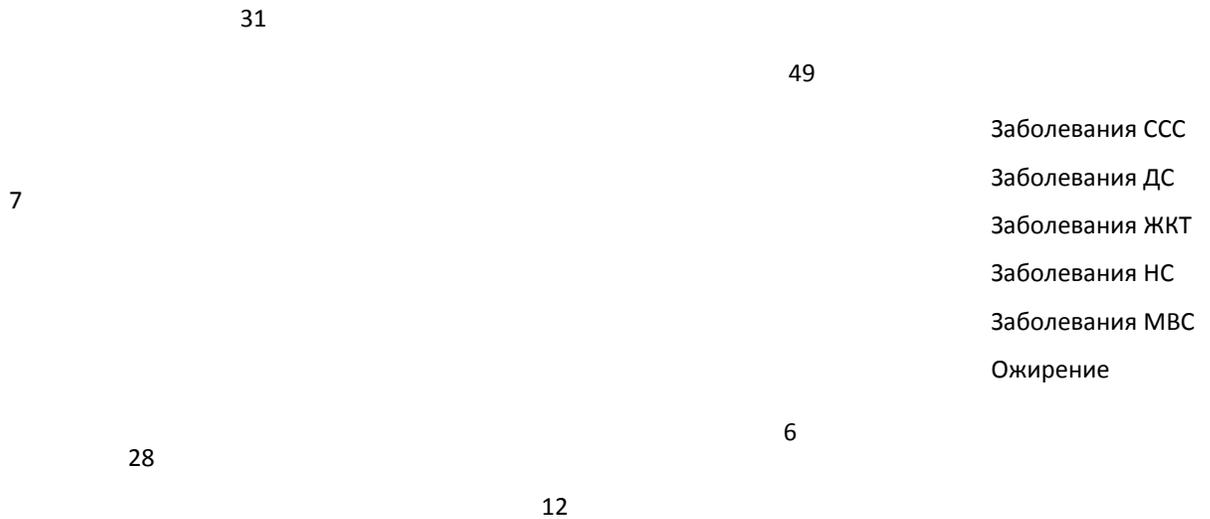


Рисунок 8 - Характер сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование в абсолютных цифрах

Так облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей наблюдался у 42 пациентов (37,5%). Атеросклероз 1 стадии по классификации Фонтейна-Покровского (1979) наблюдался у 12 человек (10,7%); 2 А стадии у 10 человек (8,9%); 2 Б стадии 20 человек (18%); 3 и 4 стадия у пациентов, принимавших участие в исследовании не наблюдались (Рисунок 9).

Хроническую венозную недостаточность нижних конечностей наблюдали у 27 пациентов (24,1%). Согласно классификации ХВН по СЕАР (1994), а именно его клиническому разделу, С1 наблюдалась у трех человек (2,7 %), С2 у девяти человек (8 %), С3 у одиннадцати пациентов (10,0%), С4 у четырех пациентов (3,6 %). С0, С5 и С6 среди пациентов всех трех групп исследования не наблюдалось (Рисунок 10).

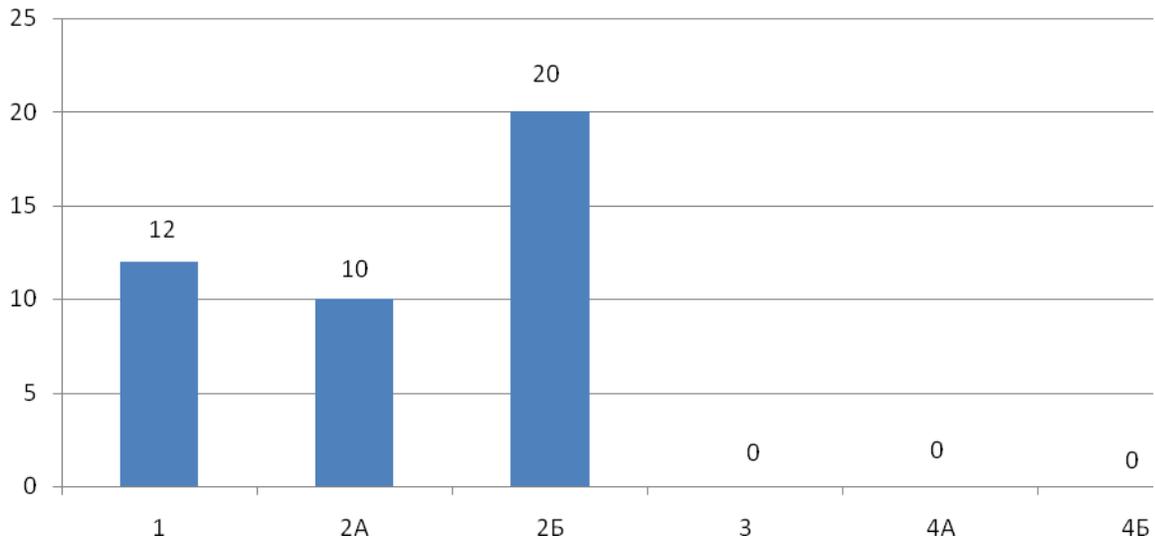


Рисунок 9 - Распределение числа пациентов по стадиям облитерирующего атеросклероза

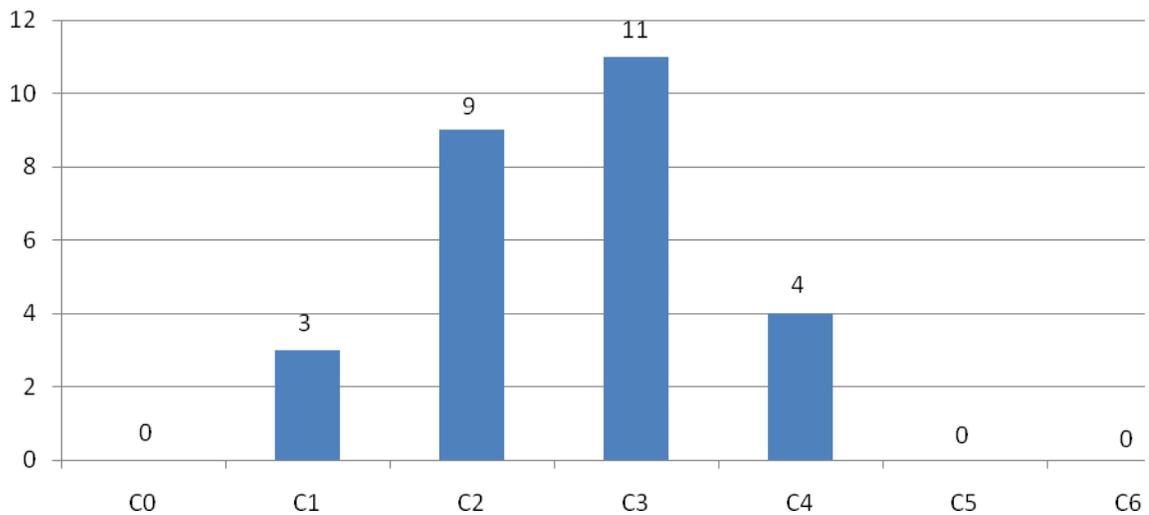


Рисунок 10 - Распределение пациентов по стадиям хронической венозной недостаточности CEAP

При оценке факторов, предрасполагающих к длительному течению раневого процесса, учитывался и возраст пациентов. Так абсолютное большинство – 84

человека (75%) были старше 40 лет (Рисунок 11).

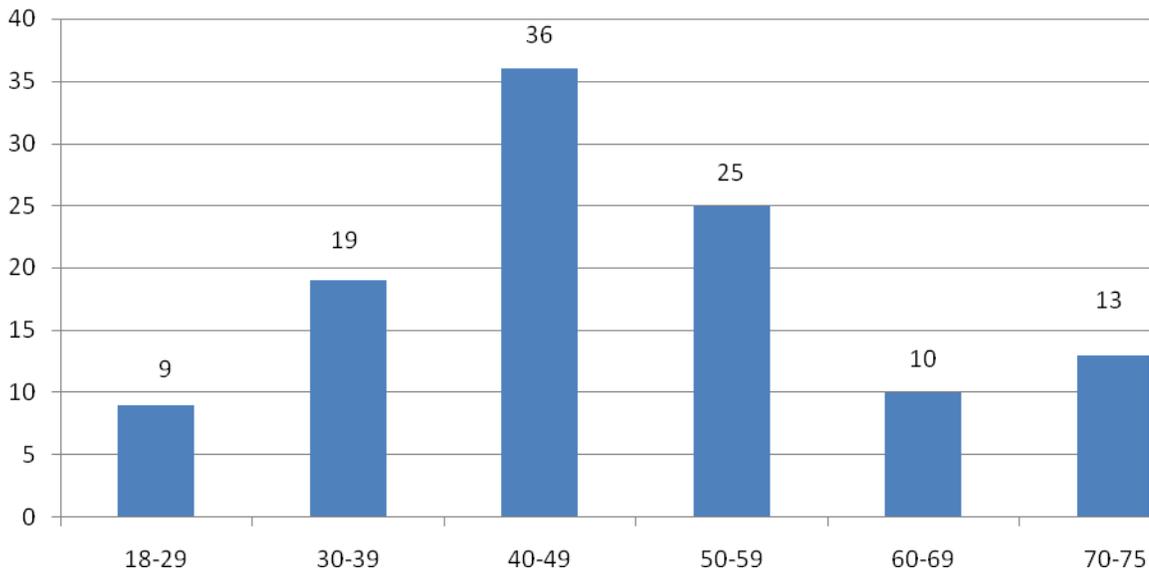


Рисунок 11 - Распределение числа пациентов всех групп исследования по возрасту

Согласно классификации возрастов ВОЗ (2018), большинство пациентов относилось к лицам среднего возраста (45-59 лет) – 49 человек (43,8%), также весомой была группа пациентов пожилого возраста (60-74 лет) – 21 человек (19%), в которой, согласно наблюдению, было отмечено наибольшее количество пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями.

Таким образом, факторами, предрасполагающими к длительному течению раневого процесса у пациентов, включенных в исследование, являются следующие: наличие сопутствующих заболеваний; сочетание двух и более сопутствующих заболеваний у одного пациента; наличие таких значимых для микроциркуляции зоны поражения заболеваний, как облитерирующий атеросклероз и хроническая венозная недостаточность; пожилой и старческий возраст пациентов.

### 3.2 Факторы, влияющие на результаты лечения пациентов

На результаты лечения пациентов с хирургической инфекцией оказывают влияние несколько факторов, основными из которых являются микробный состав раневого отделяемого и характер микроциркуляции в зоне поражения, как основной механизм доставки большинства вводимых лекарственных препаратов к патологическому очагу.

Микробный состав раневого отделяемого

Целью микробиологического исследования была верификация микроорганизмов, оценка их патогенных свойств и определение антибиотикорезистентности.

Микробный состав раны исследовали у всех пациентов (за исключением пациентов с эритематозной формой рожистого воспаления, количество которых составила 12 человек, ввиду отсутствия субстрата для исследования) в момент поступления (до выполнения ВХО либо сразу после вскрытия очага хирургической инфекции), на 3-й и на 7-й дни с помощью взятия мазка из раны. Подробное описание алгоритма действий приведено в главе 2 (п. 2.3.2. «Бактериологическое исследование»). Выделенная в результате исследования флора была представлена в моноварианте и в различных комбинациях.

Из 100 пациентов (89,3%), которым проводилось исследование микробного состава раневого отделяемого, полимикробная флора была обнаружена в 63 случаях (63%), а у 37 пациентов (37%) – наблюдалась моноинфекция (Рисунок 12).

В моноинфекционных очагах было представительство исключительно аэробной флоры - грамположительной (30 эпизодов) и грамотрицательной (7 эпизодов) (Таблица 11).

37%

63%

Полиинфекция

Моноинфекция

Рисунок 12 - Количественный состав очага хирургической инфекции

Таблица 11 - Микробный спектр моноинфекционных очагов инфекции

Возбудители		Частота (n=37)		
Gr+	Стафилококки	<i>S. aureus</i>	Абс.	19
			%	51,4%
		<i>S. epidermidis</i>	Абс.	5
			%	13,5%
	Стрептококки	<i>S. pyogenes</i>	Абс.	3
			%	8,1%
Энтерококки	<i>E. faecium</i>	Абс.	3	
		%	8,1%	
Gr-	Неферментирующие бактерии	<i>P. aeruginosa</i>	Абс.	4
			%	10,8%
	Энтеробактерии	<i>E. coli</i>	Абс.	2
			%	5,4%
		<i>P. vulgaris</i>	Абс.	1
			%	2,7%

В 49 эпизодах (77,8%) из 63, обнаружилось сочетание аэробов и анаэробов. В 14 других эпизодах (22,2%) были обнаружены ассоциации исключительно аэробных микроорганизмов. Не отмечалось комбинаций анаэробных бактерий. Золотистый стафилококк (27 эпизодов) чаще других представлял грамположительных аэробных патогенов, а синегнойная палочка (16 эпизодов), грамотрицательных.

Анаэробные микроорганизмы, выделенные из очага инфекции, были представлены неклостридиальной флорой. Граммотрицательные палочки высевались чаще всего в ассоциациях анаэробов - 53,1%. Реже там находились грамположительные кокковые анаэробы - пептококки и пептострептококки (46,9%) (Таблица 12).

**Таблица 12 - Характеристика анаэробной составляющей микробного спектра очага инфекции (n=49)**

Gr+	Кокки	<i>Peptococcus</i>	Абс.	10
			%	20,4%
		<i>Peptostreptococcus</i>	Абс.	13
			%	26,5%
Gr-	Палочки	<i>Bacteroides</i>	Абс.	20
			%	40,8%
		<i>Fusobacterium</i>	Абс.	6
			%	12,3%

Общая репрезентативность возбудителей в очаге хирургической инфекции представлена в Таблице 13.

**Таблица 13 - Общая репрезентативность возбудителей в очаге хирургической инфекции**

Возбудители(n=163)	Абс.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	46	28,2

Продолжение таблицы 13

<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	6,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	8	4,9
<i>Enterococcus faecium</i>	8	4,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	12,3
<i>Escherichia coli</i>	9	5,5
<i>Proteus vulgaris</i>	13	8
<i>Bacteroides fragilis</i>	20	12,3
<i>Fusobacterium necrofurum</i>	6	3,7
<i>Peptococcus niger</i>	10	6,1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	13	8

Исходя из представленных в таблице данных, можно отметить, что аэробы в сумме (69,9%) практически в два с половиной раза превышают численность анаэробов (30,1%), из чего следует вывод о ведущей роли данных бактерий в этиопатогенезе хирургической инфекции мягких тканей.

Помимо характера микрофлоры в очаге хирургической инфекции нас также интересовала чувствительность выделенных патогенов к антибактериальным препаратам. Проанализировав полученные данные мы отметили, что наиболее эффективными препаратами в отношении самого распространенного возбудителя инфекции - штаммов золотистого стафилококка оказались цефалоспорины III поколения (цефтриаксон и сульперазон) и карбапенемы (тиенам) (Таблица 14). Эти данные и обусловили нами выбор цефтриаксона в качестве антибиотика выбора при

лечении заболеваний до получения результатов посевов с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

**Таблица 14 - Чувствительность грамположительной аэробной микрофлоры очага хирургической инфекции к антимикробным препаратам (%)**

Аэробы/ Препарат	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
Амоксициллин	34/34/32	100/0/0	50/50/0	25/50/25
Карбеницилин	20/20/60	0/57/43	17/66/17	0/50/50
Цефазолин	0/12/88	0/43/57	34/66/0	0/50/50
Цефотаксим	36/16/46	0/57/43	34/66/0	25/50/25
Цефтриаксон	72/22/6	0/57/43	34/66/0	25/50/25
Цефепим	12/52/36	57/43/0	34/66/0	25/50/25
Цефоперазон+сульбактам (сульперазон)	64/24/12	100/0/0	83/17/0	75/25/0
Имипенем+циластатин(тиенам)	64/28/8	100/0/0	83/17/0	75/25/0
Гентамицин	24/32/44	57/43/0	17/83/0	25/50/25
Амикацин	32/40/28	100/0/0	34/66/0	25/25/50
Ципрофлоксацин	24/44/32	57/43/0	33/50/17	0/50/50
Левифлоксацин	32/40/28	100/0/0	34/66/0	50/50/0
Моксифлоксацин	32/40/28	100/0/0	66/34/0	50/50/0
Тетрациклин	16/36/48	43/57/0	17/33/50	0/50/50
Доксициклин	28/36/36	100/0/0	33/33/34	25/50/25

Примечание: чувствительные % / среднечувствительные % / устойчивые % микроорганизмы.

Таким образом, флора очага воспаления у пациентов с хирургической инфекцией характеризовалась наличием вариабельной резистентности к различным противомикробным средствам. Это зависело от вида возбудителя и характера предшествующего лечения различных бактериальных заболеваний у пациента. Подбор антибактериальных препаратов осуществлялся эмпирически с учетом

наиболее распространенной чувствительности самого частого возбудителя данного вида инфекции.

### Характер микроциркуляции

Скорость и объем репаративных процессов в лечении хирургической инфекции важны для коррекции тактики ведения пациента, так как влияют на сроки смены фаз раневого процесса, а, следовательно, на скорость заживления раны. Сама же репарация напрямую зависит от кровоснабжения пораженного участка.

С помощью лазерного анализатора «ЛАКК-М» нами были обследованы пациенты всех трех групп исследования по предложенной нами методике (способ прогнозирования неэффективности антибактериальной терапии после вторичной хирургической обработки инфицированных ран голеней у лиц среднего возраста, патент РФ на изобретение № 2713818 от 07.02.2020 г.), который может быть применен при любом варианте хирургической инфекции.

Подробное описание процедуры исследования зоны поражения с помощью анализатора «ЛАКК – М» приведено в п.п. 2.3.6. «Исследование микроциркуляции области хирургической инфекции».

После измерения уровня микроциркуляции всем пациентам назначали стандартный курс антибактериальной терапии в дозировке, рекомендованной в инструкции к препарату и оценивали клинический эффект от проведенной терапии. В результате этого было установлено соответствие между степенью отклонения значений показателя микроциркуляции и эффективностью лечения (Таблица 15). При этом за 100% принимали нормальные значения показателя микроциркуляции для данной возрастной группы. Так для группы лиц среднего возраста (44-60 лет согласно ВОЗ, 2018), самой многочисленной в исследовании, нормальными считаются значения показателя микроциркуляции  $\geq 17,5$  перф.ед.

**Таблица 15 - Взаимосвязь между показателем микроциркуляции и эффектом от применяемого лечения**

Интервалы значений ПМ, перф.ед.	Эффект от лечения	Значение ПМ пациентов с инфицированной раной в сравнении с аналогичным показателем группы контроля в %
$\geq 17,5$		Соответствует возрастной норме
11,5-17,4	<p>Воспалительные явления и процессы эпителизации укладываются в рамки, не отличающиеся от нормального течения заболевания.</p> <p>Антибактериальное лечение проводится согласно стандартам. Полное отсутствие осложнений.</p>	100-65
7,0-11,4	<p>Сроки смены фаз раневого процесса затягивались.</p> <p>При проведении антибактериальной терапии требовалось удлинение сроков лечения, и/или увеличение дозы препарата, и/или назначение комбинированной антибактериальной терапии.</p>	64-40
<7,0	<p>Проводимая схема лечения результатов не давала.</p> <p>Для достижения хорошего клинического эффекта требовалось либо менять схему антибактериального лечения, либо переходить на лимфотропное введение антибиотиков, как способа позволяющего осуществлять доставку антибактериальных средств к зоне поражения в условиях сниженного микроциркуляторного кровотока.</p> <p>Для улучшения кровотока был необходим либо прием средств, улучшающих микроциркуляцию, либо назначение физиотерапевтического лечения (карбокситерапия) для улучшения кровоснабжения пораженной зоны.</p>	<40

Так при соответствии результатов возрастным нормам в пределах 65-100% воспалительные явления и процессы эпителизации укладываются в рамки, не отличающиеся от нормального течения заболевания. Антибактериальное лечение может проводиться согласно стандартам. Осложнений не наблюдается.

При соответствии полученного показателя микроциркуляции 40-64% от возрастного норматива сроки смены фаз раневого процесса затягиваются. При проведении антибактериальной терапии в данном случае требуется увеличение сроков лечения, и/или увеличение дозы препарата, и/или назначение комбинированной антибактериальной терапии. Полученные данные легли в основу создания программы для экспресс-прогноза эффективности проводимого лечения на основе анализа микрокровотока с помощью многофункционального диагностического прибора ЛАКК-М (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019667589 от 25.12.2019).

По результатам данного обследования были установлены референтные показатели микрокровотока (ПМ, перф. ед.) – как критерия риска неэффективности лечения хирургической инфекции (Таблица 16).

**Таблица 16 - Таблица экспресс-прогноза эффективности проводимой антибактериальной терапии на основе анализа микрокровотока с помощью многофункционального диагностического прибора ЛАКК-М**

Интервал значений ПМ, перф.ед. и снижение показателя от нижней границы нормы (%)	Прогноз эффективности проводимого лечения
11,5-17,4 ( $\leq 35\%$ )	Прогноз благоприятный, терапия эффективна
7,0 – 11,4 (36-60%)	Условно благоприятный прогноз. Требуется коррекция стандартного лечения
<7,0 (>60%)	Прогноз неблагоприятный. Стандартное лечение неэффективно.

В результате проведенного исследования сделаны выводы, что при снижении среднего показателя перфузии (показателя микрокровотока) ниже 60% от нижней границы нормы (т.е. соответствия менее 40 % от нормального показателя для данного возраста), проведение стандартного лечения пациентов с проявлениями хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей является малоэффективным из-за затруднения доставки препаратов к очагу инфекции. Прогноз для пациента в плане заживления раны в таком случае считается неблагоприятным и стандартное лечение будет неэффективным. Для достижения хорошего клинического эффекта требуется либо менять схему антибактериального лечения, либо, чаще всего, переходить на лимфотропное введение антибиотиков, как способ позволяющий осуществлять доставку антибактериальных средств к зоне поражения в условиях сниженного микрокровотока. Для улучшения кровотока был необходим либо прием средств, улучшающих микроциркуляцию, что в условиях снижения кровотока вновь будет менее эффективным, либо назначение физиотерапевтического лечения (карбокситерапия) для улучшения кровоснабжения пораженной зоны.

Как следствие в таких случаях необходим переход к комбинированной карбокси-лимфотропной терапии, как способу сочетающему улучшение микрокровотока и топическую доставку препарата к очагу заболевания.

Таким образом, основными факторами, влияющими на результаты лечения пациентов, при других равных условиях являются микробный состав раневого отделяемого и характер микроциркуляции в зоне поражения. Без учета данных факторов стандартная схема лечения может приводить к затягиванию сроков выздоровления. Решением в данной ситуации является переход к новым схемам терапии хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей.

## **ГЛАВА 4. Результаты применения комбинированной карбокси-лимфотропной антибактериальной терапии в лечении хирургической инфекции нижних конечностей**

### **4.1. Результаты применения комбинированной карбокси-лимфотропной терапии**

Комбинированная карбокси-лимфотропная терапия применялась нами при лечении пациентов второй основной группы, число которых составило 37 человек: мужчин - 16, женщин –21.

Непосредственные результаты данного способа лечения иллюстрируем следующими клиническими примерами.

#### **Пример 1.**

Пациентка Р., 59 лет, поступила 02.10.2017 года в хирургическое отделение ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 10» с жалобами на наличие раны на передней поверхности правой голени.

Из анамнеза было выяснено, что рана существует на протяжении двух недель и получена в результате бытовой травмы (падение ящика на ногу). Пациентка до этого к врачу не обращалась, лечилась дома народными способами. Два дня назад появилась температура до 37,8°C, слабость, озноб, в области раны появились боли.

Из осмотра: состояние средней степени тяжести. Дыхание везикулярное, ЧДД 17 в минуту, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ЧСС 86 в минуту, АД 160 и 95 мм.рт.ст. Живот не вздут, мягкий и безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме.

Status localis: Обе голени умеренно отечны до уровня средней трети. На медиальной поверхности правой голени в бассейне большой подкожной вены выраженная эктазия подкожных вен с явлениями клапанной недостаточности. На передней поверхности правой голени в средней и нижней трети инфицированная рана

неправильной формы размерами приблизительно 11\*6 см. и S около 0,5 % от площади поверхности тела. Края раны и кожа вокруг гиперемированы, пальпация незначительно болезненна. Из раны обильное гнойное отделяемое, дном раны являются мягкие ткани с очагами некроза, в одном участке предлежит большеберцовая кость по цвету не измененная. Движения в нижней конечности сохранены, чувствительность не изменена, пульсация на периферических артериях стопы ослаблена (Рисунок 13).



Рисунок 13 - Вид голени пациентки Р. в день поступления

Диагноз: инфицированная рана правой голени.

Назначения: общеклинические анализы, бактериологическое исследование отделяемого из раны, цитологическое исследование с помощью мазка-отпечатка из раны, исследование рН раневого отделяемого, рентгенография правой голени в 2-х проекциях, исследование микроциркуляции в области поражения с помощью аппарата «ЛАКК-М» по предложенному нами способу.

В общеклинических анализах результаты находились в пределах нормы, за исключением лейкоцитоза до  $12 \cdot 10^9$  /л и СОЭ до 45 мм/час.

Бактериологическое исследование выявило рост колоний *Str. pyogenes* и *Staph.*

*aureus*, оба возбудителя были чувствительны к цефтриаксону.

При цитологическом исследовании было обнаружено превалирование в цитологической картине нейтрофилов средней степени сохранности (порядка 80 %), небольшое количество моно- и лимфоцитов, встречались полибласты и отдельные макрофаги. Фагоцитоз был, по большей части, завершённым. Данная цитограмма относится к воспалительному типу и свидетельствует о выраженном воспалительном процессе.

При измерении pH раневого отделяемого выявлена кислая реакция среды с pH около 5,0.

На рентгенографии правой голени в 2-х проекциях костная патология отсутствовала (Рисунок 14).

По результатам исследования микрокровотока в зоне поражения по предложенному нами способу наблюдалось снижение уровня микроциркуляции на 58%. Пациентка была осмотрена сосудистым хирургом, выставлен диагноз «Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей 2А стадии. Хроническая венозная недостаточность С4».

Пациентке была выполнена ВХО раны, экстренная вакцинация против столбняка (АС и ПСС в соответствующих дозах), назначено лимфотропное введение антибактериального препарата цефтриаксона 1,0 (что соответствовало результатам посева с определением чувствительности) и курс карбокситерапии на околораневую область.



Рисунок 14 - Рентгенография правой голени пациентки Р. в двух проекциях

В результате лечения на 3-й день удалось добиться очищения раны, стихли местные явления воспаления, прекратилось гнойное отделяемое (Рисунок 15). Размер раны существенно не сократился и оставался около 11\*6 см.



Рисунок 15 - Вид раны на 3-и сутки от начала лечения

pH изменилось в сторону ощелачивания (около 9,0). Взятый анализ для бактериологического исследования показал снижение КОЕ выделенных микроорганизмов в четыре раза. При повторном цитологическом исследовании было обнаружено около 60% нейтрофилов, а также поли- и фибробласты, лимфоциты и макрофаги, что соответствовала воспалительно-регенераторному типу цитограммы.

Отчетливые грануляции появились на 7-й день от начала лечения (Рисунок 16). pH оставалось в щелочной зоне (около 10,0). Взятый анализ для бактериологического исследования показал отсутствие патогенной флоры. В цитограмме появились эндотелиальные и эпителиальные клетки, содержание нейтрофилов уменьшилось до 40%, что свидетельствовало о переходе цитограммы в регенераторный тип. Размер раны составил 9\*5 см.



Рисунок 16 - Вид раны на 7-е сутки от начала лечения

Курс лимфотропной антибактериальной терапии составил 7 дней, карбокситерапии 6 дней. Пациентка была выписана на 7 день в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение. Койко-день в стационаре составил 6, в то время как при лечении пациентов с подобной патологией в контрольной группе согласно нашим наблюдениям средний койко-день составил 9,5.

### Пример 2.

Пациентка К., 44 лет, поступила 29.07.2018 года на лечение в стационар Многопрофильной клиники «Реавиз» с жалобами на болезненный инфильтрат на правой голени.

Из анамнеза: семь дней назад была укушена насекомым, после чего расчесала место укуса и начала прикладывать компрессы с ихтиоловой мазью. Два дня назад состояние ухудшилось, появились сильные боли в месте укуса, там же появился инфильтрат. Накануне температура тела повысилась до 38,6 °С.

Из осмотра: состояние средней степени тяжести. Дыхание везикулярное, ЧДД 16 в минуту, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ЧСС 98 в минуту, АД 140 и 100 мм.рт.ст. Живот не вздут, мягкий и безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме.

Status localis: правая нижняя конечность существенно увеличена в размере за счет отека мягких тканей. Диаметры окружностей в в/3\*ср/3\*н/3 правой голени равны 42\*46\*31 см, против 36\*39\*25 см левой голени. На переднемедиальной поверхности правой голени в средней и нижней трети инфильтрат округлой формы диаметром около 10,0 см. Пальпация инфильтрата резко болезненна, в центре пальпируется размягчение. Движения в нижней конечности ограничены в голеностопном суставе из-за боли и отека, пульсация удовлетворительная, нарушений чувствительности нет (Рисунок 17).



Рисунок 17 - Вид голени пациентки К. при поступлении

Диагноз: флегмона правой голени

Было выполнено: вскрытие флегмоны, общеклинические анализы, бактериологическое исследование отделяемого из послеоперационной раны, цитологическое исследование с помощью мазка-отпечатка из послеоперационной раны, исследование рН раневого отделяемого, исследование микроциркуляции в области поражения с помощью аппарата «ЛАКК-М» по предложенному нами способу.

При вскрытии флегмона оказалась подкожной, затеков и карманов обнаружено не было. Послеоперационная рана имела размеры 10\*4 см.

В общеклинических анализах результаты находились в пределах нормы, за исключением лейкоцитоза до  $13,7 \cdot 10^9$  /л и СОЭ до 49 мм/час.

Бактериологическое исследование выявило рост колоний *Staph. aureus*. Золотистый стафилококк проявил чувствительность к цефтриаксону.

При цитологическом исследовании было обнаружено большое количество

нейтрофилов средней степени сохранности (порядка 85 %), небольшое количество моно- и лимфоцитов, встречались полибласты и отдельные макрофаги. Фагоцитоз был завершённым, что свидетельствовало о воспалительном типе цитогаммы.

При измерении pH раневого отделяемого выявлена кислая реакция среды с pH около 5,0.

По результатам исследования микрокровотока в зоне поражения наблюдалось снижение уровня микроциркуляции на 28%, что, согласно нашему способу, не является критическим. После консультации сосудистого хирурга сопутствующий диагноз звучал как «Хроническая венозная недостаточность С3».

Из медикаментозной терапии пациентке было назначено лимфотропное введение антибактериального препарата цефтриаксона 1,0 и курс карбокситерапии на околограневую область.

В результате лечения на 3-й день явления воспаления стихли, рана очистилась, прекратилось гнойное отделяемое, отек спал (Рисунок 18). Размеры раны оставались прежними.



Рисунок 18 - Вид голени пациентки К. на 3-и сутки от начала лечения

pH изменилось в сторону ощелачивания (около 9,0). Взятый анализ для бактериологического исследования показал снижение КОЕ выделенных микроорганизмов в пять раз. При цитологическом исследовании был выявлен регенераторно-воспалительный тип цитограммы с количеством нейтрофилов менее 50 %.

На 7-е сутки от начала лечения pH оставалось в щелочной зоне (около 9,0). Взятый анализ для бактериологического исследования показал отсутствие патогенной флоры. Цитограмма, полученная при цитологическом исследовании соответствовала регенераторному типу. Рана начала эпителизоваться (Рисунок 19).



Рисунок 19 Вид голени пациентки К. на 7-е сутки от начала лечения

Курс лимфотропной антибактериальной терапии составил 7 дней. Курс карбокситерапии составил 6 дней. Пациентка была выписана на 7-й день в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение с наложенными вторичными швами. Койко-день в стационаре составил 6, в то время как при лечении пациентов с подобной патологией стандартными схемами срок госпитализации,

согласно нашим наблюдениям при лечении пациентов контрольной группы, составлял в среднем 9,3 дня.

### Пример 3.

Пациент Г., 40 лет, поступил 25.05.2018 года на стационарное лечение в хирургическое отделение ГБУЗ СО «Самарская городская больница №10» с жалобами на боли в левой нижней конечности, ее покраснение, отек и повышение температуры тела до 39,2 °С.

Из анамнеза: 3 дня назад работал на дачном участке, где получил множественные царапины сухими ветками кустарников. Сутки спустя после вышеописанных событий возникла боль в левой нижней конечности, стал нарастать отек и появилась гиперемия. К вечеру заметил повышение температуры. Лечился самостоятельно жаропонижающими средствами - без эффекта. Утром в день поступления состояние ухудшилось, температура поднялась до 39,2 °С.

Из осмотра: состояние средней степени тяжести. Дыхание везикулярное, ЧДД 16 в минуту, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ЧСС 106 в минуту, АД 150 и 100 мм.рт.ст. Живот не вздут, мягкий и безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме.

Status localis: левая нижняя конечность резко отечна по тыльной поверхности стопы и до уровня коленного сустава. Диаметры окружностей в в/3\*ср/3\*н/3 левой голени равны 43\*45\*31 см, против 35\*38\*26 см правой голени. Стопа и голень по всей окружности до середины гиперемированы. Гиперемия неправильной формы с неровными четкими краями (S около 6 % поверхности тела). Пальпация голени в местах гиперемии приносит дискомфорт, отмечается локальная гипертермия пораженного участка. Движения в нижней конечности ограничены из-за выраженного отека. Чувствительность сохранена. Пульсация на периферических артериях стопы, подколенной и бедренной артериях удовлетворительная (Рисунок 20).



Рисунок 20 - Вид голени и стопы пациента Г. при поступлении

Диагноз: рожистое воспаление левой голени и стопы, эритематозная форма. Было выполнено: санация очага гиперемии с помощью УФ-лампы, общеклинические анализы, исследование микроциркуляции в области поражения с помощью аппарата «ЛАКК-М» по предложенному нами способу.

В общеклинических анализах результаты находились в пределах нормы, за исключением лейкоцитоза до  $14,9 \cdot 10^9$ /л.

По результатам исследования микрокровотока в зоне поражения наблюдалось снижение уровня микроциркуляции на 31%, что, согласно нашему способу, не является критическим. После консультации сосудистого хирурга сопутствующий диагноз звучал как «Хроническая венозная недостаточность С3».

Из медикаментозной терапии пациенту было назначено введение АС и ПСС, лимфотропное введение антибактериального препарата цефтриаксона 1,0 и курс карбокситерапии на околораневую область.

В результате лечения на 3-й день уменьшились отек и площадь гиперемии (до 3% площади поверхности тела) (Рисунок 21). Диаметры окружностей в в/3\*ср/3\*н/3 левой голени равны 37\*41\*28 см, против 35\*38\*26 см правой голени.



Рисунок 21 - Вид голени пациента Г. на 3-й день от начала лечения

Курс лимфотропной антибактериальной терапии составил 8 дней, карбокситерапии - 7. Пациент был выписан на 8 день в удовлетворительном состоянии без отека и гиперемии (Рисунок 22).

Койко-день в стационаре составил 7, в то время как при лечении пациентов с подобной патологией стандартными схемами срок госпитализации, согласно нашим наблюдениям при лечении пациентов контрольной группы, составлял в среднем 8,1 день.



Рисунок 22 - Вид голени пациента Г. в день выписки (7-е сутки)

#### Пример 4.

Пациентка О., 45 лет, поступила на стационарное лечение в Многопрофильную клинику «Реавиз» 05.07.2018 года с жалобами на боли в левой нижней конечности, ее покраснение, отек и повышение температуры тела до 38,7 °С.

Из анамнеза: 4 дня назад была оцарапана собственной кошкой в области левой голени (животное не привито). Спустя сутки заметила отек и покраснение голени, повысилась температура до 38 °С. К вечеру того же дня на гиперемизированном участке заметила появление пузырей. Лечилась самостоятельно народными способами, вскрыла пузыри. 05.07 состояние ухудшилось, площадь гиперемии увеличилась, температура повысилась до 38,7 °С.

Из осмотра: состояние средней степени тяжести. Дыхание везикулярное, ЧДД

18 в минуту, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ЧСС 98 в минуту, АД 160 и 100 мм.рт.ст. Живот не вздут, мягкий и безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме.

Status localis: на левой нижней конечности резко выраженный отек от стопы и до середины голени. Диаметры окружностей в  $\frac{1}{3}$ \*ср/ $\frac{1}{3}$ \*н/ $\frac{1}{3}$  левой голени равны 40\*45\*36 см, против 38\*40\*30 см правой голени. Голень по всей окружности до середины гиперемирована, имеются несколько пузырей (булл). Гиперемия неправильной формы с неровными четкими краями (площадь около 4 % поверхности тела). Пальпация голени в местах гиперемии приносит дискомфорт, отмечается локальная гипертермия пораженного участка. Движения в нижней конечности сохранены. Чувствительность не нарушена. Пульсация на периферических артериях стопы, подколенной и бедренной артериях удовлетворительная (Рисунок 23).



Рисунок 23 - Вид голени пациентки О. в день поступления

Диагноз: рожистое воспаление левой голени, буллезная форма.

Было выполнено: вскрытие булл, санация пораженного участка с помощью УФ лампы и водных растворов антисептика влажно-высыхающей повязкой, общеклинические анализы, бактериологическое исследование отделяемого из

вскрытых булл, цитологическое исследование с помощью мазка-отпечатка из вскрытых булл, исследование рН раневого отделяемого, исследование микроциркуляции в области поражения с помощью аппарата «ЛАКК-М» по предложенному нами способу.

В общеклинических анализах результаты находились в пределах нормы, за исключением лейкоцитоза до  $15,3 \cdot 10^9$  /л и СОЭ до 53 мм/час.

Бактериологическое исследование выявило рост колоний *S. pyogenes*. Чувствителен микроорганизм был к цефтриаксону.

При цитологическом исследовании был получен дегенеративно - воспалительный тип цитограммы с большим количеством деструктивно измененных нейтрофилов и незавершенным фагоцитозом.

При измерении рН раневого отделяемого выявлена кислая реакция среды с рН около 6,0.

По результатам исследования микрокровотока в зоне поражения наблюдалось снижение уровня микроциркуляции на 32%, что, согласно нашему способу, не является критическим. После консультации сосудистого хирурга сопутствующий диагноз звучал как «Хроническая венозная недостаточность С3».

Из медикаментозной терапии пациенту было назначено лимфотропное введение антибактериального препарата цефтриаксона 1,0 и курс карбокситерапии на околограневую область; проведена экстренная профилактика столбняка путем введения АС и ПСС.

В результате проводимого лечения на 3-й день площадь гиперемии уменьшилась примерно до 2 % площади поверхности тела, раны от вскрытых булл эпителизировались, отек спал (Рисунок 24). Диаметры окружностей в в/3\*ср/3\*н/3 левой голени равны 39\*40\*31 см, против 38\*40\*30 см правой голени. Из-за эпителизации ран после вскрытых булл повторное измерение рН, взятие мазков-отпечатков и посев не производились.



Рисунок 24 - Вид голени пациентки О. на 3-й день от начала лечения

Курс лимфотропной антибактериальной терапии составил 8 дней, карбокситерапии – 7 дней. Пациентка была выписана на 8 день в удовлетворительном состоянии (Рисунок 25).

Койко-день в стационаре составил 7, в то время как при лечении пациентов с подобной патологией стандартными схемами срок госпитализации, согласно нашим наблюдениям при лечении пациентов контрольной группы, составлял в среднем 9,1 день.



Рисунок 25 - Вид голени пациентки О. на 7-й день от начала лечения

#### Пример 5.

Пациентка Р., 43 лет, поступила на стационарное лечение в Многопрофильную клинику «Реавиз» 13.06.2018 года с жалобами на боли в правой нижней конечности, ее покраснение, отек и повышение температуры тела до 38,0°C.

Из анамнеза: 9 дней назад упала дома, в результате чего появилась гематома. К врачу не обращалась, лечилась местными препаратами (Вольтарен). Два дня назад боли в месте гематомы усилились, стал нарастать отек. Накануне вечером

температура тела повысилась до 38,0°C.

Из осмотра: состояние средней степени тяжести. Дыхание везикулярное, ЧДД 16 в минуту, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ЧСС 80 в минуту, АД 140 и 90 мм.рт.ст. Живот не вздут, мягкий и безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме.

Status localis: правая нижняя конечность на уровне голени увеличена в размере за счет отека. Диаметры окружностей в в/3\*ср/3\*н/3 правой голени равны 39\*40\*30 см, против 35\*37\*24 см левой голени. На передней поверхности голени в средней и нижней трети гематома неправильной формы 10\*8 см. При пальпации отмечается гипертермия области гематомы, в центре которой имеется размягчение. Пальпация резко болезненна. Движения в нижней конечности сохранены. Чувствительность не нарушена. Пульсация на периферических артериях стопы и на подколенной артерии ослаблена, на бедренной удовлетворительная (Рисунок 26).

Диагноз: нагноившаяся гематома правой голени.

Было выполнено: вскрытие и дренирование гематомы (получившаяся послеоперационная рана размерами 8\*4 см), рентгенография левой голени в двух проекциях, общеклинические анализы, бактериологическое исследование отделяемого из послеоперационной раны, цитологическое исследование с помощью мазка-отпечатка, исследование рН раневого отделяемого, исследование микроциркуляции в области поражения с помощью аппарата «ЛАКК-М» по предложенному нами способу.

В общеклинических анализах результаты находились в пределах нормы, за исключением лейкоцитоза до  $13,0 \cdot 10^9$  /л и СОЭ до 63 мм/час.

Бактериологическое исследование выявило рост колоний *Staph. aureus*. Чувствителен микроорганизм был к цефтриаксону.

Полученная при цитологическом исследовании цитограмма соответствовала воспалительному типу.



Рисунок 26 - Вид голени пациентки Р. при поступлении

На рентгенограмме костной патологии обнаружено не было (Рисунок 27).

При измерении рН раневого отделяемого выявлена кислая реакция среды с рН около 6,0.

По результатам исследования микрокровотока в зоне поражения наблюдалось снижение уровня микроциркуляции на 56%, что, согласно нашему способу, было близко к критическому. После консультации сосудистого хирурга сопутствующий диагноз звучал как «Атеросклероз. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей 2 А стадии».

Из медикаментозной терапии пациентке было назначено лимфотропное введение антибактериального препарата цефтриаксон 1,0 и курс карбокситерапии на околораневую область.



Рисунок 27 - Рентгенограмма голени пациентки Р. в двух проекциях

В результате проводимого лечения на 3-й день явления воспаления купировались, послеоперационная рана полностью очистилась (Рисунок 28), размеры ее составляли 6\*4 см. рН приблизился к щелочному уровню в 9,0. Повторный посев показал отсутствие патогенной флоры. При цитологическом исследовании была получена регенераторно-воспалительная цитограмма.

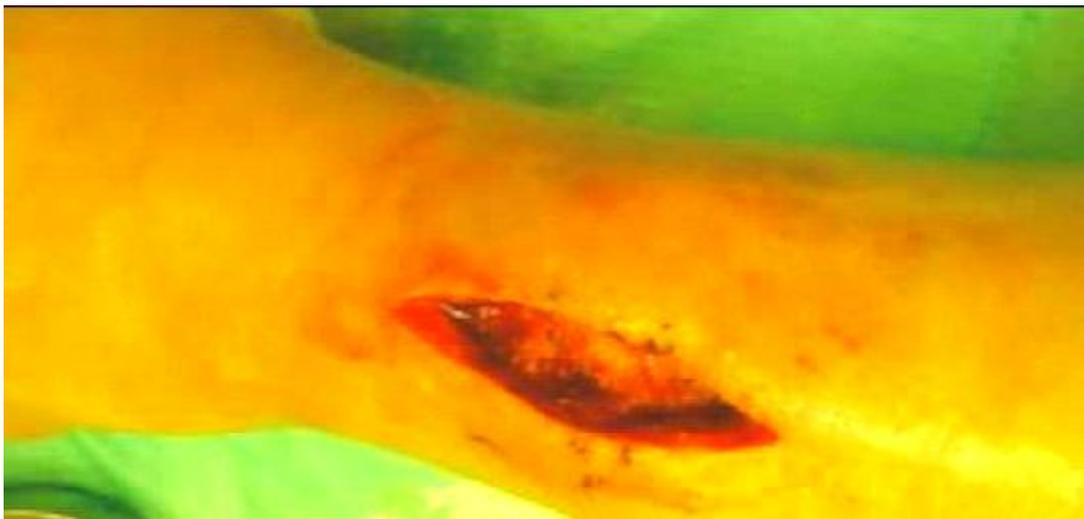


Рисунок 28 - Вид голени пациентки Р. на 3-й день лечения

Курс лимфотропной антибактериальной терапии составил 7 дней, карбокситерапии 6 дней. Пациентка была выписана на 7-й день от начала лечения с зажившей раной (Рисунок 29). Койко-день составил 6, что на 2,1 дня меньше в сравнении с лечением такой же патологии в контрольной группе.



Рисунок 29 - Вид голени пациентки Р. при выписке на 7-й день лечения

#### **4.2. Оценка непосредственных результатов применения комбинированной карбокси-лимфотропной терапии**

Изучая и сравнивая эффективность методов лечения больных с проявлениями хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей в контрольной и основных группах, мы проследили динамику изменений комплекса показателей. При этом главными критериями эффективности лечения были два: срок смены фаз раневого процесса, который мы определяли по таким показателям как бактериологический (посев), цитологический (мазок-отпечаток), по уровню рН

раневого отделяемого и клинически; а также срок госпитализации (койко-день) (Таблица 17).

**Таблица 17 - Сравнение критериев эффективности проводимого лечения в контрольной и основных группах (в сутках)**

Критерии	КГ	ОГ-1	ОГ-2
1. Сроки смены фаз раневого процесса. Показатели:			
а) бактериологический	6,0±0,5	4,0±0,45	3,2±0,3
б) цитологический	5,2±0,3	4,5±0,5	3,1±0,4
в) смена рН среды	5,8±0,2	4,1±0,4	3,0
г) клинический	6,4±1,8	6,2±0,5	3,0±0,6
2. Средний срок госпитализации (койко-день) в группе	7,7	6,6	5,3

Примечание: достоверные различия по группам в таблице 17 отсутствуют,  $p < 0,001$

Все показатели первого критерия (срок смены фазы раневого процесса) мы оценивали на 3-и и 7-е сутки от начала лечения, т.к. именно в эти сроки при благоприятном течении раневого процесса происходит смена его фаз с воспаления на регенерацию и с регенерации на образование рубца. Кроме того, в эти дни брались необходимые повторные (после дня поступления) анализы для исследования.

При оценке бактериологического показателя мы учитывали результаты посева с отсутствием патогенной микрофлоры.

При оценке цитологического показателя мы ориентировались на количество полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов, завершенность или незавершенность фагоцитоза, что соответствовало определенным типам цитогрaмм.

Оценивая рН среды, мы учитывали, что смена фазы раневого процесса с воспаления на регенерацию приводит к защелачиванию среды и, следовательно, повышает рН выше 8,0.

Клиническая оценка производилась также на 3-и и 7-е сутки с учетом таких клинически выраженных изменений со стороны раны, как отсутствие гиперемии и местной гипертермии, снижение отека и болевых ощущений при пальпации, а также изменение характера раневого отделяемого.

В Таблице 18 представлены данные о проведенном на лечении койко-дне пациентов с различными нозологиями.

**Таблица 18. - Средний койко-день, проведенный пациентами групп исследования на лечении**

Нозология	КГ (сутки)	ОГ-1(сутки)	ОГ- 2(сутки)
Абсцесс	5,1	4,8	3,5
Флегмона	9,3	7,3	6,0
Рожистое воспаление: эритематозная форма	8,1	7,2	6,0
буллезная форма	10,2	9,3	8,1
Нагноившаяся гематома	8,3	7,2	5,3
Инфицированная рана	9,6	8,1	7,1
Средний койко-день пациента данной группы исследования	7,7	6,6	5,3

Примечание: достоверные различия по группам в таблице 18 отсутствуют,  $p < 0,001$

Оценивая непосредственные результаты лечения пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей мы рассматривали их как «хороший»

(смена как минимум двух из четырех показателей первого критерия к 3-м суткам от начала лечения), «удовлетворительный» (смена хотя бы одного показателя первого критерия к 3-м суткам от начала лечения) и «неудовлетворительный» (отсутствие эффективности от проводимого лечения к 3-м суткам, необходимость ВХО, либо повторных ВХО раны, необходимость смены схемы лечения) (Таблица 19).

**Таблица 19 - Результаты лечения пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей**

Группы пациентов	Непосредственный результат						Уровень значимости (p)
	Хороший		Удовлетворительный		Неудовлетворительный		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ОГ-1(n=36)	25	69	9	25	2	6	< 0,05
ОГ-2(n=37)	30	81	6	16	1	3	< 0,05
КГ(n=39)	22	56	13	33	4	11	< 0,05

Основные причины развития удовлетворительных и неудовлетворительных результатов лечения, а также их репрезентативность в обеих основных и в контрольной группе представлены в Таблице 20.

Купирование краевого некроза, развившегося в послеоперационном периоде, решалось путем дополнительных перевязок с использованием средств, соответствующих фазе раневого процесса. Завершались данные случаи заживлением раны вторичным натяжением и соответственно выпиской пациента в более поздние сроки (увеличением койко-дня). Низкий уровень микроциркуляции корректировали с помощью дополнительных сеансов карбокситерапии во второй основной группе и применением медикаментов по назначению сосудистого хирурга в первой основной и контрольной группах. При позднем выявлении карманов и затеков проводили ВХО раны с их вскрытием. Отсутствие у пациентов

приверженности к лечению было связано в большинстве случаев с низкой социальной грамотностью пациентов и в ряде случаев с форс-мажорными обстоятельствами, не позволяющими пациенту придерживаться назначенной схемы лечения.

**Таблица 20 - Структура неблагоприятных исходов лечения в группах исследования**

Причины удовлетворительных/ неудовлетворительных результатов	КГ		ОГ-1		ОГ-2	
	Удовл. рез-ты	Неудовл. рез-ты	Удовл. рез-ты	Неудовл. рез-ты	Удовл. рез-ты	Неудовл. рез-ты
Позднее выявление карманов и затеков	1	0	0	0	1	0
Низкий уровень микроциркуляции в пораженном сегменте	9	2	6	1	1	0
Некроз краев раны	2	1	1	0	2	0
Отсутствие у пациента приверженности к лечению	1	1	2	1	2	1
Всего	13	4	9	2	6	1

Равнение долей для номинальных признаков проводили с помощью анализа таблиц сопряженности с расчётом критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса при размерности таблицы сопряженности 2 на 2. Данные представлены абсолютным числом случаев и процентом от размера выборки.

Использованные объемы выборок обеспечивают 80% мощность исследования при клинически значимых различиях в средних на 10-20% при коэффициенте

вариации признаков 15% и при различиях в долях на 20%. В Таблице 21 представлена сопряженность полученных результатов комплексного лечения.

При этом хорошие и удовлетворительные результаты мы объединили в группу благоприятных исходов, тогда как неудовлетворительные результаты мы отнесли к неблагоприятным исходам лечения.

**Таблица 21 - Сопряженность непосредственных результатов комплексного лечения**

Группа	Количество больных		
	С благоприятным исходом	С неблагоприятным исходом	Всего
ОГ-1	A	B	A+B
	34	2	36
ОГ-2	C	D	C+D
	36	1	37
КГ	E	F	E+F
	35	4	39

Таким образом, благоприятные исходы лечения (хорошие и удовлетворительные непосредственные результаты) в контрольной группе были отмечены у 35 пациентов, в первой основной группе – у 34 пациентов, а во второй основной у 36 пациентов; неблагоприятные исходы лечения (неудовлетворительные результаты) – у 4 пациентов контрольной, у 2 в первой основной и у 1 пациента второй основной группы.

Учитывая данные таблицы сопряженности непосредственных результатов комплексного лечения частота благоприятных исходов лечения в контрольной и основных группах составила:

$$\text{ЧБИО1} = A / (A + B) = 34 / (34 + 2) = 0,94;$$

$$\text{ЧБИО2} = C / (C + D) = 36 / (36 + 1) = 0,97;$$

$$\text{ЧБИК} = E / (E + F) = 35 / (35 + 4) = 0,89.$$

Неблагоприятных, соответственно:

$$\text{ЧНИО1} = B / (A + B) = 2 / (34 + 2) = 0,05;$$

$$\text{ЧНИО2} = D / (C + D) = 1 / (36 + 1) = 0,02;$$

$$\text{ЧНИК} = F / (E + F) = 4 / (35 + 4) = 0,1.$$

Далее мы рассчитали насколько выросла доля благоприятных (ПОП, ПАП) и снизился риск развития неблагоприятных (СОР, САР) исходов лечения во второй основной группе, по сравнению с первой основной и контрольной группами.

Повышение относительной пользы:

$$\text{ПОП} = (\text{ЧБИО2} - \text{ЧБИК}) / \text{ЧБИК} \cdot 100\% = (0,97 - 0,89) / 0,89 \cdot 100\% = 8,9\% \text{ (по сравнению с контрольной группой);}$$

$$\text{ПОП} = (\text{ЧБИО2} - \text{ЧБИО1}) / \text{ЧБИО1} \cdot 100\% = (0,97 - 0,94) / 0,94 \cdot 100\% = 3,2\% \text{ (по сравнению с первой основной группой);}$$

Повышение абсолютной пользы:

$$\text{ПАП} = (\text{ЧБИО2} - \text{ЧБИК}) \cdot 100\% = (0,97 - 0,89) \cdot 100\% = 8\% \text{ (по сравнению с контрольной группой);}$$

$$\text{ПАП} = (\text{ЧБИО2} - \text{ЧБИО1}) \cdot 100\% = (0,97 - 0,94) \cdot 100\% = 3\% \text{ (по сравнению с первой основной группой);}$$

Снижение относительного риска на:

$$\text{СОР} = (\text{ЧНИО2} - \text{ЧНИК}) / \text{ЧНИК} \cdot 100\% = (0,02 - 0,1) / 0,1 \cdot 100\% = 80\% \text{ (по сравнению с контрольной группой);}$$

$$\text{СОР} = (\text{ЧНИО2} - \text{ЧНИО1}) / \text{ЧНИО1} \cdot 100\% = (0,02 - 0,05) / 0,05 \cdot 100\% = 60\% \text{ (по сравнению с первой основной группой);}$$

Снижение абсолютного риска:

$$\text{САР} = (\text{ЧНИО2} - \text{ЧНИК}) \cdot 100\% = (0,02 - 0,1) \cdot 100\% = 8\% \text{ (по сравнению с контрольной группой).}$$

$$\text{САР} = (\text{ЧНИО2} - \text{ЧНИО1}) \cdot 100\% = (0,02 - 0,05) \cdot 100\% = 3\% \text{ (по сравнению с}$$

первой основной группой).

Следовательно, применение предложенной нами схемы комбинированной карбокси-лимфотропной терапии в лечении хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей, по сравнению с традиционной схемой и изолированным лимфотропным введением антибактериальных препаратов, достоверно повышает эффективность лечения. Статистически это подтверждается ростом количества благоприятных исходов лечения на 3,2% у основной группы, а у контрольной на 8,9%. К тому же, наблюдалось существенное снижение вероятности неблагоприятных результатов лечения (у основной группы на 60%, а у контрольной на 80%). Наглядно эти данные отражены на Рисунке 30.

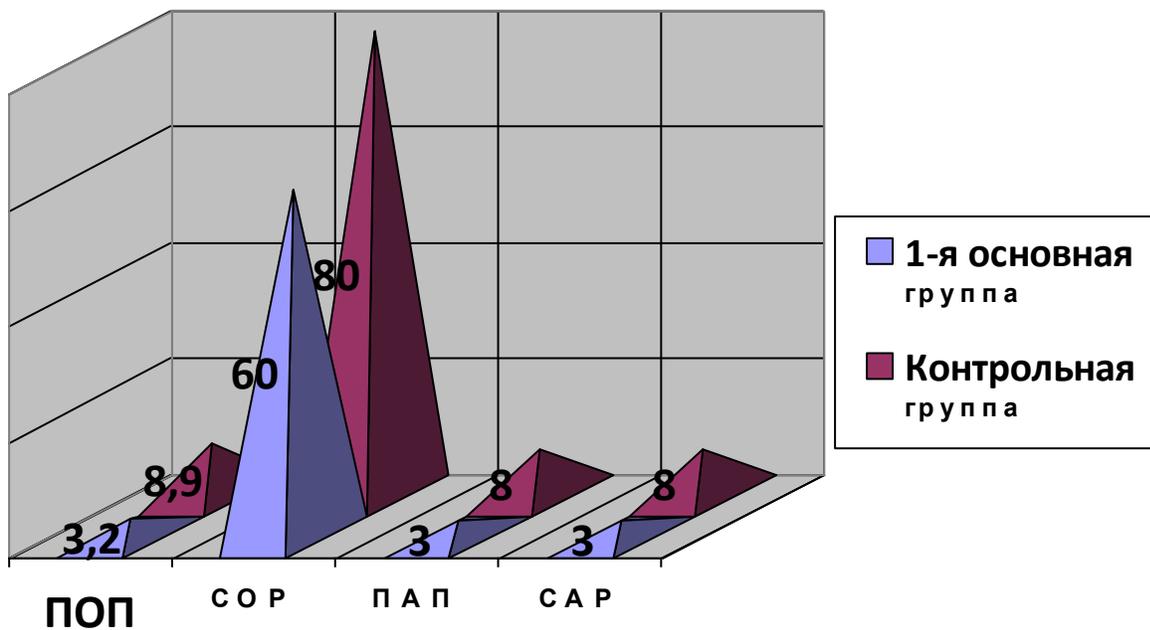


Рисунок 30 - Объективные показатели эффективности комбинированной карбокси-лимфотропной терапии в лечении хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей в сравнении с традиционной схемой (контрольной группой) и с лимфотропной терапией (первая основная группа)

Кроме всего вышеперечисленного мы учитывали продолжительность госпитализации пациентов контрольной и основных групп. В итоге, средний койко-день пациентов контрольной группы составил  $7,7 \pm 0,28$  суток, пациентов первой основной –  $6,6 \pm 0,23$  суток и у пациентов второй основной  $5,3 \pm 0,25$  суток, что достоверно меньше ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, использование комбинированной карбокси-лимфотропной терапии у пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей существенно улучшает клинические результаты у таких пациентов. Проведя анализ полученных результатов, отмечается устойчивый рост положительных результатов проведенного лечения, к тому же предлагаемый способ лечения позволяет значительно увеличить эффективность проводимой терапии. Существенно понизился риск возникновения отрицательных результатов лечения и их процентная вероятность. Время нахождения больных в нетрудоспособном состоянии на больничной койке также было достоверно снижена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование посвящено одной из наиболее распространенных проблем хирургии – хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей. За многовековую историю этой области хирургических заболеваний разработан определенный подход к лечению. Между тем стандартные способы лечения хирургической инфекции не учитывают ряда индивидуальных особенностей организма, которые, в свою очередь, существенно влияют на сроки заживления раневого дефекта и как следствие на срок пребывания пациента на стационарном или амбулаторном лечении.

Целью работы явилось улучшение результатов лечения пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей путем применения комбинированной карбокси-лимфотропной терапии.

Диссертационное исследование основано на анализе результатов клинических наблюдений за 112 больными с различными проявлениями хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей, находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении ГБУЗ СО «Самарская городская больница №10» и Многопрофильной клиники «Реавиз» с сентября 2016 по июль 2019 гг. При нашем участии обследовано и пролечено 112 больных.

В работе принимали участие пациенты с проявлениями хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей. Все проявления данной группы заболеваний локализовались у наших пациентов на голени и/или стопе. Подход к обследованию пациентов всех групп исследования был единым.

Критериями включения в исследование стали: наличие у пациентов абсцесса, флегмоны, рожистого воспаления эритематозной или буллезной формы, нагноившейся гематомы или инфицированной раны в нижней трети голени и/или на стопе по площади до 1% от площади поверхности тела; отсутствие декомпенсации сопутствующим соматическим заболеваниям.

Критериями исключения из исследования стали: наличие у пациентов сахарного диабета, наличие онкологических заболеваний, декомпенсация по сопутствующим соматическим заболеваниям, иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция, первичный иммунодефицит), период беременности и лактации.

Средний возраст пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей составил  $49,3 \pm 1,7$  лет. Число женщин, включенных в исследование, превалировало и составило 64 человека (57%), мужчин было 48 (43%), что в соотношении выглядит как 1,33:1. Средний возраст пациентов мужского пола составил  $48,8 \pm 1,5$  лет, женского –  $49,4 \pm 2,7$  года соответственно. 80% (89 человек) от всех обследованных больных составили лица трудоспособного возраста от 18 до 59 лет. Это подчеркивает большое социально-экономическое значение данной группы заболеваний. Высоким оказался и процент больных старше 60 лет (20%). Многообразие сопутствующей патологии, обнаруженное у данной возрастной категории пациентов, создавало определенные трудности в их ведении.

Все пациенты в зависимости от схемы лечения были рандомизировано разделены нами на три группы сравнения – контрольную и две основных. Подходы к обследованию пациентов в группах не отличались. Первая группа – контрольная, ее составили 39 пациентов, получавшие антибактериальные препараты путем системного (внутривенного или внутримышечного) введения. Вторая группа – первая основная, в которую вошли 36 пациентов, лечение которых, помимо местного лечения, осуществлялось путем лимфотропной антибактериальной терапии. Третья группа – вторая основная, состоящая из 37 пациентов, которые помимо лимфотропной антибактериальной терапии получали в качестве физиотерапевтического лечения карбокситерапию. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, формам основного и сопутствующих заболеваний.

В нозологической структуре хирургической инфекции преобладали следующие заболевания: инфицированная рана (30,3 %), флегмона (27,6 %) и рожистое воспаление (21,4%).

Общая схема ведения пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей в группах соответствовала стандартным принципам лечения данной патологии и складывалась из следующих мероприятий:

- Хирургическое вмешательство в виде вскрытия очага хирургической инфекции либо вторичной хирургической обработки раны.
- Непосредственное воздействие на возбудителя заболевания.

При хирургическом лечении мы старались соблюсти двуединый принцип – адекватное вскрытие и/или обработка очага поражения для последующего лечения и минимизация поражения окружающих тканей.

Всем пациентам при поступлении проводилась вторичная хирургическая обработка раны (при наличии инфицированной раны), либо вскрытие гнойного очага. ВХО инфицированной раны заключалась в иссечении нежизнеспособных тканей, удалении инородных тел, удалении фибрина, ревизии раны на наличие карманов и затеков. Затем выполняли санацию раневого дефекта раствором 3% пероксида водорода, в рану закладывали мазь с антибактериальным компонентом. Накладывали асептическую повязку.

После вскрытия гнойного очага образовавшуюся послеоперационную рану проверяли на наличие карманов и затеков, санировали раствором 3% пероксида водорода. В рану устанавливали резиновый (в ряде случаев резиново-марлевый) дренаж, закладывали мазь с антибактериальным компонентом, накладывали асептическую повязку.

В качестве обезболивающих препаратов в послеоперационном периоде использовали средства из группы неопиоидных анальгетиков и НПВП. Во всех группах исследования при необходимости проводили лечение по поводу сопутствующих заболеваний с привлечением специалистов соответствующего профиля.

С момента поступления (т.е. с первого дня исследования) пациентам назначали антибактериальную терапию. Пациентам контрольной группы стартовую антибактериальную терапию начинали с цефалоспоринов 3 поколения, по 2 грамма внутримышечно два раза в сутки. При необходимости препарат вводили внутривенно. Пациентам основных групп раз в сутки вводили антибактериальные препараты лимфотропным путем. На тыльной поверхности стопы в области 1 межплюсневого промежутка производили подкожную инъекцию 32 ед. лидазы, растворенной в 0,5 мл физиологического раствора хлорида натрия. Спустя 1-2 минуты не вынимая иглы вводили 1 грамм цефтриаксона, растворенный в 1,0 мл 0,5% раствора новокаина.

Пациентам второй основной группы со второго дня наблюдения, т.е. после вскрытия и дренирования гнойного очага или ВХО раны помимо лимфотропной антибактериальной терапии назначали карбокситерапию в качестве метода физиотерапевтического лечения. Саму процедуру осуществляли следующим образом. На рабочий зонд надевали стерильную одноразовую иглу (инсулинового шприца). Место укола дезинфицировали средством без содержания йода (для исключения возможных аллергических реакций). Иглу вводили подкожно под углом  $45^\circ$  на глубину 2-3 мм вне видимых сосудов на расстоянии 1,5-2,0 см от края видимой зоны гиперемии и нажимали рабочую кнопку для введения углекислого газа. Вколы производились по всему периметру раневого дефекта на расстоянии 2-3 см друг от друга. Скорость потока газа была равна 15 мл/мин, время процедуры – 5-10 минут исходя из размера раневого дефекта. Суммарная доза вводимого за один сеанс углекислого газа составляла в среднем 100-150 мл (в зависимости от размера раны и времени процедуры соответственно) при максимальной суточной дозе 200 мл. После места введения прижимали тампоном со спиртовым раствором антисептика.

Процедуры выполняли ежедневно. Минимальное количество процедур было равным 5, максимальное 10. Окончание курса определяли по клиническим

критериям (значительное уменьшение размеров раны, ее эпителизация либо полное заживление).

В ходе исследования нами были проанализированы факторы, предрасполагающие к длительному течению раневого процесса.

У 83 пациентов (74%), принимавших участие в исследовании были выявлены сопутствующие заболевания. В их структуре лидирующую позицию занимали заболевания сердечно-сосудистой системы – 49 человек (43,75%) в том числе с проявлениями в виде нарушения микроциркуляции в зоне хирургической инфекции (облитерирующий атеросклероз и хроническая венозная недостаточность). Вторую позицию занимало ожирение – 31 пациент (27,6 %), причем 7 из них (6,25%) страдали ожирением III степени. Третью строчку занимали заболевания нервной системы в виде остеохондроза различных отделов позвоночника – 28 пациентов (25%).

Из всех 83 пациентов с сопутствующими заболеваниями одно сопутствующее заболевание было выявлено у 44 человек (53%), а два и более у 39 (47%), что также влияло на результаты лечения. Все хронические заболевания находились в стадии ремиссии и были компенсированы.

При оценке факторов, предрасполагающих к длительному течению раневого процесса, учитывался и возраст пациентов. Так абсолютное большинство – 84 человека (75%) были старше 40 лет. Именно у возрастной группы лиц среднего возраста чаще всего наблюдаются такие значимые для процесса репарации сопутствующие заболевания, как атеросклероз и хроническая венозная недостаточность.

Таким образом, согласно нашим наблюдениям, наличие сопутствующих заболеваний, в ряде случаев нескольких, а также пожилой и старческий возраст способствуют длительному течению раневого процесса у пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей. Избежать затягивания процессов репарации в данном случае позволяет переход на

комбинированную карбокси-лимфотропную терапию. Переходу к данному способу лечения способствуют так же такие факторы как микробный состав раневого отделяемого и характер микроциркуляции в зоне поражения.

Микробный состав раны изучали у всех пациентов (за исключением пациентов с эритематозной формой рожистого воспаления, количество которых составило 12 человек, ввиду отсутствия субстрата для исследования) при поступлении (до выполнения ВХО либо сразу после вскрытия очага хирургической инфекции), на 3-й и на 7-й дни с помощью взятия мазка из раны. Выделенная в результате исследования флора была представлена в моноварианте и в различных комбинациях.

Видовую характеристику микроорганизмов проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе методом MALDI-TOF.

Из 100 пациентов (89,3%), которым проводилось исследование микробного состава раневого отделяемого, полимикробная флора была обнаружена в 63 случаях (63%), а у 37 пациентов (37%) – наблюдалась моноинфекция. 12 человек, которым не проводилось исследование, были пациентами с эритематозной формой рожистого воспаления, у которых не было субстрата для исследования.

В моноинфекционных очагах было представительство исключительно аэробной флоры - грамположительной (30 эпизодов) и грамотрицательной (7 эпизодов).

Анаэробные микроорганизмы, выделенные из очага хирургической инфекции, были представлены неклостридиальной флорой. Что же касается ассоциаций анаэробов, то в таких случаях чаще высевались грамотрицательные палочки – 53,1%, реже грамположительные кокковые анаэробы - пептококки и пептострептококки(46,9%).

Лидирующую позицию среди возбудителей хирургической инфекции занял золотистый стафилококк – 28,2%. В целом невысокое его процентное содержание в общей массе микроорганизмов объясняется наличием анаэробной микрофлоры (в

сумме 30,1%) и достаточно большим содержанием грамотрицательных аэробов (25,8%) в очаге воспаления.

Кроме видовой характеристики микроорганизмов мы изучали и их чувствительность к антибиотикам. Этот момент интересовал нас в первую очередь потому, что антибиотикорезистентные микроорганизмы способствуют затяжному течению заболевания и чаще приводят к необходимости стационарного лечения.

Так наиболее эффективными препаратами в отношении самого распространенного возбудителя инфекции - штаммов золотистого стафилококка оказались цефалоспорины III поколения (цефтриаксон и сульперазон) и карбапенемы (тиенам). Эти данные и обусловили нами выбор цефтриаксона в качестве антибиотика выбора при лечении заболеваний до получения результатов посевов на чувствительность к антибактериальным средствам.

Что же касается грамотрицательной аэробной микрофлоры, то самый многочисленный ее представитель *Ps. aeruginosa* проявлял высокую устойчивость к антибиотикам.

Некlostридиальная флора представила собой большую часть анаэробной микрофлоры. Причем наиболее многочисленными, и в то же время устойчивыми, оказались бактероиды.

Таким образом, вид возбудителя и характер предшествующего антибактериального лечения обусловили тот факт, что микробная флора очага хирургической инфекции характеризовалась наличием вариантной резистентности к различным классам противомикробных препаратов. Выбор нами в эмпирической антибактериальной терапии препарата цефтриаксон обусловлен высокой чувствительностью к нему наиболее распространенного возбудителя хирургической инфекции мягких тканей – золотистого стафилококка.

Еще одним фактором, способствующим к переходу на комбинированную карбокси-лимфотропную терапию, является характер микроциркуляции.

Скорость и объем репаративных процессов в лечении хирургической инфекции важны для коррекции тактики ведения пациента, так как влияют на сроки смены фаз раневого процесса и на сроки наложения вторичных швов, а, следовательно, на скорость заживления раны. Сама же репарация напрямую зависит от кровоснабжения пораженного участка.

С помощью лазерного анализатора «ЛАКК-М» нами были обследованы пациенты всех трех групп исследования по предложенному нами методу (способ прогнозирования неэффективности антибактериальной терапии после вторичной хирургической обработки инфицированных ран голени у лиц среднего возраста, патент РФ на изобретение № 2713818 от 07.02.2020 г.), который может быть применен при любом варианте хирургической инфекции.

После измерения уровня микроциркуляции всем пациентам назначали стандартный курс антибактериальной терапии в дозировке, рекомендованной в инструкции к препарату и оценивали клинический эффект от проведенной терапии. В результате этого было установлено соответствие между степенью отклонения значений показателя микроциркуляции и эффективностью лечения. При этом за 100% принимали нормальные значения показателя микроциркуляции для данной возрастной группы. Так для группы лиц среднего возраста, самой многочисленной в исследовании, нормальными считаются значения показателя микроциркуляции  $\geq 17,5$  перф.ед.

При соответствии результатов возрастным нормам в пределах 65-100% воспалительные явления и процессы эпителизации укладываются в рамки, не отличающиеся от нормального течения заболевания. Антибактериальное лечение может проводиться согласно стандартам. Осложнений не наблюдается.

При соответствии полученного показателя микроциркуляции 40-64% от возрастного норматива сроки смены фаз раневого процесса затягиваются. При проведении антибактериальной терапии в данном случае требуется удлинение

сроков лечения, и/или увеличение дозы препарата, и/или назначение комбинированной антибактериальной терапии.

По результатам данного обследования были установлены референтные показатели микрокровотока (ПМ, перф. ед.) – как критерия риска неэффективности лечения хирургической инфекции.

В результате проведенного исследования сделаны выводы, что при снижении среднего показателя перфузии (показателя микрокровотока) ниже 60% от нижней границы нормы (т.е. соответствия менее 40 % от нормального показателя для данного возраста), проведение стандартного лечения пациентов с проявлениями хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей является малоэффективным из-за затруднения доставки препаратов к очагу инфекции. Прогноз для пациента в плане заживления раны в таком случае будет считаться неблагоприятным и стандартное лечение неэффективным. Для достижения хорошего клинического эффекта требуется либо менять схему антибактериального лечения, либо, чаще всего, переходить на лимфотропное введение антибиотиков, способ позволяющий осуществлять доставку антибактериальных средств к зоне поражения в условиях сниженного микрокровотока. Для улучшения кровотока был необходим либо прием средств, улучшающих микроциркуляцию, что в условиях снижения кровотока вновь будет менее эффективным, либо назначение физиотерапевтического лечения (карбокситерапия) для улучшения кровоснабжения пораженной зоны.

В таких случаях необходим переход к комбинированной карбокси-лимфотропной терапии, как способу сочетающему улучшение микрокровотока и топическую доставку препарата к очагу заболевания.

На основании полученных результатов была разработана и внедрена в практику программа для экспресс-прогноза эффективности проводимого лечения на основе анализа микрокровотока с помощью многофункционального

диагностического прибора ЛАКК-М (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019667589 от 25.12.2019).

Таким образом, основными факторами, влияющими на результаты лечения пациентов, при прочих равных условиях являются микробный состав раневого отделяемого и характер микроциркуляции в зоне поражения. Без учета данных факторов стандартная схема лечения может приводить к затягиванию сроков выздоровления. Решением в данной ситуации является переход к новым схемам терапии хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей.

Изучая и сравнивая эффективность методов лечения больных с проявлениями хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей в контрольной и основных группах, мы проследили динамику изменений комплекса показателей. При этом главными критериями эффективности лечения были два: срок смены фаз раневого процесса, который мы определяли по таким показателям как бактериологический (посев), цитологический (мазок-отпечаток), по уровню рН раневого отделяемого и клинически; а также срок госпитализации (койко-день).

Все показатели первого критерия (срок смены фазы раневого процесса) мы оценивали на 3-и и 7-е сутки от начала лечения, т.к. именно в эти дни брались необходимые повторные (после дня поступления) анализы для исследования.

При оценке бактериологического показателя мы учитывали результаты посева отсутствием патогенной микрофлоры.

При оценке цитологического показателя мы ориентировались на количество полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов, завершенность или незавершенность фагоцитоза, что соответствовало определенным типам цитограмм.

Оценивая рН среды мы учитывали, что смена фазы раневого процесса с воспаления на регенерацию приводит к защелачиванию среды и, следовательно, повышает рН выше 8,0.

Клиническая оценка производилась также на 3-и и 7-е сутки с учетом таких клинически выраженных изменений со стороны раны, как отсутствие гиперемии и

местной гипертермии, снижение отека и болевых ощущений при пальпации, а также изменение характера раневого отделяемого.

Оценивая непосредственные результаты лечения пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей мы рассматривали их как «хороший» (смена как минимум двух из четырех показателей первого критерия к 3-м суткам от начала лечения), «удовлетворительный» (смена хотя бы одного показателя первого критерия к 3-м суткам от начала лечения) и «неудовлетворительный» (отсутствие эффективности от проводимого лечения к 3-м суткам, необходимость ВХО (либо повторных ВХО) раны, необходимость смены схемы лечения).

Основными причинами удовлетворительных результатов стали позднее выявление карманов и затеков, низкий уровень микроциркуляции в пораженном сегменте, а неудовлетворительных - некроз краев раны и отсутствие у пациента приверженности к лечению.

Купирование краевого некроза, развившегося в послеоперационном периоде, решалось путем дополнительных перевязок с использованием средств, соответствующих фазе раневого процесса. Завершались данные случаи заживлением раны вторичным натяжением и соответственно выпиской пациента в более поздние сроки (увеличением койко-дня). Низкий уровень микроциркуляции корректировали с помощью дополнительных сеансов карбокситерапии во второй основной группе и применением медикаментов по назначению сосудистого хирурга в первой основной и контрольной группах. При позднем выявлении карманов и затеков проводили ВХО раны с их вскрытием. Отсутствие у пациентов приверженности к лечению было связано в большинстве случаев с низкой социальной ответственностью пациентов и в ряде случаев с форс-мажорными обстоятельствами, не позволяющими пациенту придерживаться назначенной схемы лечения.

С целью объективной оценки эффективности сравниваемых схем лечения мы определяли клинико-статистические показатели, предусмотренные методами доказательной медицины, а именно снижение относительного и абсолютного риска (COR и CAP) и повышение относительной и абсолютной пользы (ПОП и ПАП). Для этого нами была составлена таблица сопряженности непосредственных результатов комплексного лечения. Хорошие и удовлетворительные результаты были объединены нами в группу благоприятных исходов, а неудовлетворительные были отнесены к неблагоприятным исходам лечения.

Применение предложенной нами схемы комбинированной карбокси-лимфотропной терапии в лечении хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей, по сравнению с традиционной схемой и изолированным лимфотропным введением антибактериальных препаратов, достоверно повышает эффективность лечения. Это выражается относительным увеличением числа благоприятных исходов на 3,2% относительно первой основной и на 8,9 % относительно контрольной группы. А также снижением неблагоприятных исходов на 60% и 80% соответственно тем же группам. И, кроме того, повышением абсолютной пользы и уменьшением абсолютного риска на 3% в первой основной группе и на 8% в контрольной группе.

Дальнейшие клинические разработки темы могут быть направлены на расширение области применения комбинированной карбокси-лимфотропной терапии в качестве метода лечения ряда других хирургических заболеваний, а также на применение данного метода в смежных с хирургией областях.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с проявлениями хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей и сопутствующим снижением микрокровотока в зоне поражения более чем на 60 % от возрастной нормы методом выбора в лечении должна являться комбинированная карбокси-лимфотропная терапия.
2. Пациентам с критическим уровнем снижения микрокровотока в области очага хирургической инфекции, менее 40 % от возрастной нормы, начиная с первого дня лечения необходимо назначение лимфотропной антибактериальной терапии. Со второго дня необходимо назначение карбокситерапии на околограневую область. Сроки лечения определяют клинически по уменьшению признаков воспаления и повторными результатами бактериологического исследования.
3. Разработанный нами способ прогнозирования неэффективности антибактериальной терапии у пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей нижних конечностей позволяет выбрать оптимальную схему терапии, что в свою очередь позволяет сократить сроки лечения на 2,4 дня ( $p < 0,001$ ).
4. Число благоприятных результатов лечения с применением предложенного нами способа увеличилось на 8 %, а число неблагоприятных достоверно снизилось на 80%, что свидетельствует об эффективности комбинированной карбокси-лимфотропной терапии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Лечение пациентов с проявлениями хирургической инфекции мягких тканей нижних конечностей должно проводиться в специализированном хирургическом отделении многопрофильного стационара.
2. Перед началом лечения рекомендуем производить оценку микроциркуляции зоны поражения для подбора оптимальной схемы терапии.
3. У пациентов с критическим нарушением микрокровотока в зоне поражения ниже 60% от возрастной нормы рекомендуем проводить лимфотропное введение антибиотиков начиная с первого дня лечения до стихания клинических явлений воспаления. Карбокситерапию следует проводить со второго дня лечения курсом равным лимфотропной антибактериальной терапии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АД – артериальное давление
- АС – анатоксин столбнячный
- БПВ – большая подкожная вена
- В/3 – верхняя треть
- В/в – внутривенное введение
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- В/м – внутримышечное введение
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ВХО – вторичная хирургическая обработка раны
- ДПК – двенадцатиперстная кишка
- ДС – дыхательная система
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- КГ – контрольная группа
- КОЕ – колониеобразующая единица
- ЛОР – оториноларингология
- МИК – минимальная концентрация антибиотика
- МВС – мочевыделительная система
- Н/3 – нижняя треть
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- НС – нервная система
- ОГ-1 – первая основная группа
- ОГ-2 – вторая основная группа
- ПАП – повышение абсолютной пользы
- Перф. ед. – перфузионные единицы
- ПМ – показатель микроциркуляции
- ПОП – повышение относительной пользы

ПСС – противостолбнячная сыворотка

ПХО – первичная хирургическая обработка раны

РЛТ – регионарная лимфотропная терапия

САР – снижение абсолютного риска

Ср/3 – средняя треть

СОР – снижение относительного риска

ССС – сердечно-сосудистая система

ХВН – хроническая венозная недостаточность

ЦВД – центральное венозное давление

ЧБИК – частота благоприятных исходов в контрольной группе

ЧБИО – частота благоприятных исходов в основной группе

ЧДД – число дыхательных движений

ЧНИК – частота неблагоприятных исходов в группе контроля

ЧНИО – частота неблагоприятных исходов в основной группе

ЧСС – число сердечных сокращений

ЭЛТ – эндолимфатическая терапия

СЕАР – Clinic, Etiology, Anatomy, Patophysiology – Международная классификация вен нижних конечностей

pH – водородный показатель, отражающий кислотно-щелочное состояние

MALDI-TOF – Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time off light – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (масс-спектрометрия)

СО<sub>2</sub> – углекислый газ

Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub> – перекись водорода

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абалмасов, К. Г. Современная стратегия лечения лимфедемы конечностей / К. Г. Абалмасов, Ю. Е. Выренков // Флебологическая. – 2000. – № 12. – С. 13–17.
2. Абрамович, С. Г. Физиотерапия: национальное руководство / С. Г. Абрамович, В. В. Адилов, П. В. Антипенко ; под. ред. Г. Н. Пономаренко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 892 с.
3. Александров, В. В. Основы восстановительной медицины и физиотерапии / В. В. Александров, С. А. Демьяненко, В. И. Мизин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 208 с.
4. Антибиотикограммы микроорганизмов, выделенных из очагов локальных гнойных инфекций у хирургических больных / О. В. Евдокимова, В. И. Коноплева, С. В. Терещенко [и др.] // Материалы Всероссийской научной конференции «Социальные аспекты хирургической помощи населению в современной России». – Тверь, 2008. – С. 89–90.
5. Баиров, Г. А. Гнойная хирургия / Г. А. Баиров, Л. М. Рошаль. – Санкт–Петербург : Медицина, 2016. – 78 с.
6. Безрукова, М. А. Применение биологических препаратов в лечении хронических ран у больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Безрукова Мария Анатольевна. – Самара, 2017. – 136 с.
7. Богданец, Л. И. Место и эффективность антимикробных средств в лечении трофических язв у больных с венозной недостаточностью нижних конечностей / Л. И. Богданец, С. С. Березина, Е. Б. Гельфанд // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 84–88.
8. Борисов, А. В. Новое в лимфологии / А. В. Борисов. – Москва : Медицина, 2016. – 260 с.

9. Бородин, Ю. И. Некоторые дискуссионные вопросы теоретической лимфологии / Ю. И. Бородин // Актуальные вопросы патофизиологии лимфатической системы. – Новосибирск, 1995. – С. 3–9.
10. Бородин, Ю. И. Эндоекология, лимфология и здоровье / Ю. И. Бородин // Бюллетень СО РАМН. – 1999. – № 2. – С. 5–7.
11. Бубнова, Н. А. Опыт применения препарата коллост в лечении инфицированных ран различной этиологии в условиях гнойно-септического отделения городской больницы / Н. А. Бубнова // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 265–267.
12. Варосян, А. Ф. Лимфотропное введение морфина с целью послеоперационного обезболивания / А. Ф. Варосян, В. С. Степанян // Материалы доклада 5-го Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов (Москва, 25–28 июня 1996 г.). – Москва, 1996. – Т. 2. – С. 18.
13. Войно-Ясенецкий, В. Ф. Очерки гнойной хирургии / В. Ф. Войно-Ясенецкий. – Москва : Медицина, 2019. – 368 с.
14. Выренков, О. Е. Теоретические аспекты клинической лимфологии / О. Е. Выренков // Актуальные проблемы клинической лимфологии: тезисы доклада Всесоюзной конференции. – Андижан, 1991. – С. 27.
15. Выренков, Ю. Е. Лимфовенозный анастомоз: учебное пособие / Ю. Е. Выренков, А. В. Полинов. – Москва, 2009. – 39 с.
16. Выренков, Ю. Е. Лимфологические методы в хирургии и интенсивной терапии : учебное пособие / Ю. Е. Выренков, В. И. Вторенко, З. А. Шевхужев. – Москва : РМАПО, 2007. – 30 с.
17. Выренков, Ю. Е. Применение лимфологических методов в хирургии и интенсивной терапии : учебно-методическое пособие / Ю. Е. Выренков, З. А. Шевхужев, И. А. Юсупов. – Краснодар : Медик, 2017. – 62 с.

18. Выренков, Ю. Е. Экспериментально-клинические аспекты влияния монооксида азота на лимфатическую систему при гнойно-воспалительных процессах / Ю. Е. Выренков, В. И. Москаленко, В. К. Шишло // Вестник лимфологии. – 2006. – № 1. – С. 34.
19. Галкин, Р. А. Хирургический больной / Р. А. Галкин, И. Г. Лещенко, М. Г. Шебуев. – Самара, 1998. – 255 с.
20. Гальперин, Э. А. Рожа / Э. А. Гальперин, Р. Р. Рыскинд. – Москва: Медицина, 2017. – 176 с.
21. Гнойная хирургическая инфекция: мультимедийное руководство / под ред. акад. В. Д. Федорова, проф. А. М. Светухина. – Москва, 2001. – 500 с.
22. Горюнов, С. В. Гнойная хирургия : атлас / С. В. Горюнов, Д. В. Ромашов, И. А. Бутивщенко; под ред. И. С. Абрамова. – Москва, 2004. – 456 с.
23. Гостищев, В. К. Оперативная гнойная хирургия / В. К. Гостищев. – Москва : Медицина, – 2018. – 405 с.
24. Григорьян, А. Ю. Некоторые антисептики в лечении гнойных ран / А. Ю. Григорьян, А. И. Бежин, Т. А. Панкушева // Международный академический вестник. – 2014. – № 4 – С. 6–8.
25. Григорян, А. Р. Эндолимфатическая антибиотикотерапия в хирургической практике : специальность 14.01.17 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / А. Р. Григорян. – Москва, 1984. – 20 с.
26. Давыдова, Л. А. Анатомия лимфатической системы : учебно-методическое пособие / Л. А. Давыдова, Л. Д. Чайка. – Минск :БГМУ, 2013. – 48 с.
27. Дайронас, С. К. Регионарная лимфотропная антибактериальная терапия воспалительных заболеваний слюнных желез / С. К. Дайронас, А. В. Шумский // Нижегородский медицинский журнал. – 2003. – № 2, прил. Стоматология. – С. 107–108.

28. Дайронас, С. К. Регионарная лимфотропная антибактериальная терапия заболеваний челюстно-лицевой области : методические рекомендации / С. К. Дайронас. – Нижний Новгород : ВМИ ФСБ России, 2004. – 10 с.
29. Донской, Д. В. Эффективность лечения гонартроза методикой карбокситерапии в сравнении с полным курсом приема пелоидотерапии / Д. В. Донской, Е. Л. Потешкина // Физиотерапия. – 2015. – № 2. – С. 12–13.
30. Еворская, А. А. Нарушение регионарного крово- и лимфотока у больных с лимфедемой нижних конечностей и их коррекция :специальность 14.01.17 «Хирургия» :автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / А. А. Еворская. – Новосибирск, 2002. – 18 с.
31. Ефименко, Н. А. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика / Н. А. Ефименко, И. А. Гучев, С. В. Сидоренко. – Смоленск, 2016. – 295 с.
32. Ефименко, Н. А. Руководство по клинической лимфологии / Н. А. Ефименко, Н. Е. Чернеховская, Ю. Е. Выренков. – Москва : РМАПО, 2017. – 160 с.
33. Жданов, Г. Г. Интенсивная эндолимфатическая и лимфотропная терапия у детей / Г. Г. Жданов, И. В. Горемыкин, Т. Х. Савинов // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – № 3. – С. 50–54.
34. Жданов, Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы / Д. А. Жданов. – Санкт–Петербург :Медгиз, 2017. – 336 с.
35. Жданов, Д. А. Функциональная анатомия лимфатической системы / Д. А. Жданов. – Москва, 2018. – 286 с.
36. Зеленкова, Г. Карбокситерапия: методическое пособие / Г. Зеленкова. – Свидник : МЕДЭКСИМ, 2015. – 112 с.
37. Зербино, Д. Д. О периваскулярных лимфатических сосудах / Д. Д. Зербино // Архив анатомии. – 1957. – № 5. – С. 35–39.
38. Зербино, Д. Д. Общая патология лимфатической системы / Д. Д. Зербино. – Киев : Здоровье, 1974. – 160 с.

39. Иларионов, В. Е. Современные методы физиотерапии : руководство для врачей общей практики (семейных врачей) / В. Е. Иларионов, В. Б. Симоненко. – Москва : Медицина, 2017. – 176 с.
40. Иштутов, И. В. Применение озона в комплексном лечении больных с хроническим остеомиелитом : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Иштутов Игорь Валерьевич. – Самара, 2011. – 186 с.
41. Ищук, Ф. В. Лечение гнойно-воспалительных заболеваний нижних конечностей / Ф. В. Ищук // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. – № 2. – С. 20–24.
42. Камаев, М. Ф. Инфицированная рана и ее лечение / М. Ф. Камаев. – Москва, 1970. – С. 23–48.
43. Каплан, А. В. Гнойная травматология костей и суставов / А. В. Каплан, Н. Е. Махсон, В. М. Мельников. – Москва : Медицина, 2016. – 384 с.
44. Керимова, Г. М. кызы Лимфотропная терапия в комплексном лечении воспалительных и трофических процессов при заболевании вен нижних конечностей : специальность 14.00.27 «Хирургия» : диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Г. М. кызы Керимова. – Москва, 2009. – 136 с.
45. Клиническая хирургия : национальное руководство. В 3 томах. Том 1 / под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 864 с.
46. Кольман, Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К. Г. Рем. – Москва : Мир, 2018. – 469 с.
47. Комбинированная карбокси-лимфотропная терапия хирургических инфекций нижних конечностей / С. А. Столяров, М. И. Попова, В. А. Бадеян [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2019. – № 2(38). – С. 41–48.
48. Коротяев, А. И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология / А. И. Коротяев, С. А. Бабичев. – Санкт–Петербург : СпецЛит, 2018. – 767 с.

49. Котельников, Г. П. Доказательная медицина : руководство для врачей / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель. – Самара, 2019. – 124 с.
50. Кошев, В. И. Перителий инициальных лимфатических сосудов / В. И. Кошев, Е. С. Петров, И. И. Марков // Морфологические ведомости. – 2009. – № 3–4. – С.46–52.
51. Кошев, В. И. Эндолимфососудистая контрактильная трабекулярная система / В. И. Кошев, Е. С. Петров, И. И. Марков. – Самара : ОФОРТ, 2010. – 191 с.
52. Кузин, М. И. Раны и раневая инфекция / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко. – Москва : Медицина, 2019. – 260с.
53. Кулешов, Е. В. Хирургические заболевания и сахарный диабет / Е. В. Кулешов. – Киев : Здоровье, 2017. – 179 с.
54. Куприянов, В. В. Пути микроциркуляции / В. В. Куприянов. – Кишинев :Штиинца, 1969. – 321с.
55. Левин, Ю. М. Основы общеклинической лимфологии и эндозкологии / Ю. М. Левин. – Москва, 2003. – 464 с.
56. Лещенко, И. Г. Гнойная хирургическая инфекция / И. Г. Лещенко, Р. А. Галкин. – Самара : Перспектива, 2003. – 325 с.
57. Лимфотропное введение лекарственных препаратов. Средства и методы практической лимфологии : инструктивное письмо МЗ СССР. – Москва, 1987. – 11 с.
58. Липатов, К. В. Пиогенный стрептококк как возбудитель инфекций мягких тканей / К. В. Липатов, А. В. Травникова // Материалы Всероссийской научной конференции «Социальные аспекты хирургической помощи населению в современной России». – Тверь, 2008. – С. 95–96.
59. Магомедов, М. М. Эндолимфатическая терапия в лечении пациентов с венозными трофическими язвами / М. М. Магомедов, А. А. Магомедов // Флебология. – 2013. – № 1. – С. 42–46.

60. Маркова, В. И. Закрыта или открыта лимфатическая система? / В. И. Маркова, И. И. Марков, Е. В. Любаева // Морфологические ведомости. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 67–69.
61. Маркова, В. И. Роль пульсирующего кровотока в процессе лимфообразования и лимфодинамики / В. И. Маркова, И. С. Буторина, И. И. Марков // Морфологические ведомости. – 2011. – № 4. – С. 30–36.
62. Марченко, А. А. Острые эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов отделения гнойной хирургии: специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Марченко Антон Александрович. – Самара, 2017. – 157 с.
63. Международная анатомическая терминология / под ред. Л. И. Колесников. – Москва : Медицина, 2017. – 409с.
64. Местное лечение пациентов с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей с применением современных антисептических средств / Г. В. Родоман, В. Б. Страдомский, М. А. Карев [и др.] // Материалы Всероссийской научной конференции «Социальные аспекты хирургической помощи населению в современной России». – Тверь, 2008. – С. 99–100.
65. Микролимфология / В. В. Куприянов, Ю. И. Бородин, Я. Л. Караганов [и др.]. – Москва : Медицина, 1983. – 288 с.
66. Молекулярно-клеточные механизмы лазерной и антиоксидантной коррекции заживления ран / М. П. Толстых, П. И. Толстых, В. Г. Ширииский [и др.] // Лазерная медицина. – 2006. – № 2. – С. 40–46.
67. Национальное руководство по физиотерапии / С. Г. Абрамович, В. В. Адилов, П. В. Антипенко [и др.] ; под ред. Г. Н. Пономаренко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 854 с.
68. Нузов, Б. К. Стимуляция репаративной регенерации тканей / Б. К. Нузов. – Москва : Медицина, 2016. – 165 с.

69. Нузов, Б. Г. Оптимизация репаративной регенерации тканей / Б. Г. Нузов, А. А. Стадников, О. Б. Нузова. – Москва : Медицина, 2012. – 199 с.
70. Нузова, О. Б. Клинические и морфофункциональные особенности репаративной регенерации трофических язв нижних конечностей при их комплексном лечении с местным использованием милиацила и физических методов : специальность 14.01.17 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук/ Нузова Ольга Борисовна. – Оренбург, 2010. – 44с.
71. Общая анатомия лимфатической системы / Ю. И. Бородин, Р. Н. Сапин, Л. Е. Этинген [и др.]. – Новосибирск : Наука, 2017. – 243 с.
72. Опыт применения препарата банеоцин в лечении инфицированных ран, ожогов и трофических язв / О. А. Буслаев, И. А. Ильин, М. А. Астапенко [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – №4(50). – С. 44–49.
73. Павлов, В. В. Осложнения лимфотропной терапии у больных с гнойными ранами / В. В. Павлов // Хирургия. – 1999. – № 2. – С. 37–38.
74. Патент № 2713818 Российская Федерация, МПК А61В 8/002 713 818С1 Способ прогнозирования неэффективности антибактериальной терапии после вторичной хирургической обработки инфицированных ран голени у лиц среднего возраста : № 2713818 : заявл. 26.03.2019 :опубл. 07.02.2020 / Попова М. И., Зарубина Е. Г., Столяров С. А., Бадеян В. А. ; заявитель и патентообладатель «Медицинский университет «Реавиз». – Бюл. № 4. – 9 с.
75. Патент № 29360 Республика Казахстан, МПК А61В 17/00 А61В 17/02 Способ лечения гнойных ран : № 29360 : опубл. 25.12.2014 / Хужахмедова Р. Н., Топкаева Р. К., Осипов Д. П., Изимбергенов М. Н. ; заявитель и патентообладатель Акционерное общество «Медицинский Университет АСТАНА».
76. Петров, С. В. Изменение лимфатического русла нижних конечностей и возможности лимфотропной терапии при трофических язвах венозной этиологии / С. В. Петров // Вестник хирургии. – 2002. – № 1. – С. 19–23.

77. Попкиров, С. Гнойно-септическая хирургия : [пер. с болг.] / С. Попкиров. – София, 1974. – 484 с.
78. Привольнев, В. В. Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран / В. В. Привольнев // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б. М. Костюченка. – 2015. – Т. 2, № 1. – С.13–18.
79. Рамелет, А. А. Микроциркуляция и трофические изменения, обусловленные хронической венозной недостаточностью нижних конечностей / А. А. Рамелет // Медикография. – 2000. – № 22. – С. 23–26.
80. Регионарная лимфотропная терапия при вторично инфицированной эпидермофитии стоп / М. М. Хайдаров, У. О. Валихонов, А. С. Пакирдинов [и др.] // Вестник лимфологии. – 2013. – № 3. – С. 10.
81. Синельников, Р. Д. Атлас анатомии человека. В 4 томах. Том 2 / Р. Д. Синельников. – Москва :Медицина, 2019. – 263 с.
82. Современные технологии кожной пластики раневых поверхностей / Е. А. Столяров, Д.Г. Алексеев, С. В. Радаев [и др.] // Материалы IV Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием. – Ярославль, 2007. – С. 189–191.
83. Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии : материалы научно-практической конференции. Москва, 23-24 окт. 2001. – Москва, 2001. – 231 с.
84. Старков, С. В. Внутривенное лазерное облучение крови и лимфотропная терапия в комплексном лечении больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы : специальность 14.00.27 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Старков Сергей Викторович. – Волгоград, 2005. – 23 с.

85. Столяров, С. А. Коррекция нарушений лимфооттока у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей / С. А. Столяров // Практическая флебология : сборник научных трудов. – Самара : СМИ, 1991. – С. 114–124.
86. Столяров, С. А. Хроническая лимфо-венозная недостаточность нижних конечностей и ее коррекция :специальность 14.01.17 «Хирургия» : автореферат диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / С. А. Столяров. – Куйбышев, 1987. – 16 с.
87. Сушко, А. А. Некоторые особенности анатомии лимфатической системы / А. А. Сушко, А. В. Чернышенко. – Киев : Здоровье, 2017. – 288 с.
88. Сушко, А. А. О клапанах лимфатических сосудов / А. А. Сушко // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1959. – № 7. – С. 65–74.
89. Техника и методики физиотерапевтических процедур : справочник / под ред. акад. РАМН проф. В. М. Боголюбова. – 5-е изд. испр. – Москва : БИНОМ, 2017. – 464 с. : ил.
90. Ушаков, А. А. Практическая физиотерапия : руководство для врачей / А. А. Ушаков. – 3-е изд. испр. и доп. – Москва : МИА, 2013. – 688 с.
91. Федоров, В. Д. Избранный курс лекций по гнойной хирургии / В. Д. Федоров, А. М. Светухин. – Москва :Миклош, 2017. – 366 с.
92. Фениш, Х. Карманный атлас анатомии человека / Х. Фениш, при участии В. Даубера;пер. с англ. С. Л. Кабак, В. В. Руденок ; пер. под ред. С. Д. Денисова. – Минск :Высшая школа, 2017. – 464 с.
93. Физиология человека / под ред. член-корр. РАМН Г. И. Косицкого. – Москва : Медицина, 2017. – 450 с.
94. Фиксирующие структуры клапанов инициальных лимфатических микрососудов / И. И. Марков, В. И. Маркова, В. А. Ваньков [и др.] // Морфологические ведомости. – 2017. – Т. 25, № 2. – С. 66.

95. Хирургическая инфекция : руководство для врачей общей практики / Е.А. Столяров, Б. Д. Грачев, А. В. Колсанов [и др.] ; ред. Г. П. Котельников. – Самара, 2004. – 231 с. : ил.
96. Хирургическая лимфология / Л. В. Поташов, Н. А. Бубнова, Р. С. Орлов [и др.]. – Санкт–Петербург : ЛЭТИ, 2002. – 273 с.
97. Хронические заболевания вен нижних конечностей : учебное пособие / М. Ю. Аверьянов, С. Г. Измайлов, Г. А. Измайлов [и др.]. – Нижний Новгород : ФГУИПП «Нижполиграф», 2016. – 54 с.
98. Хумберт, Ф. Оценка скорости заживления ран / Ф. Хумберт // Флеболимфология. – 2005. – № 25. – С. 8–15.
99. Шутов, Ю. М. Возможности лимфотропной терапии и аутоплазмы при трофических язвах венозной этиологии / Ю. М. Шутов, О. А. Шумков, Н. И. Севрюкова // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 2. – С. 69.
100. Шутов, Ю. М. Комплексное местное лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы в условиях поликлиники / Ю. М. Шутов, М. З. Шутова, А. С. Котрехова // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 3. – С. 52.
101. Эндолимфатическая антибиотикотерапия / Р. Т. Панченков, Ю. Е. Выренков, И. В. Ярема [и др.]. – Москва : Медицина, 1984. – 240 с.
102. Эндолимфатическая антибиотикотерапия при рецидивирующих формах рожистого воспаления / А. Г. Хасанов, Д. Г. Шайбаков, Т. А. Хасанов [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 4(62). – С. 63–65.
103. Этинген, Л. Е. Всесоюзный симпозиум «Нарушение периферического лимфообращения и методы его коррекции» / Л. Е. Этинген // Архив анатомии. – 1981. – № 8. – С. 104–106.
104. Arbekacin sulfate concentrations in peripheral lymph and in serum after intravenous injection: report of four cases / M. Hayashi, K. Ooi, S. Yamada [et al.] // Antibiot. – 2017. – N 65(3). – P. 207–215.

105. Bartoletti, C. A. La carbossiterapia: unametodic in evoluzione / C. A. Bartoletti, L. Parassoni, V. Varlaro // Rivista La Medicina Estetica. – 2018. – N 2. – P. 98–99.
106. Belcaro, G. Flussimetrialaser-doppler e microcircolazione / G. Belcaro // Minerva Medica : Torino, 2017. – P. 45–46.
107. Berthier, J. Arteriopathiediabetique et thermalisme / J. Berthier // Reunion de l'Association Nationale de Formation Continue en Medicine Thermale, 17 decembre. – Paris, 2017. – P. 256.
108. Campos, V. Carboxytherapy for gynoid lipodystrophy treatment / V. Campos, T. Cordeiro, L. Bloch // J. Am. Acad. Dermatol. – 2018. – N 56. – P. 196.
109. Carbon dioxide therapy in the treatment of localized adiposities: clinical study and histopathological correlations / C. Brandi, C. D'Aniello, L. Grimaldi [et al.] // Aesthetic & Plastic Surgery. – 2018. – N 25. – P. 170–174.
110. Carbon dioxide therapy in the treatment of localized adiposities: clinical study and histopathological correlations / C. Brandi, C. D'aniello, L. Grimaldi [et al.] // Aesthetic plastic surgery. – 2017. – N 3. – P. 126–127.
111. Carbon dioxide therapy in the treatment of localized adiposities: clinical study and histopathological correlations / B. Cesare, C. D'Aniello, L. Grimaldi [et al.] // Springer-Verlag New York Inc. – 2018. – N 25. – P. 48–51.
112. Carbon dioxide therapy: effects on skin irregularity and its use as a complement to liposuction / C. Brandi, C. D'Aniello, L. Grimaldi [et al.] // Aesthetic & Plastic Surgery. – 2017. – N 28. – P. 222–225.
113. Carbocsiterapiae vasomotion: comparazione tra immagini videocapillaroscopi che referti Doppler laser flow do posomminiatazione di anidride carbonica / F. Albergati, L. Parassoni, P. Lattarulo [et al.] // Rivista La Medicina Estetica. – 2017. – N 4. – P. 102–103.
114. Castenhols, A. Structural and functional properties in interstitial lymphatics in the tongue: scanning electron microscopic findings / A. Castenhols // Lymphology. – 2017. – N 3. – P. 112–125.

115. Castex, M. El anhídrico carbonico y el carbogeno en el tratamiento de las arteriopatías periféricas / M. Castex, de. Alfredo v. Di // Boletines de la academia nacional de medicina de Buenos Aires. – 2018. – N 40. – P. 256–258.
116. Castex, M. Mal perforante plantar con calcificación arterial – Resultados del tratamiento con carbogeno / M. Castex, de. Alfredo v. Di, G. a. Lista // Revista de la Asociación Médica Argentina. – 2019. – N 30. – P. 1934–1936.
117. Curri, S. B. Local lipodystrophy and districtual microcirculation: proposed etiology and therapeutic management / S. B. Curri, E. Bombardelli // Cosmet Toilet. – 2018. – Vol. 5(51). – P. 109.
118. Colin, C. Sur l'action vasodilatatrice du dioxyde de carbone injecté sous forme gazeuse dans le tégument de l'homme / C. Colin, D. Lagneaux, J. Lecomte // Presse Thermale Climatique. – 2018. – N 4. – P. 255–258.
119. Diji, A. The local effect of carbon dioxide on human blood vessels / A. Diji, A. D. Greenfield // Am. Heart. – 2017. – N 60. – P. 907–914.
120. Duchêne-Marullaz, P. Influence d'injections sous-cutanées de gaz thermal de Royat sur la teneur en anhydride carbonique du sang veineux efférent / P. Duchêne-Marullaz, J. Talvard // Therapie. – 2017. – N 21. – P. 143–146.
121. Do autologous growth factors enhance transforaminal lumbar interbody fusion? / A. Hee, M. E. Majd, R. T. Holt [et al.] // Eur. Spine J. – 2003. – Vol. 12(12). – P. 400–407.
122. Ferrand, C. Etude sur l'injection sous cutanée de gaz thermaux de Royat / C. Ferrand, J. B. Imp // Moderne. – 2019. – N 31. – P. 1230–1231.
123. Ferrand, C. Intérêt de la technique des perfusions de gaz dans le traitement thermal des artériopathies / C. Ferrand, A. Gaillard // Thermal Royat. – 2018. – N 26. – P. 908–909.
124. Ferreira, J. C. Increase in collagen turnover induced by intradermal injection of carbon dioxide in rats / J. C. Ferreira, A. Haddad, S. A. Tavares // Journal of Drugs in Dermatology. – 2018. – N 6. – P. 123–125.

125. Ferreira, J. C. T. Increase in collagen turnover induced by intradermal injection of carbon dioxide in rats / J. C. T. Ferreira, A. Haddad, S. A. N. Tavares // *J. Drugs Dermatol.* – 2018. – N 7. – P. 25–30.
126. Fletcher, A. A systemic review of compression treatment for venous leg ulcers / A. Fletcher, N. Cullum, T. A. Sheldon // *BMJ.* – 1997. – N 315. – P. 499–502.
127. Gashev, A. A. Physiologic aspects of lymphatic contractile function: Current Perspectives / A. A. Gashev // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – N 979. – P. 178–187.
128. Gray's anatomy for students / Richard L. Drake [et al.]. – 2nd ed. – Philadelphia, 2018. – 1103 p.
129. Handbook of venous disorders. Guidelines of the American Venous Forum. – the 2nd ed. – 2001. – 557 p.
130. Hartmann, B. R. Effect of carbon dioxide-enriched water and fresh water on the cutaneous microcirculation and oxygen tension in the skin of the foot / B. R. Hartmann, E. Bassenge, M. Pittler // *Angiology.* – 2016. – N 48. – P. 337.
131. Hartmann, B. R. Effects of serial percutaneous application of carbon dioxide in intermittent claudication: Results of a controlled trial / B. R. Hartmann, E. Bassenge, M. Hartmann // *Angiology.* – 2007. – N 48. – P. 957.
132. Human anatomy: atlases / F. H. Martini [et al.]. – 4th ed. – 2019. – 868 p.
133. Irie, H. Carbon dioxide-rich water bathing enhances collateral blood flow in ischemic hind limb via mobilization of endothelial progenitor cells and activation of NO-cGMP system / H. Irie, T. Tatsumi, M. Takamiya [et al.] // *Circulation.* – 2017. – N 12(111). – P. 1523–1529.
134. Ito, T. Topical application of CO<sub>2</sub> increase skin blood flow / T. Ito, J. L. Moore, M. C. Koss // *J. Invest. Dermatol.* – 2018. – N 93. – P. 259–262.
135. Koutna, N. Carboxytherapy: a new noninvasive method in aesthetic medicine / N. Koutna // *CasLekCesk.* – 2017. – N 145. – P. 841–843.
136. Lee, G. S. Carbon dioxide therapy in the treatment of cellulite: an audit of clinical practice / G. S. Lee // *Aesthetic & Plastic Surgery.* – 2017. – N 34. – P. 239–243.

137. Loeschke, H. Experimentelle Untersuchungen über Saftstrom und Resorption // H. Loeschke // *Virch. Arch.* – 2014. – N 292. – P. 281–309.
138. Mishra, A. Treatment of chronic low back tendinosis with buffered platelet-rich plasma / A. Mishra, T. Pavelko // *Am. J. Sports. Med.* – 2018. – Vol. 34. – P. 1774–1778.
139. Moore, K. L. Clinically oriented anatomy / K. L. Moore, A. F. Dalley. – 4th ed. – Baltimore, Philadelphia, 2019. – 1167 p.
140. Moore, K. L. Essential Clinical Anatomy / K. L. Moore, A. M. R. Agur. – 3rd ed. – Philadelphia ; Baltimore ; New York ; London : Lippincott Williams & Wilkins, 2017. – 692 p.
141. Ochiai, R. Subcutaneous carbon dioxide insufflation does not cause hypercarbia during endoscopic thyroidectomy / R. Ochiai, J. Takeda, J. Noguchi [et al.] // *Anesthesiology & Analgetic.* – 2017. – N 90. – P. 760–762.
142. Pertsov, V. I. Modern approaches to treatment of a donor's wounds in the injured persons with the burns / V. I. Pertsov, O. L. Odnosteblytsya, O. V. Ponomarenko // *Anesthesiology & Analgetic.* – 2018. – N 3. – P. 49–50.
143. Relationship between dosage and the microcirculatory answer in patients with Cellulite Syndrome, after the injection of CO<sub>2</sub> / C. Albergati, A. Lattarulo, C. A. Curri [et al.] // XVII Congreso Nacional de Medicina Estética. – Roma, 2018. – P. 250–252.
144. Role of carbositerapy in plastic surgery – Strategies for prevention: The role of medical sciences and nutrition / G. Brandi, A. Lgrimaldi, C. Bbossi [et al.] // The Ageing Society – Salsomaggiore Terme, October 27–29. – Italy : European Congress, 2018. – P. 256–258.
145. Sanche, M. Application of autologous growth factors on skeletal muscle healing / M. Sanche, E. Anitua, I. Andia // World Congress on Regenerative Medicine, May 18–20. – Leipzig, Germany, 2005. – P. 258.

146. Scheffler, A. Clinical information content of transcutaneous oxymetry (tcPO<sub>2</sub>) in peripheral arterial occlusive disease (A review of the methodological and clinical literature with a special reference to critical limb ischaemia) / A. Scheffler, H. Rieger // *Aesthetic & Plastic Surgery*. – 2012. – N 25. – P. 170–174.
147. Stemmer, R. Perspectives de la compression / R. Stemmer // *Phlebologie*. – 1989. – N 2. – P. 856–858.
148. Subcutaneous carboxytherapy injection for aesthetic improvement of scars / R. Nach, H. Zandifar, R. Gupta [et al.] // *Ear. Nose Throat*. – 2017. – Vol. 89(2). – P. 64–68.
149. The role of carbon dioxide in Symmetric Multiple Lipomatosis therapeutic strategy / C. D'Aniello, C. Brandi, P. A. Bacci [et al.] // *Unita operativa di Chirurgia Plastica, Università degli Studi di Siena RIV. ITAL. CHIR. PLASTICA*. – 2018. – N 31. – P. 265–269.
150. The role of carbon dioxide therapy as a complement of liposuction / C. M. D. Brandi, L. Grimaldi, B. Bosi [et al.] // *Unit of Plastic Surgery – University Study of Siena The xvi. Mondial congress of isaps abstract book*. – Istanbul, 2018. – P. 369–370.
151. Varlaro, V. Carboxytherapy: effects on microcirculation and its use in the treatment of severe lymphedema. A review / V. Varlaro, G. Manzo, F. Mugnaini // *Acta Phlebologica*. – 2017. – N 8(2). – P. 79–91.
152. Vasomotor effects of transcutaneous CO<sub>2</sub> stage II peripheral occlusive arterial disease / E. Savin, O. Bailliart, P. Bonnin [et al.] // *Angiology*. – 2017. – N 46. – P. 785–786.
153. Wollina, U. Transdermal CO<sub>2</sub> application in chronic wounds / U. Wollina, B. Heinig, C. Uhlemann // *Low. Extrem. Wounds*. – 2017. – N 3. – P. 103–106.